

200731031 B

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立
に関する研究

平成17年度～平成19年度 総合研究報告書

平成20年3月

主任研究者 三 森 経 世

目 次

I. 総合研究報告

- 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 1
(三森 経世)

II. 分担研究総合報告

1. 抗 U1RNP 抗体陽性膠原病患者の肺動脈性肺高血圧症に対する副腎皮質ステロイド療法
の検討 (多施設共同研究)・・・・・・・・・・・・・・・・ 8
(三森 経世, 藤井 隆夫)
2. 抗 U1RNP 抗体の病原性に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 19
(藤井 隆夫)
3. 混合性結合組織病(MCTD)にともなう肺高血圧症(PH)に関連する抗内皮細胞
抗体(AECA)に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 27
(澤井 高志)
4. 混合性結合組織病(MCTD)における新規自己抗原 NA14(nuclear autoantigen of
14 kDa)に対する抗体の臨床的意義および MCTD の肺高血圧症の病態解明と
治療法の確立に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 33
(高崎 芳成)
5. 新規抗核抗体産生マウスモデルの検討・・・・・・・・・・・・・・・・ 38
(川畑 仁人)
6. 混合性結合組織病(MCTD)に合併した肺高血圧症(PAH)に関する研究・・・・・・・・ 46
(吉田 俊治)
7. 肺高血圧に合併する心血管系のリモデリングの病態解明と治療法開発に関する
研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 50
(田中 廣壽)
8. MCTD の肺動脈性肺高血圧症の発症予測因子、NOS2 遺伝子多型の前向き研究・・ 54
(原 まさ子)
9. MCTD の肺高血圧症に関する血清因子の研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 60
(岡田 純)
10. 肺動脈高血圧症発症機転の解析に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 64
(桑名 正隆)
11. 膠原病性肺高血圧症における Na 利尿ペプチドファミリーの臨床的意義に関する
研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 68
(諏訪 昭)
12. MCTD の治療：標準化に関する研究・・・・・・・・・・・・・・・・ 78
(三森 明夫)
13. 膠原病性肺高血圧症患者に対する内科的治療の効果に関する研究・・・・・・・・ 85
(京谷 晋吾)

III. 研究成果の刊行に関する一覧表 (平成 17 年度～19 年度)・・・・・・・・ 89

IV. 構成員名簿・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・ 111

I. 総合研究報告

混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究

主任研究者： 三森 経世 （京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授）

研究要旨

混合性結合組織病（MCTD）はわが国に多い疾患であり、これまでの調査研究により特徴的な臨床所見と抗 U1RNP 抗体とに密接な関連があること、自然歴より SLE, SSc, PM のいずれとも異なる独自の病像と自然経過を有すること、主な死因としての肺動脈性肺高血圧症（PAH）が重要であることが明らかにされてきた。しかし、MCTD の病態形成機序にはなお不明な点が多く、生命予後の悪い PAH についても発症のメカニズムは不明であり、その治療法についても原発性 PAH との異同を含めてなお多くの問題点が残されている。MCTD の病態形成機序解明と治療法確立のため、1)抗 U1RNP 抗体および他の液性因子の病因的意義、2)MCTD に合併する PAH の自然歴および病態の解明と治療法の確立、3)エビデンスに基づく MCTD の治療ガイドラインの策定、を重点研究課題とし歴代の研究班で未解決として残された課題の解決を目指した。

MCTD の病態形成機序にはなお不明な点が多い。特に MCTD の血清学的マーカーである抗 U1RNP 抗体がいかにして産生され、病態にどのようにかわるかについてはなお不明である。本研究で抗 U1RNP 抗体を産生する新たな動物モデルが確立されたこと（川畑）、抗血管内皮細胞抗体の対応抗原が同定されたこと（澤井）、モデルマウスよりモノクローナル抗 U1RNP 抗体を分離したこと（藤井）は MCTD の発症機序に大きな手掛かりを与えるものと期待される。

生命予後の悪い PAH についての発症メカニズムの研究において、NOS 遺伝子多型が PAH 発症の予測因子となりうること（原）、血管平滑筋・心筋細胞の増殖など PAH における心筋リモデリングに HEXIM1 が関与していること（田中）、低酸素暴露により肺動脈内皮細胞に固有の発現変化を示す遺伝子として BMP 受容体が同定され、スタチン系薬が低酸素暴露による肺動脈内皮細胞における BMP 受容体の発現低下を抑制し PAH 発症予防や治療応用の可能性が示されたこと（桑名）は特筆に価する。さらに、MCTD の病態に Ang-1 と PDGF が関与する可能性があること（岡田）、Na 利尿ペプチドが MCTD-PAH の診断と重症度に有用であること（諏訪）も示された。

PAH の治療法については近年プロスタサイクリン製剤やエンドセリン受容体拮抗薬が我国でも適応となったが、MCTD を含む膠原病性 PAH に対しても原発性 PAH と同様に高い効果を示すことが証明された（京谷）。後ろ向き研究により MCTD では SLE とは対照的に発症初期のステロイド使用がその後の再燃を抑える可能性が示唆された（三森明夫）。MCTD の PAH に対するステロイドの効果については多施設共同研究による前向き試験が現在進行中である。MCTD の PAH は原発性 PAH と異なってステロイドや免疫抑制薬に反応する可能性があり、原発性 PAH とは異なった独自の治療指針を確立する必要性が大きい。

MCTD の治療に関する過去文献のシステマティックなレビューによりエビデンスレベルを分類し、これらを元に現時点で最も信頼性の高いと考えられる MCTD の治療法を整備して、エビデンスに基づいた MCTD の治療ガイドラインを作成した。MCTD は当初考えられていたほど予後のよい疾患ではないため、患者の生命予後と QOL 改善は急務であり、ガイドライン策定により全国での一定レベルの診療が可能となろう。

分担研究者

岡田 純 (北里大学健康管理センター・准教授)
川畑仁人 (東京大学アレルギー・リウマチ内科・助教)
京谷晋吾 (国立循環器病センター・医長)
桑名正隆 (慶應義塾大学内科・准教授)
澤井高志 (岩手医科大学病理学第一講座・教授)
諏訪 昭 (東海大学リウマチ内科学・准教授)
高崎芳成 (順天堂大学膠原病内科・教授)
田中廣壽 (東京大学医科学研究所・准教授)
原まさ子 (東女医大膠原病リウマチ痛風センター・教授)
藤井隆夫 (京都大学大学院臨床免疫学・講師)
三森明夫 (国立国際医療センター・部長)
吉田俊治 (藤田保健衛生大リウマチ感染症内科・教授)

A. 研究目的

混合性結合組織病 (Mixed Connective Tissue Diseases: MCTD) は 1972 年に Gordon C. Sharp らによって提唱された疾患概念で, 抗 U1RNP 抗体高力価陽性と全身性エリテマトーデス (SLE), 強皮症 (SSc), 筋炎 (PM) 様症状を合わせ持つ病態を特徴とする. 米国では MCTD の疾患概念と独立性に対して議論もあるが, わが国では 1992 年以来特定疾患に指定され, 診断名として広く定着するとともに, これまでの調査研究によりわが国では欧米よりも頻度の高い疾患であること, 特徴的な臨床所見と抗 U1RNP 抗体とに密接な関連があること, 自然歴より SLE, SSc, PM のいずれとも異なる独自の病像と自然経過を有すること, 主な死因としての肺動脈性肺高血圧症 (PAH) が重要であることが明らかにされてきた. これまで 1982 年に MCTD 調査研究班発足以来, 数回の全国疫学調査により MCTD には予後不良な PAH 合併が多く必ずしも予後の良い疾患ではないことが明らかにされた. さらに, MCTD 診断の手引き (粕川班 1987), PAH 診断の手引き (横張班 1990), MCTD 治療指針 (東條班 1995), PAH の治療ガイドライン (近藤班 2004) が作成されたことは大きな成果であり, 我国における MCTD の臨床診療の向上に大きく貢献してきた.

しかし, MCTD の病態形成機序には不明な点

が多い. 特に MCTD の血清学的マーカーである抗 U1RNP 抗体がいかんして産生され, 病態にどのようにかかわるかについてはなお不明である. 生命予後の悪い PAH についても発症のメカニズムは不明であり, その治療法については原発性 PAH との異同を含めてなお多くの問題点が残されている. 我々がかかる点を解明し, MCTD のさらなる予後改善のために本研究班を立ち上げた. 本研究は歴代の研究班で未解決として残された課題の解決を目指し, かかる問題点を重点研究課題とすることで, MCTD の病態解明を追究し, 治療法の確立と生命予後改善を目指すことを目的とした.

B. 研究方法

1. 抗 U1RNP 抗体陽性膠原病患者の肺動脈性肺高血圧症に対する副腎皮質ステロイド療法の検討 (多施設共同研究)

班員が所属する多施設共同の前向き研究により抗 U1RNP 抗体陽性 PAH 患者に対するステロイドの有用性を調べることにより, MCTD を中心とする抗 U1RNP 抗体陽性膠原病に合併した PAH 治療法に関するエビデンスをより明確にすることを目的として, その試験プロトコールを作成し, 参加施設における倫理委員会の承認を受け, 症例エントリーを開始した.

2. 抗 U1RNP 抗体および他の液性因子の病因的意義

抗 U1RNP 抗体自身や新たな抗血管内皮細胞抗体などの液性因子の病原性を追及するために培養肺血管内皮細胞などを用いた *in vitro* 研究により対応抗原を追及した (藤井, 澤井, 吉田, 高崎). さらに動物モデルから作成したハイブリドマを用いてモノクローナル抗 U1RNP 抗体を産生させエピトープを解析した (藤井). また抗 U1RNP 抗体産機序をヌードマウスに T 細胞を移入する新たな系で検討した (川畑).

3. MCTD に合併する PAH の自然歴および病態の解明と治療

MCTD に合併する PAH (MCTD-PAH) の臨床的特徴および自然歴を疫学調査で検討した (吉田, 高崎). MCTD-PAH の病態形成機序を血管

運動性に関与する液性因子、転写因子から追及した(田中, 原, 岡田, 諏訪). 低酸素暴露により培養肺動脈血管内皮細胞に固有の発現変化を示す遺伝子群を同定し, それら遺伝子の中から PAH の病態に関与する分子の同定を試みた(桑名). MCTD-PAH におけるステロイド療法および免疫抑制薬の効果・有用性を後ろ向き研究によって検討した(三森明夫). また MCTD-PAH に対する血管拡張療法の適応, 有用性を前向き研究によって検討した(京谷).

4. 抗 U1RNP 抗体陽性患者の追跡調査

平成 14-16 年度に近藤班で行われた抗 U1RNP 抗体陽性膠原病患者 150 例の追跡調査のコホートについて, さらに追跡を行い, 臨床経過, 臨床像と自己抗体および HLA の関連を追及して MCTD の自然歴の明確化を図った(全員).

5. エビデンスに基づく MCTD の治療ガイドラインの策定

本研究で得られた成果と過去の文献のシステマティックレビューによりエビデンスレベルの高い治療法を整備し, エビデンスに基づいた治療ガイドラインを作成した(全員). 2008 年 1 月にワークショップを開催し, 内容のコンセンサスと brush-up をはかった.

(倫理面への配慮)

1) の研究は班員が所属する参加施設が設置する倫理委員会の承認を受けて開始した. 個人情報保護に関しては, 患者情報は各施設にて暗号化し, 年齢, 性別, 治療経過, 検査所見および血清を京都大学事務局に送付, 匿名化された患者データと血液は事務局コーディネーターが管理している.

各分担研究においても患者への臨床介入を行なう場合および患者からの検体を使用する必要がある場合は, 当該施設の倫理委員会規定を遵守することを求めた. 動物実験においてはワシントン条約に定められた規約を遵守し, 当該実験動物施設において定められた実験動物運営規定に基づいて, 各施設の実験動物委員会による審査が行われた上での実験がなされるものとした. 組換え DNA 実験については文部科学省の

「遺伝子組換え生物等の使用等の規制による生物の多様性の確保に関する法律」に従い, 当該施設の DNA 実験安全委員会の承認を得て行うこととした.

C. 研究結果および考察

1. 抗 U1RNP 抗体陽性膠原病患者の肺動脈性肺高血圧症に対する副腎皮質ステロイド療法の検討(多施設共同研究)

本邦において膠原病に合併する PAH は抗 U1RNP 抗体陽性患者に多い. MCTD における PAH 治療ガイドライン(2004)では, 抗凝固療法と酸素療法を行った上で膠原病の活動性評価を行い, 活動性があった場合, あるいは活動性がなくても PAH 発症早期にはステロイドや免疫抑制薬を考慮するとされている. しかしステロイドの PAH に対する有効性のエビデンスはまだ不十分である. そこで, 班員が所属する多施設共同の前向き研究により抗 U1RNP 抗体陽性 PAH 患者に対するステロイドの有用性のエビデンスをより明確にするために, 2005 年度に試験プロトコルを作成した. 2006 年度に共同研究各施設において倫理委員会に申請し, 承認された施設から随時試験を開始した. 2007 年 11 月までに 5 例の症例がエントリーされ, 解析中であるが著効例も確認されている. 予定の 30 例のエントリーにはまだ時間を要すると考えられ, 次年度以降も継続したい. 最終的な目的は膠原病に伴う PAH 治療に関するエビデンスを構築することであり, 本研究で上記が改善された症例が多く確認されれば, PAH に対する抗炎症療法・免疫抑制療法の有効性が示唆されるため, 次のステップとしてステロイドと免疫抑制薬との比較を行いたい.

2. 抗 U1RNP 抗体および他の液性因子の病因的意義およびその産生機序

2-1. 抗 U1RNP 抗体の病原性に関する研究(藤井): MCTD 患者における抗 U1RNP 抗体の病原性を明らかとすることを最終的な目的として, MRL/lpr マウス脾細胞から抗 U1RNP 抗体を産生する 2 種類の B 細胞ハイブリドーマを分離した. H64 は IgM で U1-70K 蛋白と反応, H104

は IgG2b で U1-C 蛋白との反応が確認された。しかし、免疫沈降法および ELISA 法では反応性が異なっており、U1RNP 分子の高次構造が U1RNP と交差反応する蛋白との反応性が示唆された。今後これらの B 細胞ハイブリドーマから分泌される IgG は *in vitro* および *in vivo* において病原性を調べるのに有用と考えられる。

2-2. MCTD における PAH に関連する抗内皮細胞抗体(AECA)に関する研究 (澤井) : MCTD 患者での PAH 発症に至る初期変化として肺微小血管内皮細胞傷害が示されており、肺微小血管内皮細胞を特異的に傷害する血清因子として抗内皮細胞抗体の対応抗原の探索を行った。培養肺微小血管内皮細胞より調製した蛋白質を二次元電気泳動で展開し、PAH 発症 MCTD 患者血清を用いたウェスタンブロットによりスポットを選択し、ペプチドマスフィンガープリンティング法によりスポットの蛋白質を解析した結果、約 20 個の候補蛋白質を得ることができた。この中には PAH モデル動物作成に用いるモノクローリンで修飾される PDIA3 や強皮症 PAH との関連が報告されている NPM1 が含まれていた。抗原候補蛋白質の一つ NPM1 に対して、PAH 合併 MCTD 患者の血清が強く反応することが確認された。PAH の発症に関与する自己抗体である可能性があり、進展が期待される。

2-3. MCTD における新規自己抗原 NA14 に対する抗体とその臨床的意義の検討 (高崎) : シェーグレン症候群(SS)患者血清を用いてクローニングされた coiled-coil 構造を有する新規自己抗原 NA14 (Nuclear Autoantigen of 14kDa) に対する MCTD 患者血清の反応性を検討したところ、SS の 25.5%に対し、MCTD では 15.0%が NA14 と反応し、他の疾患ではほとんど検出されないことから MCTD の新たな自己抗体の一つと考えられた。しかし、MCTD における抗 NA14 抗体の有無と臨床・検査所見との間に有意差は認めなかった。

2-4. 新規抗核抗体産生マウスモデルの確立 (川畑) : CD4⁺CD25⁻T 細胞(Tconv)をヌードマウスに移入すると約 3 週間で高力価の抗核抗体産生が惹起される。しかし、CD4⁺CD25⁺制御性 T 細

胞(Treg)の移入や、Tconv とともに Treg の同時移入により早期に高力価の抗核抗体産生が惹起され、これらの系では抗 U1RNP-A 抗体、抗 U1RNP-70K 抗体および抗 U1RNP-C 抗体が認められた。全身性自己免疫の自己抗体産生機序は臓器特異的的自己免疫と異なることが示唆され、MCTD における抗 RNP 抗体産生機序の研究に適した動物モデルが確立されたと考えられる。

3. MCTD に合併する PAH の自然歴および病態の解明と治療

3-1. MCTD における PAH の自然経過に関する研究 (吉田) : ①MCTD に合併した PAH の発症様式、②治療による PAH の経過の違い、③PA 圧の程度による PAH の経過の違いを明らかにするため、分担研究施設を 2005 年 12 月から 2006 年 3 月まで受診した MCTD 患者全例を対象とし、臨床所見、治療内容、転帰の調査を行った。118 例の MCTD 患者調査票が得られ 30 例 (25.4%) に PAH の合併を認めた。MCTD の発症早期に PAH が完成されている症例も存在し、比較的短期間で PAH が進行する可能性が考えられた。PAH 診断時の PA 圧にかかわらず数年間の観察期間では PA 圧はほとんどの症例で不変あるいは改善を示した。また、治療にもかかわらず PA 圧低下が十分でない患者が多数存在していた。今後の多数例の前向き調査の必要性が示唆された。

3-2. PAH に合併する心血管系のリモデリングの病態解明と治療法開発に関する研究 (田中) : 血管平滑筋の分化誘導に伴って発現する遺伝子の一つとして発見された HEXIM1 は P-TEFb を抑制して転写伸張反応を負に制御する。正常人血管平滑筋や心筋で HEXIM1 が発現していることから、血管平滑筋・心筋細胞の増殖や心肥大など PAH における心筋リモデリングに HEXIM1 が関与している可能性がある。HEXIM1 の発現は転写レベルで制御されており、プロモーター解析の結果、転写開始点から 120bp 上流が分化誘導薬による発現誘導重要であることが示された。また心筋特異的に HEXIM1 を過剰発現するトランスジェニックマウスの作成に成功した。HEXIM1 の病院的意義

を解明し遺伝子発現を人為的に制御する仕組みの開発により、膠原病 PAH の新規治療法開発に応用できることが期待される。

3-3. MCTD の PAH 発症予測因子 NOS2 遺伝子多型の前向き検討 (原) : 血管拡張因子である一酸化窒素(NO)に着目し、その合成酵素である NO 合成酵素(NOS)-2 の遺伝子多型と PAH の発症頻度を検討したところ、NOS2 遺伝子の転写調節領域に存在する CCTTT 繰り返し配列の数が少ないほど転写活性が低いことを明らかにした。そこで 13 例の MCTD を登録し前向きに追跡したところ、うち 3 例に PAH が発症し、これら PAH 発症 3 例は、CCTTT 繰り返し配列の数が少ない症例であった。NOS2 遺伝子多型が MCTD の PAH 発症と関連し、発症予測因子となりうることが示され、NO の作用を増強する PDE5 阻害薬の予防投与の有効性が示唆される。

3-4. MCTD の PAH における血清 Angiopoietin/PDGF の検討 (岡田) : 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、Ang-1 が RA の血管増殖や肺高血圧症での病態形成に関与することが推測されている。また PDGF は肺血管局所における発現の増加がみられ、PAH にも PDGF 受容体の発現の増加、PDGF の産生の増加が肺動脈の remodeling に影響し、肺高血圧症の発症に寄与していることが推測されている。MCTD にみられる PAH でこれらの血清因子の影響を検討したところ、MCTD の PAH では Ang-1 が低値を示し、Ang-1 の低下により血管内皮細胞の保護が低下していることが考えられた。一方、PDGF は診断の確定した PAH で増加していることが確認できた。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、産生障害が PAH の発症に関与するかを今後明確にする必要がある。

3-5. 肺動脈性高血圧症発症機転の解析 (桑名) : DNA アレイ解析により低酸素暴露により肺動脈内皮細胞に固有の発現変化を示す 27 候補遺伝子が抽出され、さらに半定量的・定量的 PCR で絞り込み、最終的に BMP 受容体である

BMPR-IA および BMPR-II の 2 つが同定された。低酸素暴露によりそれらの遺伝子発現は肺動脈血管内皮細胞でのみ低下し、蛋白発現変化も同様であった。BMP 受容体の発現低下とともに下流シグナル遺伝子 ID3 の発現も低下した。BMP は血管内皮細胞の増殖を抑制する作用を有することから、その受容体の発現低下は血管内皮増殖をきたし、結果として PAH 病態を誘導する可能性が考えられた。また、シンバスタチン添加により低酸素暴露による肺動脈内皮細胞における BMP 受容体の発現低下が抑制され、スタチン系薬剤が PAH の発症予防や治療に有効な可能性が示された。

3-6. 膠原病性 PAH における Na 利尿ペプチドファミリーの臨床的意義に関する研究 (諏訪) : 膠原病性 PAH の診断および病態把握に有用な指標を追究するため、膠原病患者 108 例を対象とし、種々の血漿 Na 利尿性ペプチド、cGMP、BNP 前駆体 N 末端断片 (NT-proBNP) を測定した。PAH 例では非 PAH 例に比して、ANP、BNP、NT-proBNP、cGMP が高値を示したが、PAH 診断特性は NT-proBNP が最も高い精度を示した (感度 83%、特異度 72%)。ANP と BNP は重症度を反映する PAH 診断の指標となること、NT-pro BNP は BNP に比して安定で、軽度心機能障害の検出能に優れ重症度をよく反映することから、PAH の早期診断および病態把握に有用な可能性がこれまで示唆されていたが、NT-proBNP が BNP より優れた PAH の診断および病態把握マーカーとなること、cGMP が新たなマーカーとなることが明らかとなった。

3-7. MCTD の治療の標準化に関する研究 (三森明夫) : MCTD の適正ステロイド治療方針を明らかにするため、3施設 104 例の全経過についてレトロスペクティブにデータベースを作成して統計解析した。その結果、PAH および慢性病態を除く MCTD の主病態 (筋炎、間質性肺炎、SLE 病態、髄膜炎) の「発生予防」について、1) MCTD 診断時のステロイド投与はその後の病態発生を抑制し抑制効果は低用量でも得られる、2) 維持ステロイドの必要性は 10 年以後には乏しくまた病初期の再発反復例に必要性

がより高いとはいえない，ことが示唆された。以上は，PAH のない MCTD の治療指針の基礎資料となるものと考えられた。

3-8. 膠原病性 PAH に対する内科的治療の効果に関する研究（京谷）：重症の PAH を合併した膠原病患者を対象とし，プロスタサイクリン持続静注治療（24 例），エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン（5 例）を投与し，治療効果を解析した。プロスタサイクリン群では血行動態をみると，12 ヶ月後には肺動脈圧は 18%低下し，心拍出量は 68%増加し，肺血管抵抗は 52%減少した。しかし肺線維症合併の有無による生存率の相違を検討したところ，肺線維症非合併群の 3 年生存率が 84.2%であったのに対して，肺線維症合併群では 25%と著しく不良であった。ボセンタン群では 12 ヶ月後には肺動脈圧は 2.7 ± 3.5 mmHg 低下し，心拍出量は 0.4 ± 0.3 l/分増加し，肺血管抵抗は 2.2 ± 2.1 単位減少した。プロスタサイクリンおよびボセンタンは膠原病に伴う PAH においても原発性 PAH に対すると同様に有効であった。しかし肺線維症症例と非肺線維症症例とは PAH をきたす病態に相違があることが疑われた。持続静注に伴う合併症の危険性や患者本人の負担を考慮すると，ボセンタンで良好な効果が得られた症例においては十分な治療法であると考えられる。

3. 抗 U1RNP 抗体陽性患者の追跡調査（全員）

1999-2004 年にかけて近藤班プロジェクト共同研究として，抗 U1RNP 抗体に伴う臨床像と遺伝学的背景を解明するために，抗 U1RNP 抗体陽性患者 150 例を登録し，臨床所見と自己抗体および患者 DNA を含むデータベースを作成して，追跡調査を行っている。このコホートの追跡調査をさらに継続した。

4. エビデンスに基づく MCTD の治療ガイドラインの策定（全員）

MCTD の治療に関する過去 20 年間の文献のシステマティックなレビューによりエビデンスレベルの分類（レベル I～VI）を行い，これらを元に現時点で最も信頼性の高いと考えられる MCTD の治療法を整備して，エビデンスに基づいた MCTD の治療ガイドラインを作成した。そ

れぞれの治療法にはエビデンスレベルなどから勘案した推奨度（A～D）を設定した。MCTD の治療ガイドラインとしては現時点で最良のものが作成されたと考えられる。このガイドラインは印刷して全国の主要な膠原病を専門とする医療施設へ配布するとともに，ウェブサイトで公開する予定である。

D. 考察および結論

MCTD はわが国に多い疾患であり，わが国が中心となって研究を進める責務がある。これまでの調査研究によりわが国では欧米よりも頻度の高い疾患であること，特徴的な臨床所見と抗 U1RNP 抗体とに密接な関連があること，自然歴より SLE, SSc, PM のいずれとも異なる独自の病像と自然経過を有すること，主な死因としての PAH が重要であることが明らかにされてきた。これまでの研究班の努力によって，MCTD が独立した疾患概念であることは確立したと考えてよい。

しかし，MCTD の病態形成機序にはなお不明な点が多い。特に MCTD の血清学的マーカーである抗 U1RNP 抗体がいかんして産生され，病態にどのようにかわるかについてはなお不明である。本研究で抗 U1RNP 抗体を産生する新たな動物モデルが確立されたこと，抗血管内皮細胞抗体の対応抗原が同定されたことは MCTD の発症機序に大きな手掛かりを与えるものと期待される。

生命予後の悪い PAH についての発症メカニズムの研究において，NOS 遺伝子多型が PAH 発症の予測因子となりうること，血管平滑筋・心筋細胞の増殖など PAH における心筋リモデリングに HEXIM1 が関与していること，低酸素暴露により肺動脈内皮細胞に固有の発現変化を示す遺伝子として BMP 受容体が同定されたこと，スタチン系薬が低酸素暴露による肺動脈内皮細胞における BMP 受容体の発現低下を抑制し PAH 発症予防や治療応用の可能性が示されたことは特筆に値する。

PAH の治療法については近年プロスタサイクリン製剤やエンドセリン受容体拮抗薬が我国

でも適応となったが、MCTD を含む膠原病性 PAH に対しても原発性 PAH と同様に高い効果を示すことが証明された。ステロイドの効果については多施設共同研究による前向き試験が現在進行中である。MCTD の PAH は原発性 PAH と異なってステロイドや免疫抑制薬に反応する可能性があり、原発性 PAH とは異なった独自の治療指針を確立する必要性が大きい。期待する成果が得られれば、さらにステロイドと免疫抑制薬（シクロホスファミドパルス療法）の併用療法についても前向き研究により検討したい。

これらの成果は、エビデンスを重視した MCTD の診療ガイドラインの作成に生かされたものと考えられる。MCTD は当初考えられて

いたほど予後のよい疾患ではないため、患者の生命予後と QOL 改善は急務であり、ガイドライン策定により全国での一定レベルの診療が可能となる。

E. 健康危険情報

なし

F. 研究発表

「III. 研究成果の刊行に関する一覧表」参照

G. 知的財産権の出願・当録状況

なし

II. 分担研究総合報告

抗 U1RNP 抗体陽性膠原病患者の肺動脈性肺高血圧症に対する副腎皮質ステロイド療法の検討
-多施設共同研究-

主任研究者： 三森 経世 （京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・教授）
研究協力者： 藤井 隆夫 （京都大学大学院医学研究科臨床免疫学・講師）

研究要旨

班員が所属する臨床 9 施設の共同研究により、抗 U1RNP 抗体陽性肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者に対する副腎皮質ステロイドの有用性を明らかにすることを目的とした。前向き研究では現在まで 5 例が登録され、ステロイド治療前に比し、治療 1 ヶ月後で尿酸値が有意に低下したが、自覚症状（Borg Dyspnea Index）、6 分間歩行距離、血中 BNP、および心臓超音波検査により測定された肺動脈圧や心拍出量には差を認めなかった。1 例でステロイド骨粗鬆症による脊椎圧迫骨折を認めた。現時点でエントリー症例数が少なく治療期間も短いため、有用性の判断は困難である。また同時に行った履歴調査研究では 8 施設から 17 例（SLE 9 例、MCTD 8 例）の症例が集積され、うち 11 例（65%）で有効と判断された。原疾患の活動性に対してステロイドが増量された症例が多く（82%）、NYHA 分類、右心不全徴候、肺動脈収縮期圧は中等量ステロイド開始前に比し有意に改善していた。また血管拡張薬を使用せずステロイド療法のみで改善した例も 7 例（41%）認めたことから、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE/MCTD が活動性にある PAH では血管拡張薬を使用する前に中等量以上のステロイド療法の有効性を確認する価値がある。

A. 研究目的

肺高血圧症は難治性血管病変である。特発性肺高血圧症（IPH）のみならず、混合性結合組織病（MCTD）や強皮症などの膠原病に伴う PH もしばしば臨床上問題となり、IPH と同様生命予後は悪い。本邦では、膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症（Pulmonary Arterial Hypertension:PAH）は MCTD をはじめとした抗 U1RNP 抗体陽性患者に認められることが多い。ループス腎炎における抗 DNA 抗体のように、膠原病の多くの病態には自己免疫異常（に起因する炎症）が関与することが広く知られているが、PAH に直接関与する自己免疫異常は明らかではない。しかし、抗血管内皮細胞抗体や抗 U1RNP 抗体など PAH の成因に自己抗体が関与している可能性は充分考えられる。またレトロスペクティブな検討では、MCTD や全身性エリテマトーデス（SLE）の急性期に副腎皮質ステロイド薬（以下 CS）、あるいは免疫抑制薬を導

入あるいは増量することにより PAH が改善する例が報告されている。MCTD に伴う PAH の治療ガイドライン（混合性結合組織病に関する研究班発行、混合性結合組織病の治療ガイドライン pp.33、平成 17 年）では「MCTD に活動性がなくても、PH の発症機序に免疫異常を想定して、早期例にはステロイドを投与することがある。プレドニゾロンを中等量以上、30-60 mg/日で投与するが、その有効性にエビデンスが乏しいので、効果がないと判断すれば減量、中止する」と記載されており、PAH の早期（NYHA I-II）または進行例には膠原病の活動性が明らかでなくても「エビデンスは乏しいが、ステロイド薬を一度試してみる価値はある」と記載されている。

そこで本研究では、抗 U1RNP 抗体陽性 PAH 患者における CS の有効性を、膠原病を専門とする多施設共同でプロスペクティブに検証することを目的とした。抗 U1RNP 抗体陽性の膠原

病に伴う PAH 患者において、CS により自覚所見（息切れや 6 分間歩行距離）や検査所見（心臓超音波検査）の改善が得られるのかを多施設でプロスペクティブに観察する。最終的な目的は膠原病に伴う PAH 治療に関するエビデンスを構築することであり、本研究で上記が改善された症例が多く確認されれば、PAH に対して抗炎症療法・免疫抑制療法の有効性が示唆されるため、次のステップとして CS と免疫抑制薬との比較を行いたいと考えている。

B. 研究方法

1. 目標症例数

登録期間が比較的短く、PAH は高頻度の病態ではないため、12 施設で各施設 2-3 例を見込み、目標解析症例数として 30 例（全施設合計）とした。

2. 研究組織

責任医師： 三森経世（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学教授）

共同研究施設（担当医師）：

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学（藤井隆夫）*

北里大学健康管理センター（岡田 純）

東京大学医学部附属病院 アレルギーリウマチ内科（川畑仁人）

東海大学医学部 内科学系（諏訪 昭）*

順天堂大学医学部 膠原病内科（高崎芳成）

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター（原まさ子）

国立国際医療センター膠原病科（三森明夫）*

藤田保健衛生大学医学部 リウマチ感染症内科（吉田俊治）*

慶応義塾大学内科（桑名正隆）

*を本研究ワーキンググループとした

3. 適格基準

選択基準

MCTD あるいは抗 U1RNP 抗体陽性の全身性リウマチ性疾患患者（膠原病、関節リウマチはもちろん、分類不能膠原病も含む）で、PAH（厚生省 MCTD 調査研究班基準、ただし原則として収縮期の肺動脈圧が 40mmHg 以上の症例）を有

し、かつ以下の①あるいは②のいずれかの条件を有する場合に限る。患者の性別、年齢、罹病期間は問わない。

①その疾患活動性の上昇から新たにステロイドの導入あるいは増量が必要となる症例。

②PAH が早期(NYHA I-II 度で、PAH に関する明らかな臨床症状が出現する以前)であるか進行性である場合。この場合、原病の疾患活動性の有無は問わない。

除外基準

a) 慢性肺動脈血栓塞栓症に伴う PH、薬剤性 PH、肺線維症に大きく依存すると考えられる PH 患者

b) 3 ヶ月以内に、ステロイド、免疫抑制薬、ボセンタン、エポプロステノール、ベラプラスト、シルデナフィル、カルシウム拮抗薬を新規に導入（または増量）されている患者、また 3 ヶ月以内に血液浄化療法がおこなわれた患者。

c) その他、主治医が、ステロイド導入あるいは増量により有害事象が発生する確率が高いと考えた患者（たとえば強皮症腎のリスクが高いと考えられる患者など）。

d) 治験薬を投与されている患者。

4. 治療計画

1) ステロイドについて

1) -1 ステロイド投与量

主治医の判断にゆだねるが、原則としてプレドニゾロン換算で 30mg/日（あるいは 0.5mg/kg）以上で導入（あるいは増量）とする。

1) -2 ステロイド投与方法

増量あるいは新たに導入したステロイドは同量で 2 週間以上継続する。その後の増量や減量は主治医の判断にゆだねるが、原則として 1 週間から 2 週間おきに 10%程度の減量として、それ以上はやく減量しないこととする（重篤な副反応が認められた場合をのぞく）。

2) 治療期間および併用薬について

治療期間は 6 ヶ月間とする。その後は主治医の判断によりステロイド量を調節する。治療期間中は免疫抑制薬（抗リウマチ薬含む）、ボセンタン、エポプロステノール、ベラプラスト、シルデナフィル、カルシウム拮抗薬、血液浄化療法の新たな導入や増量はしないものとする。

3) 中止基準

下記の自覚症状、検査項目を総合的にみたくて臨床的に悪化し、血管拡張薬の使用など他の薬剤への切り換えが好ましいと考えられた場合、早急にステロイドを減量または中止すべき有害事象が現れた場合、患者が同意を撤回した場合、その他担当医師が不適格であると判断した場合には、試験を中止し、それまでのデータを解析する。

5. 観察・検査項目

1) 試験エントリー（患者同意）前の評価

- 血液検査（患者同意からさかのぼって1ヶ月以内*にされていれば再検不要）
 - 抗 U1RNP 抗体、抗リン脂質抗体、MPO-ANCA を含む自己抗体・抗核抗体（臨床症状に応じて）
 - 血清 KL-6
- 心臓超音波検査（患者同意からさかのぼって1ヶ月以内にされていれば再検不要）
 - 収縮期肺動脈圧が 40mmHg 以上であることを確認
- 胸部 CT（患者同意からさかのぼって半年以内*にされていれば再検不要）
- 肺血流シンチグラム（患者同意からさかのぼって1年以内*にされていれば、再検不要）

*肺高血圧症を有する期間であること。その時点で肺高血圧症の診断がなされていなければ、肺高血圧症診断後に再検すること。

1) エンドポイント

以下に示す評価項目を用い、肺動脈圧低下を含めた血行動態の改善に加え、NYHA 分類の改善、6分間歩行の改善をエンドポイントとする。

2) ステロイド増量（導入）前、導入1ヶ月、3ヶ月、6ヶ月後（あるいは試験中止時）における評価項目

- 自覚症状（Borg dyspnea index）
- 身体所見
 - 心拍数、血圧
 - NYHA 分類
 - 肺高血圧症に関する理学所見（胸骨左縁収縮期拍動、第II肺動脈音の亢進）

➢ 右心不全徴候

● 血液検査

- UA、TB、CRP、赤沈値、血清 IgG、免疫複合体、および原病の疾患活動性指標となる項目（たとえば SLE の場合、血清抗 DNA 抗体価など）

➢ 血中 BNP 値

● 心臓超音波検査（1ヶ月か3ヶ月後のどちらか一方で可、ただし6ヶ月後[あるいは試験中止時]は必ず施行する）

- 肺動脈圧三尖弁逆流より求めた右室右房収縮期圧較差あるいは肺動脈収縮期圧

- 肺動脈弁逆流より求めた肺動脈右室拡張期圧較差あるいは肺動脈拡張期圧

（肺動脈弁逆流が認められた症例のみ）

- 肺動脈平均圧（上記の両方を測定しえた症例のみ）

➢ 心拍出量

（肺動脈あるいは大動脈弁部の流速と血管径から算出、測定しうる施設のみ）

- 肺血管抵抗（肺動脈平均圧と心拍出量が測定できた場合のみ）

- 右心負荷所見とし、左心室短軸像から左心室長径、短径（拡張早期あるいは拡張末期とし同一症例では常に同じ時相を計測する）を測定

追記：

1.肺動脈収縮期圧は右室右房収縮期圧較差+10とする。

2.肺動脈拡張期圧は拡張末期肺動脈右室拡張期圧較差+10とする。

3.肺動脈平均圧は（収縮期圧+拡張期圧x2）/3とする。

4.心拍出量は一拍の平均流速x血管断面積x心拍数とする。

5.肺血管抵抗は肺動脈平均圧/心拍出量とする。

● 運動耐用能

- 6分間歩行距離

◇ この場合、関節炎や筋力低下がある場合には、ステロイド投与

によって変化することがあるのでその旨調査票に記載すること。また在宅酸素使用時には、原則として酸素を中止し、15 分間安静としてから歩行させること。なお酸素中止が望ましくない場合には吸入を継続してよいが、酸素ポンベの移動（携帯）条件が変わらないように注意すること。

- 原病活動性の評価（たとえば SLE の場合、SLEDAI/BILAG の測定）

追記

- 1.ステロイド増量（導入）前の検査に関して、いずれもステロイド増量（導入）開始日からさかのぼって1ヶ月以内に行われていればそのデータを利用する。
- 2.試験期間終了後（ステロイド増量・導入6ヶ月後）の評価では、心臓超音波検査も含め、ステロイド増量（導入）後6ヶ月以上9ヶ月以内であれば可とする。
- 4) ステロイド導入前と6ヶ月後（あるいは試験中止時）に検査する項目
 - 血清採取（抗血管内皮細胞抗体、サイトカインなどの研究用、血清として5ml以上）
 - 動脈血液ガス分析
 - 胸部レントゲン、ECG
 - 肺機能検査（%VC、DLCO）

追記

- 1.ステロイド増量（導入）前の検査に関して、いずれもステロイド増量（導入）開始日からさかのぼって3ヶ月以内に行われていればそのデータを利用する。
 - 2.試験期間終了後（ステロイド増量・導入6ヶ月後）の検査は、ステロイド増量（導入）後6ヶ月以上9ヶ月以内に行われていれば可とする。
- #### 6. 有害事象

1) 有害事象の定義

試験期間中におきた、あらゆる好ましくないあるいは意図しない徴候、症状または疾病を有害事象とする。

2)有害事象の評価と報告

有害事象がみられた場合はその症状、発現時間・程度、転帰、被疑薬およびステロイドとの因果関係、および処置をカルテに記載する。

3)予期される有害事象

ステロイドによる副反応として、感染症、骨粗鬆症、無菌性骨壊死、動脈硬化、副腎不全、消化管障害、糖尿病、精神障害、白内障、緑内障、高血圧、高脂血症、低カリウム血症、異常脂肪沈着（中心性肥満、満月様顔貌）、座瘡、皮膚線条、白血球増多などがある。

4) 有害事象への対応

有害事象が生じた場合には速やかに加療を行う。

7. 倫理的事項

1) 患者への説明

試験実施の前に、担当医師が対象患者本人に本試験説明書を用いて試験の内容を説明する。同意書に必要事項と署名を記入することで、試験への自由意志による患者の参加の同意を得る。同意書と説明書は診療録に保存し、同意を得られた患者には同意書のコピーと説明書を渡す。

2) 本研究により増える負担

本研究に参加することによる入院期間の延長や通院回数の増加はなく、試験前後の採血量の増加（10ml）のみである。

3) 個人情報の保護

患者情報は各施設にて暗号化し、年齢、性別、治療経過（自覚症状、身体所見を含む）、検査所見および血清を京都大学事務局に送付する。その匿名化した（記号を付した）状態で患者データと血液は当科コーディネーター、山川範之に供与するものとする。また個人情報の保護のため、当院の患者も山川が暗号化し、その後の検討を行う。

なお、履歴調査研究では、班員が所属する臨床施設より、いままでにPAHを合併しステロイドで加療した症例を後ろ向きに検討してもらい、上記の臨床・検査所見を集計した。

C. 研究結果

1) プロスペクティブ（前向き）研究

京都大学、国立国際医療センター、東海大学よ

り計5例がエントリーされた。男性1例、女性4例であった(表1)。3例がSLEでありNYHA分類はいずれもclass IIであった。3例(症例1、3、4)で疾患活動性に対して、2例(症例2、5)でPAHに対してCSが開始あるいは増量されていた。なおこれらのエントリー症例はいずれも抗U1RNP抗体陽性であるが、抗SS-A抗体や抗Sm抗体も高頻度に認められた。抗リン脂質抗体陽性は1例のみであった(表2)。

Borg dyspnea index、6分間歩行距離(6MWD)、血中BNP値は中等量以上のCS使用後もその平均値に有意な変化はなかったが、6MWDは4例中3例で改善していた(図1)。また血液検査で尿酸値は有意に低下し、赤沈値、IgG濃度も低下傾向を認めた(図2)。さらに、心臓超音波検査では治療前後で有意差は認めなかったものの心拍出量が2例で増加していた(図3)。

総合的な主治医評価として、5例中2例で有効、2例では判定不能(1例は観察期間が短すぎる、1例は原病の活動性が高くシクロホスファミドの追加併用を要した)であった。1例は無効と判断されボセンタンが使用されていた。一方ステロイド糖尿病の増悪(2例)、骨粗鬆症による圧迫骨折(1例)といった副反応を認めた。

2) 履歴調査研究

班員が所属する臨床8施設から計17例の調査票を回収し、検討した。男性1例、女性16例でCS開始時平均年齢は37.2歳、疾患の内訳はMCTD8例、SLE9例であった。なお3例でシェーグレン症候群、1例で抗リン脂質抗体症候群を合併していた。内臓合併症として肺線維症(57%)、ループス腎炎(29%)、血小板減少症(29%)、胸膜炎(18%)などが高頻度であった。CS開始あるいは増量時点で併用されていた治療はベラプロストナトリウム29%、利尿薬12%、在宅酸素療法12%、ボセンタン6%、ワーファリン6%などであった。また抗核抗体の併存については、抗DNA抗体が53%と最も多く、ついで抗SS-A抗体(29%)、抗Sm抗体(24%)が高頻度であった。なお抗リン脂質抗体は30%に認められた。

原疾患の活動性に対して(中等量以上の)CS

が使用された症例が82%、早期進行性のPAHに対して使用された症例が11%、その両者に対して使用された症例が6%であった。なお使用された平均CS量は49.7mg/日である。

中等量以上のCS使用後、NYHA分類は著明に改善した(図4)。特にclass IIIとIVの割合が減少した。また理学所見においても右心不全徴候を有する患者割合が有意に低下した(図5)。心臓超音波検査では肺動脈収縮期圧が66.2→46.1mmHgと有意に低下した。左室の変形も消失した例が多く認められたが有意差はなかった。また血液検査で、尿酸値、赤沈値、抗DNA抗体がCS治療後に低下していた。

調査票に記載された主治医による評価では11例(65%)で有効とされたが、4例(23%)で無効であった。一方シクロホスファミドが同時にあるいは後に追加併用された症例が2例(12%)あり、これらは評価困難と考えられた。なお血管拡張薬(プロスタグランジン誘導体、エンドセリンレセプター拮抗薬、カルシウム拮抗薬)を全く使用せず、CSのみで治療で有効と判断された症例が7例(41%)あった。最後に、重篤な合併症は肺化膿症の1例をのぞいて認めなかった。

D. 考察

1) プロスペクティブ研究

現在まで、膠原病性肺高血圧症に対してCSや免疫抑制薬を使用し、プロスペクティブに検討した報告はない。本研究を班会議のプロジェクト研究とした意義として、①多施設で検討できること、②エントリーおよび評価基準を統一したプロスペクティブ研究であること、③また膠原病の専門施設でPAHによる胸部症状がでる以前の早期PAH症例のエントリーができること、などがあげられる。しかし実際に患者エントリーを行って問題点も認められた。第1にCSの効果を見る目的のため、ボセンタンなどの他の血管拡張薬、あるいは膠原病における重篤な内臓障害にはしばしば必要となる免疫抑制薬の併用が許されない。これについてはPAHが重篤な(かつ致命的な)病態であることを考慮し、

必要以上に CS 単独で治療を行わないようプロトコールに記載されている。また第2に、エントリー症例の大部分で発熱や筋肉痛、多関節痛などの全身症状を有しており、PAHにおける大切な指標である6分間歩行が行えないか、評価が困難な症例があることである。すなわち、急性期には多関節痛のため歩行距離が短く（あるいは全く不能で）、CS増量後に関節症状の改善が見られたため、PAHの活動性とは関係なく歩行距離が伸びる可能性がある。この点については、6分間歩行距離を測定するとき、他の臓器障害を併記することとした。また第3に患者のエントリー医が循環器専門医でないため、心臓超音波の測定項目が一部異なっていた。今後標準化を行う必要がある。

以上から、症例数あるいは十分に検討できるデータの集積が遅れているが、明確なエビデンスを提示するために、今後も少しでも多くの症例をエントリーできるよう班員に働きかける予定である。現在まで、プロスペクティブな検討は全く報告がなく、本研究を継続する価値は充分にある。なお肺高血圧症の指標のひとつである尿酸値が低下していたことは注目に値する。

なお、今回副作用として重篤な健康被害は認めていないが、中等量以上のCSの長期使用については多くの副作用が予想される。CSの有用性を明確にするためには他の薬剤との比較試験が必要であるとともにPAHに対するより適切なCS療法プロトコールを構築する必要がある。

2) 履歴調査研究

Sanchezら (Chest 130:182-189, 2006) はPAHに特異的な治療、免疫抑制療法が行われたことのない膠原病性PAH28例 (SLE 13、MCTD 8、強皮症 6、関節リウマチ 1例； 82%が女性で平均年齢40歳) に対して抗凝固薬、利尿薬、酸素療法に加えシクロホスファミドを600 mg/m²で開始し、必要に応じてCSを併用した。その結果28例中8例 (29%) がボセンタンやシルデナフィルを使用することなくNYHA I-IIが1年以上持続し、有効と考えられた。有効とされた患者の内訳はSLE 62%、MCTD 38%であり、こ

れらの患者では6分間歩行距離が294mから449mに延長し、肺動脈圧も低下していた。またこれらの有効例では無効例に比し生存率が有意に改善した。しかし効果が持続せずその後エポプロステノールを導入された症例があり、全体として白血球減少症や感染症などの副作用が高頻度であった。この報告はシクロホスファミドの有効性を検討した点が本研究とは異なり興味深い。さらに最近、同じグループからSLEおよびMCTD患者23例に対してシクロホスファミド間歇静注療法 (600mg/m²を月1回、計6回) とCS (プレドニゾン0.5-1mg/kg/日を4週間) の効果を観察した報告が示された。NYHA class I-IIが維持された患者を有効と規定したところ、血管拡張薬を使用しなくても50%が有効と判断されていた。また治療開始時にNYHAがI-IIであるか、cardiac index (CI) が3.1 L/min/m²であった患者がより免疫抑制療法に反応性が高いとしている。なお有意差はなかったが、有効例では抗dsDNA抗体/抗Sm抗体陽性例やSLEDAIで計算された活動性が高い症例が多い傾向にあった。一方無効と判断された症例でも、血管拡張薬 (プロスタグランジン誘導体、エンドセリンレセプター拮抗薬、ホスホジエステラーゼV阻害薬) が有効であった。著者らは、この結果をふまえてCIが3.1 L/min/m²以上またはNYHA class IIの場合は免疫抑制療法のみでまず治療してみることを推奨している。しかし本邦ではシクロホスファミドが保険薬になっていないこと、SLEやMCTD患者は若年である場合が多く卵巣機能不全などが問題になることから、CSに比し早期から使用しにくい。また強皮症では免疫抑制療法の有効例がなかったが、今回われわれが多施設から収集した症例もすべてMCTDあるいはSLEであり、CS、シクロホスファミドなどの免疫抑制療法は強皮症に伴うPAHに対しては積極的な適応にならない可能性が高い。

田中ら (J Rheumatol 29:282-289, 2002) は12例のSLE患者 (うち4例は強皮症の合併あり) において、Ca拮抗薬やPG製剤などのconventional therapyに反応しない症例に対して

CS (シクロホスファミドの併用例あり) を使用した 8 例を履歴的に検討した。その結果、8 例中 7 例で有効であり、その後の再燃時にも免疫抑制薬が PAH に有効と報告している。

このような単施設 (単グループ) の研究において一部の症例で有効であったことは認められているものの、ガイドラインに記載されるほどのインパクトを有する症例数ではない。しかし一方では PAH が必ずしも高頻度に認められないため、単施設では症例数に限界があると考えられる。今回プロスペクティブ研究に加え履歴調査を追加した大きな理由として、MCTD をはじめとした膠原病専門施設でより多数の症例が集積でき、客観的なデータが得られると予想されたためである。今回の検討において、①ほとんどすべての施設から CS 有効例が提出されていること、②血管拡張薬を使用することなく CS のみで PAH を治療できた症例が数多く存在すること、から MCTD あるいは抗 U1RNP 抗体陽性 SLE の PAH で、特に疾患活動性が高いときには PAH についても CS を開始したのち他の血管拡張薬を検討してもよいと考えられる。また本研究で、必ずしも早期でない症例 (NYHA が III-IV の症例) でも明らかに改善した症例が含まれることも注目値する。

本邦では、現時点でボセンタンやエポプロステノールなどの血管拡張薬は NYHA class III-IV のみで適応となっている。したがって疾患活動性があり NYHA class I-II の症例では血管拡張薬よりも CS 療法を優先してよいのではないか。一方、重症例でも血管拡張薬を使用しながら、CS を追加した場合の (CS の) 効果も確認すべきであろう。今後、さらに症例を集積し、特に有効と判断された症例と無効と判断された症例を比較することによって、臨床の現場にフィードバックすることを考えている。

E. 結語

抗 U1RNP 抗体陽性 SLE あるいは MCTD 患者の PAH に対して、原疾患の活動性が高い場合には、PAH の治療として血管拡張薬より早期に中等

量以上の CS 療法を考慮する価値がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

論文発表

- 1) 藤井隆夫. 膠原病のプライマリ・ケア -早期診断と治療方針- 混合性結合組織病. 膠原病診療の A to Z. 総合臨床 2007; 56: 518-523.
- 2) 藤井隆夫. 混合性結合組織病. データで読み解く内科疾患. 総合臨床 2007; 56: 681-685.
- 3) 藤井隆夫. 診療 controversy-medical decision making のために- 混合性結合組織病に合併する肺高血圧症に対する治療. Bosentan の立場から. 内科 2007; 100: 738-741.
- 4) 藤井隆夫, 三森 経世. リウマチ・膠原病のいろいろ. 混合性結合組織病. からだの科学. 2008 ; 256 : 79-89.

学会発表

- 1) Fujii T, Fujita Y, Sato T, Mimori T, et al. Association between IgG subclasses reactive with U1RNP particles and disease activity in Japanese patients with systemic rheumatic diseases. The 12th APLAR Congress Asian Rheumatology. Kuala Lumpur, 2006 年 8 月.
- 2) Fujii T, Guo S, Tong X, Mimori T, et al. Newly identification of autoantibodies against human pulmonary artery endothelial cells in sera from patients with anti-U1RNP antibodies. The 70th Annual Meeting of the American College of Rheumatology. Washington DC, 2006 年 11 月.

H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

表 1. エントリー症例のプロファイル

症例	原疾患	NYHA分類	合併症(主要なもの)	CS使用量(mg/日)
1	SLE	II	ループス腎炎、PAH	15→ 35
2	SLE	II	PAH、甲状腺機能低下症	17→ 50
3	SLE	II	ループス腎炎、血小板減少症 PAH	20→ 42
4	シェーグレン 症候群	II	間質性肺炎、PAH	0→ 45
5	強皮症	II	PAH	0→ 40

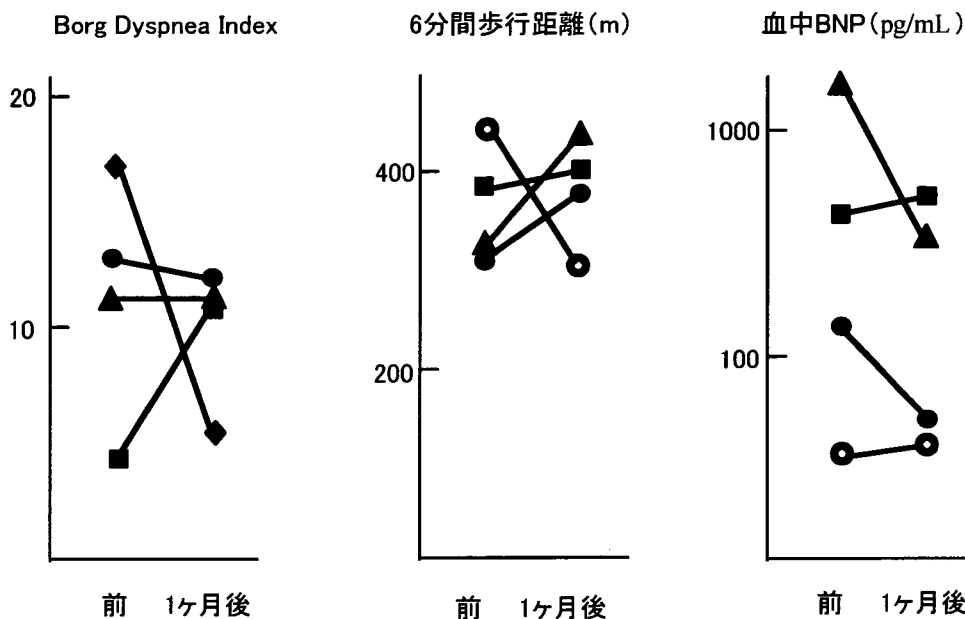
CS, 副腎皮質ステロイド PAH, 肺動脈性肺高血圧症

表 2. エントリー症例の自己抗体と治療

症例	抗U1RNP抗体価 (index)	その他の抗核抗体	抗リン脂質 抗体	併用された治療 (CS以外の主要なもの)
1	111	抗Sm抗体 抗SS-A/Ro抗体	-	ワーファリン、ベラプロスト
2	245	抗Sm抗体 抗SS-A/Ro抗体	-	ベラプロスト
3	60	抗Sm抗体 抗SS-A/Ro抗体	+	シクロスポリン、利尿薬
4	126	抗SS-A/Ro抗体 抗SS-B/La抗体	-	
5	38	抗Scl-70抗体	-	

CS, 副腎皮質ステロイド

図1. 結果1 -自覚症状とBNP-

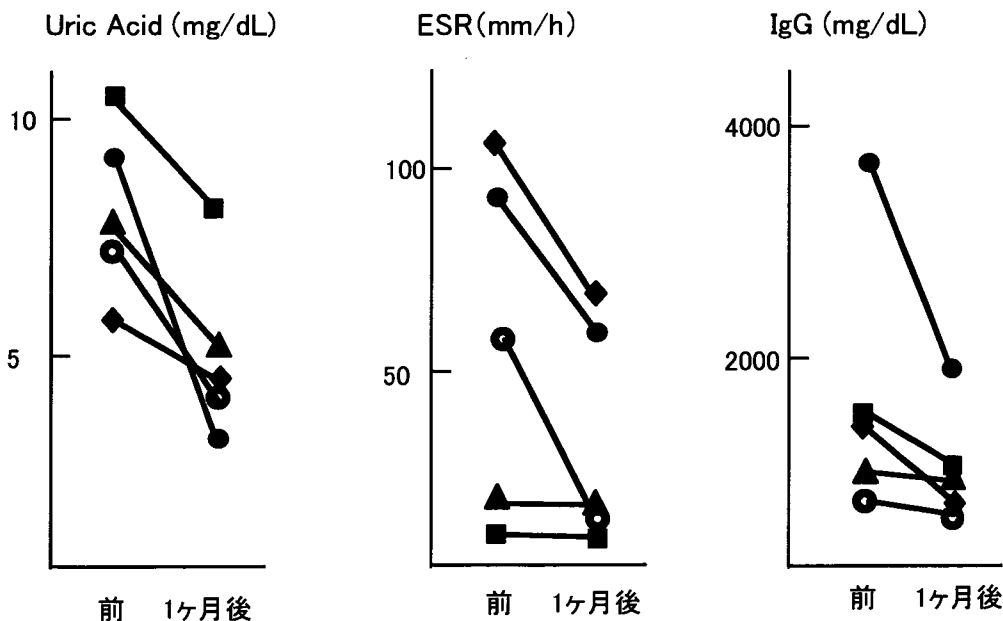


N.S.

各症例でCS使用前後のデータをプロットした。6分間歩行距離は3例で明らかに改善したが、1例では悪化、またここに記載されていない1例はNP-SLEの合併により検査が不可能であった。

NS= not significant

図2. 結果2 -血液検査-



$P < 0.05$

N.S.

N.S.

尿酸値は全例で低下した。赤沈値 (ESR) 亢進例、IgG 高値例ではいずれも CS 使用後に改善した。

NS= not significant