

経静脈的免疫グロブリン(IVIg)大量療法が奏効した ANCA 関連急速進行性腎炎の1症例。日腎会誌 46(2);79-83, 2004。

18. 小野孝彦、武曾 恵理:情報伝達機構と新しい NADPH oxidase:腎と透析 54(6)、719-723.2003
19. 大川原明子、鈴木和男、猪原登志子、小野孝彦、武曾恵理、雑賀 寛、根本久一:半月体形成腎炎モデルとしての SCG/kj マウスの好中球機能:Pharmamedica 21(4), 157-162. 2003
20. 武曾恵理、猪原登志子:MPO-ANCA 関連腎炎・血管炎への経静脈的ガンマグロブリン (Intravenous immunoglobulin :IVIg)療法の展望 医学のあゆみ 206(2):157-159,2003
21. 吉岡淳子 猪原登志子、野村啓子、小林いけい 渡部仁美 小野孝彦 深津敦司 武曾恵理 小西憲子 維持透析5年後に不明熱を呈し ANCA との関連が考えられた血液透析患者の1症例:透析会誌 36(2), 147-151, 2003.

## 2. 学会発表

### 【国内】

1. 武曾 恵理 : MPO-ANCA と nMPO-ANCA 解離の症例 創薬等ヒューマンサイエンス総合研究事業国際共同研究「抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎の本邦・欧州間での臨床疫学調査および診断薬と治療法開発に関する研究」平成 17 年度第一回班会議 2005.4.28-29 (広島)
2. 古宮俊幸、田原佐知子、辻井知美、塚本達雄、武曾恵理、宇野賀津子、岸田綱太郎、猪原登志子、大川原明子、鈴木和男:腎機能の増悪にて診断に至った MPO-ANCA “偽”陰性の顕微鏡的多発血管炎一例—MPO-ANCA 陽性度の測定法による heterogeneity について— 第35回京都腎臓免疫研究会 2005.5.28 (京都)
3. 猪原登志子、大川原明子、劉 寧、日浅俊介、雑賀寛、根本久一、武曾恵理、鈴木和男、北 徹、小野孝彦: ANCA 関連半月体形成性糸球体腎炎モデル SCG/Kj mice における好中球と凝固系活性化を介した半月体形成機序 第48回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25 (横浜)
4. 猪原登志子、古宮俊幸、宇野賀津子、田原佐知子、辻井知美、塚本達雄、小野孝彦、岸田綱太郎、鈴木和男、深津敦司、北 徹、武曾恵理: MPO-ANCA 関連糸球体腎炎の血中サイトカインの動態 第48回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25 (横浜)
5. 古宮俊幸、浅田秀基、岩崎由加子、杉下岳詩、辻井知美、田原佐知子、塚本達雄、武曾恵理: HIGA マウスにおける IL12 誘導糸球体修飾に対する Angiotensin II receptor blocker の影響 第48回日本腎臓学会学術総会 2005.6.23-25 (横浜)
6. 武曾恵理、猪原登志子、古宮俊幸、宇野賀津子、岸田綱太郎、鈴木和男:難治性血管炎の発症機序と治療戦略 第16回日本生態防御学会学術総会 2005.8.4-6 (東京)
7. 亀岡洋祐、伊藤玲子、笹間毅、鈴木哲朗、猪原登志子、武曾恵理、鈴木和男:ミエロペルオキシダーゼ遺伝子コード領域の多型 (SNP) と炎症性疾患の重篤度との関係 第16回日本生態防御学会学術総会 2005.8.4-6 (東京)
8. Muso E, Ito-Ihara T, Ono T, Imai E,

- Yamagata K, Akamatsu A, Suzuki K : Establishment of the Evidence of Beneficial Effect of Intravenous Immunoglobulin (IVIg) Therapy on MPO-ANCA Related Polyangiitis Combining Rapidly Progressive Glomerulonephritis (RPGN) in Japan. *12<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop* June 15-18, 2005 (Heidelberg)
9. Ito-Ihara T, Uno K, Hoshino A, Yamamoto K, Komiya T, Ishida-Okawara A, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Sensitive Detection of Myeloperoxidase Expression on Neutrophil of Patients with Myeloperoxidase-antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Glomerulonephritis. *12<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop* June 15-18, 2005 (Heidelberg)
  10. Hoshino A, Nagao T, Murayama K, Ishida-Okawara A, Ito-Ihara T, Uno K, Muso E, Nagai-Miura N, Ohno N, Naoe S, Tokunaka K, Yasuhara M, Yamamoto K, Suzuki K: Contribution of Myeloperoxidase (MPO) on Surface of Neutrophils to Glomerulonephritis Using Nanocrystal Quantum Dots-labeled MPO Antibody. *12<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop* June 15-18, 2005 (Heidelberg)
  11. Kobayashi S, Tamura N, Ihara T, Muso E, Suzuki K, Yoshida M, Nakabayashi K, Tsuchiya N, Kurosawa M, Inaba Y, Fujimoto S, Nunoi H, Hashimoto H: Prevalence of Microscopic Polyangiitis/Wegener's Granulomatosis and the Ratio of MPO, PR-3-ANCA in Patients with ANCA-associated Vasculitis in Japan. *12<sup>th</sup> International Vasculitis and ANCA Workshop* June 15-18, 2005 (Heidelberg)
  12. Muso E, Yukawa S, Nishizawa Y, Saito T, Yorioka N, Mune M, Hirano T, Hattori M, Kimura K: Survey of 94 cases of refractory nephrotic syndrome (NS) showing rapid remission by low-density lipoprotein apheresis (LDL-A). *3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology* June 26-30, 2005 (Singapore)
  13. Ito-Ihara T, Uno K, Ono T, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Circulating myeloperoxidase and cytokine profiles in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated glomerulonephritis. *3<sup>rd</sup> World Congress of Nephrology* June 26-30, 2005 (Singapore)
  14. Komiya T, Iwasaki Y, Asadav H, Tahara S, Sugishita T, Tsujii T, Tsukamoto T, Muso E: Angiotensin Receptor Blocker (ARB) Prevents the Induction of Active Crescentic Glomerular Lesion by IL-12 Possibly through Suppression of Oxidative Stress with TNF- $\alpha$  Expression in High IgA Strain (HIGA) of ddY Mice. *ASN Renal week* November 14-19, 2006 (Philadelphia)
  15. 宇野賀津子、猪原登志子、田原佐知子、田中麻理、米本智美、塚本達雄、深津敦司、岸田綱太郎、武曾恵理：腎炎患者における末梢血リンパ球分画の IL12/IL18 への反応性の検討。第34回京都腎臓免疫研究

- 会 2004.5.22. (京都)
16. 猪原登志子、小野孝彦、深津敦司、北徹、鈴木和男、武曾恵理：ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療 15 例における治療効果と 6 ヶ月予後の検討. 第 47 回日本腎臓学会 学術総会 2004.5.27-29. (栃木)
  17. 宇野賀津子、武曾恵理、岸田綱太郎：CD4/8T 細胞の IL-12 応答性とモノサイトのグルタチオンスコアの病因・病態解明への活用の汎用性. 第 69 回日本インターフェロン・サイトカイン学会 2004.7.29-31. (青森)
  18. 小野孝彦、猪原登志子、劉寧、北徹、雑賀寛、根本久一、武曾恵理、大川原明子、鈴木和男：好中球活性化、活性酸素産生とフィブリン沈着を介した SCG/Kj マウスにおける半月体形成機序. 第 16 回腎とフリーラジカル研究会 2004.9.11. (京都)
  19. 古宮俊幸、宇野賀津子、田原佐知子、田中麻理、米本智美、塚本達雄、武曾恵理： $\gamma$  グロブリン大量療法が著効した ANCA 関連腎炎患者における末梢リンパ球の IL12/IL18 への反応性の検討. 第 34 回日本腎臓学会西部学術大会 2004.10.1-2. (岡山)
  20. 古宮俊幸、辻井知美、田原佐知子、塚本達雄、武曾恵理：間質に著明な好中球の浸潤を認め、血尿と蛋白尿を伴った腎機能低下の一例. 第 12 回腎臨床病理検討会 2004.11.12. (大阪)
  21. Muso E: Intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy in MPO-ANCA related polyangiitis with rapidly progressive glomerulonephritis in Japan. The 4th International Peroxidase Meeting 2004.10.27-30. (Kyoto)
  22. Ihara T, Ono T, Fukatsu A, Kita T, Suzuki K, Muso E: Clinical efficacy of IVIg for patients with MPO-ANCA-associated rapidly progressive glomerulonephritis and cytokine production. The 4th International Peroxidase Meeting 2004.10.27-30. (Kyoto)
  23. Uno K, Komiya T, Tsukamoto T, Yonemoto S, Tahara S, Ihara T, Suzuki K, Kishida T, Muso E: Immunomodulatory effect of intravenous immunoglobulin (IVIg) therapy as reflected in the response of peripheral mononuclear cell fractions to Th1 inducible cytokines in a patient with MPO-ANCA-related glomerulonephritis and vasculitis. The 4th International Peroxidase Meeting 2004.10.27-30. (Kyoto)
  24. 猪原登志子、小野孝彦、野垣文昭、北徹、鈴木和男、武曾恵理。ANCA 関連腎炎・血管炎に対するヒト免疫グロブリン (IVIg) 治療効果の検討。第 46 回日本腎臓病学会 学術総会。平成 15 年 5 月 23 日。東京。
  25. T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for patients with myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated rapidly progressive glomerulonephritis. 5th International Symposium on IVIg. 25-27, Sep. 2003. Interlaken, Switzerland.
  26. T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K. SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect of intravenous immunoglobulin for

- patients with (MPO-ANCA)-associated rapidly  
 myeloperoxidase-antineutrophil progressive glomerulonephritis.  
 cytoplasmic antibody American Society of Nephrology, 2003.  
 (MPO-ANCA)-associated rapidly 12-17, Nov. 2003. San Diego, CA, USA.  
 progressive glomerulonephritis. 11<sup>th</sup>  
 International Vasculitis and ANCA  
 workshop. 2-5, Oct. 2003. Prague,  
 Czech Republic.
27. T. ITO-IHARA, T. ONO, T. KITA, K.  
 SUZUKI, E. MUSO. Beneficial effect  
 of intravenous immunoglobulin for  
 patients with  
 myeloperoxidase-antineutrophil  
 cytoplasmic antibody
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得  
なし
  2. 実用新案登録  
なし
  3. その他  
なし

## 膠原病における抗体製剤による治療法についての研究

分担研究者 橋本博史 順天堂大学 名誉教授

研究要旨：生物学的製剤をはじめとする抗体製剤は膠原病、リウマチ性疾患における有用な新たな治療薬として使用が開始されている。抗体製剤の効果と安全性を検討するため、平成 16 年度は関節リウマチにおける抗 TNF $\alpha$  に対するモノクローナル抗体であるインフリキシマブについて、また平成 17 年度はステロイド抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎（polymyositis/dermatomyositis:PM/DM）に対するガンマグロブリン大量静注（high-dose intravenous immunoglobulin: IVIg）療法について検討した。インフリキシマブは活動性の関節リウマチに有効な治療法であったが、感染症に対する注意が必要と考えられた。また、IVIg はステロイド抵抗性の PM/DM に高い有効性を示したが、未だ保険収載されておらず、その使用適応について今後検討が必要であると考えられた。

### A. 研究目的

関節リウマチは滑膜を病変の主座とする全身性の慢性炎症疾患である。最近の治療薬の進歩から、関節の疼痛緩和だけでなく、その破壊を抑制し関節機能予後を改善することが関節リウマチの治療目標となってきた。インフリキシマブは、TNF $\alpha$  に対するヒト・マウスのキメラ型モノクローナル抗体であり、メトトレキサートとの併用により優れた抗リウマチ作用を有する薬剤である。今回、抗体製剤との観点から、関節リウマチ患者へのインフリキシマブ投与についてその効果および副作用を検討した。

また、PM/DM は、横紋筋に慢性炎症を認める膠原病で現在の治療の第一選択は副腎皮質ステロイド薬であるが、一部は治療抵抗性であり、重症な身体障害に至ったり、免疫抑制療法の副作用により治療が継続で

きない場合がある。難治性の PM/DM に対する IVIg 療法の有用性が報告されており、ステロイド抵抗性の PM/DM の 2 症例に対し、IVIg 療法を施行し、その効果および副作用についての検討を行った。

### B. 研究方法

インフリキシマブを投与した関節リウマチ患者 11 名について検討を行った。全例がメトトレキサート 6mg/週以上を 3 ヶ月以上投与したにもかかわらず、関節リウマチのコントロールが不良な症例で、男性 3 名、女性 8 名、年齢は 22-66 歳（平均 48.6 歳）であった。罹患年数は 5 年から 25 年で平均 12.4 年、Stainblocker 分類では stage I: 0 名、II: 2 名、III: 2 名、IV: 7 名、Class 1, 4: 0 名、2: 7 名、3: 4 名であった。結核予防のため、4 名でイソニアジド 300 mg/日の投与がされていた。インフリキシマ

ブ 3 mg/kg を投与し、投与後の疼痛・腫脹関節数、赤沈および CRP について評価した。

一方、Bohan の診断基準において PM/DM と診断され、1 mg/kg/day 以上のステロイド投与を 4 週間以上受けているにもかかわらず筋力の改善が認められない場合、ステロイド抵抗性と判断し、IVIg 療法の適応とした。ポリエチレングリコール処理免疫グロブリン 0.4 g/kg/day を 5 日間投与し、主要評価項目は徒手筋力テスト (MMT) スコアの改善であり、筋力改善率、日常生活動作 (ADL) スコアおよび血中クレアチニンキナーゼ (CK)、副作用発現を観察した。

### C. 研究結果

疼痛・腫脹関節数および炎症反応はインフリキシマブ投与後 6 週で減少し、22 週では再度上昇する傾向が認められた。医師による効果判定では、インフリキシマブ投与 6 週後で有効 54.5%、著効 27.3%、無効 18.2% で、22 週後ではそれぞれ 50.0%、16.7%、33.3% であった。副作用は感染症が 2 名に認められ、帯状疱疹が 1 名、肺真菌症が 1 名であった。注意すべき副作用である infusion reaction や肺結核は認められなかった。

PM/DM においてステロイド抵抗性の 2 例を経験したが、症例 1 は 64 歳女性で、IVIg 療法前の MMT スコアは 48 点、血清 CK4562 (<100) IU/L で立ち上がり困難であったが、IVIg 療法後速やかに CK は正常化し、経過中に腰椎圧迫骨折を認めたものの、IVIg 施行 3 ヶ月後には MMT スコア 76 点に上昇、ADL スコアも 18 から 32 点と改善を認めた。症例 2 は、59 歳男性で IVIg を施行 3 ヶ月後には MMT スコアは 50 点から 74

点まで改善、また CK は 800 台であったが正常化した。ADL スコアも 7 点から 35 点まで改善を認めた。両者ともステロイド薬の減量が可能であった。明らかな副作用は認められなかった。

### D. 考案

インフリキシマブによる治療は、今回の検討においては関節症状や炎症反応の推移に比べ、医師の評価で高い有効性となっている。この原因として、自覚的に関節症状のみならず全身倦怠感や易疲労感などの改善が認められたこと、22 週直前で効果が減弱した症例があること、著効したためステロイドなどを中止したことにより増悪した症例があること、などのためと考えられる。また実際に多剤抗リウマチ薬抵抗例や進行例、開始前の CRP が高値であった症例では効果が乏しかった。今後は、より早期でのインフリキシマブ投与の開始や投与量・投与間隔に関してさらなる検討が必要であると考えられた。また、感染症が 2 名に認められており、2 名とも外来加療にて軽快したが、十分な注意が必要であると考えられた。

一方、ステロイド抵抗性の DM2 症例に対して IVIg 療法を行い、いずれも有効で副作用を認めなかった。本症例を含めた PM8 例、DM8 例の検討では平均改善率は MMT スコア 93.9%、ADL スコア 80.0%、CK 値 100% となっている。また重篤な有害事象はなく有用な治療法であると考えられる。本剤は現在保険適用を申請中であるが、高価であり、血清蛋白製剤であるため、今後の課題として、使用基準の検討、不応例や再燃例への対策、寛解維持のための投与期間・投与回数の検

討、さらに作用機序の解明があげられる。

## E. 結論

インフリキシマブは関節リウマチに対して有効性の高い治療法である。また、IVIg療法はステロイド抵抗性のPM/DMに対して有用な治療法であり、今後は使用適応基準の検討が必要と考えられた。

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1) Hirashima M, Fukazawa T, Abe K, Morita Y, Kusaoi M, Hashimoto H. Expression and activity analysis of CTLA4 in peripheral blood lymphocytes in systemic lupus erythematosus. *Lupus* 13:24-31, 2004.
- 2) Matsuda Y, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H. Double filtration plasmapheresis for the treatment of a rheumatoid arthritis patient with extremely high level of C-reactive protein. *Ther Apher Dial* 8:404-408, 2004.
- 3) Kempe K, Tsuda H, Yang K, Yamaji K, Kanai Y, Hashimoto H. Filtration leukocytapheresis therapy in the treatment of rheumatoid arthritis patients resistant to or failed with methotrexate. *Ther Apher Dial* 8:197-205, 2004.
- 4) Chiba A, Oki S, Miyamoto K, Hashimoto H, Yamamura T, Miyake S. Suppression of collagen-induced arthritis by natural killer T cell activation with OCH, a

sphingosine-truncated analog of alpha-galactosylceramide. *Arthritis Rheum* 50:305-313, 2004.

- 5) Maeda N, Yamaji K, Kimura K, Kim Y, Tsuda H, Hirose S, Hashimoto H. Analysis of clinical questionnaire of Tokyo Metropolitan Government for Sjogren's syndrome. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi* 28:398-406, 2005.
- 6) Akimoto T, Kobayashi S, Tamura N, Ohsawa T, Kawano T, Tanaka M, Hashimoto H. Risk factors for recurrent thrombosis: prospective study of a cohort of Japanese systemic lupus erythematosus. *Angiology* 56:601-9, 2005.
- 7) Hashimoto H. Microscopic polyangiitis. *Nippon Rinsho* 63 Suppl 5:330-6, 2005.
- 8) 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. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *Rheumatol* 32:1414, 2005.
- 9) Ogasawara M, Imanishi T, Moriwaki K, Gaudieri S, Tsuda H, Hashimoto H, Shiroishi T, Gojobori T, Koide T. Length variation of CAG/CAA triplet repeats in 50 genes among 16 inbred mouse strains. *Gene* 349:107-19, 2005.
- 10) Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune hepatitis in primary Sjogren's syndrome:

pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjogren's syndrome. *Pathol Int* 55:70-6, 2005.

## 2. 学会発表

1) Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Morita T, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoue H, Hahimoto H. Genetic screening with high density microsatellite markers for systemic lupus erythematosus on chromosome 1. American College of Rheumatology, San Antonio, USA, 2004.

2) 守田優子, 深沢徹, 平島美賀, 加賀薫, 頭山尚子, 草生真規雄, 守田貴浩, 橋本博史. MTX のサイトカイン産生に与える影響: SLAM との関連解析. 日本免疫学会総会・学術集会 2004.11月、札幌.

3) 千葉麻子, 大木伸司, 橋本博史, 山村隆, 三宅幸子. NKT 細胞を標的とした自己免疫疾患制御法の開発. 日本リウマチ学会総会・学術集会 2004.11月、岡山.

4) 秋元智博, 小林茂人, 田嶋美智子, 春田和彦, 田村直人, 池田真, 多田久里守, 鐘彬彬, 橋本博史. 悪性関節リウマチ由来免疫複合体による好中球 L-セレクチン shedding の機序解析. 日本リウマチ学会総会・学術集会 2004.11月、岡山.

5) 満尾晶子, 鈴木淳, 名切裕, 片桐彰, 森本真司, 戸叶嘉明, 橋本博史. 膠原病患者における末梢血 CD8+CD161+細胞の減少. 日本リウマチ学会総会・学術集会 2004.11月、岡山.

6) 建部一夫, 梁広石, 山路健, 金井美紀, 津田裕士, 橋本博史. メトトレキサート無効の関節リウマチ患者に対する白血球除去

療法の治療効果. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2004.11月、岡山.

7) 黒木喜美子, 土屋尚之, 松多邦雄, 深沢徹, 十字猛, 橋本博史, 徳永勝士. 白血球免疫グロブリン様受容体 LILRA1(LIR6) 遺伝子多型と日本人 SLE との関連. 日本リウマチ学会総会・学術集会 2004.11月、岡山.

8) 小笠原倫大, 津田裕士, 五條堀孝, 橋本博史. TNF receptor superfamily の進化的起源とリウマチ性疾患の発症機序との関連. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2004.11月、岡山.

9) 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成, 橋本博史. 全身性エリテマトーデスにおける末梢血の単球サブセットの解析. 日本臨床免疫学会 2005, 11月. 横浜.

10) 片桐彰, 今井環, 仲野総一郎, 渡邊崇, 名切裕, 天野浩文, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成, 橋本博史. 間質性肺炎を合併した膠原病患者の予後の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

11) 瀬田範行, 小林茂人, 橋本博史, 桑名正隆. Myeloperoxidase(MPO) 反応性 T 細胞クローンの樹立およびフェノタイプ解析. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

12) 吉留嘉人, 縄田益之, 梁広石, 田村直人, 深沢徹, 小林茂人, 津田裕士, 高崎芳成, 橋本博史. 肥厚性硬膜炎を伴った血管炎症候群の 5 例. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.



13) 森本真司, 仲野総一郎, 今井環, 満尾晶子, 金子礼志, 戸叶嘉明, 関川巖, 津田裕士, 高崎芳成, 橋本博史. ループス腎炎 WHO IV 型における Th1 細胞の動態. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

14) 田嶋美智子, 田村直人, 池田真, 多田久里須, 小林茂人, 橋本博史. MAP kinase 阻害剤のラット破骨細胞分化誘導におよぼす影響についての検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

15) 名切裕, 今井環, 仲野総一郎, 片桐彰, 渡邊崇, 玉山容碩, 天野浩文, 野沢和久, 満尾晶子, 森本真司, 戸叶嘉明, 小林茂人, 橋本博史. 悪性関節リウマチまたは ANCA 陽性関節リウマチにおける腎障害の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

16) 池田真, 田嶋美智子, 田村直人, 多田久里守, 小林茂人, 橋本博史. 顕微鏡的多発血管炎(MPA)患者の治療前後の好中球, リンパ球の遺伝子発現状態の検討. 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

17) 山田秀裕, 小池隆夫, 橋本博史, 宮坂信之, 針谷正祥, 池田康夫, 原まさ子, 斉藤栄造, 吉田正, 市川陽一. ステロイド治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎に対するガンマグロブリン大量療法の有用性に関する研究(GB-0998 第 III 相臨床試験). 日本リウマチ学会総会・学術集会. 2005, 4月. 横浜.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

## 心筋炎の治療法に関する研究

分担研究者 相澤義房 新潟大学大学院医歯学総合研究科 教授

**研究要旨:**劇症型心筋炎は、集中治療をしても約半数が死亡する難治性の疾患であり、積極的に炎症を沈静化する治療法の確立が望まれる。我々は、劇症型心筋炎に対し、免疫グロブリンあるいはその Fc 部分(Ig)融合蛋白を用い、その効果について臨床および基礎的な検討を行った。臨床的にはヒト劇症型心筋炎の IVIg 治療 (IVIg(+))群 8 例、IVIg(-)群 16 例)の経験から IVIg の効果や特徴を解析し、IVIg による死亡率の統計学的有意差は認めなかったが、投与例の死亡率が低い傾向を認めた。基礎的な検討としては、ラット自己免疫性心筋炎モデルを用いて、様々なサイトカインや免疫関連遺伝子との Ig 融合蛋白(IL-13-Ig、CTLA4-Ig、IL-1 受容体アンタゴニスト-Ig、SLPI-Ig)による心筋炎抑制効果を検討した。その結果、IL-13-Ig、CTLA4-Ig、IL-1 受容体アンタゴニスト-Ig、SLPI-Ig、IL-22-Ig 治療は効果があることが示された。劇症型心筋炎に対して IVIg 治療や Ig 融合蛋白治療が今後期待される治療となることが示唆された。

### A. 研究目的

劇症型心筋炎は、健康人が突然発症し心原性ショックを呈し、集中治療を行っても約半数が死亡する難治性の疾患である。そのため、より積極的に炎症を沈静化する治療法の確立が望まれる。現在、IVIg 療法は、炎症を沈静化し副作用が少ないとされる唯一の臨床的に使われている治療であるが、有効性については不明な点が多い。一方、ある蛋白と免疫グロブリンの Fc 部分との融合蛋白を用いた生物学的製剤は、近年様々な炎症性疾患の治療に試みられるようになってきている。しかし、その劇症型心筋炎に対する効果は不明である。

我々は、これらのことから、今回臨床的および基礎的に心筋炎に対するこれらの治療法が有効になりうるか否かを検討した。

### B. 研究方法

#### a. 劇症型心筋炎における IVIg 療法の臨床的検討

新潟県において発症した劇症型心筋炎症例 24 例について、IVIg 治療群と非治療群において、その予後を検討した。また個々の心筋炎の症例から、有効と考えられた症例の検討を行った。

#### b. 実験的自己免疫性心筋炎ラット(EAM)に

における Ig 融合蛋白の治療効果の検討

### 1) EAM の作成

8 週齢の Lewis ラットにブタ心筋ミオシンを完全フロイントアジュバントと混和した後、第 0 日目に足底に注射し、ラット自己免疫性心筋炎を作成した。

### 2) プラスミドの作成

Ig との融合蛋白を発現するプラスミドは以下のように作成した。まず PCR にて *SwaI* と *NotI* の制限酵素部位を含む pCAGGS-Ig-glucagon (Glu)-標識のプラスミドを以下のように作成した。つまり、はじめにラットの脾細胞から得た cDNA から *SwaI* と *NotI* の制限酵素部位を含む 5'-gaGAATTCATTTAAATgagaGCGGCCGCcgtgcccgaaactgtg-3' と 5'-tcaaccactgcacaaaatcttgggctttacccggagagtggagagact-3' にて KOD Plus DNA polymerase (TOYOBO, 大阪)を用いて PCR を行った後、その希釈したものを鋳型として、同様に 5'-gaGAATTCATTTAAATgagaGCGGCCGCcgtgcccgaaactgtg-3' と 5'-gagagagaGAATTCcaggtattcatcaaccactgcacaaaatcttgggc-3' にて PCR を行い、その PCR 産物を pCAGGS の *EcoRI* に挿入した。次にコントロールプラスミドである pCAGGS-signal peptide (SP)-Ig-Glu は分泌型白血球セリンプロテアーゼの signal peptide を EAM の心臓の cDNA から *SwaI* の制限酵素部位を含む 5'-gaGAATTCATTTAAATgaagtcacggcctctccc-3' と *NotI* の制限酵素部位を含む

5'-gcagcatcGCGGCCGCtcttccacactccagggtgcag-3' で同様に PCR を行い、その産物を pCAGGS-Ig-Glu のプラスミドに挿入し、同様にプラスミドを精製した。治療に用いた pCAGGS-目的蛋白-Ig-Glu は、それが発現している細胞から cDNA を合成し、*SwaI* の制限酵素部位を含む目的蛋白の sense primer と *NotI* の制限酵素部位を含む antisense primer で同様に PCR を行い、その産物を pCAGGS-Ig-Glu のプラスミドに挿入し、同様にプラスミドを精製した。

### 3) プラスミド DNA 遺伝子導入

第 1 日目に、ハイドロダイナミックス法にてプラスミド DNA 遺伝子導入を行った。つまり、800  $\mu$ g の pCAGGS-目的蛋白-Ig-Glu (目的蛋白-Ig 群)あるいは 800  $\mu$ g の pCAGGS-SP-Ig-Glu (SP-Ig 群)をそれぞれ 80 ml/kg あたりのリンゲル液で希釈し、尾静脈から約 15 秒で急速静注し、遺伝子導入した (図 1)。

### 4) Ig 融合蛋白と非融合蛋白との血中濃度

vMIP および IL-22、またそれぞれの Ig との融合蛋白を発現するプラスミドを作成し、遺伝子導入 1 日後の Ig 融合蛋白と非融合蛋白の血中濃度を比較した。

### 5) 心臓の組織病変の評価

第 17 日目の心臓を取り出し、心重量と体重を測定し、心体重比 (g/g) を計算した。心臓のパラフィン包埋組織から心室中部で横断切片を作成し、ヘマトキシリン・エオ

ジンとアザン・マロリー染色をした。心筋炎面積率はアザン・マロリー染色した組織からカラーイメージ分析装置 (Mac SCOPE ver. 2.6, MITANI Corporation) で解析した。

#### 6) 標的細胞の検討

効果のみられたいくつかの Ig 融合蛋白に関しては、その標的細胞を調べるため、ランゲンドルフ還流装置を用いてコラゲナーゼ処理を 20 分間行った後、心筋炎の構成細胞を分離精製し、それらの分画の受容体を定量的 RT-PCR にて測定した。

#### 7) 培養細胞による Ig 融合蛋白の効果

EAM における Ig 融合蛋白に対する作用を検討するため、第 18 日目の EAM の心臓あるいはリンパ節から、非心筋細胞あるいはリンパ球を培養し、Ig 融合蛋白の添加によるいくつかの免疫関連遺伝子の発現の変化を定量的 RT-PCR により検討した。

#### 8) 第 17 日目の血行動態測定

第 17 日目に屠殺する直前に、心エコーおよび心臓カテーテル検査を行い、治療効果を検討した。

### C. 研究結果

#### a. IVIg 療法の臨床的検討

劇症型心筋炎症例 24 例について、IVIg 治療群は 8 症例で IVIg 非治療群は 16 例であった。治療群の 8 症例のうち 4 症例が軽快、4 症例が死亡し、非治療群において、6 症例が軽快、10 症例が死亡した (図 2)。

ヒト心筋炎において有効性が考えられた症例を以下に示す。

53 歳の男性が高熱を發し、数日後に心原性ショックとなり、当院に搬送された。カテコラミン多剤大量投与、体外式ペースメーカー、大動脈内バルーンパンピングによる治療に反応せず (心係数 1.1 L/min/m<sup>2</sup>)、経皮的心肺補助装置 (PCPS) を装着した。心臓の有効収縮と心拍出は完全に消失し、早期自然治癒の展望が得られないため大量免疫グロブリン療法を行った。ヒト免疫グロブリン製剤 25 g/日を 2 日間静注した (IVIG)。IVIG の 2 日後から有効な心拍出が現れ、7 日間で PCPS から離脱できた。

35 歳の女性が分娩後にうっ血性心不全を發症し入院した。左室壁運動はびまん性に低下し、心内膜心筋生検により炎症性細胞浸潤と心筋壊死、線維化をみとめ慢性心筋炎と診断された。カテコラミン持続静注、血管拡張薬、β遮断薬微量投与などでも混合静脈血酸素飽和度 40%未滿の低拍出状態が持続し、多臓器不全への進行が予想されたため、メチルプレドニゾン短期大量療法 (500 mg/日を 3 日間) と大量免疫グロブリン療法 (ヒト免疫グロブリン製剤 25 g/日を 2 日間静注) を行った。その後、低拍出状態から離脱でき、家庭生活に復帰できた。

20 歳女性。上気道炎後、呼吸困難、胸痛を自覚し近医を受診した。同日、経過観察中に血圧低下、全身チアノーゼを生じたため、当科関連病院に搬送された。入院第一病期病日の心エコー検査では EF が 2%で著明なびまん性の左室壁運動低下がみられ、

第1-3日までIVIg治療（1日5g3日間）を行った。補助循環をしながら集中治療室にて経過を見ていたが、次第に壁運動が回復し、第9病日にはEFが69%まで回復し、第29病日軽快退院した。これらの結果は、自然経過の可能性も否定出来ず評価は難しいが、IVIgが効果的である可能性が考えられた（図3）。

#### b.EAMにおけるIg融合蛋白の治療効果の検討

まず、Ig融合蛋白にすることによって、高い血中濃度を維持出来ることが示された（図4）。次にいくつかの人工免疫グロブリン（Ig）融合蛋白の治療効果を、第17病日に屠殺したラットの心体重比および病理学的に心筋炎の面積率で評価したところ、いくつかの融合蛋白において効果が認められた（表1）。特に、CTLA-4-IgおよびIL-13-Igは著明に効果がみられ、場合によってはほとんど発症していないラットも存在した（図5）。EAM心臓中のIL-1、IL-13関連遺伝子発現細胞および心臓から培養した細胞に対するIL-1受容体アンタゴニスト-Ig融合蛋白、IL-13-Ig融合蛋白の効果を図6、7に示す。IL-1受容体を持つ細胞は、EAM心臓中の $\alpha\beta$ T細胞および線維芽細胞、平滑筋細胞、内皮細胞を含むと考えられる非心筋非炎症性細胞であり、IL-13受容体を持つ細胞は、CD11b陽性細胞および非心筋非炎症性細胞と考えられた。それらの細胞集団からなるEAM心臓から培養された細胞に対して、IL-1受容体アンタゴニスト-Ig融合

蛋白、IL-13-Ig融合蛋白の効果を検討したところ、いくつかの免疫関連遺伝子発現において、著明な変化がみられた。またIL-1受容体アンタゴニスト-Ig融合蛋白治療によって、血行動態の改善が認められた（表2）。

#### D. 考察

劇症型心筋炎におけるIVIg治療は、自然経過による回復との区別は困難であるものの、大きな副作用はなく、非治療群に比し軽快する傾向がみられ、効果が期待出来る可能性が考えられた。また劇症型心筋炎のモデルであるEAMにおいて、いくつかのIg融合蛋白は明らかに効果が認められ、これらはEAM心臓からえられた培養細胞においても、免疫関連遺伝子発現変化に著明な影響を及ぼすことが認められた。

#### E. 結論

集中治療にもかかわらず、予後の悪い劇症型心筋炎においては、副作用が少なく、炎症を直接沈静化させる治療法が望まれ、IVIg治療あるいはIg融合蛋白治療は有用な治療法になる可能性が考えられた。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Yoshida T, Hanawa H, Toba K, Watanabe H, Watanabe R, Yoshida K, Abe S, Kato K, Kodama M, Aizawa Y. Expression of immunological molecules by cardiomyocytes

- and inflammatory and interstitial cells in rat autoimmune myocarditis. *Cardiovasc Res.* 2005;68:278-88. 2005 Jul 12.
2. Elnaggar R, Hanawa H, Liu H, Yoshida T, Hayashi M, Watanabe R, Abe S, Toba K, Yoshida K, Chang H, Minagawa S, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, **Aizawa Y**. The effect of hydrodynamics-based delivery of an IL-13-Ig fusion gene for experimental autoimmune myocarditis in rats and its possible mechanism. *Eur J Immunol.* 2005;35:1995-2005.
  3. Liu H, Hanawa H, Yoshida T, Elnaggar R, Hayashi M, Watanabe R, Toba K, Yoshida K, Chang H, Okura Y, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Miyazaki J, Nakazawa M, **Aizawa Y**. Effect of hydrodynamics-based gene delivery of plasmid DNA encoding interleukin-1 receptor antagonist-Ig for treatment of rat autoimmune myocarditis: possible mechanism for lymphocytes and noncardiac cells. *Circulation.* 2005;111:1593-600. 2005 Mar 28.
  4. Shirai K, Watanabe K, Ma M, Wahed MI, Inoue M, Saito Y, Suresh PS, Kashimura T, Tachikawa H, Kodama M, **Aizawa Y**. Effects of angiotensin-II receptor blocker candesartan cilexetil in rats with dilated cardiomyopathy. *Mol Cell Biochem.* 2005;269:137-42.
  5. Tachikawa H, Kodama M, Watanabe K, Takahashi T, Ma M, Kashimura T, Ito M, Hirono S, Okura Y, Kato K, Hanawa H, **Aizawa Y**. Amiodarone improves cardiac sympathetic nerve function to hold norepinephrine in the heart, prevents left ventricular remodeling, and improves cardiac function in rat dilated cardiomyopathy. *Circulation.* 2005;111:894-9. 2005 Feb 14.
  6. Fuse K, Kodama M, Okura Y, Ito M, Kato K, Hanawa H, **Aizawa Y**. Short-term prognostic value of initial serum levels of interleukin-10 in patients with acute myocarditis. *Eur J Heart Fail.* 2005;7:109-12.
  7. Abe S, Hanawa H, Hayashi M, Yoshida T, Komura S, Watanabe R, Liu H, Chang H, Kato K, Kodama M, Maruyama H, Nakazawa M, Miyazaki J, **Aizawa Y**. Prevention of experimental autoimmune myocarditis by hydrodynamics-based naked plasmid DNA encoding CTLA4-Ig gene delivery. *J Card Fail.* 2005;11:557-564.
  8. Abe S, Okura Y, Hoyano M, Kazama R, Watanabe S, Ozawa T, Saigawa T, Hayashi M, Yoshida T, Tachikawa H, Kashimura K, Suzuki K, Nagahashi M, Watanabe J, Shimada K, Hasegawa G, Kato K, Hanawa H, Kodama M, **Aizawa Y**. Plasma Levels of Cytokines and Neurohumoral Factors in a Case of Fulminant Myocarditis Successfully Treated with Intravenous Immunoglobulin and Percutaneous Cardiopulmonary Support. *Circulation Journal* 68: 1223-1226, 2004.
  9. Kashimura T, Yanagawa T, Kodama M, Watanabe R, Okura Y, Kato K, Haruo Hanawa H, **Aizawa Y**. Successful induction of  $\beta$ -blocker therapy for a patient with peripartum cardiomyopathy complicated with significant aortic stenosis. *Acta Medica et Biologica* 51: 37-42, 2004. .
  10. Fuse K, Kodama M, Ito M, Okura Y, Kato K, Hanawa H, Aoki S, **Aizawa Y**. Polarity of helper T cell subsets represents disease nature and clinical course of experimental autoimmune myocarditis in rats. *Clin Exp Immunol* 134: 403-408, 2003.
  11. Watanabe K, Saito Y, Ma M, Wahed M, Abe Y, Hirabayashi K, Narasimman G, Wen J, Suresh P, Ali F, Shirai K, Soga M, Nagai Y, Nakazawa M, Hasegawa G, Naito M, Tachikawa H, Kodama M, **Aizawa Y**, Yamaguchi K, Takahashi T. Comparative effects of perindopril with enalapril in rats with dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 42 (Supple 1): S105-S109, 2003.
  12. Kashimura T, Hayashi M, Kodama M,

Nakazawa M, Abe S, Yoshida T, Tachikawa H, Hanawa H, Kato K, Watanabe K, Aizawa Y. Effects of Imidapril and TA-606 on Rat Dilated Cardiomyopathy after Myocarditis. *Japanese Heart Journal* 44: 735-744, 2003.

13. Wen J, Nakazawa M, Watanabe K, Ma M, Wahed M, Hasegawa G, Naito M, Yamamoto T, Fuse K, Kato K, Kodama M, Aizawa Y. Quinapril inhibits progression of heart failure and fibroses in rats with dilated cardiomyopathy after myocarditis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 251: 77-82, 2003.

14. Watanabe K, Kodama M, Aizawa Y. Immune-mediated myocarditis and interleukin-10. *Inflammation and Cardiac Diseases*, Edited by Giora Z Feuerstein, Peter Libby and Douglas L Mann, Birkhaeuser Verlag, pp189-202, 2003.

15. Kazama R, Okura Y, Hoyano M, Toba K, Ochiai Y, Ishihara N, Kuroha T, Yoshida T, Namura O, Sogawa M, Nakamura Y, Yoshimura N, Nishikura K, Kato K, Hanawa H, Tamura Y, Morimoto S, Kodama M, Aizawa Y. Therapeutic role of pericardiocentesis for acute necrotizing eosinophilic myocarditis with cardiac tamponade. *Mayo Clinic Proceedings* 78: 901-7, 2003.

16. Maruyama S, Kato K, Kodama M, Okura Y, Hirono S, Fuse K, Hanawa H, Nakagawa O, Nakazawa M, Miida T, Taoita E, Yamamoto T, Inoue I, Aizawa Y. FR167653 suppresses the progression of experimental autoimmune myocarditis. *Molecular and Cellular Biochemistry* 246: 39-44, 2003.

17. Okura Y, Dec W, Hare J, Kodama M, Berry G, Tazelaar H, Bailey K, Cooper L. A clinical and histopathologic comparison of cardiac sarcoidosis and idiopathic giant cell myocarditis. *Journal of the American College of Cardiology* 41: 322-329, 2003.

18. Tachikawa H, Kodama M, Hui L, Yoshida T, Hayashi M, Abe S, Kashimura T, Kato K, Hanawa H, Watanabe K, Nakazawa M, Aizawa

Y. Angiotensin II type 1 receptor blocker, valsartan, prevented cardiac fibrosis in rat cardiomyopathy after autoimmune myocarditis. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 41 (Supplement 1): S105-S110, 2003.

19. Watanabe K, Juan W, Narasimman G, Ma M, Inoue M, Saito Y, Wahed M, Nakazawa M, Hasegawa G, Naito M, Tachikawa H, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi T. Comparative effects of angiotensin II receptor blockade (candesartan) with angiotensin-converting enzyme inhibitor (quinapril) in rats with dilated cardiomyopathy. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 41 (Suppl 1): S93-S97, 2003.

20. Watanabe K, Juan W, Narasimman G, Ma M, Inoue M, Saito Y, Wahed M, Nakazawa M, Hasegawa G, Naito M, Tachikawa H, Tanabe N, Kodama M, Aizawa Y, Yamamoto T, Yamaguchi K, Takahashi T. Betaxolol improves the survival rate and changes natriuretic peptide expression in rats with heart failure. *Journal of Cardiovascular Pharmacology* 41 (Suppl 1): S99-S103, 2003.

## 2. 学会発表

1. Hydrodynamics-Based Delivery of an Interleukin-1 receptor antagonist-Ig fusion gene ameliorates experimental autoimmune myocarditis in rats

第 69 回日本循環器学会 平成 17 年 3 月 19-21 日 (横浜)

2. The effect of IL-22-Ig fusion protein for rat experimental autoimmune myocarditis

第 9 回日本心不全学会 平成 17 年 10 月 20-22 日 (下関)

3. The effect of hydrodynamic-based delivery of an interleukin-13-Ig fusion gene for experimental autoimmune myocarditis in rats and its possible mechanism

第 68 回日本循環器学会総会学術集会 2005 年 3 月 19 日から 21 日 (横浜)

4. Localization of coxsackievirus and adenovirus receptor (CAR) in rat heart. 第 67 回 日本循環器学会総会学術集会
5. In vitro cytotoxic activity of heart infiltrating cells in experimental autoimmune myocarditis. 第 67 回 日本循環器学会総会学術集会
6. Amiodarone preserves cardiac sympathetic function, as well as prevents left ventricular remodeling and improves cardioac function in heart failure after EAM. 第 67 回 日本循環器学会総会学術集会
7. Intramitochondrial fatty acid metabolism is accelerating in heart failure after myocarditis in rat. 第 67 回 日本循環器学会総会学術集会
8. Characteristics of Cardiomyocytes, Infiltrating Cell and Non-Myocyte in Experimental Auto immune Myocarditis. 第 67 回 日本循環器学会総会学術集会

## Ⅲ. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

研究協力者；小玉 誠 新潟大学大学院医歯学総合研究科 助教授

塙 晴雄 新潟大学大学院医

歯学総合研究科 講師

図 1. Ig 融合蛋白プラスミド

DNA のハイドロダイナミクス法による遺伝子導入。  
主に肝細胞に遺伝子導入後合成され、血中に分泌される。

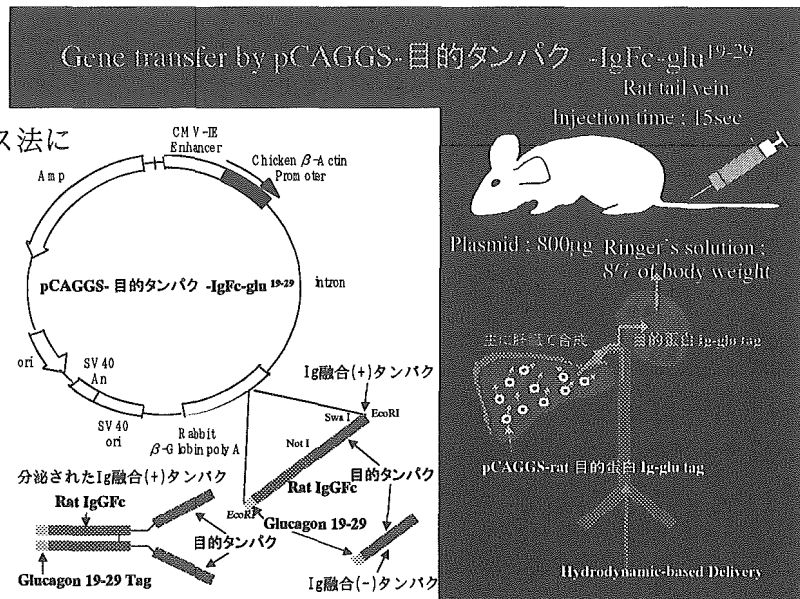


図 2. 劇症型心筋炎の予後

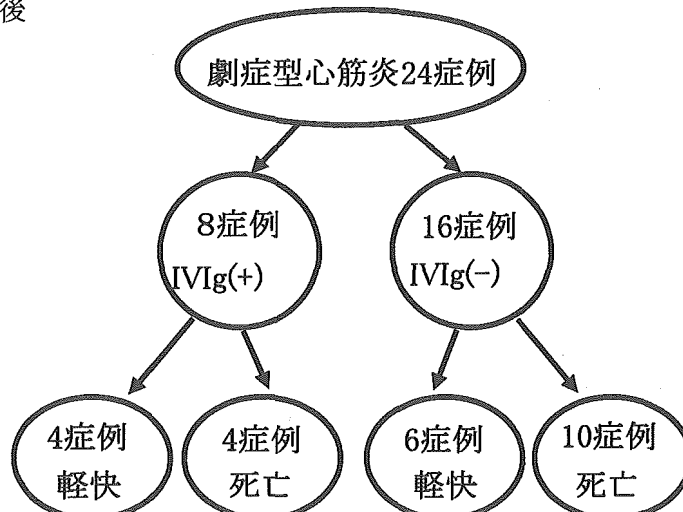




図 3. 症例の臨床経過

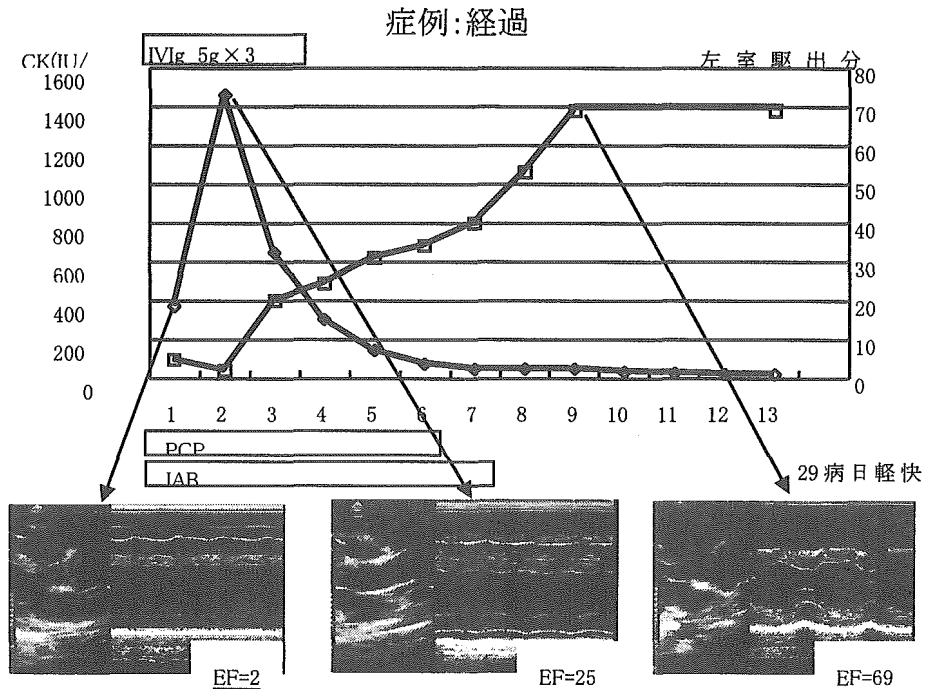


表 1. 我々が検討したラット自己免疫性心筋炎における免疫グロブリン融合蛋白治療

gene	method	effect
secretory leukocyte protease inhibitor-Ig	hydrodynamics	+
CTLA-4-Ig	hydrodynamics	+++ <i>J Card Fail. 2005 11:557</i>
IFN $\gamma$ receptor-Ig	hydrodynamics	±?
soluble TNF- $\alpha$ receptor-Ig	hydrodynamics	-
IL-13-Ig	hydrodynamics	+++ <i>Eur J Immunol. 2005 35:1995</i>
IL-1receptor antagonist-Ig	hydrodynamics	++ <i>Circulation. 2005 111:1593</i>
IL-4-Ig	hydrodynamics	-
IL-18BP-Ig	hydrodynamics	-
IL-23 receptor-Ig	hydrodynamics	-
IL-22-Ig	hydrodynamics	++

図 4. 目的タンパクと IgFc を融合させることにより得られる血中濃度の差 (ハイドロダイナミクス法による遺伝子導入 1 日後)

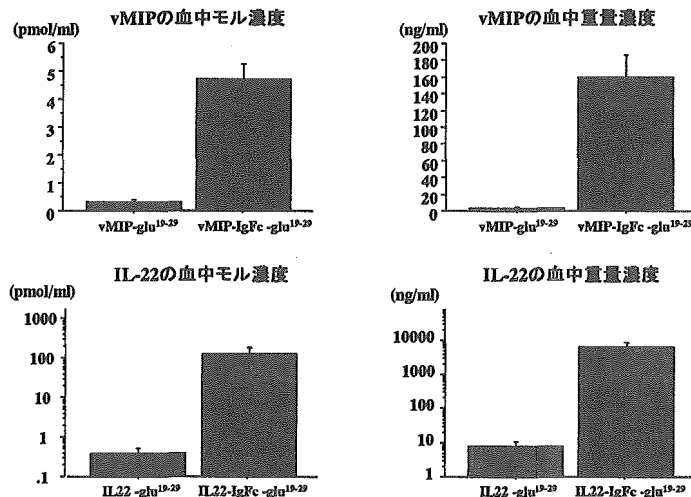
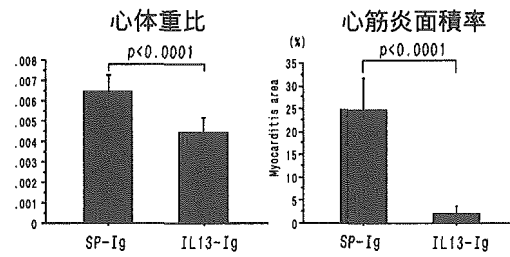
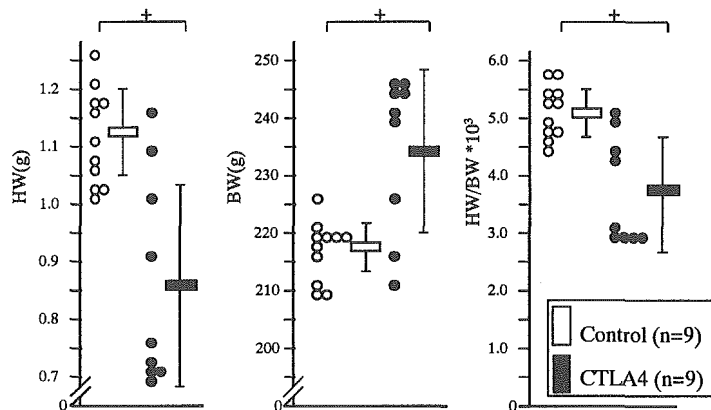


図 5. 融合蛋白治療の効果



(a) IL-13-Ig 融合蛋白治療の効果



(b) CTLA4-Ig 融合蛋白治療の効果 +; p<0.01

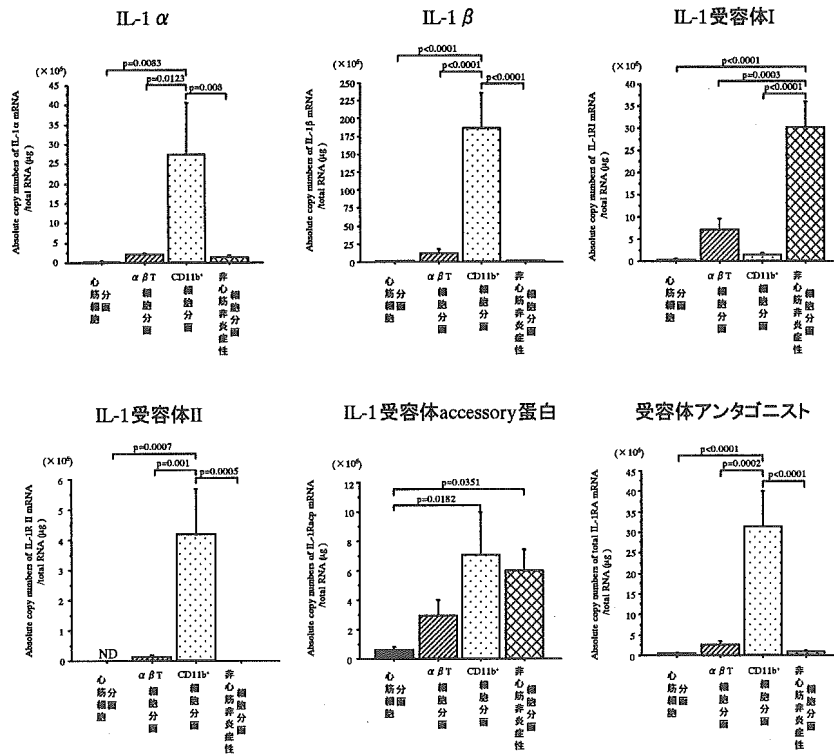
表 2 心エコーデータおよびカテーテル圧データ

	IL-1RA-Ig (n=7)	SP-Ig (n=6)	P
LVEDd (mm)	5.41±0.05	5.48±0.29	0.81
LVESd (mm)	3.01±0.17	3.81±0.24	0.018
IVS (mm)	1.84±0.05	1.96±0.12	0.33
LVPW (mm)	1.89±0.17	2.24±0.27	0.012
PE (mm)	1.71±0.47	3.67±0.49	0.016
LVFS (%)	44.4±2.9	30.4±2.4	0.0039
HR (/min)	354.9±14.3	381.5±19.8	0.29
CVP (mmHg)	1.73±0.26	3.93±0.55	0.0029
AP (mmHg)	78.4±2.52	72.6±1.72	0.094
LVP (mmHg)	91.1±3.53	85.9±2.08	0.244
EDP (mmHg)	11.7±1.3	18.4±2.24	0.0218
dp/dt (mmHg/sec)	4459±243	3636±178	0.0226
-dp/dt (mmHg/sec)	-5547±352	-4129±202	0.0067

Result are expressed as the mean±SEM.

LVEDd indicates Left ventricular end-diastolic internal diameter; LVESd, Left ventricular end-systolic internal diameter; IVS, interventricular septal; LVPW, left ventricular posterior wall thickness; PE, pericardial effusion; LVFS, Left ventricular fractional shortening; HR, heart rate; CVP, central venous pressure; AP, mean blood pressure; LVP, peak left ventricular pressure; EDP, left ventricular end-diastolic pressure; +dp/dt, maximum dp/dt and -dp/dt, minimum dp/dt.

図 6. EAM 心臓中の IL-1 関連遺伝子発現細胞



EAM 心臓中の IL-13 関連遺伝子発現細胞

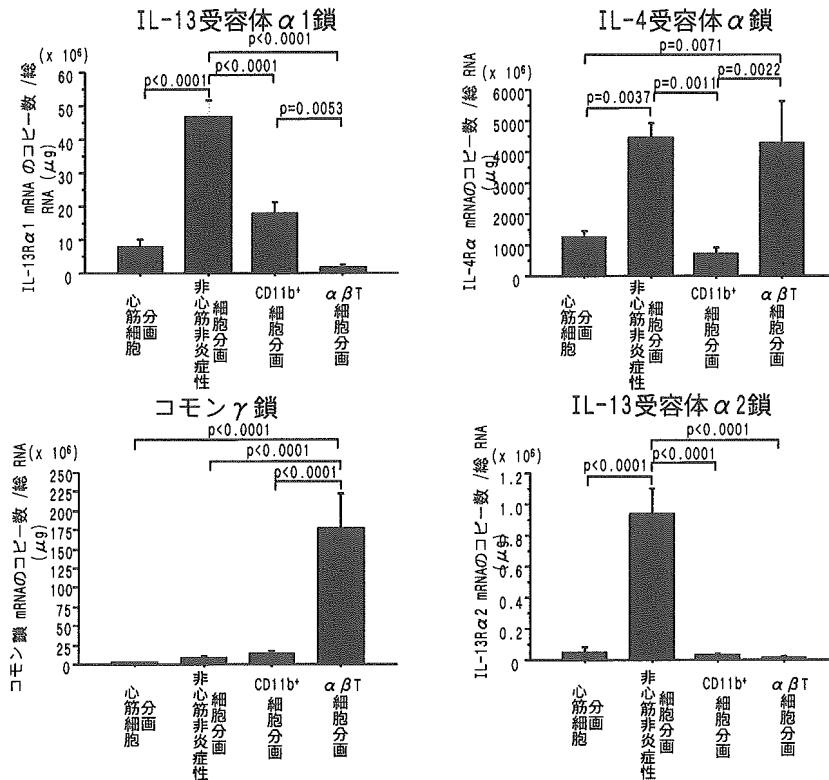
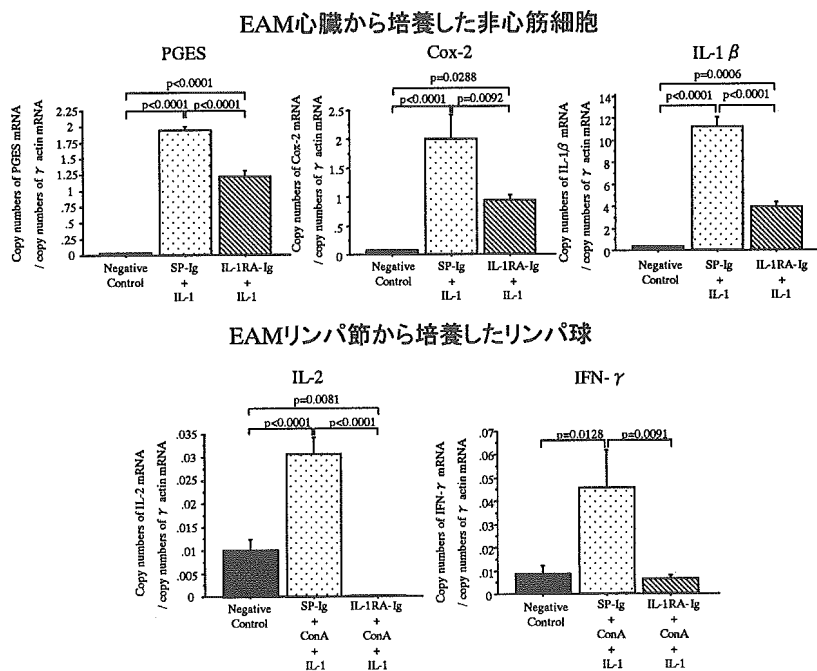


図 7. IL-1 受容体アンタゴニスト-Ig 融合蛋白の EAM 心臓中の非心筋細胞およびリンパ節培養細胞に対する免疫関連遺伝子に対する効果



IL-13-Ig 融合蛋白の EAM 心臓中の非心筋細胞に対する免疫関連遺伝子に対する効果

