

項目	内容
評価・解析方法	<p>副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータを下記「パート B : Historical control 群データ収集」実施計画の要約に記載したとおり別途抽出し、パート A におけるデータと比較することにより、副腎皮質ステロイド薬およびタクロリムスの併用療法の本疾患における治療的位置づけを検討する。</p> <p>データ比較においては、上記主要評価項目および副次的評価項目に関し、パート A の初発例とパート B (こちらは初発例を対象としている) との比較を行う。特に Overall survival および Progression-free survival の比較はログランク検定を用いて行う。また、パート B の総症例数に基づき、補正すべき予後因子に関しマッチングを行う。マッチング手法としては propensity score を用いることを検討するが、パート B のデータを勘案の上、統計アドバイザーと治験調整医師によりマッチング手法の最終決定を行う。パート A の初発例にパート B を上述のようにマッチングさせ、両側 5% で有意差を出すことを目標とする。</p>

「パート B： Historical control 群データ収集」実施計画の要約

項目	内容
目的	副腎皮質ステロイド薬のみによる初期治療が行われた症例よりなる Historical control 群のデータを用い、タクロリムスと副腎皮質ステロイド薬併用療法の本疾患における治療的位置づけを検討する。
デザイン 対象期間	Historical control 群データ抽出にあたっての selection bias、およびパート A データとの比較検討において non-contemporaneous control bias を最小限に抑えるために、各治験実施医療機関において 2000 年 1 月 1 日以降で本治験 IRB 承認までの間に、本疾患の初発に対しての初期治療として副腎皮質ステロイド薬が他の免疫抑制薬との併用なしに少なくとも 2 週間以上投与された症例をまず網羅するために同意を取得し、そのうち Control 群としての治療法基準を満たし、またパート A の主な選択基準に適合し除外基準に抵触しない全症例において、副腎皮質ステロイド薬開始 52 週間までのデータを抽出する。
選択基準	<p>(1) Bohan and Peter による診断基準^{1,2}において、PM または DM の「probable」または「definite」の基準を満たす、または Sontheimer により提案された定義 (Sontheimer, 2002 85 /id) により CADM と分類される (ただし発病からの期間は問わない)</p> <p>(2) 肺 CT (副腎皮質ステロイド薬投与開始前 6 週 (42 日) 以内に得られたもの) (できる限り肺高分解能 CT が望ましい) が、以下にあげた特徴的な所見をとり (すべての所見を持つ必要はない)、放射線科医により IP の診断に合致するとされる。ただし、肺 CT 所見として浸潤影 (コンソリデーション) のみを呈する症例は、既に肺生検により BOOP 以外の IP 病理組織型が認められた場合を除いて除外する。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 両側性で中下肺野を中心とした胸膜直下の陰影分布 ・ 網状線状影 ・ 蜂巣肺 ・ 牽引性気管支炎・細気管支拡張 ・ すりガラス陰影 ・ 均等影 (コンソリデーション) <p>(3) 以下の (ア) を満たし、更に (イ)、(ウ)、(エ) または (オ) の少なくとも一つを満たす ((ア)、(イ)、(ウ) および (エ) は下記 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前 2 週 (14 日) 以内に得られた所見より判断する)</p> <ul style="list-style-type: none"> (ア) 血清 KL-6 値が基準範囲上限を超える (イ) Mahler Baseline Dyspnea Index の「問 2」で「2」以下の労作時呼吸苦の存在 (ウ) 動脈血ガス分析における PaCO₂ 上昇を伴わない PaO₂ の低下 (<80mmHg) (エ) 呼吸機能検査において %VC<80 または %DLCO<65 (オ) 下記 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前 12 週 (84 日) 以内に、以下のいずれかを認める <ul style="list-style-type: none"> ① 吸機能検査において、%VC または %DLCO の 1 割以上の増悪 ② 胸部 CT における間質性肺炎所見の明らかな増悪 (放射線科医による) <p>(4) 病歴・経過中、本疾患が (3) を初めて満たした期日以降に、本疾患の治療目的でプレドニゾン換算で 0.6mg/kg/日以上 1.0mg/kg/日以下の副腎皮質ステロイド薬が 14 日以上投与された (ステロイドパルス療法は本基準該当副腎皮質ステロイド薬投与開始後 28 日目までであれば 2 回まで施行可)</p> <p>(5) 上記 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日が 2000 年 1 月 1 日以降で本治験 IRB 承認までの期間である</p> <p>(6) 上記 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日における年齢が、満 16 歳以上満 75 歳未満</p>

項目	内容
除外基準	<p>(1) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前12週(84日)および開始後2週(14日)以内に副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬が投与された</p> <p>(2) 薬剤性間質性肺炎(抗生剤、漢方薬、抗癌剤、メトトレキサートなど)、塵肺(アスベスト、珪肺など)、過敏性肺炎(夏型、鳥飼病など)、放射性肺炎を、臨床的に否定・除外できない</p> <p>(3) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前12週(84日)以内または開始後2週(14日)以内に行われた呼吸機能検査において(行われた場合のみ)、%VC<45、%DLCO<30、または肺高分解能CTにおいて蜂巣肺のみを呈した</p> <p>(4) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、肺炎を有した</p> <p>(5) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、糖尿病を有した(ただし、その原因が副腎皮質ステロイド薬によると考察され、コントロール良好(HbA1cが6.5%未満)である場合を除く)</p> <p>(6) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、血清クレアチニン値が1.5mg/dL以上</p> <p>(7) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、肝機能障害(AST(GOT)またはALT(GPT)が測定機関の基準範囲上限の2.5倍以上)を有した(ただし、その原因が筋炎によると考察され、筋逸脱酵素値の上昇も認められる場合を除く)</p> <p>(8) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、高カリウム血症(血清カリウム値が測定機関の基準範囲上限を超える)を有した</p> <p>(9) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、虚血性心疾患、加療を要する不整脈、心不全の合併およびその既往、加療を要する肺高血圧症を有した</p> <p>(10) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、悪性腫瘍の合併およびその既往を有した(ただし、5年以上治療が行われず、再発が認められない症例を除く)</p> <p>(11) 選択基準(4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始日に、重篤な感染症を有した(抗HIV抗体、HBs抗原または抗HCV抗体陽性患者を含む)</p> <p>(12) その他、治験責任医師または治験分担医師が参加を医学的根拠から不適当と判断する</p>
目標症例数	<p>本治験実施医療機関における対象全症例を網羅し、うち上記選択基準に適合し除外基準に抵触しない全症例におけるデータ抽出を行うものである。</p>
データ抽出対象症例	<p>治験責任医師は、各実施医療機関において選択基準に適合し除外基準に抵触しない全症例を網羅するための再現性のある方法を考案し、「データ抽出方法」に記載する。そしてその方法に従い、該当症例全例を同定し、「データ抽出対象症例リスト」に患者名および医療機関カルテ番号を記載する。記載したすべての症例が同意取得の対象となる。治験責任医師等は同意を取得した場合、同意取得の時点で「登録」となり、同意取得日を記載し、被験者識別コードを設定し、データを抽出する。治験責任医師等は、同意取得に至らなかった症例については、その理由を「データ抽出対象症例リスト」に記載する。また、同意取得後に選択基準に適合しないまたは除外基準に抵触することが判明した症例については、不適格であることとその理由を「データ抽出対象症例リスト」に記載する。</p>
同意取得方法	<p>治験責任医師等は同意説明文書を用いて、以下に従って文書により自由意思による同意を得る。</p> <p>(ア) 患者が20歳以上の場合：患者本人</p> <p>(イ) 患者が16歳以上20歳未満の場合：患者本人および代諾者となるべき者</p> <p>(ウ) 患者が既に死亡している場合：代諾者となるべき者^{注)}</p> <p>(エ) 患者が、または患者が既に死亡している場合は該当者^{注)}が、転居その他の理由で接触できず同意取得が不可能な場合：理由を「データ抽出対象症例リスト」に記載し、データ抽出は行わない</p> <p>注) 同意取得時に既に死亡している患者においては、代諾者に対し同意説明文書を用いて説明を行い同意を得ることとする。その際、治験責任医師等は、患者の家族構成や置かれていた状況、慣習等を勘案して、以下に定める者の中から患者の生前の意思を代弁できると考えられる者を代諾者として選定することを基本とする。</p> <p>患者の配偶者、成人の子、父母、成人の兄弟姉妹若しくは孫、祖父母、同居の親族またはそれらの近親者に準ずると考えられる者</p>

項目	内容
抽出対象データ	<p>(1) 被験者背景 診療録から、また直接被験者より診察時または電話等で問い合わせ、症例報告書に記載する。なお、治療薬に関しては、名称、投与理由、用法用量、投与経路、投与開始日および終了日を可能な限り聴取し、症例報告書に記載する。 ◇ 被験者の基礎疾患（PM・DM・CADM）の病歴（初めてその症状が出現した時期、同疾患と診断された時期、治療歴、既往歴、合併症他） ◇ 被験者の IP の病歴（初めてその症状が出現した時期、同疾患と診断された時期、治療歴、既往歴、合併症他） ◇ 基礎疾患（PM・DM・CADM）・IP 以外の既往歴・合併症・服用薬剤 ◇ 生活歴（喫煙・飲酒）</p> <p>(2) 一般理学的所見など 治験責任医師等は以下情報が診療録に存在する場合にはそこから入手し、症例報告書に記載する。 <u>身長・体重：</u> 身長、体重 <u>一般理学的所見：</u> 血圧、脈拍数、呼吸数、体温、酸素飽和度</p> <p>(3) Mahler Baseline/Transition Dyspnea Index 選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始 14 日前（最も同薬投与開始日に近い検査が同薬投与開始 14 日以上前の場合には最高 28 日前まで許容する）より投与開始 52 週後までの間に行われた場合にその結果を症例報告書に記載する。</p> <p>(4) 治療薬 選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始 52 週後までの同薬投与量、および同薬投与開始 12 週（84 日）前より投与開始 52 週後までのその他の免疫抑制薬の使用につき、名称、用法用量、投与経路、投与開始日および終了日などに関する情報を可能な限り入手し症例報告書に記載する。</p> <p>(5) 血清免疫学的検査他： ① 白血球数、白血球分画、CPK、アルドラーゼ、ミオグロビン、HbA1c、KL-6、SP-D、IgG、β-D グルカン 選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始 14 日前（最も同薬投与開始日に近い検査が同薬投与開始 14 日以上前の場合には最高 28 日前まで許容する）より投与開始 52 週後までの間に測定された場合にその結果を症例報告書に記載する。 ② 抗 Jo-1 抗体 選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前 28 日（最も同薬投与開始日に近い検査が同薬投与開始 28 日以上前の場合には最高 84 日（12 週）前まで許容する）または開始後 14 日以内に採取された血液より測定された場合に限り、結果を症例報告書に記載する。</p> <p>(6) 肺 CT（できる限り肺高分解能 CT が望ましい） 選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始 14 日前（最も同薬投与開始日に近い検査が同薬投与開始 14 日以上前の場合には最高 28 日前まで許容する）より投与開始 52 週後までの間に撮影された肺 CT につき、フィルムまたはデジタル化画像データを治験中央事務局が回収し、肺 CT 解析機関に送付する。</p> <p>(7) 呼吸機能検査および動脈血ガス分析値 選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始 14 日前（最も同薬投与開始日に近い検査が同薬投与開始 14 日以上前の場合には最高 28 日前まで許容する）より投与開始 52 週後までの間に行われた呼吸機能検査結果を症例報告書に記載する。</p> <p>(8) 入退院の記録 (9) 感染症情報（発症時期、診断方法、治療法および転帰） (10) 生存情報</p>

項目	内容
データ集計・解析	<p>パートAで用いる主要評価項目および副次的評価項目に関するデータをパートBにおいても算出し、パートAのデータと比較検討する。特に副次的評価項目のProgression-free survivalに関し、複合Endpointである「増悪（"Progression"）」は、この場合以下のように定義する（変更部分は下線で提示）。パートBにおいては免疫抑制薬の追加において、パートAでの併用禁止薬使用に関する参考基準（特に呼吸機能検査所見に関して）は存在しないため、パートAにて組織されるEndpoint評価委員会により免疫抑制薬追加使用にあたって「2. ①」と同等以上の増悪があったか否かにつき判断を行う。</p> <p>Historical control 群症例における「増悪（"Progression"）」の定義</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. 死亡 または 2. 増悪：以下の①、②、③の全てを満たす症例、または①を満たさないが②および③を満たし「IPの増悪」の判断のもと以下^{注)}の治療法が使用された症例でEndpoint評価委員会が①と同等以上の増悪であると判定する場合 <ol style="list-style-type: none"> ① 次のいずれかまたは両方を満たす <ol style="list-style-type: none"> a. %FVC におけるの選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前値からの10%以上の低下 b. 安静時 P[A-a]O₂ におけるの選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始前値からの15mmHg以上の上昇 ② 胸部 CT における間質性肺炎所見の明らかな増悪（直近のものとの比較）（放射線科医による） ③ ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎などの感染症を臨床的に除外・否定できる <p>注) 以下のうちいずれかが使用された場合。</p> <ul style="list-style-type: none"> ・ 副腎皮質ステロイド薬以外の免疫抑制薬 ・ ステロイド大量療法 <ul style="list-style-type: none"> ➢ パルス療法：選択基準 (4) 該当副腎皮質ステロイド薬投与開始後29日目以降 ➢ プレドニゾン換算で1mg/kg/day 超の副腎皮質ステロイド薬の投与（パルス療法に関しては7.3(1)-④に定める通りである） ・ 大量免疫グロブリン療法 ・ 血漿交換療法

SLE 治療の標準化を確立する研究

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、鈴木 暁岳（同上 膠原病科）
溝上 哲也（同上研究所 国際保健医療部長）

研究要旨 SLE 治療の標準化を確立するため、病歴のレトロスペクティブ解析によって、適正方針を求めた。自施設 SLE 153 例の病歴を調査し、また前医情報を含む全経過（観察平均 20.8 ± 9.3 年、6～43年、計 3169 人年）のデータベースを作成し統計ソフト STATA で解析した。

Kaplan-Meier (K-M) 曲線上、SLE 発症時の外来対応群（無治療または低用量ステロイド）が、早い速度で次の要入院病態を生じたことは、初期治療に中等量以上を推奨する統計的根拠と考えられた。維持ステロイド減量・中止について、再発直前ステロイド量を同定した 234 件から、一般的な安全期間は 20 年以上の範囲で時間によっては特定できなかった。しかし高率に寛解する患者群は特定され、SLE 発症時ループス腎炎を呈した群（＝初発時 LN 群）だった。この群で、腎病理 WHO-IV 型は予後不良因子でなく、また再発例の LN も治療で再び高率に寛解した（5 年寛解；83%）。遅発 LN は K-M 曲線上ほぼ一定速度で発生し、30%が 10 病年以後におきた。したがって、個々の患者の SLE 病型を非腎症群に分類するのは 10 病年時でも適切でない。SLE が非腎症型にとどまる K-M 確率は 40% といえた。遅発 LN 発生後 5 年追跡では、LN 寛解率が、初発時 LN 群のそれより著しく低く（35% vs 80%, $p < 0.001$ ）、しかも腎組織分類は予後分類に有用でなかった。遅発 LN 群は、SLE 初発時の非腎病態に対し、初発時 LN 群初期よりも低い用量で治療されており、LN 発症年令には群間差がなかった。集計時まで慢性腎不全を呈した 28 人の個別病歴を検討すると、LN 自体が真に難治性とみなせたのは 9 人（うち 8 人が遅発 LN）、残る大部分に介入可能な前歴が認められた。

遅発 LN に注目して高用量ステロイド治療を実行することが、SLE 集団の平均予後を明確に改善することが分かり、遅発 LN 再発例にシクロフォスファミドを含む追加治療を考慮するのが、効率的な選択と思われた。薬剤治験を行う場合は、初発 LN 症例と遅発 LN 症例を同等に扱うべきでない。遅発 LN のすべてに対し、腎組織所見によらず十分な免疫抑制治療を行なう利点は、本集計から推測されるが、その根拠は検証する余地がある。

A. 研究目的

慢性反復性かつ不均一な病態を示す SLE において、治療反応のよい群と不良な群の同定、予後が分かる理由、適正治療方針、ステロイド薬の減量・中止時期の基準を検討し、推奨できる治療指針の基礎資料を作成する。

B. 研究方法

症例：国立国際医療センター膠原病科の、発症から 5 年以上経過した SLE 153 人。

方法：全症例について、前医情報を含む全経過の、時系列データベースを作成し、統計ソフト STATA を用いて解析した。

観察；平均 20.8 ± 9.3 年、6～43年、計 3169 人年。SLE 発症および入院治療を要する再燃を合わせて、本報告書でイベントと称する。上記期間の総イベント数は、455 回（再燃 302 回）、最終観察までに、ループス腎炎発症者 84 人、慢性腎不全 28（うち透析者 15 人）、疾患関連死 18 人だった。

C. 研究結果

I. SLE病態全般についての再発の分析

SLE病態の再発イベント全般の発症率：

一度も再発なしに寛解したのは、Kaplan-Meier (K—M) 法により、患者の 25 % (今回の平均観察期間 21年まで) または 10 % (無期限) と算定された (図 1)。第 1 回目の再発の発生速度は、7.4/100人/年だった。

一方、再発後の再々発も含めた全再発イベントの発生率は、Weibull hazard 関数を仮定し、再発速度 = 発生頻度 / 時間が、20 病年経つと初期よりも 50 % 減る、と算定された。

病初期の再発反復者が、その後も再発しやすいか、という問題：

初期治療から5年以内の再発回数 0、1、2 回以上、で分類すると、各群で患者の50%に再発をみるまでの年数は、0回群で17年、 ≥ 2 回群で10年だった (図 2)。すなわち、病初期に治療ステロイド量を多く必要とする患者は、その後の経過を通じて、さらに多くの治療量を必要とすることが示された。ただし、再発を反復する患者群は、精神症状、ループス腸炎、慢性皮膚ループスなど、低頻度かつ不均一な病態の集合であったことを、昨年度の本班会議で報告した。今回の検討では、分析対象を「再発反復」によって定義する方法を避けた。

維持ステロイドを減量・中止してよい時期の評価：

レトロスペクティブ観察集団における、再発イベント直前の治療量を、時間的に評価した (図 3)。

再発イベントは、病態別にみると、非腎病態が2/3を占めたが、患者別にみると、多くがループス腎炎既往者におきていた (データ示さず)。

再発時の維持量は、時間とともに低下したが、減量・中止の安全期間は、20年以上にわたって見出せないことが知られた。

以上のように、SLE 病態を一括して分析しても、再発イベントの規定要因はみつけ難かったが、ループス腎炎の発生時期によって患者群を分類するのが有意義であることを以下に述べる。

II. ループス腎炎の発生時系列

ループス腎炎 (以下 LN と略) の発症時期について：

LN が SLE 発症時に存在した患者 (初発時 LN 群) は、全体の22% (35/153) であり、この群は後述する特徴的で興味深い予後を示した。

残りの患者群には、比較的一定した速度で LN が遅発し、その30%が10病年以後に生じ、この新規発生は20年過ぎても続いた。さらに興味あることに、遅発 LN の発生速度は、SLE 初発時 LN の再発速度と殆ど等しかった (K—M 曲線 ; 図 4)。

SLE全経過を通じて LN が発生しない確率、および SLE 初発時 LNが再発しない確率は、ともに50%と算定された。

初発時 LN 群の LN が、50%の確率で寛解した (全観察期間を通じて再発しなかった) という腎予後の良さは、注目すべきものである。

全経過を通じ非 LNにとどまる SLEは、SLE 全体の中で $(100 - 22)\% \times 50\% = \text{約 } 40\%$ (K-M確率) と算定された。

以上のように、個々の患者の SLE 病型とくに非 LN-SLE という分類は、時間の要素なしには定義できないことが分かる。

SLE初発時のループス腎炎の有無によって分類した患者群の、SLE 再発の時系列 (図 5)：

K—M 曲線が示す、再発しない確率は、SLE 発症時に LN を治療した群が、非LN 病態に対し治療した群よりも高かった。

図 5 における外来群は、低用量治療または無治療の経過観察 (25例) がなされた。これらは高率に次のイベントを生じて入院治療を要し、K-M曲線から脱落した。すなわち、SLE が低用量以下で寛解する率は低いことを意味する。

以上に述べた、SLE再発の多くがLN既往者におきていること、SLE 初発時 LNあり群の再発率の低さ、および非 LN-SLE の一般予後がよいという既知の経験事実を合わせると、SLE再発反復ないし予後不良群は、LN 遅発群の中に存在することが推測された。

III. LN 遅発群と初発群 (SLE発症時にLNあり) の予後評価

「LN 遅発」群は、時系列の中で定義されるので、「LN 出現後 5 年間追跡」することによって、その予後を「SLE 初発時 LN あり=初発時 LN 群」の 5 年追跡と比較した。

LN 発症からの観察 5 年未満の 4 例を除外し、LN 発症時に治療介入がなかった 5 例も除外した。腎症が軽快し、SLE 全般の再発が 5 年間なかったものを寛解と分類した。尿蛋白が持続または腎機能が低下し、一般に文献上 persistent disease (PD) ないし mild PD (MPD) と称される状態は、寛解せずと分類した。

表 1) 生検	classIV診断	平均 SLE 再発回数
初発時 LN 群	13/31= 43%	0.40回/人/5年
LN 遅発群	21/42= 50%	0.85回/人/5年
NS		p < 0.001

両群における腎生検 WHO-classIV の診断率に、差はないにも関わらず、初発時 LN 群の再発率は LN 遅発群に比べて、有意に低く (表 1)、寛解率は著しく高かった (図 6)。

表 2)	LN 発症年令	中央値	範囲	小児LN比
初発時LN群	29 ± 15*	26	10-59才	6/33
LN 遅発群	34 ± 12*	33	16-80才	1/49
*P= 0.056 (Welch's t-test)				
CRF 群	34 ± 10	32	16-54才	1/28

CRF ; 慢性腎不全

遅発 LN の予後がわるい理由について :

初発時 LN 群に、一般に予後がよいとされる小児 LN が集中した、という可能性は否定され、また LN 発症年令に有意な群間差はなかった (表 2)。

LN 遅発群の LN 発症年令は (初発時 LN 群と異なり) 正規分布しておらず、これは発症時期が、先立つ治療によって修飾されたことの反映とみられる。遅発 LN は治療後の SLE 再発として生じたものであり、そのために治療抵抗性となるのかどうかを検討するため、初発 LN の中で LN が再発した場合の

治療成績を調べた。

SLE 発症時に治療された LN 31人中、11人に LN が再発した。この再発時に治療介入されなかった 2 人を除外して、治療成績を追跡した (表 3)

表 3) 初期治療後に再発した LN を再治療した寛解率

	SLE病態全般の寛解	LN寛解
3年追跡	5/9 (56%)	8/9 (89%)
5年追跡	3/6 (50%)	5/6 (83%)

初発時 LN 群における再発 LN の治療成績は、初回治療と同程度に良好であり、再発自体が LN 予後を規定するのではないであろう、と推定された。

SLE 発症時の初期治療内容について :

LN 遅発群 (前出定義) の SLE 初発時の治療内容をレトロスペクティブに、初発時 LN 群 (前出定義) のそれと比較した (図 7)。

初期治療に免疫抑制薬が用いられた例は上記群の中になく、初期ステロイド用量は、LN 遅発群において明確に低用量だった。これは、中枢神経ループスで初発する SLE の頻度が低く、ほかの非 LN 病態がおもな治療標的になっていたことの当然の結果である。

したがって、SLE 初期治療における高用量ステロイドが、初発 LN の予後の良さを長期にわたって規定した可能性が考えられた。

IV. 最終観察時における、腎病態の集計

LN 遅発群 (前出定義)、初発時 LN 群 (前出定義) で、不可逆的な腎障害に至った例を集計した (表 4)。

表 4)	CRF; Cr > 1	透析	LN からの観察年
初発時LN群	5/33= 15%	4 (12%)	20.1 ± 9.4 年
LN 遅発群	23/51= 45%	11 (22%)	12.9 ± 8.4 年
P < 0.001 (CRF ; 慢性腎機能低下)			

表記のように、LN 遅発群の腎病態の帰結は、前述の時系列分析から予想されるとおり、初発時 LN 群よりも観察期間が短いにも関わらず、不良であった。

初発時 LN 群では、集計時 22/31 (67%) が、腎寛解状態、一度も腎症再発のなかった例が、18/33 (55%; K-M 予測確率は50%) だった。透析者は相対的に少ない傾向があったが、少人数のため有意差が出なかったと考えられる。予後がよいと予測されたこの初発時 LN 群にも透析者が稀でなかった理由は、次項で明らかにする。

V. 腎組織および治療歴と腎予後の関係；前医情報を含む個々の病歴に基づく検討

予後の解釈にあたり非常に重要なことに、本集計各症例の腎病態の帰結は、当科での首尾一貫した治療によってもたらされたものだけではなく、様々な状況での治療前歴が関与している。

集計時に慢性腎不全を呈した、28 人の治療内容のうらわけ：

- * 自己中止、特殊事情を含め、腎症発症または悪化時に治療介入なし；5人
- * 腎所見悪化時の、低用量ステロイド治療（プレドニゾン換算 20 mg/日以下）：11人
- * 腎不全の原因が TTP (TTP のみ)；3人 (2人)
- * 治療経過の情報不足；1人

難治性 LN を、標準ステロイド治療下腎不全に至った LN と定義すると、その症例は、上記の 19人を除いた 9人とみなされ、再燃反復または持続的ネフローゼを呈した。

集計時 LN 中、難治性 LN の比率は、9/84 (11%)、9人中 8人 (89%) が、遅発 LN であった。遅発 LN 中の難治例は、8/51 (16%) と算定された。

標準治療の介入によって、腎不全および透析が回避できた可能性のある症例は、図 8 に示すように多かった。LN 病態以外の要素が、腎不全と強く関連しているのが印象的である。

初発時 LN 群の良好な予後は、ステロイド治療のみで得られており、シクロフォスファミドパルス 1 年間の標準プロトコールは、遅発 LN の 4人に行なわれ、観察期間中の寛解 2人、尿蛋白持続 1人、慢性腎不全 1人だった。

腎組織 (WHO 旧分類) と腎予後の関係 (図 8)：

最終観察時 3 年以内の病態で分類した。組織分類は、当院病理部、笹尾ゆき先生の御厚意により所見を再確認していただいた。旧分類 IV が新分類 III に変更されたものではなく、IVa,b は IV-A、IVc は IV-A/C、IVd は IV-C にほぼ相当した。IV- は、再確認できず IV という病歴記載を転記したものである。

初発時 LN 群 (前出定義) における難治性 LN は、1人のみであった。この群において、IV型は、予後不良を規定していなかった。

LN 遅発群 (前出定義) では、II、V、IV型それぞれから、類似の割合で腎不全が生じていた。硬化性病変は再生検において多くみられたが、これは治療後の再発という臨床経過から予想されるものであり、初回生検は予後を予測しなかった。また活動病変 (IVa,b) が良好な治療反応性を意味しなかった。

したがって、本集計の範囲では、腎組織の予測価値が示されず、図 9 にみられるように、腎予後を明確に規定したのは、LN 発症時期、すなわち初期発症か遅発かの違いであった。

VI. SLE の生命予後

本集計における生命予後 (図 9)、5年生存 100%、10年生存 97% の数値は、文献上のどの記載よりも高い、極めて良好なものであった。発症から観察 5 年未満の SLE は本集計に含めていないが、その中に死亡例はなかった (データ示さず)。

SLE そのものによる死亡は、それぞれの頻度が低い不均一な SLE 特殊病態に起因しており、総数は少ないが、現行治療でまだ対処しにくいものである。

残る原因は、早期に感染症が多かったが、これは現在の β D-glican を主体とするモニターによれば、早期に対応できる可能性がある。透析者における感染症はこれと状況が異なるが、透析例は標準治療の实行により大幅に減らせる、と本集計から示唆されたので改善可能と考えられる。

すなわち SLE の予後は、現行の標準治療を適切に実行すれば非常に良好になる、ということが明らかになった。

D. 考察

SLE 発症時に存在した LN は、遅発 LN にくらべ治療後の予後が明らかによいことが示された。腎組織 Class IV は予後不良因子ではなかった。初期治療の十分量ステロイドは、予後良好の一因と考えられ、またこの状況でシクロフォスファミドの必要性は乏しいことが示唆された。

したがってまた、LN の治療試験を行なう場合は、遅発例と初発例を混在させて評価すべきではないといえる。

さらにSLE の全般予後を大きく改善させるには、遅発 LN に注目すべきである、ということが明らかになった。またこの群の予後判定において、腎生検が有用との結果がえられなかったことも注目される。

遅発 LN の予後が不良である原因、および対処法は、複数あることが知られた。まず、受診状況も含めた、腎所見データの変化に対する早期の対応は、多くの症例において予後を改善させたであろうと考えられた。次いで、ステロイド薬の再増量、という決定には患者・医師ともに抵抗が大きかった状況が推測された。遅発 LN に対する平均治療量は、効果判定に適さない低用量の事例を除外して計算した上でなお、図8にみられるように初回治療群の用量よりも少ない傾向があった。さらにこれら対処可能な問題と別に、ステロイド抵抗性の難治性 LN は、遅発 LN 群に集中していた。

したがって、以下のことがいえる。

遅発 LN に対し高用量治療を励行することが、LN 予後および SLE 予後の集団平均を明確に改善する。遅発 LN の再発例にシクロフォスファミドを含む追加治療を考慮することは、効率のよい選択法と考えられる。

遅発 LN のすべてに対し、腎生検結果によらず十分な免疫抑制治療を行なう利点は、本集計から暗示されるが、その根拠は検証する余地がある。

E. 結論

ループス腎炎は、SLE 発症時に存在したか遅発したかによって、予後が大きく異なる。この相違は、腎組織所見よりも重要な可能性がある。

SLE の全般予後を現状よりも改善する有効策は、遅発 LN に注目して対策を確立することである。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

(原著)

1. Itoh K., Kano T., Nagashio C., Mimori A., Kinoshita M. and Sumiya M: Progressive multifocal leuko-encephalopathy in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 54:1020-1025 2006.

(学会発表)

1. Yuko Takahashi, Kae Takagi, Yoshihiro Yoshida, Rin Asao, Junwa, Kunimatsu, Hiroyuki Yamashita, Akitake Suzuki, Nobuyoshi Minemura, Toshihide Mimura, Masako Hara, Kenji Itoh, Shinichi Aotuka, Akio Mimori: Differential efficacy of steroid therapy for pulmonary arterial hypertension accompanied by mixed connective tissue disease and other rheumatic diseases. The 12th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Kuala Lumpur, Malaysia. Aug. 2006
2. Nobuyoshi Minemura, Yuko Takahashi, Rin Asao, Junwa, Kunimatsu, Hiroyuki Yamashita, Akitake Suzuki, Kenji Itoh, Akio Mimori: The significance of measurement of (1→3)- β -D-glucan in the diagnosis and management of Pneumocystis pneumonia in patients with rheumatic diseases. The 12th Asia Pacific League of Associations for Rheumatology Congress, Kuala Lumpur, Malaysia. Aug. 2006
3. Junwa Kunimatsu, Yuko Takahashi, Nobuyoshi Minemura, Akitake Suzuki, Kyoichi Nakajima, Kenji Itoh, Akio Mimori: Assessment of cerebral hypoperfusion in polymyalgia rheumatica with ^{99m}Tc ECD single photon emission computed tomography. American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Washington, DC. Nov. 2006
4. Katsuya Nagatani, Kenji Itoh, Kyoichi Nakajima, Masako Okawa-Takatsuji, Hirohumi Kuroki, Yozo Katsuragawa, Akio Mimori: Rheumatoid arthritis fibroblast-like synoviocytes express BCMA and receive stimulating signal of APRIL. American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, Washington,

DC. Nov. 2006

5. 赤平理沙, 国松淳和, 峯村信嘉, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 血栓性血小板減少性紫斑病を合併した IV 型ループス腎炎の 1 例. 第 533 回日本内科学会関東地方会, 東京, 2 月, 2006
6. 永谷勝也, 伊藤健司, 中嶋京一, 大川雅子, 高橋裕子, 青塚新一, 三森明夫: APRIL による RA-FLS 活性化と RA 病態への関与についての検討. 第 50 回日本リウマチ学会総会, 長崎, 4 月, 2006
7. 伊藤健司, 狩野俊和, 中嶋京一, 永谷勝也, 鈴木暁岳, 峯村信嘉, 高橋裕子, 国松淳和, 大川雅子, 青塚新一, 三森明夫: MRI を用いた関節リウマチの骨破壊進行の定量的測定. アレンドロネートによる影響についての検討. 第 50 回日本リウマチ学会総会, 長崎, 4 月, 2006
8. 高橋裕子, 狩野俊和, 鈴木暁岳, 峯村信嘉, 国松淳和, 永谷勝也, 中嶋京一, 伊藤健司, 青塚新一, 三森明夫: ANCA 関連血管炎におけるシクロフォスファミドの必要性の検討. 第 50 回日本リウマチ学会総会, 長崎, 4 月, 2006
9. 国松淳和, 高橋裕子, 峯村信嘉, 狩野俊和, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 青塚新一, 三森明夫: 痛みの訴えに乏しいリウマチ性多発筋痛症. 第 50 回日本リウマチ学会総会, 長崎, 4 月, 2006.
10. 鈴木暁岳, 峯村信嘉, 国松淳和, 狩野俊和, 高橋裕子, 永谷勝也, 中嶋京一, 大川雅子, 伊藤健司, 青塚新一, 三森明夫: SLE 患者の維持ステロイド量を規定する因子の検討. 第 50 回日本リウマチ学会総会, 2 長崎, 4 月, 2006
11. 浅尾りん, 高橋裕子, 国松淳和, 山下裕之, 鈴木暁岳, 伊藤健司, 三森明夫: 反復した肺高血圧症に対してステロイド治療が有効であった一例. 第 17 回日本リウマチ学会関東支部会, 東京, 12 月, 2006

H. 知的財産の出願

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

図1 SLE 初期治療後の再発

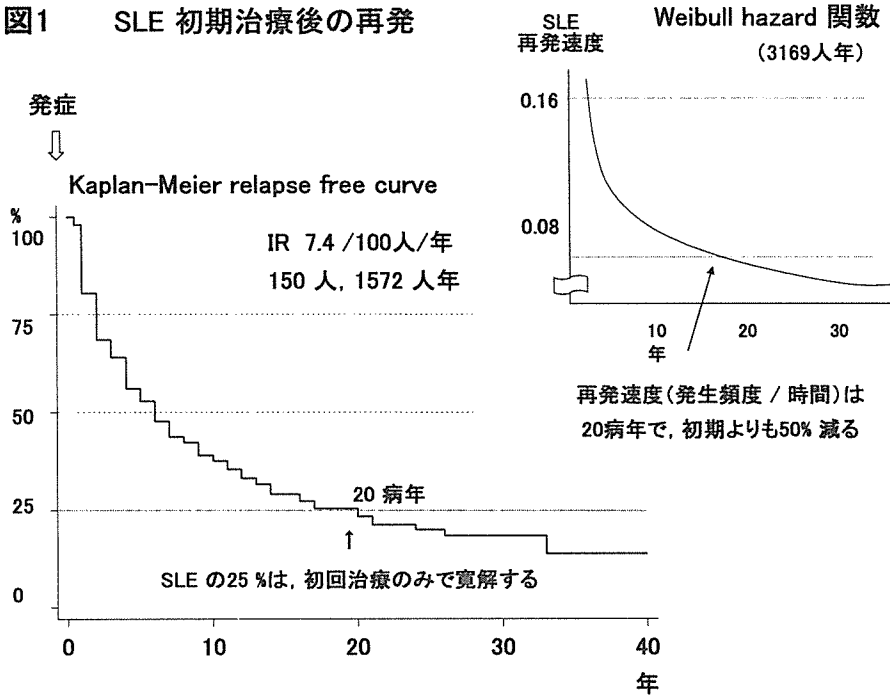


図2 「初期治療から5年以内の再発回数」で分類した
 その後の再発(なし曲線)

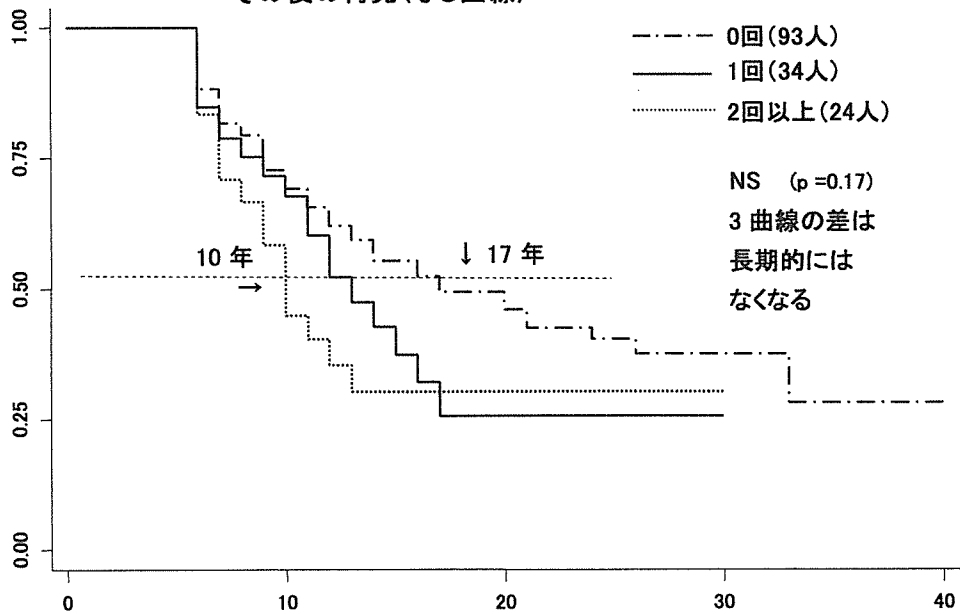


図3 94人 SLE, のべ 234 回の再発における, 直前のステロイド量

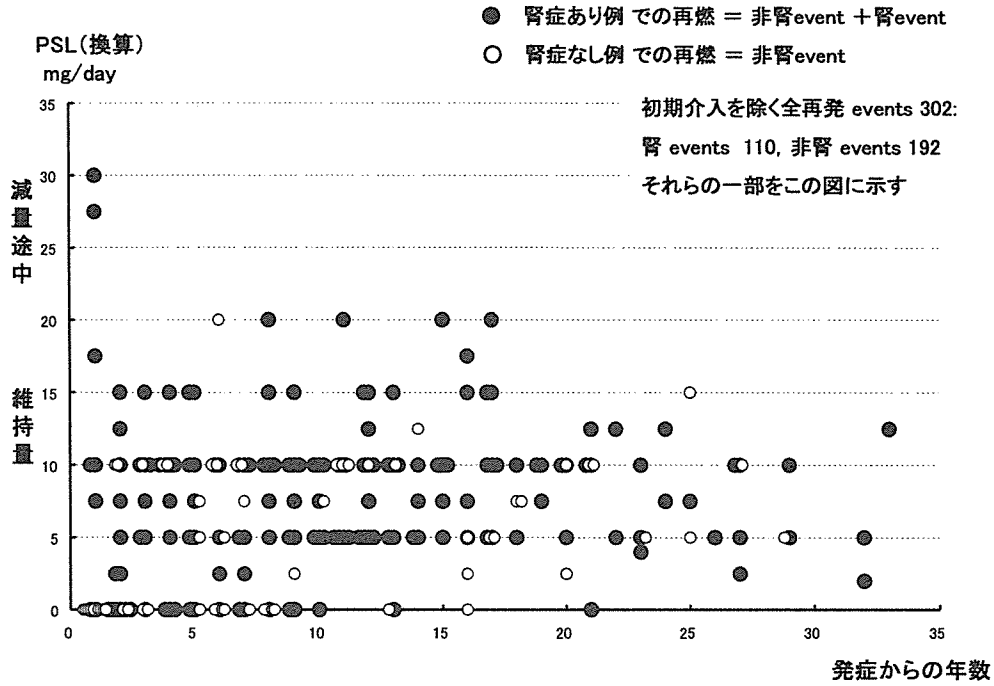


図4 腎症の発症なし率K-M曲線

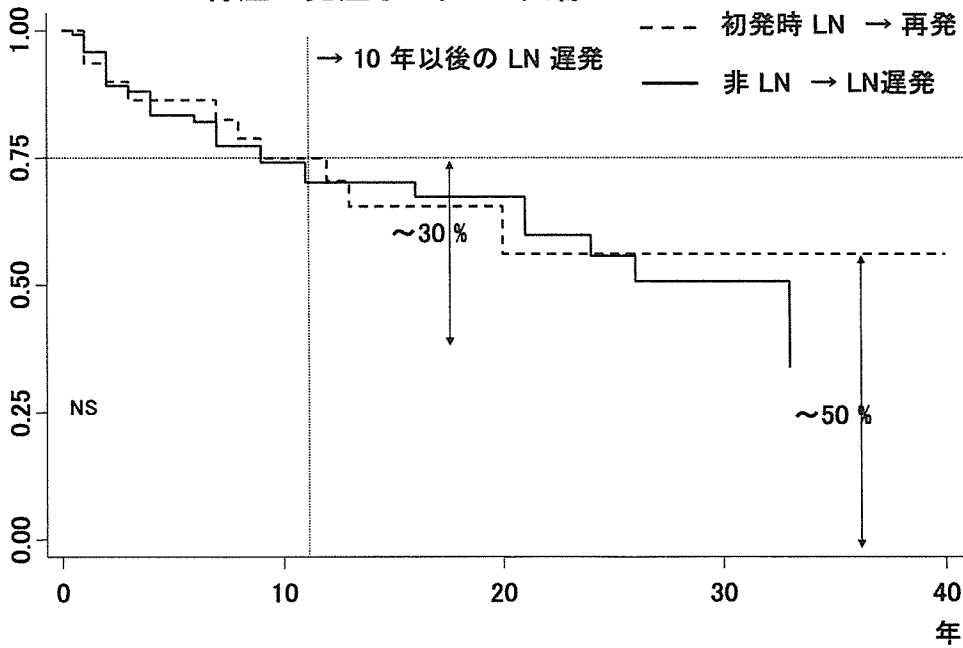


図5 SLEの再発なし率K-M曲線

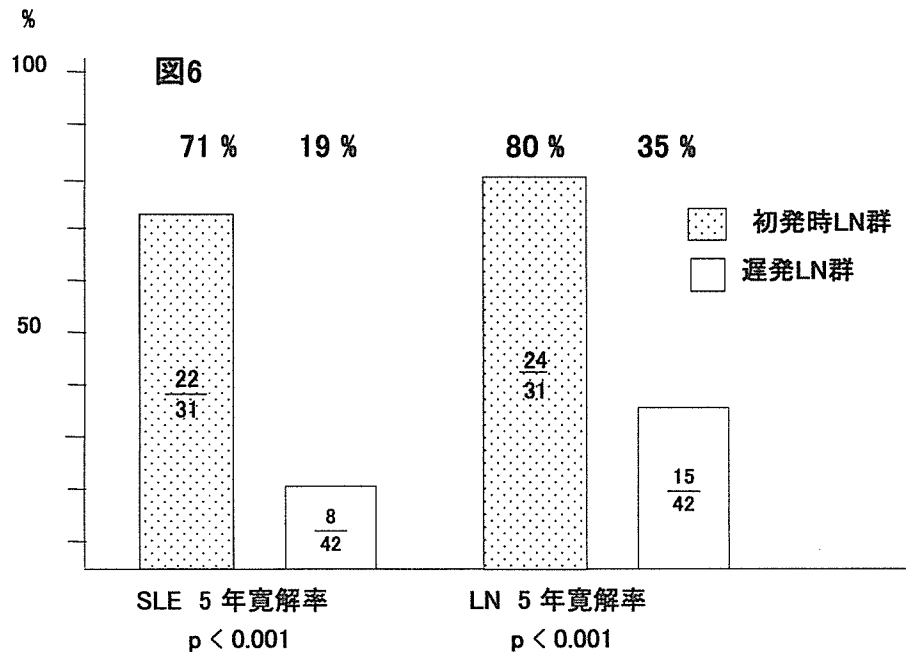
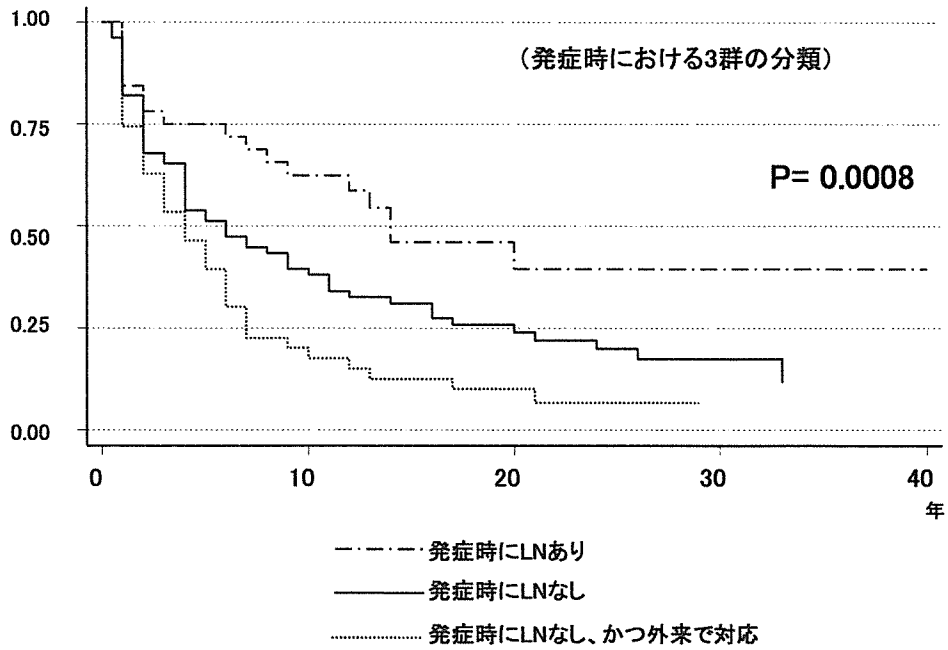
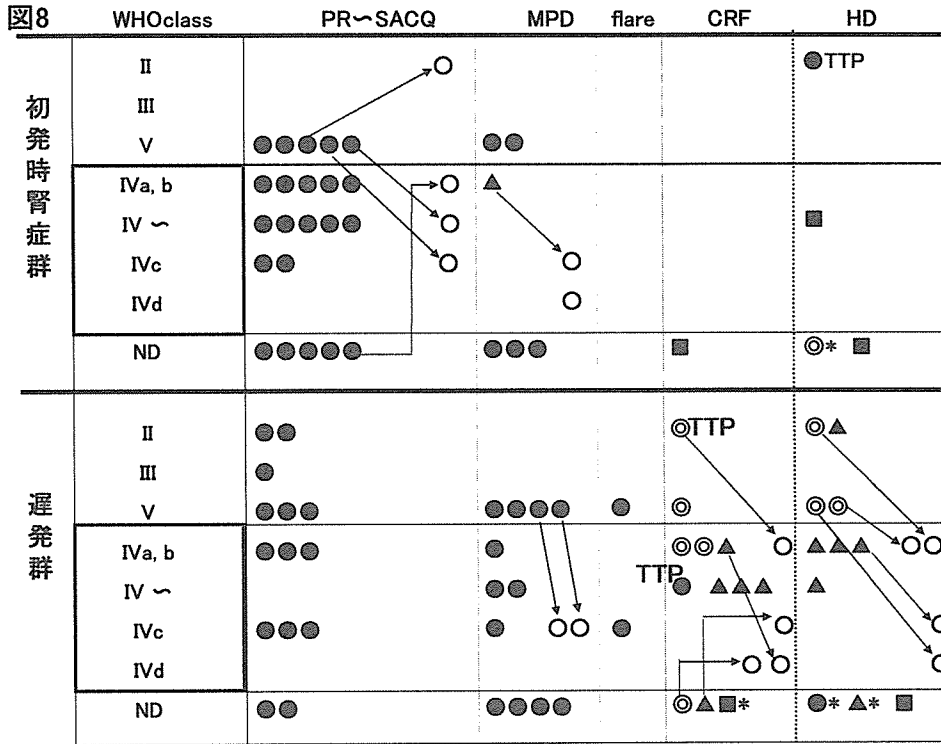
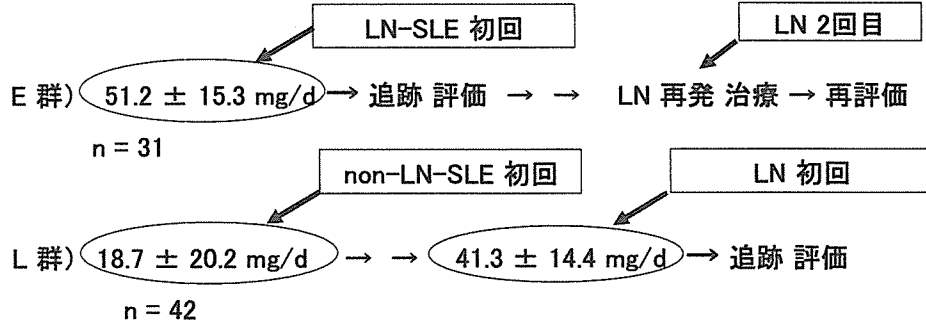


図7 初発時 LN 群(E 群)と LN 遅発群(L 群)の相違

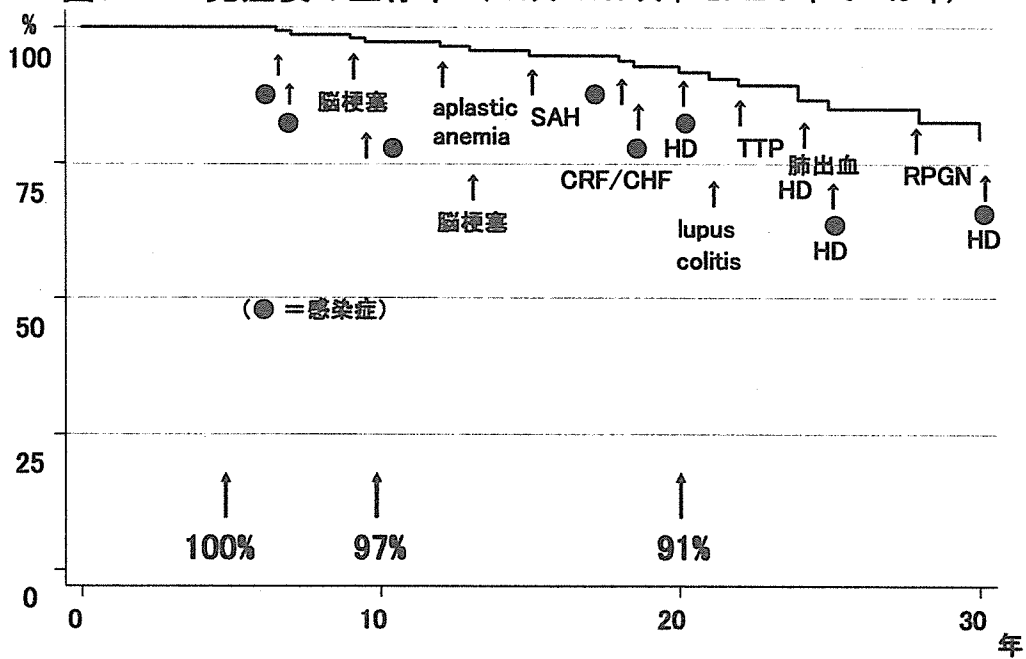
<PSL 換算 治療量: 実効的な治療介入がなかった例は, 除いてある>



最終観察時まで3年間の腎病態、腎組織所見、および治療内容の情報

- 初回生検所見 (治療状況) ● (通常治療、一部情報不足) ◎ (ステロイド抵抗性 LN)
 ▲ (低用量治療例) ■ (長期無治療または悪化時に介入なし)
 ○ 第2回生検所見 → 組織像の移行 * RPGN IV~ classIV 再分類不明
 PR : prolonged remission SACQ : serologically active clinically quiescent
 MPD : mild persistent disease Flare : LN の再燃 CRF : 慢性腎不全 HD : 透析

図9 SLE 発症後の生存率 (153人 3169 人年 21 ± 9 年 6~43 年)



抗 EJ(glycyl tRNA 合成酵素)抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴的に関する研究

分担研究者 平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨 抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体は代表的な筋炎特異自己抗体で、7種類のARSに対する自己抗体が報告され、間質性肺炎(IP)を合併する筋炎との密接な関連が報告されている。しかし、近年、各抗ARS抗体特異性による関連病態の相違も示唆されている。本研究は、抗ARS抗体の一つ、抗EJ抗体陽性例を免疫沈降法で同定し、臨床・免疫遺伝学的特徴を検討した。その結果、同抗体陽性18例(DM:9例、特発性間質性肺炎(IIP):7例、PM:1例、関節リウマチ:1例)を見出した。IPを全例に認めたが、経過は慢性型が特徴的であった。一方、筋炎10例中9例がDM皮疹を持っていた。関節炎を15例(83%)、発熱を13例(72%)、レイノー現象を6例(33%)に認めた。以上より、抗EJ抗体は慢性型IP、DMと密接に関連し、他の抗ARS抗体とは異なる病像との関連が示唆された。

A. 研究目的

多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis; PM/DM)は骨格筋の炎症を主徴とする全身性炎症性疾患である。PM/DMの原因は未だ不明であるが、本疾患に特異的な自己抗体(myositis specific autoantibodies; MSA)が見出され、その診断、病型分類、臨床経過の予測など臨床的に有用である。抗Jo-1抗体を中心とする抗アミノアシル tRNA 合成酵素(aminoacyl tRNA synthetase; ARS)抗体は最も代表的なMSAで、これまでに7種類のARSに対する自己抗体が同定され、間質性肺炎(interstitial pneumonia; IP)を合併する筋炎との密接な関連が報告されている。しかし、近年、抗ARS抗体各々の特異性に関連する病態の相違も示唆されている。本研究は、抗ARS抗体の一つである、抗EJ(glycyl tRNA 合成酵素)抗体陽性例の臨床および免疫遺伝学的特徴を追究すること、を目的とした。

B. 研究方法

1)教室で自己抗体を検索した膠原病患者約15,000例血清中で、抗EJ抗体が検出された18例を対象とした。2)自己抗体はアイソトープ標識HeLa細胞抽出物を用いた免疫沈降法により検索した。3)HLAクラスII遺伝子は患者末梢血白血球より抽出したgenomic DNAを用い、PCR-RFLP法などにより同定した。4)抗EJ

抗体陽性例の臨床症状、臨床検査所見、胸部X線・CT所見、肺組織所見、などを履歴的に検討した。

C. 研究結果

1)対象患者血清中で、18例血清がRNA免疫沈降法で特徴的なパターンを示すglycyl tRNA(Urea-PAGE)、蛋白成分の免疫沈降法で75kDa蛋白を免疫沈降(SDS-PAGE)し、かかる18例が抗EJ抗体陽性と判定された。2)抗EJ抗体陽性例の臨床特徴を検討した。男女比は15:3と女性に多く、平均発症年齢は52.1(23-74)歳であった。筋炎を10例に認めたが、その中で9例がDM特異皮疹を持っていた。全18例がIPを持ち、抗ARS抗体に特徴的とされる関節炎を15例(83%)、発熱を13例(72%)、レイノー現象を6例(33%)に認めたが、悪性腫瘍は一例も合併しなかった。診断はDM:9例、特発性間質性肺炎(IIP):7例、PM:1例、関節リウマチ:1例であった。

2)IPの臨床経過は、2例が急性型、1例が慢性型急性増悪であったが、15例が慢性型を示した。IPの病変部位は全例が下肺野を中心とし、大多数の症例が拘束性障害と肺拡散能の低下を示した。VATS/TBLBによる肺組織所見は、NSIP、UIPが特徴的であった。

3)HLAクラスII遺伝子の検討では、DRB1*0405-DQA1*0303-DQB1*0401ハプロタイプが

11例中5例(45%)と高頻度であったが、健常人コントロールと有意差を認めなかった。

D. 考察

抗ARS抗体陽性例の臨床特徴は、その中で多数を占める抗Jo-1抗体陽性例の臨床特徴から、IPを併発するPMと関連する均質な病像を呈するとされてきた。しかし、近年、抗PL-12抗体、抗KS抗体のように、筋炎よりむしろIPと密接に関連する抗ARS抗体の存在も明らかとなり、各抗体特異性による関連病像の相違も示されている。本研究により、抗EJ抗体は筋炎などの膠原病の臨床特徴を持たないIIP症例にも検出されること、大多数の抗EJ抗体陽性筋炎例ではDM皮疹を有することが特徴と考えられた。今後、症例の集積により同抗体の臨床像をより明確にするとともに、その産生機序の追究が病因解明に重要な課題と考えられた。

E. 結論

抗EJ抗体は筋炎ばかりでなく、筋炎を持たないIP例にも検出される。また、筋炎を持つ大多数例はDM皮疹を有する。以上より、抗EJ抗体は慢性型IP、DMと密接に関連し、他の抗ARS抗体とは異なる病像と関連する可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology (Oxford)* 45: 150-156, 2006.
2. Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M.

Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literatures. *Mod. Rheumatol.* 16:36-38, 2006.

3. Kimura T, Mukai M, Kaneko Y, Hirakata M, Okamoto S, Sakamoto M, Okada Y, Ikeda Y. Unusual hemangioendothelioma of the liver with epithelioid morphology associated with marked eosinophilia: autopsy case. *Pathol. Int.* 56:694-701, 2006.
4. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology (Oxford)* (*in press*)
5. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* (*in press*)
6. 平形道人. 自己抗体陽性者に対する対処法および自己抗体の臨床的意義. *内科* 97:583-590, 2006.
7. 平形道人. 膠原病の肺病変(間質性肺炎)-活動性の評価, 治療. *Medical Practice* 23:629-633, 2006
8. 平形道人. 皮膚筋炎にみられる特徴的皮疹/ヘリオトロープ疹・ゴットロン徴候. *成人病と生活習慣病* 36:473-475, 2006.
9. 平形道人. 抗Jo-1抗体およびその他の抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体. *リウマチ科* 36:32-38, 2006.
10. 平形道人: 膠原病診療のポイント: 多発性筋炎/皮膚筋炎. *診断と治療* 94(10):1882-1888, 2006.

2. 学会発表

1. Hirakata M, Harima H, Takada T, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Hardin JA. Heterogeneity of autoimmune responses to the signal recognition particle (SRP): clinical associations in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
2. Katsuki Y, Hirakata M, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Hardin JA. Anti-glycyl tRNA synthetase

- antibodies are associated with interstitial lung disease and dermatomyositis in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
3. Sato S, Hanaoka H, Katsuki Y, Takada T, Kimura N, Kaneko Y, Hirakata M, Kuwana M. Long-term effects of intermittent cyclical etidronate therapy on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: a seven year follow-up. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
 4. 木村納子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪昭, 平形道人. 関節リウマチに対するブシラミン (Bc)の効果. 第 103 回 日本内科学会総会, 2006 年 4 月, 横浜.
 5. 川合眞一, 高木賢治, 西尾信一郎, 秋元貴美子, 蓮沼智子, 桑名正隆, 平形道人, 鏑木淳一. 全身性エリテマトーデス患者における血清レプチン濃度の増加. 第 103 回 日本内科学会総会, 2006 年 4 月, 横浜.
 6. 金子祐子, 諏訪 昭, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 佐藤慎二, 平形道人. 膠原病患者における抗 U1RNP 抗体対応抗原エピトープの多様性. 第 50 回 日本リウマチ学会総会, 2006 年 4 月, 長崎.
 7. 針馬日出美, 高田哲也, 花岡洋成, 古屋善章, 香月有美子, 木村納子, 岡 浩子, 金子祐子, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 抗 SRP 抗体の免疫学的多様性と臨床像についての検討. 第 50 回 日本リウマチ学会総会, 2006 年 4 月, 長崎.
 8. 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 岡 浩子, 徳丸裕美, 佐藤慎二, 諏訪 昭, 平形道人. 抗 EJ(glycyl tRNA 合成酵素) 抗体陽性例の臨床特徴に関する研究. 第 50 回 日本リウマチ学会総会, 2006 年 4 月, 長崎.
 9. 木村納子, 野島崇樹, 佐藤慎二, 桑名正隆, 諏訪昭, 平形道人. 関節リウマチに対するブシラミン (Bc)の効果. 第 50 回 日本リウマチ学会総会, 2006 年 4 月, 長崎.
 10. 諏訪 昭, 鈴木康夫, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人. 筋炎再燃にミゾリビンが有効であった多発性筋炎の一例. 第 34 回 日本臨床免疫学会総会, 2006 年 10 月, 東京.
 11. 諏訪 昭, 鈴木康夫, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 平形道人, 佐藤徹. 膠原病性肺高血圧に対するエポプロステノール療法の有効性に関する研究. 第 34 回 日本臨床免疫学会総会, 2006 年 10 月, 東京.
- H. 知的財産権の出願・登録状況
1. 特許取得
特になし
 2. 実用新案登録
特になし
 3. その他
特になし

全身性エリテマトーデスモデルマウスにおける単球由来樹状細胞に関する研究

分担研究者 天野 浩文 順天堂大学医学部 膠原病内科 助手
研究協力者 天野恵理（順天堂大学医学部膠原病内科 研究生）、安藤誠一郎（同大学院生）、
箕輪健太郎（同専攻生）、仲野総一郎（同大学院生）、森本真司（同講師）、
戸叶嘉明（同非常勤講師）、高崎芳成（同教授）

研究要旨 全身性エリテマトーデス(SLE)の疾患モデルマウスの一つである BXS B *Yaa* マウスでは、病態の進行に伴い、末梢血での単球増加を生じ、CD11b⁺Gr-1⁻分画細胞が有意に増加する。今回、このマウスの骨髓細胞および末梢血を GM-CSF 存在下で培養することにより、CD11b⁺Gr-1⁺分画細胞から CD11b⁺Gr-1⁻分画細胞へ成熟し、更に樹状細胞へ分化・成熟する可能性を示唆する知見が得られた。In vitro で誘導した BXS B *Yaa* マウス末梢血の単球由来樹状細胞は、OVA の添加後に OVA 特異的な T 細胞の増殖を促した。以上のことから、BXS B *Yaa* マウスにおける単球増加が、単球由来の樹状細胞への成熟・分化に関与し、T 細胞の増殖を促すことで自己免疫疾患の病態形成に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

前年度まで SLE の遺伝背景につきヒト DNA で解析を進めてきた。本年度から、この遺伝背景が免疫システムにいかに関与するかを確認するため、SLE の疾患モデルの一つである BXS B *Yaa* マウスでの解析を行なっている。本マウスは、末梢血の単球増加を伴って SLE 類似の自己免疫疾患が生じる。これまでの解析で、CD11b⁺Gr-1⁻分画の単球が増加することが判明した。今回 in vitro でこの分画から樹状細胞(DC)が分化し、さらに抗原特異的な T 細胞の増殖を促すかどうかを調べた。

B. 研究方法

1) BXS B *Yaa* マウスの骨髓細胞(BMC)を GM-CSF と共に培養し、単球分画の変化をフローサイトメトリーで解析した。2) 末梢血単核球(PBMC)から磁気細胞分離システム(MACS)を用いて CD11b⁺細胞を分離後、Gr-1⁺と Gr-1⁻の単球分画に分け GM-CSF の存在下で CD11b⁻の細胞と共培養した。Gr-1⁺と Gr-1⁻それぞれの単球分画における樹状細胞への成熟段階をフローサイトメトリーで解析した。3) BXS B *Yaa* マウスマウスの末梢血単核球を分離し、GM-CSF 存在下で 10 日間培養。培養液に OVA を添加後、OVA 特異的 T 細胞受容体を有する OT-II マウスの T 細胞を分離し混合培養した。OT-II マウス

T 細胞の増殖を BrdU で染色し BXS B Non-*Yaa* マウスと比較した。

(倫理面への配慮)

マウスを用いた実験に際しては、倫理的基準に基づいたヒト以外の動物種を用いた医学生物学実験の分類カテゴリーの B に分類され、十分な倫理面の配慮のもとで実験を行った。

C. 研究結果

1) BXS B *Yaa* マウスの BMC は 7 日目、15 日目で CD11b⁺Gr-1⁺分画細胞から CD11b⁺Gr-1⁻分画細胞へ分化した。2) BXS B *Yaa* マウス末梢血の CD11b⁺Gr-1⁺細胞を分離後、CD11b⁻細胞と共培養することで CD11b⁺Gr-1⁻分画細胞を認め、更にこの分画で CD80, CD86, MHC-II 分子を高発現する分画細胞を認めた。3) BXS B *Yaa* マウスの末梢血単核球は、GM-CSF 存在下で培養後、OVA 添加により OVA 特異的 T 細胞の増殖を促した。

D. 考察

BXS B *Yaa* マウスでは末梢血で CD11b⁺Gr-1⁺分画細胞から CD11b⁺Gr-1⁻分画細胞へ分化し、更に樹状細胞へ分化すると考えられた。BXS B *Yaa* マウスの末梢血単球由来の樹状細胞は、T 細胞の増殖を誘導することで病態形成に関与している可能性が示