

ら-1200の塩基配列を決定するため、-1000から-1200までの部位をPCR法にて増幅し、直接シーケンス法にて塩基配列を決定した。

4) VNTR (variable numbers of repeat)の同定
NOS2遺伝子の-2.5 kb近傍に存在する-CCTTT-の繰り返し配列の回数に多型が存在する。蛍光ラベルしたプライマーを用いgenomic DNAを鋳型としてPCRを行い、PCR産物をABI 7900を用いて泳動し、GeneScanにて繰り返し回数を解析した。

C. 研究結果

1) -1026 single nucleotide polymorphism (SNP)の検討

表2に示すように、-1026のSNPには、PH合併例で、健常人と比較し、allele Gの頻度が高い傾向はみられたが、有意な差は得られなかった。

2) -2.5 kb近傍の-CCTTT-の繰り返し配列の遺伝子多型(VNTR)の検討

表3に示すように、PH合併群と健常人において、VNTRに有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。この差は、非合併群と健常人では、認められなかった。また、PH合併例と非合併例においても、VNTRの有意な差が認められた ($p < 0.0001$)。

D. 考察

我々は、NOS2遺伝子多型が、転写活性に影響を与えることを昨年の本研究班の研究報告書において報告した。今回の検討により、MCTDに合併する肺高血圧症(PH)患者では、特異な多型を有することが再確認され、その遺伝子変異を有することは、NOS-2の産生低下につながることを示唆していた。NOS2の遺伝子多型とPHの合併との関連を明かにしたのは世界で初めてである。NOS2遺伝子変異の検討により、MCTD患者が、将来肺高血圧症を併発する可能性を予測できる可能性があると考えられる。

我々は、これまで、MCTDとSScに合併したPH症例では、NOの血清中での上昇がみられないことを報告してきた³⁾。MCTDやSScの症例では、病初期には、血清NO代謝産物が上昇することが

認められている⁵⁾。この反応は、炎症性のサイトカインによるNOS-2の誘導も考えられるが、多くの部分は、エンドセリン1の過剰産生に対する生体の負のフィードバックと我々は考えてきた。つまり、血管収縮にかかわるエンドセリン1の作用に拮抗するためにNO合成が促進されていると考えている。しかし、PH合併例では、PH発症早期から、NO産生の亢進が認められない。このことより、我々は、PH合併例では、血管拡張因子の誘導に異常があり、それが、病態に重要であると推定してきた。今回の遺伝子多型の検討の結果、PH合併症例は、NOS-2の転写活性が低下する遺伝子型を有していた。この事実は、我々の仮説を裏付けると考える。

現在、PHに対する経口内服薬での新たな治療法が開発され、有効性を示す臨床報告が多くみられている。一つは、エンドセリンの作用を抑制するエンドセリン受容体拮抗薬で、肺高血圧症や末梢の循環不全ばかりでなく、間質性の肺病変にも有効とする報告がある。エンドセリンがMCTDや全身性強皮症の病態に重要な働きをしていることが、このことから明らかとなった。二つ目の薬剤は、ホスホジエステラーゼ5阻害剤(PDE5I)である。血管平滑筋細胞内のcGMPの分解を抑制することにより、NO活性を高め、血管拡張を引き起すとされている。半減期が短い薬剤であるが、1日3回の投薬でPHに対し有効性が報告されている⁶⁾。やはりPDE5Iも、末梢循環不全に有効性があり、レイノー現象の改善が報告されている。NOS2遺伝子変異があり、PHの発症頻度が高いと推定された症例にNO活性を高める効果のあるPDE5Iを投与することは、発症の抑制に有効である可能性がある。

今後の検討として、発症2年以内のPHを合併していないMCTD患者を抽出し、最低3年間の追跡調査を行い、NOS2遺伝子多型とPH発症の相関を前向きに調べる。この前向き検討で、NOS2遺伝子多型とPH発症の相関が確認できれば、予防的治療としてのPDE5Iの投与を検討することは重要と考える。

E. 結論

MCTDのPH発症には、NOS2遺伝子多型が関与しており、発症予測因子となりうることが示唆された。

F. 文献

- 1) 原まさ子、高木香恵、川口鎮司。MCTDの血管病変におけるET-1, NOの関与。厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班 混合性結合組織病分科会 平成10年度 研究報告書 36-37, 1999
- 2) Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology*. 42:191-193, 2003
- 3) 原まさ子、川口鎮司。混合性結合組織病に併発する肺高血圧症発症機序の検討。血管作動因子発現の解析。厚生科学研究費補助金特定疾患対策研究事業 混合性結合組織病に関する研究班平成13年度 研究報告書 56-59, 2002

- 4) 原まさ子、川口鎮司、岡田純、近藤啓文、大久保光夫。肺高血圧症合併混合性結合組織病におけるNOS2遺伝子多型の関与。厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病に関する研究 平成16年度 研究報告書 59-63, 2005
- 5) Takagi T, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 134:538-544, 2003
- 6) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Eng J Med* 353:2148-2157, 2005

表1 対象症例

	MCTD patients		Healthy controls
	With PH	Without PH	
Number at entry, no (male:female)	10 (0:10)	15 (2:13)	95 (8:87)
Age, y, mean (range)	45.6 (20-54)	43.7 (28-55)	40.9 (22-78)
Disease duration, mo mean (range)	38.0 (6-72)	43.0 (5-96)	
Pulmonary fibrosis, no (%)	4 (40)	7 (47)	

PH: 肺高血圧症, MCTD: 混合性結合組織病

表2 -1026 NOS2遺伝子の1塩基多型(SNP)の発現頻度

	G	T	P*
MCTD (N = 25)	44	6	0.6
with PH	20	0	0.08
without PH	24	6	0.6
健常人 (N = 95)	161	29	

PH: 肺高血圧症, MCTD: 混合性結合組織病

*P: Fisher's exact test による健常人との比較

表3 VNTR(CCTTT)_nのNOS2遺伝子多型

Allele	MCTD patients		Healthy control
	With PH	Without PH	
6	1	0	0
7	1	0	0
8	4	0	4
9	3	1	8
10	5	5	19
11	4	5	25
12	2	10	42
13	0	2	32
14	0	4	29
15	0	1	13
16	0	2	13
17	0	0	4
18	0	0	1

PH: 肺高血圧症, MCTD: 混合性結合組織病

VNTR: variable numbers of tandem repeat, NOS2: nitric oxide synthase-2

膠原病血管病変における血清Angiopoietin-1に関する研究

分担研究者 岡田 純 北里大学 健康管理センター 助教授
研究協力者 鈴木園子（助手）、坂井美保（助手）、石川 章（講師）、
近藤啓文（教授）北里大学 医学部膠原病感染内科

研究要旨

目的：Angiopoietin-1(Ang-1)はTie2受容体を介して血管平滑筋の増殖を誘導する因子である。Ang-1がRAにおける血管の増殖や肺高血圧症(PAH)での病態形成に関与することが推測されている。PAHをはじめとするMCTDおよびその他の膠原病血管病変における血清Ang-1の意義を検討したので報告する。

方法：対象はRA(48例), PM-DM(13), SLE(46), APS(33), SSc(27), MCTD(46), 血管炎症候群 (16), 健常人(50)の血清を用いた。またPAH例32例も用いた。結果：RA 147 ± 308 pg/ml (上昇55.1%), SLE 54.7 ± 145 (28.8%), APS 83 ± 226 (54.5%), PM-DM 26.1 ± 46.3 (30.7%), SSc 97.6 ± 360 (25.9%), MCTD 7 ± 24.2 (13.8%), 血管炎症候群 136 ± 254 (62.5%)であった。MCTDのPAH例ではAng-1の有意の低下がみられた。結語：血管病変有する多くの膠原病で血清Ang-1の上昇がみられ、血管病変の評価に有用な指標となる可能性が推測された。また、PAHでもAng-1の関与が推測された。

A. 研究目的

Angiopoietin-1(Ang-1)はTie2受容体を介して血管平滑筋の増殖を誘導する因子であり、強力な血管増殖因子と考えられている[1, 2]。Ang-1は70-kDの蛋白で、肺の血管形成に欠かせない因子であり、平滑筋細胞や周皮細胞前駆細胞から産生される[3]。Duら[4]は、Ang-1が肺高血圧症(PAH)での病態形成に関与することを報告し注目された。しかし、低酸素をモデルとするPAHでも、PAHへのAng-1の関与を示唆する報告があるが[5, 6]、一方、PAHの発症よりは、Ang-1はより血管内皮細胞に防御的に働くことを示唆する報告[7]もあり、Ang-1のPAH発症における詳細な機序は、まだ、明確ではない。

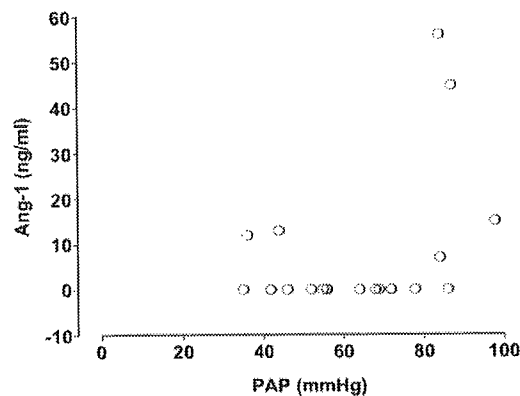
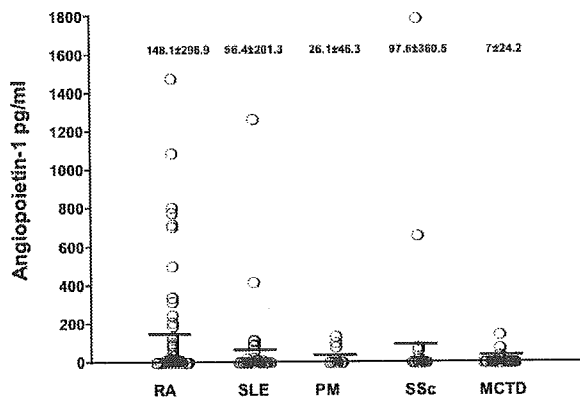
MCTDでは、PAHが生命予後に影響する最も重要な内臓病変であるが、その発症機序は不明であり、治療法も確立していない。そこで、本研究では、PAHをはじめとする膠原病血管病変における血清Ang-1の意義を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象はRA(48例), PM-DM(13), SLE(46), APS(33), SSc(27), MCTD(46), 血管炎症候群 (16), 抗U1RNP抗体陽性例 ()、膠原病合併PH例(32)、健常人 (50)の血清を用いた。血清Ang-1値は抗ヒトAng-1ポリクロナール抗体 (R&D社製) を1次抗体とし、ELISAに吸着させ、1:20倍に希釈した血清を加え、2次抗体として、抗ヒトAng-1モノクロナール抗体を入れ、ALPラベル抗マウスIgGモノクロナール抗体を加え発色後、吸光度系で測定した。健常人の成績より10pg/ml以上を上昇と判定した。

C. 研究結果

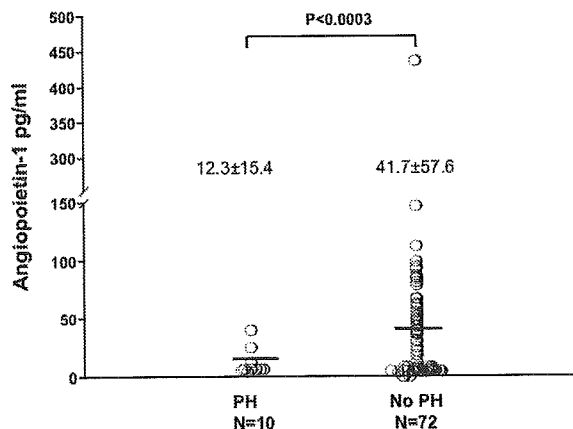
各種疾患での成績を示す(図1)。RA 147 ± 308 pg/ml (上昇55.1%), SLE 54.7 ± 145 (28.8)、APS 83 ± 226 (54.5), PM-DM 26.1 ± 46.3 (30.7), SSc 97.6 ± 360 (25.9), MCTD 7 ± 24.2 (13.8), 血管炎症候群 136 ± 254 (62.5)であった。RAでは、早期RAでも上昇がみられ、SLEではAPS合併例など血管病変を有する症例で上昇が見られた。血管



炎症例では62.5%と最も陽性率が高かった。一方、MCTDは、膠原病の中では、最も上昇が少なく、その平均も7±24.2と低値であった。PAH例では、一部の症例ではAng-1の増加がみられたが、他の疾患に比べその上昇率は軽度であった。そこで、抗U1RNP抗体陽性例の自験例について、Ang-1を測定し、その臨床症状および検査成績との関連を検討した(表1)。多くの臨床症状および検査成績では、Ang-1の上昇群と正常群では差は見られなかったが、PHではAng-1正常群に多く見られた(図2)。そこで、PAHとの関係を明らかにするために、PAH群と非PAH群でAng-1の値を比較すると非PAH群が有意に高値となった(図3)。すなわち、予想とは逆に、MCTDのPAH群では、Ang-1の上昇は見られず、むしろ抑制されている可能性が推測された。

Table 1. Clinical and Laboratory Findings and Angiotensin-1 in Patients with Anti-U1RNP Antibody

	Ang-1 elevation 46		Ang-1 normal 36		P value
	No	%	No	%	
Raynaud's phenomenon	44	95.7	32	88.9	n.s.
Swollen hand	24	52.2	13	36.1	n.s.
Facial Erythema	6	13.0	1	2.8	n.s.
Sclerodactylia	31	67.4	20	55.6	n.s.
Proximal Scleroderma	12	26.1	6	16.7	n.s.
Pitting scars	3	6.5	2	5.6	n.s.
Polyarthritis	24	52.2	19	52.8	n.s.
Pleuritis	2	4.3	2	5.6	n.s.
Interstitial Pneumonia	12	26.1	13	36.1	n.s.
Muscle Weakness	1	2.2	5	13.9	n.s.
PAH	3	6.5	7	19.4	0.076
Leukopenia	27	59	28	78	n.s.
Thrombocytopenia	6	13	9	25	n.s.
CK elevation	18	39	10	28	n.s.
Proteinuria (>0.5g)	6	13	5	14	n.s.
CH 50 decreased	5	11	6	17	n.s.
BFP-ST5	0	0	3	8	n.s.
RF	22	48	15	42	n.s.
Anti-DNA Ab	15	33	9	25	n.s.
Anti-Sm Ab	16	35	6	17	0.066
Anti-SSA Ab	13	28	16	44	0.081



D. 考察

Ang-1はCTDの中では、炎症性疾患、およびAPSや血管炎症候群の血管病変を有する症例で、上昇することが多かった。しかし、レイノー現象やPHなどの血管病変がみられるMCTDでは、Ang-1これらの疾患の中でも最も低値であった。さらに、MCTDおよび抗U1RNP抗体陽性例で、Ang-1を検討すると、PH例では非PH例に比べ有意に低値であった。しかし、他の、臨床症状および検査成績との有意の関連性は認められなかった。

PAHの発症に関しては、ET-1, NOS, Serotonin, BMPR-II, Ang-1など種々の因子の関与が推測されているが[3]、MCTDにおけるPAHの発症にはいずれの因子が主要であるか明確でない。

Ang-1は平滑筋から産生され、血管内皮細胞上のTie2受容体に結合し、血管内皮細胞からのserotonin産生を誘導するとともに、発生期には内皮細胞の周囲の筋細胞をリクルートし増殖さ

せる。幾つかの低酸素誘発のPAHモデルでも、Ang-1の産生が促進され、PAHがみられることが報告されており、PAH発症の因子の一つであることは確認されている[8]。しかし、Ang-1は、同時に、血管内皮細胞のcaspase-3を抑制し、血管内皮細胞のapoptosisを保護する方向にはたらくことも報告されている[7]。今回の、結果は、MCTD とくにPAH例でAng-1の上昇がみられずむしろ低下していることは、このような血管内皮細胞の保護作用が働かず、血管内皮細胞のapoptosisが誘導されやすくなり、肺血管床が少なくなりPAHが生じる可能性も考えられる。MCTDにおいて、何故Ang-1の産生が低下しているかは、今後検討すべき課題であり、Ang-1の産生抑制機序を明らかにすることが、MCTDのPAHの発症解明の糸口になる可能性もある。

E. 結論

血管病変有する多くの膠原病で血清Ang-1の上昇がみられ、血管病変の評価に有用な指標となる可能性が推測された。また、MCTDのPAH例においてはAng-1の産生が低下しており、産生障害PAHの発症に関与するかを今後明確にする必要がある。

文献

1. Folkman J, D'Amore PA: Blood vessel formation: what is its molecular basis? *Cell* 1996; 87(7): 1153-5.
2. Papapetropoulos A, Garcia-Cardena G, Dengler TJ, Maisonpierre PC, Yancopoulos GD, Sessa WC: Direct actions of angiotensin-1 on human endothelium: evidence for network stabilization, cell survival, and interaction with other angiogenic growth factors. *Lab Invest* 1999;

79(2): 213-23.

3. Humbert M, Morrell NW, Archer SL, et al.: Cellular and molecular pathobiology of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(12 Suppl S): 13S-24S.
4. Du L, Sullivan CC, Chu D, et al.: Signaling molecules in nonfamilial pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 2003; 348(6): 500-9.
5. Kugathasan L, Dutly AE, Zhao YD, et al.: Role of angiotensin-1 in experimental and human pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2005; 128(6 Suppl): 633S-642S.
6. Chassagne C, Eddahibi S, Adamy C, et al.: Modulation of angiotensin II receptor expression during development and regression of hypoxic pulmonary hypertension. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2000; 22(3): 323-32.
7. Zhao YD, Campbell AI, Robb M, Ng D, Stewart DJ: Protective role of angiotensin-1 in experimental pulmonary hypertension. *Circ Res* 2003; 92(9): 984-91.
8. Sullivan CC, Du L, Chu D, et al.: Induction of pulmonary hypertension by an angiotensin 1/TIE2/serotonin pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(21): 12331-6.

F. 研究危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

坂井美保、石川 章、岡田 純、近藤啓文
:血清Angiotensin-1の膠原病における臨床的意義.第33回日本臨床免疫学会総会 2005

膠原病性肺高血圧症におけるNa利尿性ペプチドファミリーの意義に関する研究

分担研究者	諏訪 昭	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	助教授
研究協力者	佐藤 徹	慶應義塾大学医学部内科	専任講師
	金子祐子	慶應義塾大学医学部内科	助手
	佐藤慎二	慶應義塾大学医学部内科	助手
	桑名正隆	慶應義塾大学医学部内科	助教授
	平形道人	慶應義塾大学医学部内科	専任講師
	鈴木康夫	東海大学医学部内科学系リウマチ内科学	教授

研究要旨

【目的】心房性および脳性Na利尿性ペプチド（ANP, BNP）は、心不全において代償的に分泌・産生されるホルモンであり、原発性肺高血圧症（PPH）および膠原病性肺高血圧症（CPH）の診断、病態把握上有用とされる。本研究では、CPHにおけるANP, BNPおよびペプチド性血管内皮由来弛緩因子であるCNP, 血管収縮因子であるエンドセリン-1（ET-1）、およびNa利尿性ペプチドの細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリックGMP（cGMP）の意義を追究した【対象および方法】1. 膠原病患者111例（男性10例, 女性101例）（16-82歳）を対象とした。2. 心ドップラーエコー法による推定肺動脈圧30 mmHg以上を示すものをPHと診断した。3. 血漿ANP, BNPとCNPはIRMA法, 血漿ET-1はRIA2抗体法, 血漿cGMPはRIA法を用いて測定し, 統計学的解析を加えた。【結果】1. 体液量貯留をきたす病態では, BNP値は上昇し, 特にPHと心不全例で高値を示したが, これらを認めない例でもBNP高値を示す例がみられた。2. PHの有無で二群に分けたところ, BNPおよびANPの中央値は, PH群で高値であったが（BNP, $p<0.05$; ANP, $p<0.01$ ）, CNP値には差がなかった。cGMP値の中央値は, PH群で高値を示し（ $p<0.05$ ）, 一方ET-1値には差がなかった。3. BNPとANPには強い相関があり, ANPとcGMP, BNPとcGMPにも相関関係があった。4. 多変量解析により, PH, 心不全, BNP, ANP, cGMPの関連が示された。【考察】血漿BNP値およびANP値は, 従来の報告と同様PH診断の有用な指標となることが確認されたが, CNP値は心不全やPHなどで上昇はみられなかった。血漿Cgmp値は, 心不全に加えCPHにおいても高値を示した。BNPは不活性プロホルモンとして合成され, 活性型のBNPと不活性N末端断片（NT-pro-BNP）に切断されるが, 今後NT-pro-BNPの意義追究も必要である。【結論】CPHにおいてANP・BNP/GC-A系が活性化され, これら液性因子の測定が診断, 病態把握上有用な指標となることが示唆された。

A.研究目的

心房性および脳性Na利尿性ペプチド（ANP, BNP）は、心不全において代償的に分泌・産生されるホルモンであり、原発性肺高血圧症（PPH）および膠原病性肺高血圧症（CPH）の診断、および病態把握上有用とされる。一方、心不全の程度に関わらずBNP高値を示す症例も一部のCPH症例で見られるなど、なお不明な点

も多い。そこで、本研究では、CPHにおけるANP, BNPおよび第三のNa利尿性ペプチドであるCNP, 血管収縮因子であるエンドセリン-1（ET-1）、およびNa利尿性ペプチドの細胞内セカンドメッセンジャーであるサイクリックGMP（cGMP）の意義を明らかにすることを目的とした。

B.研究方法

1. 対象

慶應義塾大学病院内科通院中の膠原病患者111例を対象とした。

2. 方法

1) 心ドップラーエコー法による推定肺動脈圧(PAP) 30 mmHg以上を示すものをPHと診断した。

2) 血漿ANP, 血漿BNPと血漿CNPはIRMA法, 血漿ET-1はRIA2抗体法, 血漿cGMPはRIA法を用いて測定した。

3) 統計学的解析は, Mann-Whitney検定, Spearmanの順位相関, 因子分析を用い検討した。

(倫理面への配慮)

患者への説明の上同意を得た。また、得られた調査票の管理を厳重にし、プライバシーの保護に留意した。

C.研究結果

1. 患者背景

性別は, 男性10例, 女性101例であった。年齢は, 16-82歳, 平均 53.8 ± 30.2 歳であった。

これらの診断は, 全身性エリテマトーデス(SLE) (N=45), 全身性硬化症(SSc) (N=31), 混合性結合組織病/膠原病重複症候群(MCTD/OL) (N=10), 血管炎症候群(N=6) (高安動脈炎(N=4), 結節性多発動脈炎(PN) (N=2)), ベーチェット病(N=5), 関節リウマチ(RA) (N=5) シェーグレン症候群(SiS) (N=4), 多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM) (N=3), 原発性リン脂質症候群(APS) (N=1), リウマチ性多発筋痛症(PMR) (N=1)であった。

PHと診断された例は20例で, PAPは $30-91$ mmHg, 平均 46.4 ± 36.0 mmHgであった。

2. 各種病態におけるBNP値

対象111例につき, これまでにBNP上昇との関連が知られている, PH, 心不全, 高血圧症, 腎機能障害の有無で群別化し, BNP値を比較した。これらの病態では, いずれもBNP値は上昇していたが, 特に, PHと心不全合併例で高値を示した。一方で, これらの病態を認めない例で

もBNP高値を示す例がみられた(図1)。

3. PHとNa利尿性ペプチドおよびET-1, cGMP
PHの有無で二群に分け, Na利尿ペプチドファミリーおよびcGMP値, ET-1値を比較した。

BNPおよびANPの中央値は, PH群で高値であったが(BNP 75.6 vs 51.7 pg/ml, $p < 0.05$; ANP 85.2 vs 49.5 pg/ml, $p < 0.01$), CNP値には差が認められなかった(CNP 55.2 vs 56.2 pg/ml) (図2A)。

cGMPの中央値は, PH群で高値を示した(75.8 vs 51.7 pmol/ml, $p < 0.05$)。一方, ET-1値には差が認められなかった(60.4 vs 55.0 pg/ml) (図2B)。

4. 各液性因子間の相関

BNPとANPには強い相関があり(順位調整p値 0.740 , $p < 0.0001$), ANPとcGMP (p値 0.638 , $p < 0.0001$), BNPとcGMP (p値 0.568 , $p < 0.0001$)にも相関関係が認められた(表1)。

また, cGMPとET-1 (p値 0.322 , $p = 0.0007$), ANPとET-1 (p値 0.287 , $p = 0.0026$), BNPとET-1 (p値 0.229 , $p = 0.0163$)にも弱い相関関係が認められた。

5. 多変量解析による解析

17変数に対して, 主因司法を用いて抽出した因子数が8で, 重要な因子数は6と推定された。各因子により17変数が説明される割合は, 因子1では21.9%で, 6因子までで75.3%を占めていた(表2)。

因子分析により, 変数間の相関行列, 偏相関行列, 因子間の主相関, 直交・斜交スコアの重み付け, 方本抽出の妥当性, 変数の複雑性, 比例分散寄与率を検討した。その結果, 因子1で説明される変数として, PH, 心不全, BNP, ANP, cGMPが抽出され, これらの変数の関連が示された。

D.考察

ANPは, 1984年に松尾らにより, 単離, 同定されたホルモンであり, 血圧・体液調節に関わる心臓ホルモン, 神経ペプチドであることが明らかとされた1988年には, 第二のNa利尿性ペプチドであるBNPが脳と心臓から発見され, さらに1990年には, 第三のNa利尿性ペプチドである

CNPが脳から発見された。Na利尿性ペプチドの受容体には、グアニルシクラーゼ (GC) -A (Na利尿性ペプチドA受容体; NPR-A), GC-B (Na利尿性ペプチドB受容体; NPR-B), クリアランス受容体 (Na利尿性ペプチドC受容体; NPR-C) があるが、NPR-BにはCNPが特異的に結合し、NPR-Aには、ANP, BNPが高い親和性を示し、NPR-Cには、ANP>CNP>BNPの順に高い親和性を示す。ANPとBNPは、心不全では重症度に比例して、血中濃度が上昇することから、PHの診断の指標となることが指摘されてきた。本研究においても、血漿BNPおよびANPは、CPHおよび心不全において高値を示し、PH診断の有用な指標となることが確認された。

CNPは血管内皮細胞で合成・分泌され、ペプチド性血管内皮由来弛緩因子 (EDRF) として、血管平滑筋細胞の受容体に作用し、cGMP産生を亢進させる。CNPの分泌は、ANP, BNPなどと異なり、心負荷の病態では上昇せず、サイトカインなど別の因子によって調節を受け、血管平滑筋細胞や血管内皮細胞の増殖や肥大を抑制することも、明らかとされているが、PHにおけるCNPの動態については、これまで不明であった。今回の検討では、CNPは心不全やPHなどの病態でも上昇はみられず、ほかのNa利尿性ペプチドとの関連や炎症反応などとの関連は認められなかった。

cGMPは、GTPを基質として合成酵素GCにより生成され、cGMPホスホジエステラーゼにより分解される細胞内情報伝達物質である。GCは、ANP, 副甲状腺ホルモンやカテコールアミン、大腸菌毒素などで活性化される。排泄分泌された血中のcGMPは、組織内のcGMPの変化を反映し、心不全において上昇するとされていたが、膠原病症例においてもPHおよび心不全においても高値を示し、新たな指標となることが明らかとなった。

また、ANP, BNPとともにEDRF であるcGMPが上昇を示したことで、これまでの報告と異なり

血管収縮因子であるET-1は正常であったことから、CPHにおいて、体液量調節のためにANP・BNP/GC-A系が作用していることを示唆し、CPHの病態を考える上で、興味深い知見と思われる。

BNP値は、既知の体液貯留をきたす病態を認めない例においても基準値を超える例が多くみられた。BNPは不活性プロホルモンとして合成され、活性型のBNPと不活性N末端断片

(NT-pro-BNP) に切断されるが、NT-pro-BNPが冠動脈性心疾患の長期マーカーとなることも、近年報告されている。今後、CPHおよびPPHにおけるNT-pro-BNPの役割を追究することが必要と考える。

E. 結論

CPHにおいてANP・BNP/GC-A系が活性化されており、これら液性因子の測定が診断、病態把握上有用な指標となることが明らかとなった。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

3. 論文発表

該当なし。

2. 学会発表

該当なし。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

7. 特許取得

該当なし。

8. 実用新案登録

該当なし。

9. その他

該当なし。

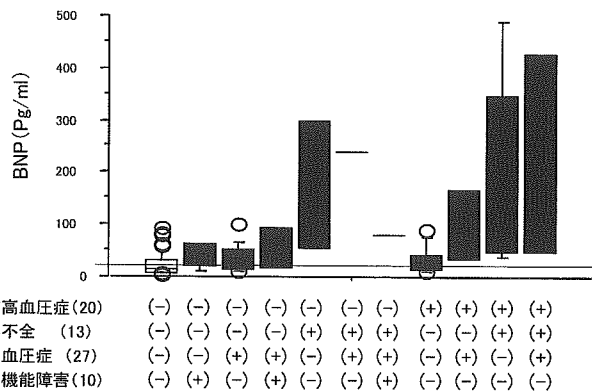


図1 種々の病態におけるBNP値

表1 Na利尿ペプチドファミリー, cGMPとET1の相関

	Spearmanの順位相関 順位調整p値	p値
BNP vs ANP	.740	< 0.0001
ANP vs cGMP	.638	< 0.0001
BNP vs cGMP	.568	< 0.0001
cGMP vs ET-1	.322	.0007
ANP vs ET-1	.287	.0026
BNP vs ET-1	.229	.0163
BNP vs CNP	.078	.3674
CNP vs cGMP	.043	.5914
CNP vs ET-1	.022	.8947
ANP vs CNP	-.022	.9158

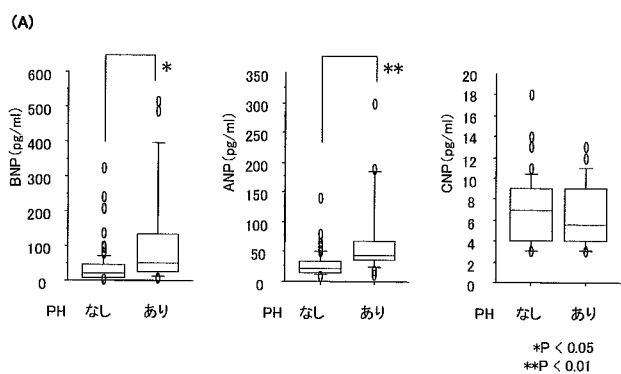


図2(A) PHとBNP値, ANP値, CNP値

表2 因子分析による基本統計量と固有値

因子分析基本統計量		固有値	
変数の数	17	固有値の大きさ	変動率
推定因子数	8	値1	3.715 .219
因子数	6	値2	2.706 .159
例数	32	値3	2.025 .119
欠測値	79	値4	1.814 .107
自由度	152	値5	1.432 .084
Bartlettのカイ2乗	350.538	値6	1.109 .065
p値	<.0001	値7	.945 .056
因子抽出法: 主因子法		値8	.721 .042
因子数の定め方: デフォルト			
変換法: 直交/バリマックス			

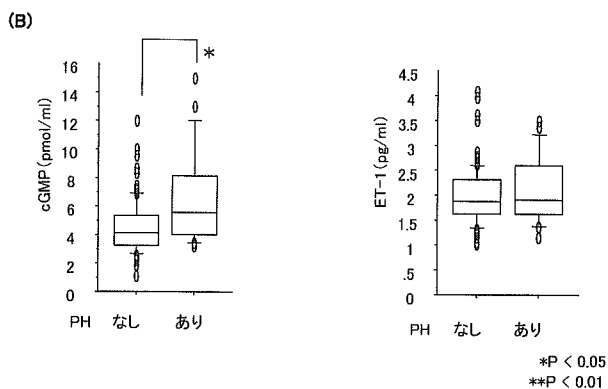


図2(B) PHとcGMP値, ET1値

MCTD のステロイド治療を標準化するための臨床調査研究

分担研究者 三森 明夫 国立国際医療センター 第一病棟部長
研究協力者 高橋裕子 国立国際医療センター膠原病科
高木香恵, 原まさ子 東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター
吉田佳弘, 三村俊英 埼玉医大リウマチ膠原病科

研究要旨

現状で不明確さを残している MCTD治療方針について、その標準化を求めるため、104例の MCTD病歴からレトロスペクティブに、MCTD諸病態に対するステロイド治療の必要性とその時期、有効性を検討した。予後決定因子として最も重大な肺高血圧症（PH）では、ほかの膠原病/PHと大きく異なり、MCTD/PH のステロイド反応性が極めて低い可能性が示唆された。MCTD 軽症病態では、ステロイド治療なしで経過観察しうること、その一方で長期の安定がこの疾患の治癒を意味していないことが示唆された。また、シェーグレン症候群の合併率が極めて高い可能性が示され、PHの低い治療反応性ととも、MCTDという疾患概念を特徴づけるものとして追記すべき、新たな知見と思われた。

A. 研究目的

混合結合組織病（MCTD）のステロイド治療の方針を明確にすること。

MCTDの臨床面では、有用な診断基準、臨床像と自然歴の理解が、本研究班のこれまでの成果によって確立された。現在の課題として、治療の適正化が重要と思われるので、とくにステロイド薬の必要性和有効性の有無について、臨床データに基づく根拠を明示して考察することを試みた。

B. 研究方法

MCTD症例の入院病歴および外来病歴をレトロスペクティブに検討し、病態別に治療内容、治療を要する時期、予後を明らかにする。

1. MCTD 症例：研究班の診断基準を満たし、重複症候群、強皮症単独、またはSLE単独であることが除外できた症例；国際医療センター（入院原本＋外来原本）27例、東京女子医大・青山病院（入院サマリー）39例、埼玉医大（入院サマリー・一部原本＋外来原本）38例、計104例の診療情報を収集した。

性別：女 99, 男 5（女 95%）（n=104）

MCTD 発症年齢：33.9±14.5才、12～74才、

中央値 31才（n=94）

罹病（追跡）期間：11.8±7.4年、1～34年、中央値 11年（n=56；外来病歴も得られた2施設の症例）

2. MCTD/肺高血圧症（PH）の治療成績を検討する上で、対照症例とするために、MCTD以外のPH（non-MCTD/PH）症例を国際医療センター膠原病科の登録リストから検索し、確診例を12例見い出して、これらすべての病歴原本を分析した。

C. 研究成果

1. 肺高血圧症（PH）のステロイド治療

ドップラー心エコー計測での右室圧 $\geq 30\text{mmHg}$ かつ右心不全のある症例を PHとみなした。一部の症例で、右心カテーテルが行なわれていた。

MCTD 104病歴に右室圧上昇の記載は13例あり、右心不全なし3例、血栓梗塞性PH 2例を除外した後（表1）、一次性と考えられ、かつ右心不全のあったPHは8例となった。

non-MCTD/PH12例は、すべて右心不全を呈したが、原発性PH、ステロイド治療されていない

PH, 高度の肺繊維症に続発したと考えられる PH, 肺梗塞による一過性PH を除外して, 8例を得た。

以上のMCTD 8例, non-MCTD 8例を「一次性の膠原病/PHに対するステロイド治療」の検討対象とした。

ステロイド治療が効果を示したかについて, MCTD/PH 例 (表2) と non-MCTD/PH 例 (表3) で群間比較を行なった。右室圧半減〜三尖弁逆流 (TR) 消失, かつ右心不全が改善したものを「反応あり」と分類した。

右心不全のある MCTD/PH, non-MCTD/PH におけるステロイド反応例は, 0/8 vs 5/8

($p=0.003$, Fisher's direct probability test) であり, MCTDで有意に低率だった。

MCTD/PHでは, 心不全のある8例 (表2) のいずれも, ステロイド治療によって, エコー計測右室圧の明確な低下はなかった。ステロイド治療介入は, ほとんどの例で迅速であった。

non-MCTD/PH (表3) では, 8例中5例が, ステロイド治療に明確に反応し, 現在までの観察期間中, 予後良好である。代表的な2例の治療経過を図に示した。SjS 1例 (図1) では, 息切れの自覚から2年後にステロイド治療が開始され, ボセンタンを開始する以前に三尖弁逆流が消失した。SjS+SLEの1例 (図2) では, 2度のPH発症のいずれのときも, ステロイド治療が奏功した。ボセンタンは使用されていない。上記2例を含む, 改善例のいずれにもプロスタサイクリン静注は使用されなかった。

2. PH 以外のおもな MCTD病態の発症時期と治療

筋炎: CK上昇の記載は, 104例中39例 (38%), ステロイド治療を要した筋炎 25例について, 発症時期を検討すると (図3), MCTD診断から5年以内のものが多かったが, 長期の間隔で再燃した例があり, 経過中のどの時期にも生じうると考えられた。

間質性肺炎: 慢性肺繊維症を含む間質性肺炎の記載は, 104例中36例 (35%), うち慢性呼吸不全に至ったのは, 1例で在宅酸素療法を要した。ステロイド治療を要した急性・亜急性間質性肺炎10例は, すべてが改善し, 発症時期は, MCTD診断から5年以内のものが大部分を占めた (図4)。

非病原体性の髄膜炎: 104例中7例 (6.7%) に

認め, 全例が軽快した。発症時期はMCTD診断から3年以内に多かったが, 8年間隔での再燃もみられた (図5)。ステロイド使用量は, プレドニゾロン 0~60mg/dayと不均一であり, 40度の発熱, 髄液圧22cm, 細胞数 110/3と明確な所見を呈しながら, ステロイドなしで軽快した例があったので, この病態に対するステロイド薬の必要性の根拠は, 不明確と考えられた。

その他: 三叉神経痛において, ステロイドが有効だった記載はみられず, 無効だった記載はみられた。重度のレイノー症状に, プレドニゾロン 60mg/dayと血漿交換が行なわれた逸話的1例があったが, 無効であった。

3. ステロイド薬が, 全経過を通じて低用量のみ, ないし使用されなかった症例, および長期間使用されなかった症例の自然歴 (表4)

全経過の情報が得られた56例において, プレドニゾロン 最大使用量 ≤ 5 mg/dayの症例は19例, 検討例の34%を占め, 13例 (23%) にはまったく使用されなかった。この群の主要病態はSLE所見 (SLE優位型) であり, 17例 (17/19=89%) にみられた。残り2例は, 強皮症優位型であった。筋炎優位型または急性間質性肺炎を呈した例は, この群に含まれなかった。

この群にみられたSLE所見が, 実際にはシェーグレン症候群 (SjS) によるのではないかと, という可能性は否定できないが, この群におけるSjS陽性記載率は, 13/19 (68%) であり, 全例にSjSが存在したとはみなせなかった。またこの群で, 9/19 (47%) と高率にみられた中等度以上の発熱は, SjSに特徴的な症状とはいえない。

MCTD全般におけるSjSの合併率は, 次項に記す。

上記19例のほかに, 無治療のまま長期間に観察した後に, ステロイド治療を要する病態を発症したものは, 3例あり, MCTD発症から27~28年後の亜急性間質性肺炎, 筋炎, 肺高血圧症を含んだので, MCTDにおいて, 長期安定という観察結果が, 治癒を意味するものでないことが知られた。

4. MCTDにおけるSjSの合併率

104例の病歴またはサマリーにおいて, SjS合併ありとの記載は, 48/104=43%だった。検索方針, および診断基準合致に関する情報は不十分である。

しかし埼玉医大MCTD例のうち 2002年以前に入院した26例に関しては, すべてにSjS検索が

なされており、ヨーロッパ基準を満たしたものの18、乾燥症状を欠き口唇生検で炎症細胞を証明したものの2であった。この群において、SjS合併率を20/26=77%と評価すると、この症例群を差し引いた残りの群(SjSの検索方針に任意性があったかもしれないMCTD群)におけるSjSの陽性記載率、48-20/104-26=28/78=36%よりも有意に高かった(p<0.001)。

したがって今回検討したMCTD例において、SjSの有無が全例で検索されれば、上記の陽性記載率43%よりも高くなる可能性があると考えられた。

D. 考察

MCTDを構成する諸病態のうち、脱力を伴う筋炎、急性・亜急性間質性肺炎に、ステロイド治療の適応があるのはほぼ明らかであり、治療反応も良好である。しかし軽症病態、および重症病態であるPHに関しては、治療適応が明確にされていない。PHについては、膠原病全般のPHにおいて、早期にはステロイドに反応するとの推定がある一方、原則的にステロイド治療介入しない方針をとる専門家もいるのが現状である。

MCTDに伴うPHの予後が悪いとの推定は、よく知られており、本研究班16年度報告書、PH予後と自己抗体に関する吉尾らの検討でも、MCTD/PHの6例すべてが予後不良群に含まれていた。ただしステロイド治療への反応性は不明であった。一方でステロイド治療によく反応したPHについて、SLEまたはSLE/SSc重複症候群において、7例中6例との良好な成績が、原&鎌谷らのグループによる研究報告のデータ中に含まれている(Tanaka E, et al: J Rheumatol 29:282-7, 2002)。

今回の検討において、MCTD/PHのほとんどが、PH診断と同時に半年以内にステロイド治療されていたが、ほぼ完全に無反応であり(表2)、SLE、SjS、SScに伴ったPH群における、TR消失もみられた良好な成績(表3)と、著しい違いを示した。原疾患とPHの診断間隔は、non-MCTD群において長い傾向にあったので

(表1, 2, 3)、MCTD/PHが、non-MCTD/PHに比べて早期診断されにくい、という可能性は否定的である。すなわち、MCTD/PHが予後不良と認識されてきたことの原因は、治療時期を逸した症例が集計されていたためではなく、

MCTD/PHがステロイドに反応しないことによる、と示唆された。このことがもし確立されれば、PFの治療において、MCTDとほかの膠原病を明確に区分し、MCTD/PHは原発性PHと同様に対処すべきである、という方針が標準化される。

膠原病/PHのステロイド反応性が、基礎疾患に依存するかどうか検討しようとするとき、MCTDの診断基準を厳密に適用することが、重要と考えられる。表3に示したSLE・27才発症の症例は、一度だけCK 220の上昇が記録されたが、ほかにSLE以外の膠原病所見がなく、抗dsDNA抗体も陽性だった。抗RNP抗体高値、レイノー症状高度、PHがあったため、MCTDとして当科に登録されていたが、我々はSLEと分類しなした。この症例のPHに対するステロイド反応性は、表示したように曖昧である。

抗RNP抗体の陽性・陰性によって、non-MCTD/PHにおける個々の症例のステロイド反応性を分離することはできなかった(表3)。したがって今回の検討範囲では、膠原病/PHの治療反応性ないし予後分類する試みにおいて、抗RNP抗体の有無による分類が、MCTDであるか否かという分類よりも有用であるとはいえなかった。

PH以外のMCTD病態について：顕性の筋炎と急性間質性肺炎を除いた、MCTDの諸病態については、結果の項に記したように、ステロイド治療の必要性の根拠は、乏しいと考えられた。無治療で観察することが危険である、と示唆する事例も見出せなかった。

初期診断から20年以上後に筋炎、間質性肺炎、PHを生じ、初めて治療介入が必要となった症例があったが、その間ステロイド維持によって病態出現を防ぐ必要があった、とは考えにくかった。理由は、これらの症例の自然歴における長期の安定性、および同様の病態は、ステロイド治療された症例にも再燃または出現していた(図3, 4)ためである。

E. 結論

MCTDの肺高血圧症(PH)は、重複症候群も含めたほかの膠原病のPHと異なり、ステロイドが無効な可能性がある。治療方針を標準化するにあたって重要なことなので、MCTD診断基準を厳密に適用した調査を行なう必要がある。

MCTD軽症病態は、ステロイド治療なしで経過観察してよいかもしい。

MCTDにおけるシェーグレン症候群は、非常に高い可能性がある。MCTD/PHのステロイド低反応性ととも、MCTDの疾患概念を特徴づける要素かもしれない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(原著)

1. Kochi Y, Yamada R, Suzuki A, Harley JB, Shirasawa S, Sawada T, Bae S-C, Tokuhira S, Chang X, Sekine A, Takahashi A, Tsunoda T, Ohnishi Y, Kaufman KM, Kang CP, Kang C, Otsubo S, Yumura W, Mimori A, Koike T, Nakamura Y, Sasazuki T, Yamamoto K: A functional variant in FcRH3, encoding Fc Receptor Homolog3, is associated with rheumatoid arthritis and several autoimmunities. *Nature Genet* 37(5): 478-485, 2005

2. Aotsuka S, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Nagashio C, Kano T, Nakajima K, Ito K, Mimori A. A retrospective study of the fluctuation in serum levels of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 23(4):475-81, 2005.

(学会発表)

1. 長汐千秋, 高橋裕子, 狩野俊和, 伊藤健司, 蒼塚新一, 三森明夫: 側頭動脈炎に腸結核を合併した1例. 日本内科学会関東地方会 524回, 東京, 2005 2月

2. 大川雅子, 中嶋京一, 伊藤健司, 狩野俊和, 長汐千秋, 高橋裕子, 永谷勝也, 青塚新一, 三森明夫: 関節リウマチ (RA) における白血球除去療法 (LCAP) 前後の末梢血白血球分画の解析. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/18

3. 長汐千秋, 高橋裕子, 狩野俊和, 伊藤健司, 藁田清次, 三森明夫: 関節リウマチにおける急

性間質性肺炎の発症率の検討. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/18

4. 後藤眞, 大川雅子, 永谷勝也, 青塚新一, 三森明夫, 中井秀紀, 志木正敏, 松野博明, 狩野庄吾: 強皮症患者血清におけるIgG抗RecQ3 RNA/DNAヘリケース抗体の出現. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/18

5. 長汐千秋, 狩野俊和, 伊藤健司, 青塚新一, 三森明夫: 白血球除去療法 (LCAP) が奏功した難治性腸管ベーチェット病の1例. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

6. 伊藤健司, 中嶋京一, 永谷勝也, 大川雅子, 青塚新一, 三森明夫: 関節リウマチ (RA) 滑膜局所でのBAFF関連分子の発現について. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

7. 中嶋京一, 伊藤健司, 大川雅子, 狩野俊和, 長汐千秋, 高橋裕子, 永谷勝也, 青塚新一, 三森明夫: 関節リウマチ (RA) の関節液中のB細胞刺激因子 (BAFF) 産生細胞の分析. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

8. 狩野俊和, 青塚新一, 高橋裕子, 長汐千秋, 中嶋京一, 伊藤健司, 三森明夫, 永谷勝也, 大川雅子: 抗U1-RNP抗体陽性膠原病患者における唾液中抗U1-RNP抗体の免疫グロブリンサブクラス別測定. 第48回日本リウマチ学会総会 横浜, 2005 4/19

9. 三森明夫: 膠原病に合併するTMA- シンポジウム. 日本腎臓学会総会 横浜, 2005 6/23

10. Nakajima K, Ito K, Okawa-Takatsuji M, Nagatani K, Takahashi Y, Fujii T, Katsuragawa Y, Kuroki H, Aotsuka S, Mimori A: Expression of BAFF and its Receptors in Synovial Tissue of Patients with Rheumatoid Arthritis. *American College of Rheumatology, Nov. 14, 2005 Annual Scientific Meeting, San Diego.*

H. 知的財産の出願

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表1 ステロイド治療反応性の検討対象としなかった
MCTD/PH 例

性別	MCTD 年齢	PH 年齢	→治療開始 まで	免疫 治療	治療 前→後 echo 右室圧	除外した 理由	予後
F	36	54	同時	PSL10mg + CPA	46 →37	心不全なし	半年後 AMIで死亡
M	39	40	同時	PSL15mg + CPA	51 →31	心不全なし	5年後から 不明
F	53	54	同時	PSL40mg + CPA	46 →43	心不全なし	
F	33	34	同時	PSL40mg	43 →?	Microthrombo embolic PH	- 1ヵ月後 死亡
F	36	45	3年	PSL40mg +CPA	100 →51	Microthrombo embolic PH	-

表2 MCTD PH のステロイド治療成績

性別	MCTD 年齢	PH 年齢	→治療開始 まで	免疫 治療	治療 前→後 echo 右室圧	予後
女	28	56	同時	パルス PSL 60 mg	75 →90	2年後, 突然死
女	22	23	同時	パルス PSL 60 mg	98 →?	3年後, 突然死
女	45	47	11ヶ月	パルス PSL 60mg	72 →90	9年後, 突然死
女	56	57	同時	パルス 2回	74 →74	1年後, AMIで死亡
男	45	45	同時	パルス PSL 50mg	71 →83	1年後, 死亡
女	44	45	5ヶ月	PSL 60mg	84 →90	3年後, 感染死
女	33	36	4ヶ月	PSL 40 mg CPA 500mg	56 →110	1ヵ月後, 突然死
女	16	18	同時	パルス	? →55	突然死

PSL; prednisolone
CPA: cyclophosphamide

表3 non-MCTD / PHのステロイド治療成績

原病	RNP抗体	原病年齢	PH年齢	→治療開始まで	免疫治療	治療前→後 mmHg	現在までの生存
SjS	-	61	63	2年	PSL 60mg	66 → ΔPG 0	3年
SLE	+	18	40	1ヶ月	PSL 60mg	79 → 31	3年
SjS		17	18	1ヶ月	パルス+ PSL 60mg	37* → ΔPG 0	
SLE	+		23	1ヶ月	パルス+ PSL 60mg	57 → ΔPG 0	20年
SLE	-	31	39	6ヶ月	パルス+ PSL 50mg	80 → 35	11年
SSc	-	43	44	1年	PSL 40mg	80* → ΔPG 0	9年
SLE	+	21	25	発症前	PSL減量中 AZP 50mg (自然経過→22)	30 → 52	12年
SLE	+	27	27	発症時	パルス+ PSL 60mg	45* → 24*	8年後 突然死
SjS PM	-	30	40	1年前	PSL 60mg	ΔPG 0 → 40	4年後 心不全死

上段5例が、治療反応例

肺動脈圧：*印は、右心カテーテル計測の平均肺動脈圧、
ほかは心エコーによる推定右室圧を示す。

図1 SjS + PH 1例の治療効果

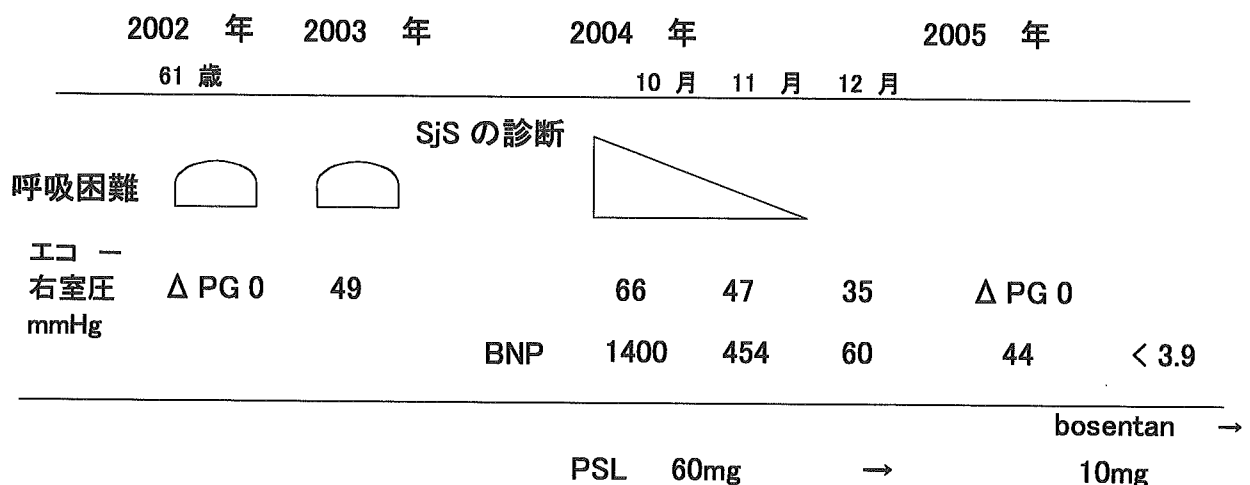


図2 SjS + SLE+PH 1例のステロイド治療効果

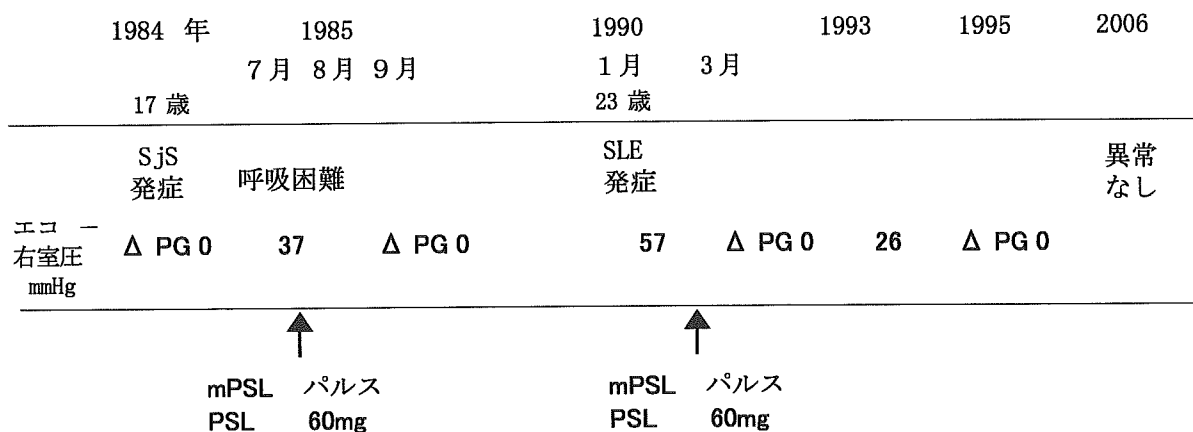


図3 筋炎：治療（PSL ≥ 30mg/d）を要したもの
25例（☆），31件（☆→☆は反復例）

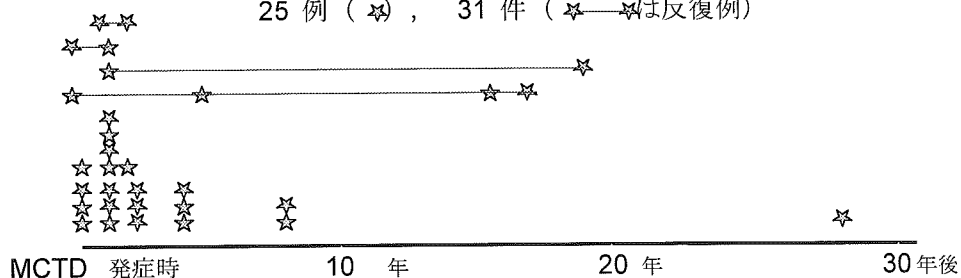


図4 間質性肺炎：治療（PSL ≥ 40mg/d）を要したもの
10例（☆），12件（☆→☆は反復例）

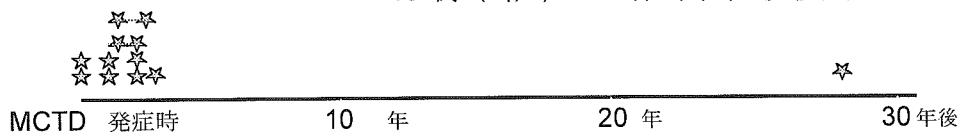


図5 髄膜炎：7例（☆），11件（☆☆は反復例）

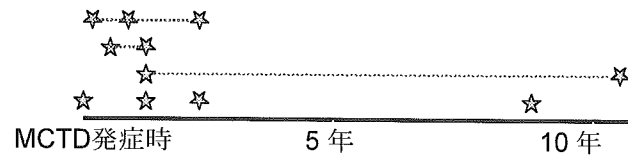


表4 ステロイド少量使用群（全経過を調べた56例中）

最大 PSL $\leq 5\text{mg/d}$ の症例：19例（34%）；うち13例は，使用なし
 追跡期間：10.9 \pm 5.7年，2～23年，中央値11年
 SSc 優位型は2例のみ。（筋炎優位型は治療したので，含まれない）
 SLE 所見（Plt \downarrow ，WBC \downarrow ，紅斑，関節痛，胸膜炎）：17/19（89%）
 中等度以上の発熱：9/19（47%）
 SjS の合併：13/19（68%）
 無治療で観察した後に，治療が必要となった症例
 case 1：11年後に，熱・Plt \downarrow に対して PSL 10 mg 使用
 case 2：27年後に，亜急性 IP，PSL 60 mg で改善.
 case 3：28年後に筋炎+致命的 PH

肺高血圧症を合併した膠原病患者に対するプロスタサイクリン持続静注療法の効果に関する研究

分担研究者： 京谷晋吾 国立循環器病センター心臓血管内科・医長

研究要旨

肺高血圧症を合併した膠原病患者は生命予後が著しく不良であることが知られている。こうした症例に対し長期プロスタサイクリン持続静注療法の有効性について研究した。対象は重症の肺高血圧症を合併した膠原病患者17名であった。プロスタサイクリンを漸増して用い、安定後は増量しなかった。血行動態は有意に改善し、6分間歩行距離も向上した。プロスタサイクリン持続静注療法は膠原病に伴う肺高血圧症においても原発性肺高血圧症に対すると同様に有効であった。

A. 研究目的

肺高血圧症を合併した膠原病患者は生命予後が著しく不良であることが知られている。こうした症例に対し長期プロスタサイクリン持続静注療法の有効性について研究する。

B. 研究方法

対象は重症の肺高血圧症を合併した膠原病患者17名で、5名はSLE、11名はMCTDで、1名は関節リウマチである。治療前の活動性はNYHA分類で14名がIII度、残る3名はIV度であった。全ての症例において治療開始時に膠原病活動性は寛解していたが、5例ではステロイドあるいは免疫抑制剤治療中であった。

C. 研究結果

プロスタサイクリンを漸増して用いたが、14例においては12ヶ月後までに状態の安定がみられ、以後の増量は行わなかった。血行動態をみると、1年後には肺動脈圧は18%低下し、心拍出量は68%増加し、肺血管抵抗は52%減少し、混合静脈血酸素飽和度は増加した。BNPも14例においては100pg/ml以下まで良く低下し、6分間歩行距離も向上した。顎関節痛、顔面紅潮、頭痛等の副作用を認めたが、原発性肺高血圧症に投与した際と同様の程度であった。プロスタサイクリン治療により膠原病の活動性が悪化することはなかった。

D. 考察

プロスタサイクリン持続静注療法は膠原病に伴う肺高血圧症においても原発性肺高血圧症に対すると同様に有効であった。作用機序として強力な肺血管拡張の他に抗凝固作用、血管平滑筋増殖抑制作用などが推定されているが明かでない。

E. 結論

プロスタサイクリン持続静注療法は難治性とされてきた膠原病に伴う肺高血圧症においても生命予後が画期的に改善しうる治療であり、今後重症例における標準的な治療となることが望まれる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nagaya N. Nishikimi T. Uematsu M. Satoh T. Kyotani S. Sakamaki F. Kakishita M. Fukushima K. Okano Y. Nakanishi N. Miyatake K. Kangawa K. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation*. 102(8):865-70, 2000
- 2) Miyamoto S. Nagaya N. Satoh T. Kyotani S.

Sakamaki F. Fujita M. Nakanishi N. Miyatake K.
Clinical correlates and prognostic significance of
six-minute walk test in patients with primary
pulmonary hypertension. Comparison with
cardiopulmonary exercise testing. American
Journal of Respiratory & Critical Care Medicine.
161(2 Pt 1):487-92, 2000

2.学会発表

3) Kyotani S. Management of continuous
intravenous prostacyclin therapy for pulmonary
arterial hypertension. 日本循環器学会、2005

4) 京谷晋吾. 肺高血圧症および肺線維症の治療
の展望、日本呼吸器学会、2005

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし