

1. PAP、dPAP、mPAP間の相関

右心カテーテル検査によって得られるPAP、dPAP、mPAPに関してそれぞれの間での相関を検討した。PAPとdPAPでは $p < 0.0001$ 、 $r^2 = 0.828$ と有意な正相関を認めた。PAPとmPAPでは $p < 0.0001$ 、 $r^2 = 0.969$ と有意な正相関を認めた(図1)。dPAPとmPAPとは $p < 0.0001$ 、 $r^2 = 0.915$ と有意な正相関を認めた。また、PAPとmPAPとの回帰直線から推定されるmPAP 25mmHgに相当するPAPの値は39mmHgであった。

2. ePAP(心エコー検査)とPAP、dPAP、mPAPとの相関

心エコー検査によって得られるePAPと右心カテーテル検査によって得られるPAP、dPAP、mPAPとの間の相関を検討した。ePAPとPAP、dPAP、mPAPとはそれぞれ $p < 0.0001$ 、 $r^2 = 0.946$ (図2)、 $p < 0.0001$ 、 $r^2 = 0.719$ 、 $p < 0.0001$ 、 $r^2 = 0.909$ (図3)といずれも有意な正相関を認めた。回帰直線から推定されるmPAP 25mmHgに相当するePAPの値は43mmHgであった。

D. 考察

膠原病に合併するPHの診断にはMCTDのPH診断の手引きが1)が用いられている。これは循環器非専門医であるリウマチ専門医であっても、侵襲的な右心カテーテル検査を施行せずにPHの診断が可能な優れた診断基準である。この中に、「心エコー検査による右心系の圧が右心カテーテルのmPAP 25mmHg以上に相当」との項目があり、この1項目を満たすだけでもPHと診断される。しかし、mPAP 25mmHgに相当するePAPの具体的な数値に関しては記載されておらず、個々の施設あるいは医師がそれぞれに判断している。統一した基準が示されない限り施設ごとあるいは医師によりPHの診断に差異が生じることになる。実際、平成15年度の全身性自己免疫疾患班内PH合併率調査2)で得られたデータを用いて、mPAP 25mmHgに相当するePAPの値を30mmHg、35mmHg、40mmHgに設定してPHの合併率を検討してみると、それぞれ9.4%、6.3%、3.4%となり、設定したePAPの値によりPHの合併率は大きく異なる(表2)。そこで、自験例15例23回の右心カテーテル検査、21回の心エコー検査での結果を用いて、mPAP 25mmHgに相当するePAPの値の設定を試みた。心エコー検査は治療の影響やPHの経時的変化の影響を

避けるため、右心カテーテルの前後1週間以内に心エコー検査が施行されており、その間に治療内容が変化していない条件を満たす場合にその結果を採用した。

右心カテーテル検査で得られるPAP、dPAP、mPAPの間ではいずれの組み合わせにおいても有意な正相関を認め、mPAP 25mmHgに相当するPAPは39mmHgであった。これは、Chemlaら3)や国枝ら4)の報告とほぼ同等の値であり、PAPを用いたmPAPの推定はかなり信頼性の高いものと考えられた。

一方、心エコー検査と右心カテーテル検査結果との相関、中でも心エコー検査によるPH診断の閾値設定については議論のあるところである。今回の検討ではePAPはPAP、dPAP、mPAPのいずれとも良好な相関を認め、mPAP 25mmHgに相当するePAPは43mmHgであった。これは以前の報告5-8)にみられる35mmHgから55mmHgの範囲内であった。しかも、55mmHgに設定すると42%の偽陰性がみられるとのことであるので43mmHgの値はかなり有望とも思われる。しかし、ePAPとPAPとの相関にすら否定的な報告4)もある。また、PAP 50mmHgから100mmHgの範囲であればePAPとPAPとは良好な相関を認めるとの報告9)もあることから、特にPAP 50mmHg以下の症例を増やしてePAPとPAP、mPAPとの相関をさらに検討する必要がある。

E. 結論

1. 心エコー検査と右心カテーテル検査結果とは良好な相関を認めた。
2. ePAP、PAPによるPH診断の閾値(mPAP 25mmHgに相当)はそれぞれ43mmHg、39mmHgであった。
3. 特にPAP 50mmHg以下の症例を増やしてさらに検討する必要がある。

文献

- 1)厚生省混合性結合組織病調査研究班：混合性結合組織病(MCTD)の肺高血圧症診断の手引き。リウマチ 31：159-166, 1991。
- 2)吉田俊治、深谷修作：膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析。平成15年度厚生労働科学研究費補助金 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 研究報告書(第3分冊)：252-255, 2004。

- 3)Chemla D.,Castelain V.,Humbert M.,et.al : New formula for predicting mean pulmonary artery pressure using systolic pulmonary arterial pressure. Chest 126 : 1313-1317.
- 4)国枝武義, 大久保俊平, 吉岡公夫ほか: 肺高血圧症診断に関する非観血的各種臨床検査法の評価. 厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班 平成元年度研究報告書 : 20-22,1990.
- 5)Battle R.W.,Davitt M.A.,Cooper S.M.,et al. : Prevalence of pulmonary arterial hypertension in limited and systemic sclerosis. Chest 110 : 1515-1519, 2004.
- 6)Murata I.,Takenaka K.,Yoshinoya S.,et al. : Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic and related disorders : a Doppler echocardiographic study of 135 Japanese patients. Chest 111 : 36-43, 1997.
- 7)Mukerjee D.,St George D.,Knight C.,et al. : Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. Rheumatology(Oxford) 43 : 461-466, 2004.
- 8)Hachulla E.,Gressin V.,Guillemin L.,et al. : Early detection of arterial hypertension in systemic sclerosis. Arthritis Rheum 52 : 3792-3800, 2005.
- 9)Trow T.,K.,McArdle J.,R. : Diagnosis of pulmonary arterial hypertension. Clin Chest Med 28 : 59-73, 2007.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

2. 論文発表

- 1.吉田秀雄, 吉田俊治: 全身性血管炎とさまざまな自己抗体. 呼吸器科 14:327-333,2008.
- 2.深谷修作, 吉田俊治: 膠原病と肺動脈性肺高血圧

症. 日本臨床 66:2200-2204,2008.

3.吉田俊治: 膠原病性肺高血圧症. 呼吸と循環 56:995-1001,2008.

4.吉田俊治: 膠原病性肺高血圧症. 臨床リウマチ 20:95-100,2008.

5.岩館知史, 吉田俊治: 強皮症の肺高血圧症. リウマチ科 39:326-332,2008.

6.小松八千代, 深谷修作, 吉田俊治: ループス膀胱炎. 内科 101:720-723,2008.

2.学会発表

- 1.西野謙, 長澤英治, 玉熊桂子, 他: 免疫抑制療法中の膠原病患者におけるサイトメガロウイルス感染. 感染症学会総会, 2008.
- 2.水野伸宏, 深谷修作, 岩破由実, 他: 著明なリンパ浮腫, 蛋白漏出性胃腸症を認め, SLEと思われた一例. 第52回日本リウマチ学会総会, 2008.
- 3.登坂信子, 加藤賢一, 岩破由実, 他: 慢性心不全を有する関節リウマチにTNF- α 阻害薬を導入し得た2例. 第52回日本リウマチ学会総会, 2008.

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

表1. 右心カテーテルおよび心エコー検査結果の一覧

症例番号	病名	収縮期圧	拡張期圧	平均圧	推定収縮期圧
1	MCTD	62	5	41	113
				47	120
2	MCTD	60			66
		70	35	50	81
3	MCTD	65	24	41	78
4	MCTD	64	25	39	60
5	MCTD	49	26	34	66
		27	13	18	49
6	MCTD	45	10	28	50
		40	10	25	52
7	SSc	80	20		120
		63	7	24	
		83	10	37	115
8	SSc	95	38	59	75
9	SSc	55	16	33	57
10	SSc	50	25	35	61
11	SSc	35	18	23	38
12	SLE	64	32		70
13	SLE + SS	104	43	68	85
		68	57	63	75
		70	32	47	80
14	PM	53	22	35	51
15	AOSD	79	26	44	

単位:mmHg

MCTD: 混合性結合組織病, SSc: 全身性硬化症, SLE: 全身性エリテマトーデス, SS: シェーグレン症候群, PM: 多発性筋炎, AOSD: 成人発症Sjll病
収縮期圧, 拡張期圧, 平均圧は右心カテーテル検査, 推定収縮期圧は心エコー検査による

表2. 推定収縮期肺動脈圧の肺高血圧症診断閾値の設定値による肺高血圧症合併率の変化

設定閾値 (推定収縮期肺動脈圧)	肺高血圧症合併率
30mmHg	9.4%
35mmHg	6.3%
40mmHg	3.4%

厚労省全身性自己免疫疾患班内肺高血圧症合併率調査(2003年)に得られた各種膠原病患者415例(混合性結合組織病50例、全身性硬化症105例、全身性エリテマトーデス194例、多発性筋炎・皮膚筋炎66例)のデータを用いて解析した。

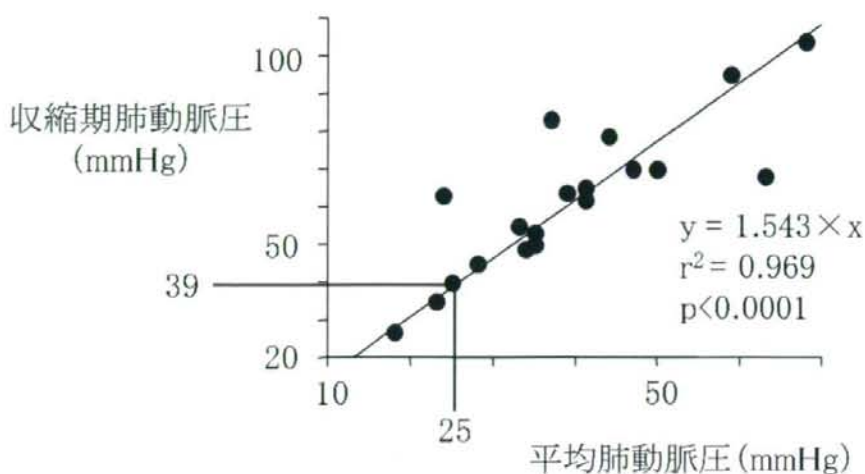


図1. 収縮期肺動脈圧と平均肺動脈圧との相関(右心カテーテル検査)

平均肺動脈圧と収縮期肺動脈圧とは良好な正相関を認め、平均肺動脈圧25mmHgに相当する収縮期肺動脈圧は39mmHgであった。

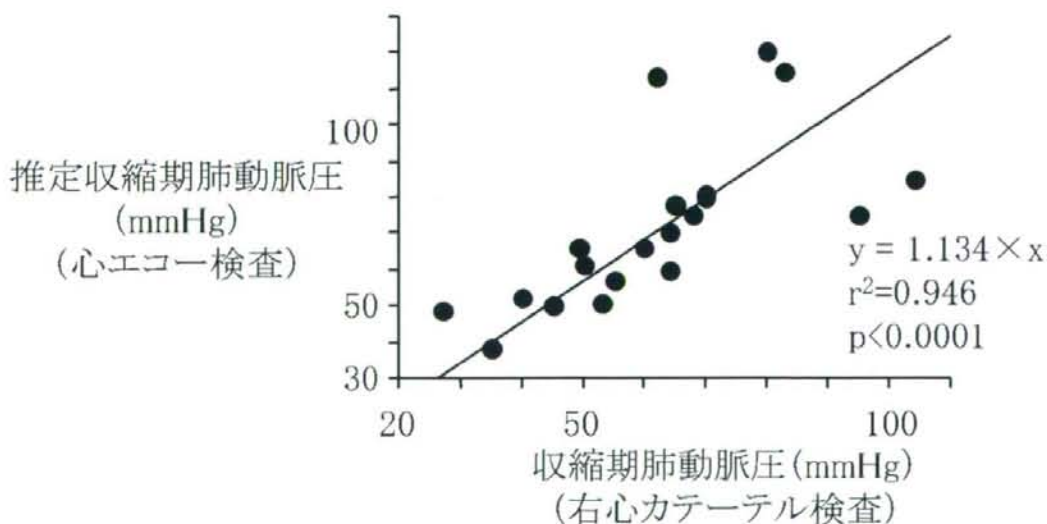


図2. 右心カテーテル検査の収縮期肺動脈圧と心エコー検査の推定肺動脈圧との相関

収縮期肺動脈圧と推定収縮期肺動脈圧とは良好な正相関を認めた。

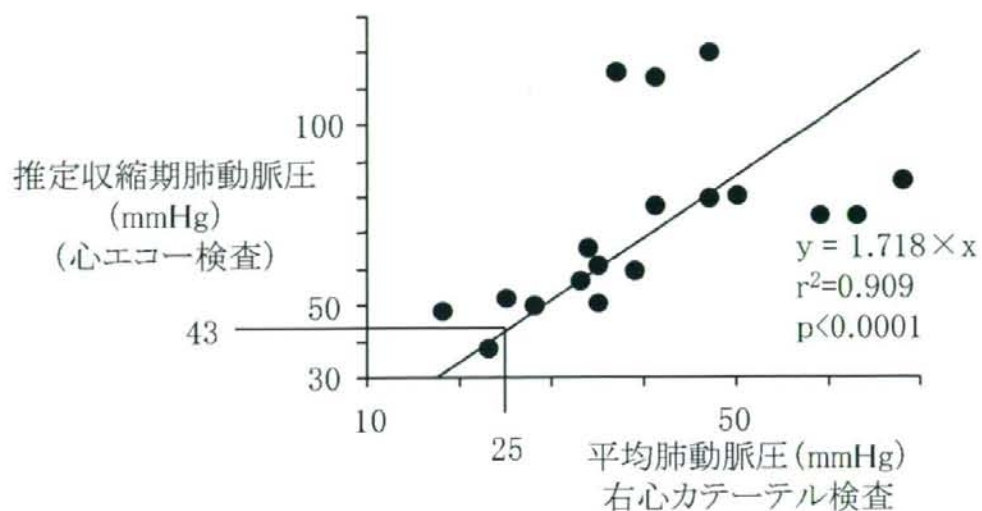


図3. 心エコーによる推定収縮期肺動脈圧と右心カテーテルによる平均肺動脈圧との相関

右心カテーテル検査の平均肺動脈圧と心エコー検査の推定収縮期肺動脈圧とは良好な正相関を認め、平均肺動脈圧25mmHgに相当する推定肺動脈圧は43mmHgであった。

自己免疫疾患モデルにおける *Yaa* 遺伝子による MZB 細胞の分化異常に関する研究

研究分担者 高崎芳成 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究協力者 天野浩文、天野恵理、安藤誠一郎、箕輪健太郎 順天堂大学医学部膠原病内科

研究要旨

Yaa (Y-linked autoimmune acceleration) 遺伝子変異は、全身性の自己免疫疾患のモデルマウスである BXS^B マウスにおいて疾患を増悪させる遺伝子として知られている。近年この遺伝子変異は、Toll-like receptor 7 (TLR7) の複製であることが明らかとなっている。TLR7 については、様々な疾患モデルで抗 RNP・Sm 抗体との関与が示されており注目されている。我々は、この *Yaa* 遺伝子を有するマウスにおいて脾臓のマージナルゾーン B (MZB) 細胞が著明に減少していることを示し、更にこの減少については CD40 の欠損マウス、あるいは B 細胞受容体 (BCR) の改変マウスである QM マウスでは野生型 C57BL/6 (B6) と同等あるいはそれ以上まで回復していることを見出した。また QM マウスに TLR7 のアゴニストを投与した後の MZB 細胞の比率を解析したところ、MZB 細胞の比率は減少傾向を認めるものの有意な変化を示さなかった。以上より、*Yaa* 遺伝子が関わる MZB 細胞の免疫異常には、TLR のみならず、T-B 相互作用による影響及び BCR シグナルが関与していると考えられた。

A. 研究目的

SLE のモデルとして知られる BXS^B マウスにおいて疾患を促進させる *Yaa* (Y-linked autoimmune acceleration) 遺伝子変異は、近年本来 X 染色体上に存在する *tlr7*, *tlr8* をはじめとする十数個の遺伝子を含む領域が Y 染色体上に転座し、維持されてきたものであることが明らかにされ、その重要性が示された。自己免疫疾患モデルマウスにおける TLR7 あるいは TLR9 の欠損は、抗 RNP・Sm 抗体や抗 dsDNA 抗体などの自己抗体の産生を変化させることが知られている。我々は *tlr7* を 2 コピー有する *Yaa* マウスにおける免疫学的異常、特に血中の抗原に対し速やかな反応を示すとされる脾臓に存在する辺縁帯 B (MZB) 細胞について解析することを目的とした。

B. 研究方法

1) 野生型 C57BL/6 (B6) マウス及び *Yaa* 遺伝子導入コンジェニックマウスである B6 *Yaa* マウスを用いて、脾臓における MZB 細胞の比率をフローサイトメトリー (FCM) 及び免疫組織染色にて解析した。2) B6, B6 *Yaa* マウスにおいて補体 (C3) あるいは、CD40 を欠損した際の MZB 細胞の比率を FCM で解析した。3) B

細胞受容体 (BCR) の改変マウスである QM マウスを用いて MZB 細胞の比率を FCM で解析した。4) TLR7 のアゴニストである Imiquimod を *in vivo* で投与した際の MZB 細胞の比率の変化について FCM で解析した。

(倫理面への配慮)

マウスの実験は、本研究施設の定める動物実験指針に基づいて行った。

C. 研究結果

1) B6 *Yaa* マウスにおける MZB 細胞は、B6 と比較して著明に MZB 細胞の減少を認めた。2) C3 の欠損したマウスにおいては *Yaa* 遺伝子変異による MZB 細胞の比率の変化は認めなかったが、CD40 欠損マウスでは、*Yaa* 遺伝子変異による MZB 細胞の比率は野生型と同等であった。3) QM *Yaa* マウスでは、MZB 細胞の比率は野生型と同等であった。4) TLR7 のアゴニストの投与を行い MZB 細胞の比率は低下傾向を示したものの、有意な差は認めなかった。

D. 考察

TLR7を2コピー有するB6Yaaマウスでは、明らかなMZB細胞の減少が認められ、MZB細胞とTLRとの関わりが示された。補体の欠損による影響は受けず、CD40欠損の影響を受けたことから、リガンドであるT細胞の関与、更にBCRを介した活性化によるMZB細胞の減少が考えられた。TLR7のアゴニストによるMZB細胞の変化に有意差を認めなかったことから、TLR7以外の経路による活性化が影響していると考えられた。

E. 結論

Yaa遺伝子が関わるMZB細胞の免疫異常には、TLRのみならず、T-B相互作用による影響及びBCRシグナルが関与していると考えられた。

F. 健康危険情報

該当情報なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Amano H, Furuhashi N, Tamura N, Tokano Y, Takasaki Y. Hypocomplementemic Urticarial Vasculitis with Jaccoud's Arthropathy and Valvular Heart Disease (case report and review of the literature). *Lupus* 2008;17(9):837-41.
- 2) Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y. Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology (Oxford)*. 47(2):145-9, 2008
- 3) Katagiri A, Morimoto S, Nakiri Y, Nakano S, Mitsuo A, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Asano M, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Decrease in CD4(+)CD25 (+) and CD8 (+)CD28 (+) T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*. 2008;18(6):562-9.
- 4) Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. *Lupus*. 17(1):26-33, 2008

2. 学会発表

- 1) 天野浩文, 天野恵理, 安藤誠一郎, 仲野総一郎, 森本真司, 戸叶嘉明, 林青順, 西村裕之, 広瀬幸子, 高崎芳成. BXSb マウスの末梢血単球増加における Fcγレセプターの役割. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌 2008.4.20-23.
- 2) 仲野総一郎, 森本真司, 鈴木淳, 野沢和久, 天野浩文, 戸叶嘉明, 高崎芳成. 活動期 SLE の B 細胞の TLR9 は抗 DNA 抗体産生に関与する. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌 2008.4.20-23.
- 3) 箕輪健太郎, 鈴木絢子, 石山健太郎, 鈴木淳, 松下雅和, 小笠原倫大, 天野浩文, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成. ステロイドパルス療法中に多発性骨格筋膿瘍及び多発性皮膚膿瘍が顕在化した SLE 患者の1例. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌 2008.4.20-23.
- 4) 安藤誠一郎, 天野浩文, 天野恵理, 仲野総一郎, 名切裕, 森本真司, 戸叶嘉明, 広瀬幸子, 高崎芳成. BXSb マウスに対する FTY720 の免疫抑制効果. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 札幌 2008.4.20-23.
- 5) Amano H, Ando S, Amano E, Nakano S, Minowa K, Watanabe T, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Increased CD14⁺CD62L^{low} CD16^{high} "resident" monocyte subset in systemic lupus erythematosus. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR 2008) Yokohama. 2008. 9. 23-27
- 6) 箕輪健太郎, 天野浩文, 安藤誠一郎, 渡辺崇, 仲野総一郎, 名切裕, 森本真司, 戸叶嘉明, 高崎芳成. 膠原病患者におけるステロイド及び免疫抑制剤, 生物製剤治療による DECTIN-1 の発現の変化についての検討. 第36回日本臨床免疫学会. 東京 2008.10.17-18
- 7) Amano H, Ando S, Amano E, Minowa K, Watanabe T, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Increased CD14⁺CD62L^{low}CD16^{high} "resident" monocyte subset in systemic lupus erythematosus. The 72nd National Meeting of American College of Rheumatology. San Francisco 2008. 10.24-28.
- 8) Amano H, Amano E, Lin Q, Ando S, Nishimura H,

Morimoto S, Hirose S, Takasaki Y. FcγR-dependent expansion of Gr-1⁺ monocyte subset in lupus prone mice. 第 38 回日本免疫学会. 京都 2008.12.1-3

9) Ikeda K, Pauley K, Satoh M, Amano H, Fretzler M, Takasaki Y. RNA 干渉関連蛋白複合体に対する自己免疫応答の検討/Autoimmunity targeting RNAi related multiple protein complexes associated with GW/P bodies. 第 38 回日本免疫学会. 京都 2008.12.1-3

H.知的財産権の出願・登録状況
(予定を含む)

1.特許取得

該当なし

2.実用新案登録

該当なし

3.その他

該当なし

肺高血圧症の合併した膠原病症例における治療と予後に関する研究

研究分担者 高崎芳成 順天堂大学医学部膠原病内科 教授
研究研究者 松下雅和1)、建部一夫2)、小笠原倫大1)、天野浩文2)、山路 健2)、田村直人2)、
森本真司2)、小笠原均2) 1) 順天堂大学医学部膠原病内科 助教、2) 同 准教授

研究要旨

肺高血圧症は患者のActivities of Daily Living (ADL)や生命予後に大きく影響し突然死の原因となりうる重篤な病態である。本研究では膠原病の重篤な合併症である肺高血圧症の生命予後改善が可能な治療法の確立を目的とする。本年度は基礎疾患別に年齢や性別、治療法などを解析し既存の治療法による有効性をレトロスペクティブに検討した。その結果、基礎疾患や間質性肺炎などの肺合併症の有無、心臓超音波検査による推定右室圧の高低にかかわらずステロイド剤やペラプロスト、ワルファリン、Ca拮抗剤、低用量アスピリンなどによる治療は生命予後に対して統計学的に有意な効果は得られなかった。来年度は本症に高い有効性が示されているボセンタンやシルデナフィルなどを積極的に用いて患者のADLや予後の改善が得られる治療法の確立を目標とし研究を進める。

A. 研究目的

肺高血圧症(PH)は膠原病における重大な臓器合併症の一つであり、本疾患はいまだ根本的な治療法は確立されておらず難治性で患者のActivities of Daily Living (ADL)や生命予後に大きく影響を与える。特に混合性結合組織病(MCTD)においては大きな予後決定因子となりうる病態であり早期に治療法の確立が望まれる。本研究ではMCTDを中心としたPH合併膠原病を抽出してレトロスペクティブにその臨床的特徴や治療法などの評価を行い、生命予後を改善しうる治療法の確立を目的とする。

B. 研究方法

過去14年間に順天堂大学医学部附属順天堂医院膠原病・リウマチ内科へ入院し、MCTDの診断基準(厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班、平成7年度研究報告書の診断基準)を満たす164例の症例および当院で過去3年間に行われた約15000例の心臓超音波検査(UCG)の中から、安静時推定右室収縮期血圧が35mmHg以上を示した入院および外来通院中の膠原病症例を抽出した。これらの症例を基礎疾患、年齢、性別、基礎疾患発症年齢、PH発症年齢、投与薬剤、UCGでの推定右室圧などにより分類し、

それぞれの因子についてKaplan-Meier法を用いて生命予後を比較検討した。

(倫理面への配慮)

すべてのデータ集計は匿名化し個人の特長は不可能な状態で評価した。

C. 研究結果

上記の方法によりスクリーニングした結果、当院で過去3年間に施行されたUCGのうち約0.5%が基礎疾患に膠原病を有する肺高血圧症の症例であり、総数91例のPH合併膠原病患者が抽出された(表1)。基礎疾患はMCTDが35例(38.5%)、全身性エリテマトーデス(SLE)が19例(20.9%)、強皮症(SSc)が15例(16.5%)、関節リウマチ(RA)が6例(6.6%)、シェーグレン症候群(SjS)が2例(2.2%)、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)が3例(3.3%)、血管炎症候群が5例(5.5%)でリウマチ性多発筋痛症(PMR)など、その他の疾患が6例(7.1%)あった。平均年齢はそれぞれMCTDが49.8歳、SLEが49.6歳、SScが61.9歳、RAが66.3歳、SjSが40.5歳、PM/DMが50.7歳、血管炎症候群が73.8歳でありSSc、RA、血管炎症候群症例においては男性症例が比較的多くかつ高齢である傾向にあった。またSjSにおいては全例が間質性肺炎を合併してお

りPM/DM、血管炎群がそれぞれ66.7%、33.3%と続きMCTDでは25%の合併率であった。基礎疾患発症年齢はMCTD、SLE、PD/DMが30歳代であったがRA、SJSは50歳代とやや高齢発症である傾向が見られた。基礎疾患発症からPH発症までの期間はMCTDが6.2年、SLEが10.5年、SScが4.7年、PM/DMが10.6年でありMCTD、SScはこれらの疾患の中では発症早期にPHを合併している結果であった。さらに心臓超音波検査による推定右室圧の平均はMCTDが49.6mmHg、SLEが53.2mmHg、SScが56.8mmHgと各疾患間に差は見られなかった(図1、2)。MCTD35例のうち13例が死亡例でありSLE、SScではそれぞれ19例中4例、15例中6例が死亡例であった。死因に関してはSLEやSScでは腎不全や脳出血、間質性肺炎の増悪であり肺高血圧症が直接の死因と考えられた症例はそれぞれ1例ずつであった。一方MCTDにおいては心不全、敗血症、消化管出血による死亡例が1例ずつ見られたが、肺高血圧症を直接の死因とした症例が他の疾患より有意差をもって多くみられた(表2)。

治療薬に関してMCTD、SLE、SScについて詳細を検討したところ基礎疾患が難治性の膠原病であることから、疾患を問わずほとんどの症例でステロイド剤の投与が行われていた。ステロイド剤の平均投与量はプレドニゾン換算でMCTD、SLE、SScではそれぞれ10mg、13mg、23mgでありSScではベラプロストが60.0%と最も多く投与されている薬剤であったのに対し、MCTDおよびSLEではステロイド剤が82.9%、78.9%と最も頻用されていた。これらの疾患の肺高血圧症以外の合併症がステロイド剤を必要とする病態であることがその一因であると考えられた。ステロイド剤に次いで多く投与されていた薬剤はMCTDにおいてはベラプロストが37.1%でありSLEでは利尿剤が36.8%、ベラプロストおよびアセチルサリチル酸が26.3%との結果で全例、PH合併膠原病であるが基礎疾患により頻用される治療薬に若干の差が見られた。近年その有効性が示されているボセンタンやシルデナフィンは当診療科においてはMCTDでは14.3%および5.7%に投与されているのみであった(表3)。

次に治療薬の効果判定のため代表的な治療薬に関してKaplan-Meier法で予後に与える影響を判定した。65例の症例にステロイド剤が投与されていた

がKaplan-Meier法による生存率曲線では有意な死亡率の低下を得ることは出来なかった($p=0.95$)。同様に21例のCa拮抗剤投与症例、38例のベラプロスト、7例の塩酸サルボルレラート、24例の低用量アスピリン、12例のワルファリン投与群についても同様の検定を行った。結果、どの薬剤投与群においても生存率曲線では有意差を持つての改善は見られなかった(図3)。シルデナフィルやボセンタンは症例数が少なく有効性を判断することは不可能であった。さらに患者背景と予後についても検討を加えた。まずPHの合併した基礎疾患別予後に関してMCTD、SLE、SSc、血管炎、その他の膠原病について予後を比較した。死因については問わなかったがPHの合併した各疾患の予後に統計学的な有意差は見られなかった。さらにIPの有無、抗U1-RNP抗体の有無、予測PH圧についても同様に考察したが生命予後に与える影響に有意差は得られなかった。一方、原疾患発症が高齢である症例、PH合併年齢が高齢である症例に関してはそれぞれ $p<0.0001$ 、 $p=0.031$ と有意差をもって予後不良因子であることが明らかとなった(図4)。

D. 考察

MCTDでは他の疾患に比較してPHの合併が高率であり患者のADLや予後を大きく左右する病態である。他の膠原病と比較し疾患予後に差は見られなかったが、SLEやSScの死亡原因が感染症や腎不全が主であったことに対しMCTDではPH自体による死亡例が比較的多く患者予後を左右する最大の因子となりうることで改めて示された。当施設においては主にヴェニス分類における「左心性心疾患の伴う肺高血圧症」は循環器内科、「肺疾患・低酸素血症に伴う肺高血圧症」は呼吸器内科で診療する傾向にある。

近年そのPHに対する有用性が示されているシルデナフィルやボセンタンは循環器内科や呼吸器内科から多く処方されている傾向がみられる一方で、当科からは基礎疾患がMCTDやSSc、SLEをはじめとした膠原病でありPH以外の腎病変や間質性肺炎など重篤な臓器病変や皮膚病変、血球異常を合併することが多いことからステロイド剤や血管拡張剤であるベラプロストなどが比較的多く処方されている。さらに肝機能異常を示す症例も多いこともボセンタ

ンが選択肢に挙げられない一因と考えられる。ボセンタンはPHに対する有効性が多数報告されており、近年は膠原病におけるレイノー症状や皮膚潰瘍さらには皮膚硬化に対しても有用であるとされている。

今回の検討では既存の治療法による生命予後の改善効果は得られず基礎疾患の違いによる生命予後にも有意差が見られなかった。今後は適応が見られる症例には積極的にボセンタンやシルデナフィルの投与を考慮する必要があると思われた。また当院では右心カテーテルによるPHの評価はごく少数例に行われているのみであり、この点も今後、PHを診療するにあたり検討を要する。

E. 結論

当院で入院経歴、UCG所見からPHをスクリーニングした結果、予想を上回るPH症例が存在することが明らかとなった。今後はPH症例を詳細に把握し、患者のADLを大きく左右し予後不良である本疾患合併例に対しは上述の薬剤に加えてシルデナフィル 6) やボセンタン、エボプロステノールなどの新たな治療薬を用いた症例を増やし、確実にADLや生命予後の改善が望める治療法の確立が必要である。

F. 健康危険情報

特記すべきことなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y: Role of pathogenic auto-antibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* 47: 145-149, 2008
- 2) Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y: Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. *Lupus* 17(1): 26-33, 2008
- 3) Nozawa K, Fritzler MJ, Ikeda K, Takasaki Y,

Satoh M, Chan EKL: Differential Anti-Golgi Complex Autoantibody Production Following Murine Lactate Dehydrogenase-Elevating Virus Infection. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 30: 13-25, 2008

4) Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Miyashita R, Hikami K, Kusaoi M, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Behrens TW, Tsuchiya N: Association of IRF5 polymorphisms with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: Support for a crucial role of intron 1 polymorphisms. *Arthritis Rheum* 58: 826-834, 2008

5) Mamegano K, Kuroki K, Miyashita R, Kusaoi M, Kobayashi S, Matsuta K, Maenaka K, Colonna M, Ozaki S, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K, Tsuchiya N: Association of LILRA2 (ILT1, LIR7) splice site polymorphism with systemic lupus erythematosus and microscopic polyangiitis. *Genes Immun* 9: 214-223, 2008

6) Sekigawa I, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Takamori K, Ogawa H: Detection of serum IgE class anti-SSA antibodies in mothers with foetal loss. *Rheumatol Int* 28: 623-626, 2008

7) Sekigawa I, Yanagida M, Iwabuchi K, Kaneda K, Kaneko H, Takasaki Y, Jung G, Sone S, Tanaka Y, Ogawa H, Takamori K: Protein biomarker analysis by mass spectrometry in patients with rheumatoid arthritis receiving anti-tumor necrosis factor-alpha antibody therapy. *Clin Exp Rheumatol* 26: 261-267, 2008.

2. 学会発表

- 1) Takasaki Y, Matsushita M, Matsudaira R, Nawata M: Autoimmune response to proteasome in patients with Sjögren's syndrome (SjS), 10th International Workshop on Autoantibodies and Autoimmunity, Guadalajara, Mexico, 2008, March 6.
- 2) 松下雅和, 松平蘭, 縄田益之, 高崎芳成: プロテアソーム複合体に対する自己免疫応答の検討 (シンポジウム15: 自己抗体研究の進歩). 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会, ロイトン札幌/北海道厚生年金会館/札幌市教育文化会館, 札幌, 平成20年4月23日, 2008 (第52回日本リウマチ学会総

会・学術集会プログラム・抄録集 205, 2008)

3) Takasaki Y: Treatment of Intractable Organ Involvement. 13th Congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology, Yokohama, Japan, 2008, September 24

4) Ikeda K, Pauley KM, Satoh M, Fritzler MJ, Takasaki Y, Chan EK: Autoantigens in the Cellular RNA Interference Pathway Capture miR-146a and IRAK1/TRAF6 mRNAs During LPS and Cytokine Stimulation of Monocytes. 72nd Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, Oct 26. (Abstract S188).

5) Amano H, Ando S, Amano E, Nakano S, Minowa K, Watanabe T, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y: Increased CD14⁺CD62L^{low}CD16^{high} “resident” Monocyte Subset in Systemic Lupus Erythematosus. 72nd Annual Scientific Meeting of American College of Rheumatology, San Francisco, USA, 2008, Oct 28. (Abstract S815).

6) 松下雅和, 高崎芳成: 難治性疾患における自己抗体. 第173回 東京内科医会 臨床研究会, 秋葉原ダイビル, 東京, 平成20年11月22日, 2008 (第173回 東京内科医会 臨床研究会抄録集 4-5, 2008)

7) Ikeda K, Pauley K, Satoh M, Amano H, Fritzler M, Takasaki Y, Chan E: RNA干渉関連蛋白複合体に対する自己免疫応答の検討/Autoimmunity targeting RNAi related multiple protein complexes associated with GW/P bodies. 第38回 日本免疫学会総会・学術集会, 国立京都国際会館, 京都, 平成20年12月3日, 2008 (第38回日本免疫学会総会・学術集会記録 251, 2008)

H.知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

3. 特許取得

なし

4. 実用新案登録

なし

5. その他

特記すべきことなし

表1

各種膠原病におけるPH

基礎疾患	患者数(人)	男:女(人)	年齢(range)	IP(%)
MCTD	35 (38.5%)	1:34	49.8(22-89)	25
SLE	19 (20.9%)	1:18	49.6(28-88)	0
SSc	15 (16.5%)	3:12	61.9(29-79)	18.2
RA	6 (6.6%)	2:4	66.3(60-70)	40
SJS	2 (2.2%)	0:2	40.5(23-58)	100
PW/DM	3 (3.3%)	0:3	50.7(42-58)	66.7
Arteritis	5 (5.5%)	3:2	73.8(61-86)	33.3
Others	6 (7.1%)	1:5	58.3(40-82)	0
Total	n=91	11:80	56.4(23-89)	22

MCTD: Mixed Connective Tissue Disease SLE: Systemic Lupus Erythematosus
SSc: Systemic Sclerosis RA: Rheumatoid Arthritis SJS: Sjogren's syndrome
PW/DM: 多発性筋炎・糖尿病 Polymyositis/ Dermatomyositis IP: Interstitial pneumonia

図1

疾患別平均予測PA圧 I

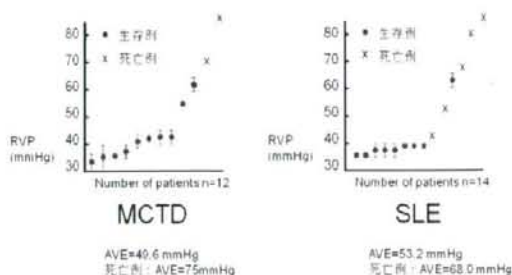


図2

疾患別平均予測PA圧 II

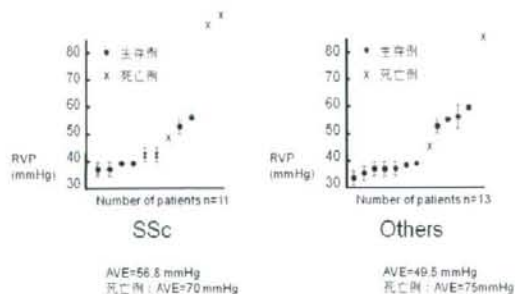


表2

主疾患	性別	年齢	死亡例	死因
MCTD	女	30	Ave. 44.0	肺高血圧症
MCTD	女	44		心不全
MCTD	女	45		肺高血圧症
MCTD	女	51		肺高血圧症
MCTD	女	45		肺高血圧症
MCTD	女	32		肺高血圧症
MCTD	女	44		肺高血圧症
MCTD	女	66		消化管出血
MCTD	女	38		肺高血圧症
MCTD	女	56		肺高血圧症
SLE	女	45	Ave. 48.3	腎不全
SLE	女	47		脳出血
SLE	女	51		肺高血圧症、肺高血圧症、うつ血性心不全
SLE	女	50		Sudden Death (脱走、血圧低下)
SSc	女	54	Ave. 59.5	IP増悪、カリニシ臓炎
SSc	女	61		腎不全 (糖尿病腎)
SSc	女	51		IP増悪
SSc	男	72		Sudden Death (心不全、不整脈)
SSc	女	58		
SSc	女	61		
MFA	男	77		カリニシ臓炎、CMV感染症

図3

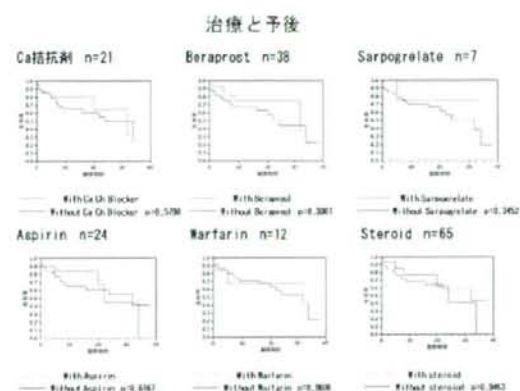
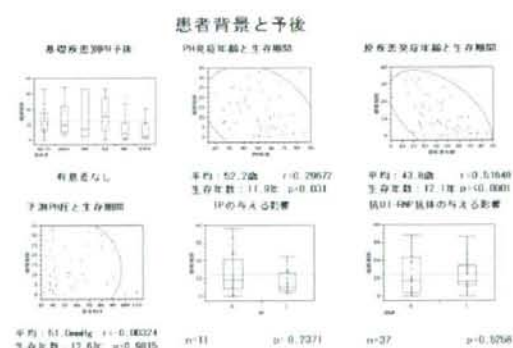


表3

薬剤	SLE (%)	MCTD (%)	SSc (%)
ワーファリン	5.2	8.6	6.7
チクロジピン	5.2	0.0	0.0
ジビリダモール	7.1	8.6	0.0
サルボグレラート	0.0	5.7	20.0
シロスタゾール	0.0	5.7	0.0
イコサペント酸エチル	0.0	5.7	6.7
アセチルサリチル酸	26.3	14.3	20.0
ベラプロスト	26.3	37.1	60.0
リマプロスタールファデクス	5.2	5.7	13.3
エボプロステノール	0.0	0.0	0.0
ボセンタン	5.2	14.3	6.7
シルデナフィル	5.2	5.7	0.0
Ca拮抗薬	21.0	14.3	26.7
ARB or ACE-I	15.8	8.6	5.7
β-ブロッカー	0.0	8.6	0.0
利尿剤	36.8	11.4	26.7
プレドニゾン	78.9	82.9	53.3
免疫抑制剤	26.3	5.7	20.0
生物製剤	0.0	0.0	0.0

平均投与量: 13 mg, 10 mg, 23 mg

図4



肺動脈性肺高血圧症に対するエポプロステノールを中心とした多剤併用療法の効果に関する研究

研究分担者 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。近年こうした肺動脈性肺高血圧症症例に対し有効性が認められる薬剤がいくつか開発された。それぞれの単独治療効果は確かめられてきたが、それらの併用療法の効果については十分には評価されていない。今回エポプロステノールを中心とした多剤併用療法の効果を調べたところ、ボセンタンの併用療法においては概ね相加的效果が見られたが、シルデナフィルの場合には著効する症例がみられる反面、ほとんど追加的效果の見られない症例が多く、有意な改善はみられなかった。今後更に至適投与量や追加時期、三剤全て併用した場合の効果などを検討してゆかねばならない。

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。近年こうした肺動脈性肺高血圧症症例に対し有効性が認められる薬剤がいくつか開発された。それぞれの単独治療効果は確かめられてきたが、それらの併用療法の効果については十分には評価されていない。今回重症の肺動脈性肺高血圧症症例に対するエポプロステノールを中心とした多剤併用療法の効果に関する研究した。

B. 方法

対象は膠原病患者を含む重症の肺動脈性肺高血圧症患者21例である。用いた薬剤は注射用プロスタサイクリン製剤エポプロステノール、エンドセリン受容体拮抗剤ボセンタン、フォスフォジエステラーゼ阻害剤シルデナフィルである。エポプロステノール治療中にボセンタンを追加した症例が16名（1群）、エポプロステノール治療中にシルデナフィルを追加した症例が5名（2群）、三剤全て併用した症例はなかった。いずれもエポプロステノール単独治療によっても十分な効果が得られず、他剤を併用した。評価項目は肺高血圧に見られる自覚症状、心臓カテーテル検査により測定した肺動脈平均圧、心拍出量、肺血管抵抗、6分間歩行距離、血清脳性利尿ホルモン（BNP）値とした。

C. 結果

（1群）エポプロステノール治療中にボセンタンを追加した症例

治療開始前、エポプロステノール治療後、ボセンタン追加後の状態は、血行動態では肺動脈平均圧は 70.4 ± 12.7 mmHg から 66.8 ± 17.5 mmHg、 62.5 ± 13.8 mmHg と追加的が認められ、心拍出量も 2.2 ± 0.4 l/分 から 3.1 ± 1.1 l/分、 3.3 ± 0.8 l/分へと増加した。肺血管抵抗は 2521 ± 590 dynesec/cm⁵ から 1778 ± 719 dynesec/cm⁵、 1544 ± 663 dynesec/cm⁵へと著明に減少していた。6分間歩行距離は 358 ± 65 m から 446 ± 101 、 448 ± 81 m と増加した。BNPは 669 ± 312 pg/ml から 477 ± 302 pg/ml、 260 ± 178 pg/ml と減少した。

（2群）エポプロステノール治療中にシルデナフィルを追加した症例

治療開始前、エポプロステノール治療後、シルデナフィル追加後の状態は、血行動態では肺動脈平均圧は 53.3 ± 6.9 mmHg から 52.0 ± 1.6 mmHg、 52.7 ± 4.2 mmHg、心拍出量も 3.0 ± 0.4 l/分 から 2.9 ± 0.5 l/分、 3.0 ± 0.8 l/分、肺血管抵抗は 1229 ± 160 dynesec/cm⁵ から 1361 ± 401 dynesec/cm⁵、 1269 ± 426 dynesec/cm⁵へと顕著な追加的效果は見られなかった。6分間歩行距離も 408 ± 107 m から 243 ± 284 、 300 ± 275 m、BNPは 515 ± 221 pg/ml から 570 ± 287 pg/ml、 352 ± 358 pg/ml と明らかな改善はみられなかった。

D. 考察

注射用プロスタサイクリン製剤エボプロステノールの持続静注治療は肺動脈性肺高血圧症において、血行動態や運動耐容能に顕著な効果をもたらすことが知られているが、十分な効果が得られない症例もみられる。こうした症例にボセンタンやシルデナフィルを追加投与したところ、ボセンタンにおいては概ね相加的効果が見られた。シルデナフィルの場合には著効する症例がみられる反面、ほとんど追加的効果の見られない症例が多く、有意な改善はみられなかった。今後更に至適投与量や追加時期、三剤全て併用した場合の効果などを検討してゆかねばならない。

E. 結論

ボセンタンを追加する多剤併用療法はエボプロステノール単独治療に対して追加的効果が見られたが、シルデナフィルでは効果が乏しかった。しかし個別にみると著効した症例もあり、試みる意義はみられた。今後更に多数例における検討が必要である。

F. 健康危険情報

今回の検討では中止を余儀なくされるような副作用はみられなかった。

G. 研究発表

1.論文発表

なし

2.学会発表

Kyotani S. Treatment of pulmonary arterial hypertension. the second Oriental Congress of Cardiology. 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

MCTDのステロイド治療標準化、および病勢評価法の開発に関する研究（平成20年度）

研究分担者 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 同 膠原病科 臨床指導医
矢代寿子、芳賀しおり 同 研究所 流動研究員
石坂幸人 同 研究所 難治性疾患研究部長
高崎芳成 順天堂大学膠原病内科 教授

研究要旨

1) MCTDの治療方針では、軽症病態に治療介入する利点が未確定である。類縁疾患のSLEでは、無治療観察は危険という経験的合意があるとともに、病態の変動が大きく軽症例を区分しにくい。MCTD計178例の病歴サマリーとアンケート調査に基づいた統計分析（我々の既報）からは、軽症MCTDへの初期低用量ステロイド治療が、無治療観察と異なり、続発病態を抑制すると示唆された。今回新たに順天堂大学の病歴原本を得て、自施設病歴原本と合わせた87例の完全な情報を基に、長期経過の再発パターンを統計解析した。初期治療用量は数値化した病勢に対応して層別化されたが、Kaplan-Meier分析上、要治療病態全般の続発は、無治療群にのみ高率にみられ（ $p=0.0018$ ；Logrank test）、低用量群では低率かつ筋炎病態の続発は皆無だった（ $p=0.0008$ ）。この結果は、我々の既報と一致したので、MCTDの軽症病態にもステロイド治療を行なう利点があり、低用量でよいことが確認された。これはMCTDの診療上、実用的な指針となる。また上記のことはSLEでは成り立たないので（初発時に低用量治療されたSLEでは続発病態がより高率；我々の調査結果）、MCTDへの適切な対応法は、SLEと異なると考えられた。

2) MCTD病態のモニター法を開発し、治療方針に役立てることを企画した：既知のマーカー抗体以外に、自己免疫疾患の病勢や潜在病態を反映する一群の自己抗体がある、と仮定し、その全体像を捉えることを目標とする。12mer random peptide display library (RPDL; 10の10乗ヶ大腸菌クローン) から、MCTD血清と反応するクローンを探索する試みを開始した。現在まで、MCTD患者1人と反応した21クローンの中に、既報自己抗体の標的候補との相同配列が含まれたが、正常者と反応した21クローンの中には含まれていなかった。したがってRPDLが、自己抗体標的の候補をスクリーニングする方法になる可能性がある。今後、真の標的を同定するために、得られたクローンを二次スクリーニングするELISA系を作成し、標的配列の決定法を確立することを目指す。

A. 研究目的

- 1) MCTDのステロイド治療方針の確立
- 2) 病勢予測に役立つ自己抗体群の探索

B. 研究方法

1) MCTD初発時の軽症病態に対する低用量ステロイド治療が、以後の再発を抑制する、という本研究室で報告してきた結果を追試するため、おもに順天堂大学（一部は自施設の全例）87症例の病歴原本により、初期病態、初期治療、再発パターンを統計ソ

フトStataでコンピュータ解析した。

2) 抗RNPなどのマーカー抗体以外に、膠原病の病勢や潜在病態を反映する広範囲な自己抗体群がある、という仮定のもとに、12mer random peptide display library (RPDL; Invitrogen、およそ10の10乗ヶ大腸菌クローン) から、MCTD血清と反応するクローンを検索する試みを開始した。

本RPDL法では、大腸菌鞭毛蛋白flagellin に thio-redoxinが融合し、flag-thio-12mer peptides-thio-flag というキメラ蛋白の形でプラスミドに組み込まれ、

菌膜の多数の鞭毛に発現する。血清中の抗体と反応した大腸菌は、protein A結合ビーズによって遠心分離回収し、このパニング操作をくり返すことで、抗体と反応した菌を選別した。

希釈菌液を寒天培地で培養し、各クローンを得て、融合peptidesの配列をDNA配列から読んだ。翻訳開始点は既知なので、対応するアミノ酸配列は一意的に知られる。

クローンのアミノ酸配列と相同配列をもつ蛋白は、BLASTで検索しているが、得られる候補は多数あり、結果の項に挙げた蛋白の選択は、恣意的なものである。真に抗原抗体反応したクローンを選ぶことは、今後検討する。

(倫理的配慮)

- 1) 他施設情報収集の方法が、自施設倫理審査会で承認された、後ろ向き調査研究である。
- 2) 匿名化した患者血清の利用を含む本実験研究も、自施設倫理審査会で承認された。

C. 研究結果

1) 前駆症状や強皮症症状でなく、MCTD診断項目が揃った時点における、初期ステロイド用量で3群に分け、各群の「SLEDAI平均値、肺高血圧症・間質性肺炎・髄膜炎の各人数」は；

PSL 0 mg/d 群 (n=16) 「3.2±2.1, 1, 0, 0」、
低用量≤15 mg/d群 (n=32) 「4.8±2.3, 1, 4, 3」、
≥20 mg/d群 (n=39) 「4.3±3.1, 2, 9, 3」だった。

すなわち、治療用量は病勢に対応していたが、Kaplan-Meier 分析上 (図)、要治療病態全般の続発は、無治療群にのみ高率にみられ (p=0.0008)、筋炎病態の続発は低用量群に皆無であった (p=0.0018)。この結果は、我々の多施設MCTD調査結果 (本研究班17-19年度報告書) と一致した。

2) 得られた大腸菌クローンを超音波破碎し、膜分画をSDS-PAGEで蛋白染色すると、発現蛋白の所定部位 (63kD) に大量のバンドが得られ、抗thioredoxin抗体を用いたWestern blotでthioredoxin融合蛋白と確認できた。すなわち、12mer peptidesを含む融合蛋白が、大腸菌膜蛋白の大部分を占めていることが確認できたので、血清中に抗体があれば、この融合蛋白と反応すると考えられた。

抗RNP抗体強陽性 (抗SSB抗体陰性) MCTD患者一

人の血清と反応したRPDLクローンのうち、調べた21クローンで、核ない免疫関連蛋白に注目すると、8クローン (下線表示) において、BLAST検索から、下記の相同配列を認めた。

RCIRRTPSGGLE

IRRSPPS <19.3 bits> La antigen epitope

IHMLKFHA TDDW

LKFHPDIDD <21.4b> Nucleobindin-1

VSRESTVTRSMA

VTRSM <19.7b> U3 snRNP (IMP3)

IGLGRFFTRNGE

IGLGIFF <20.2b> CD4

YNVGGERA

DGERA <18.5b> U2 snRNA auxiliary factor 1-like 4

WGGTRRAALDG

数字は配列最後のアミノ酸番号

WGGSWRA1846; WGGSWRA3047; WGGTRRA7; WGGSWRA4248

IgG Fc-binding protein

LGTGLMQSVSVL

LMQDITVL <19.3b> Lupus brain antigen 1 homolog

LLQSVS <18b> Putative snRNP E-like protein 1

IVHEATSRHPT

ATSQHP <17.6b> CD2

すなわちU1 RNPはみつからなかったものの自己抗原の候補レパートリーが含まれる可能性がある一方、正常血清と反応した21クローンでやや注目されたのは2クローンと相同性のある、nucleolar complex protein 4 homolog、nucleolar RNA-associated proteinであった。

D. 考察

1) 本研究班で報告してきた、3施設調査、および多施設アンケート調査で得た結果が、全経過の完全な情報を含む病歴原本調査で再確認された。これらの調査によって、MCTD診断時の軽症病態が、無治療で観察されることが少なくない状況が知られたと同時に、低用量ステロイドには続発病態を抑制する効果があることが再確認された。実地診療上、実用的な知見と思われる。

2) 今回の予備実験は、既知の自己抗体の標的がRPDLから検出できるかどうか検討したものであり、

目標は、既知でない自己抗体群の集団的特徴を捉えることである。目的は、1) のような臨床推計に頼らずに、診療方針を決定する方法を求めることにある。RPDLを一次スクリーニングに用い、実際のエピトープを同定するためにELISAで二次スクリーニングを行なう、という方法を試行中である。

E. 結論

- 1) MCTDの軽症病態にもステロイド治療を行なう利点があり、低用量でよいことが確認された。
- 2) RPDLは、自己抗体群検索の一次スクリーニングに使える可能性がある。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Yuko Takahashi, Tetsuya Mizoue, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh' Akio Mimori: The time of the initial appearance of renal symptoms in the course of systemic lupus erythematosus as a prognostic factor for lupus nephritis. *Modern Rheumatol*, 2009 (in press)

2. 学会発表

国内

1. 山下裕之、鈴木暁岳、高橋裕子、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、窪田和雄、三森明夫：血清反応陰性脊椎関節炎の診断における¹⁸F-FDG-PETの有用性の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
2. 山下裕之、鈴木暁岳、高橋裕子、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫：気管支内腫瘍と多彩な症状を呈し、生検で確定診断したIgG4関連疾患の1例。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
3. 高橋裕子、溝上哲也、鈴木暁岳、山下裕之、柳井敦、國松淳和、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫：ループス腎炎の予後規定因子：腎所見の発症時期（第2報）。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
4. 高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫：TNF遮断治療中の関節リウマチ患者における非結核性抗酸菌症（第2報）。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

5. 高橋裕子、柳井敦、清水亜里紗、國松淳和、山下裕之、鈴木暁岳、伊東健司、三森明夫：難治性皮膚潰瘍に対する温水浴治療の良好な効果。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
6. 高橋裕子、溝上哲也、高木香恵、伊東健司、三村俊英、原まさ子、三森明夫：MCTDのステロイド治療適応：レトロスペクティブ調査。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
7. 國松淳和、鈴木暁岳、高橋裕子、柳井敦、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫：リウマチ性多発筋痛症患者における脳血流の検討（第3報）。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
8. 柳井敦、秋山陽一郎、清水亜里紗、國松淳和、高橋裕子、山下裕之、鈴木暁岳、伊東健司、三森明夫：メトトレキサート抵抗性関節リウマチに対する低用量タクロリムスの併用効果の検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
9. 柳井敦、鈴木暁岳、山下裕之、高橋裕子、國松淳和、清水亜里紗、伊東健司、三森明夫：治療抵抗性の多発性筋炎/皮膚筋炎に対する外来でのタクロリムス使用例。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
10. 清水亜里紗、高橋裕子、鈴木暁岳、山下裕之、國松淳和、柳井敦、伊東健司、三森明夫：TNF阻害薬とビスホスホネート製剤の併用療法による画像的な関節破壊抑制効果についての検討。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
11. 窪田和雄、三森明夫：全身FDG-PET/CTによるリウマチ性大関節炎の評価。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008
12. 下垣保恵、河野厚、高橋裕子、野田光彦、三森明夫：ステロイド長期服用リウマチ性疾患患者における内臓肥満。第52回日本リウマチ学会、札幌、4月、2008

海外

1. Junwa Kunimatsu, Kenji Itoh, Atsushi Yanai, Arisa Shimizu, Yuko Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Yamashita, Akio Mimori: Quantitative assessment of cerebral blood flow in patients with polymyalgia rheumatica with mood disorder. Annual European Congress of Rheumatology, EULAR 2008, Paris, Jun, 2008
2. Arisa Shimizu, Kenji Itoh, Junwa Kunimatsu, Yuko

Takahashi, Akitake Suzuki, Hiroyuki Ymashita, Akio Mimori: Efficacy of combination therapy of TNF inhibitors and bisphosphonates on radiographic progression of rheumatoid arthritis. APLAR, Scientific Meeting, Yokohma, Sept, 2008

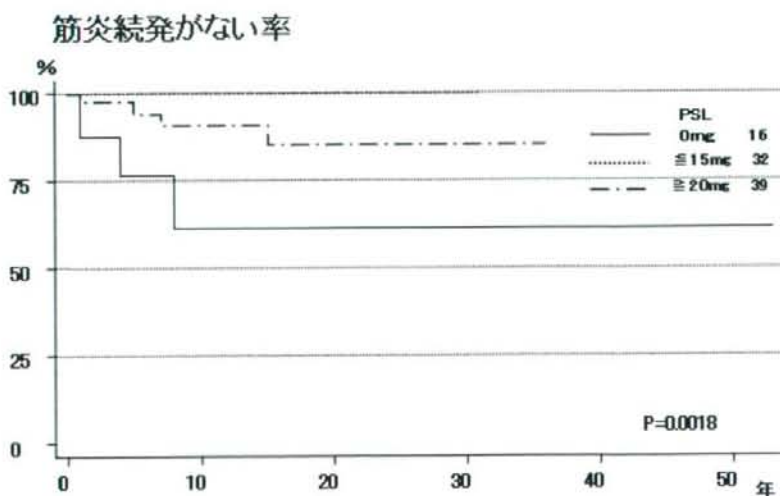
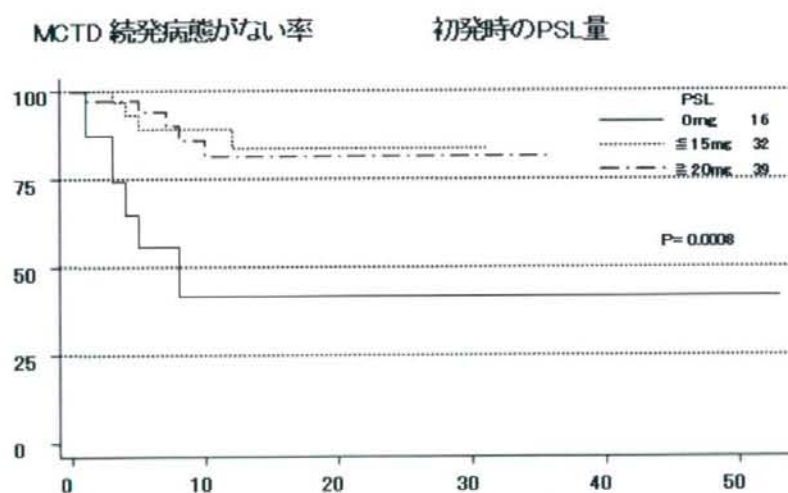
3. Yuko Takahashi, Haruhito Sugiyama, Junwa Kunimatsu, Arisa Shimizu, Eri Toshiki, Kenji, Itoh, Akio Mimori: A risk assessment of nontuberculous mycobacteriosis during TNF blocking therapy for

rheumatoid arthritis. The 76th American College of Rheumatology, Annual Scientific Meeting, San-Fransisco, Oct, 2008

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

図



III. 研究成果の刊行に関する一覧表