

200936038A

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21年度 総括・分担研究報告書

平成22（2010）年3月

研究代表者 三 森 経 世

目 次

I. 総括研究報告	
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)	7
(三森 経世, 藤井 隆夫)	
2. 混合性結合組織病診断基準の診断特性について	15
(三森 経世, 藤井 隆夫)	
3. 抗 U1RNP 抗体およびその免疫複合体によるサイトカイン誘導に関する研究	18
(藤井 隆夫)	
4. 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	22
(澤井 高志)	
5. マウスモデルを用いた抗 RNP 抗体産生機序の解明	25
(川畑 仁人)	
6. 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	32
(川口 鎮司)	
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	36
(田中 廣壽)	
8. 膠原病 PAH における血管関連マーカーの臨床的意義に関する研究	42
(岡田 純)	
9. MCTD 肺高血圧症・末梢循環不全の病因解明に関する研究: ACE2 活性を阻害 する新規自己抗体の同定と分析	45
(三森 明夫)	
10. MCTD における肺動脈性肺高血圧症スクリーニング法の検討	52
(桑名 正隆)	
11. 混合性結合組織病 (MCTD) に合併した肺高血圧症 (PH) に関する研究	56
(吉田 俊治)	
12. 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	59
(高崎 芳成)	
13. 肺動脈性肺高血圧症に対するタダラフィルの効果に関する研究	66
(京谷 晋吾)	
14. 混合性結合組織病生体試料バンクの構築およびそれを利用した疾患関連遺伝子の 全ゲノム解析	68
(三森 経世)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表	71
IV. 平成 21 年度構成員名簿	81

I. 総括研究報告

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

研究代表者： 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

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抗体および抗内皮細胞抗体の病因的意義、2)MCTDに合併するPAHの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、4)MCTDおよびPAHの診断基準の検証と改訂、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。

研究分担者

岡田 純（北里大学健康管理センター・教授）
川口鎮司（東女医大膠原病リウマチ痛風センター・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・客員研究員）
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）
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）
藤井隆夫（京都大学大学院臨床免疫学・准教授）
三森明夫（国立国際医療センター・副院長）
吉田俊治（藤田保健衛生大リウマチ感染症内科・教授）

A. 目的

混合性結合組織病（MCTD）は1972年に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1982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としてあげられ、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。我々はかかる点を解明し、MCTDのさらなる予後改善のために2005年より本研究班を立ち上げた。本研究は第2期目に当たり、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. 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）

MCTDを中心とした抗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、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。さらに並行して履歴調査研究も行い、班員が所属する臨床施設より過去に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することで、上記の臨床・検査所見を集計した。

2. 抗U1RNP抗体および抗内皮細胞抗体の病因的意義

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を用いたプロテオーム解析とイムノスクリーニング法でAECAの対応抗原を解析した（澤井）。抗U1RNP抗体陽性MRL/lprマウス脾細胞からモノクローナル抗U1RNP抗体を産生するB細胞ハイブリドーマをクローン化し、*in vitro*における抗U1RNP抗体免疫複合体（U1RNP-IC）のサイトカイン誘導能を調べた（藤井）。またヌードマウスにT細胞を移入する系で抗U1RNP抗体を産生させる新たなモデルを開発し、その産生機序を検討した（川端）。

3. MCTDに合併するPAHの病態の解明と治療法の確立

MCTD-PAHの病態形成機序を血管内皮細胞の増殖や血管運動性に関与する液性因子とそれらの遺伝子および転写因子などから追及した（田中、川口、岡田）。血管保護作用を持つアンジオテンシン変換酵素2に対する自己抗体の存在を検討し、その病因的意義を解析した（三森明夫）。MCTDに合併するPAH（MCTD-PAH）の発症と進展様式を分担研究施設症例のアンケート調査により追跡検討した（吉田）。MCTDに関連する自覚症状、身体所見、検査所見、

心エコー所見より、PAHの早期診断に有用なスクリーニング法を検討した（桑名）。MCTD-PAHにおける生命予後に関連する因子を後ろ向き研究によって検討した（高崎）。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. 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）。

5. MCTD診断基準の検証およびPAH診断基準の改訂

1987年に作成された我が国最初のMCTD診断の手引き（診断基準）と、1997年と2003年に改訂された診断の手引、また1992年に作成されたMCTDに合併するPAH診断の手引きについて、これらのMCTDおよびPAH診断基準の有用性を検証した。

分担研究施設に通院中のMCTD（71例）、SLE（65例）、SSc（59例）、PM/DM（55例）、RA（64例）の臨床検査所見を調査し、それぞれ「MCTDの診断の手引き」（旧基準1996年）、「MCTD診断基準」（新基準2004年）、SLE分類基準（1997年改訂ACR）、SSc分類基準（1980年ACR）、PM/DM分類基準（1975年Bohan & Peter）、RA分類基準（1987年ACR）を満たすかどうか調べた。MCTD新基準と旧基準の感度と特異度、またMCTD基準を満たす他疾患の特徴、MCTD基準をみたさないMCTDの特徴を調べた。

6. MCTD生体試料バンクの構築およびそれを利用したGWAS解析（追加課題）（全員）

分担研究施設のMCTD患者より文書によるインフォームドコンセントのもとに末梢血DNAおよび血清、生検材料などの生体試料を採取し、冷凍保存する。連結可能匿名化し、研究分担を行う希望者にそれらの一部ずつを提供する。本年度は研究班全体としてDNA検体を利用して全ゲノム関連解析（GWAS）によりMCTDの疾患関連遺伝子を検索する準備を行った。

7. MCTDの疫学調査（疫学研究班との共同研究）

MCTD患者に対するアンケート調査により、MCTD発症に関わる因子の疫学調査を行った。当班

全体としてMCTD100例、対照としてSLE100例にアンケートを配布、匿名で記入後に返送していただいた。

(倫理面の配慮)

プロジェクト研究においては主任研究者および各分担研究者の施設における倫理委員会の承認を得た後に研究を開始し患者へのインフォームドコンセントを遵守した。また各個研究においても、患者からの検体採取・利用を必要とする場合は各施設の倫理委員会の承認とインフォームドコンセント取得を行なった。

C. 結果

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治療のガイドラインでは、膠原病の活動性評価を行い、活動性があつた場合、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。抗U1RNP抗体陽性膠原病に合併した肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対する副腎皮質ステロイド (CS) の有用性を前向き研究で明らかとした。

対象は計9例 (男性1例、女性8例; SLE 6例、MCTD 1例、強皮症 1例、シェーグレン症候群 1例) で、平均年齢41.0歳であつた。2例でPAHに対して、7例で原疾患の活動性に対してCSが増量・開始された (PSL換算で平均45.8mg/日)。CS開始4週後、Borg Dyspnea Index (BDI) やNYHAクラスは改善傾向を認めた。また6分間歩行距離はCS開始4週後に有意に延長した (296m→374m、 $P<0.05$)。肺動脈平均圧は58.0から49.9 mmHgに改善し、BNP (623→234 pg/mL、 $P<0.05$)、UA (8.2→5.1 mg/mL、 $P<0.01$) が低下した。しかし試験期間中に原疾患活動性上昇のためシクロホスファミドが3例で追加され、別の1例でボセンタンが併用されていた。またCS増量8週目に他院入院中の死亡例があり、その時点で試験を中止した。以上から、抗U1RNP抗体陽性膠原病に合併したPAHに対するCS単独療法の効果は、原疾患活動性を有する

場合でも短期かつ限定的と考えられる。

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抗体およびその免疫複合体 (IC) によるサイトカイン誘導に関する研究 (藤井) : 抗U1RNP抗体陽性MRL/lprマウス脾細胞を用いてB細胞ハイブリドーマを作成、RNA-免疫沈降法とELISAにより抗U1RNP抗体産生細胞をスクリーニングし、その後クローン化したものを104-13と命名した。

104-13が産生するIgG2b (104-13-IgG2b) はU1-C抗原に対する抗体であることを確認し、C抗原のC末端 (136-159アミノ酸) に反応した。この104-13-IgG2bと、コントロールIgG2bである4E11 mAb (抗FLAG™抗体) をそれぞれMRL/lprマウス脾細胞と共培養したところ、104-13-IgG2bでIL-6の産生が刺激された。この作用がICによるものかどうかをさらにICを精製して実験をすすめている。

2-2. MCTDに伴う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。ライブラリーを用いたイムノスクリーニングにより細胞膜にも局在する蛋白質や細胞外蛋白質が19個抗原候補としてあがり、RT-PCRでヒト臍帯静脈血管内皮細胞に比べHMVEC-Lで高く発現していることが確認できた。スクリーニングの際にも高い反応を示した抗原について患者個人々の血清で反応性を調べたところ、MCTD患者1名でのみ高い反応性が認められた。

2-3. 新規マウスモデルを用いた抗U1RNP抗体産生機序の検討 (川畑) : 抗U1RNP抗体の出現機序の検討はMCTDの病態解明に重要であることから、ヌードマウスへのT細胞移入による抗核抗体産生の系を樹立し、抗U1RNP抗体の産生機序研究への有用性を明らかにしてきた。本年度は実際に本系を用いて、抗U1RNP抗体産生の産生機構の解明を試みた。その結果、本系では、移入されたCD4+CD25-T細胞が、homeostatic proliferationの存在下にfollicular helper T細胞に分化し、germinal centerが形成され、抗U1RNP抗体をはじめとする自己抗体産生が生じることが明

らかとなった。これらの過程にICOSが重要な役割を担う一方、制御性T細胞は抑制的に作用し、全身性自己免疫を制御していることが明らかとなった。自己抗体産生に関わるfollicular helper T細胞分化経路を標的とする治療の可能性が示唆される。

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-PAHの発症予測因子NOS2遺伝子多型の前向き研究（川口）： 血管拡張因子である一酸化窒素(NO)は、以前の検討で、MCTD患者において血清中で増加しているが、PAHを合併した症例では、NOの増加が認められない。このNO産生量の違いにNO合成酵素であるinducible NO synthase (NOS-2) の遺伝子多型の関与があることを報告してきた。今回の研究は、発症4年以内のMCTD患者で4年以上の追跡調査を行い、PAHの発症にNOS2遺伝子多型が予測因子になるかどうかを前向き検討で評価した。2005年10月から26例のMCTDを登録し、そのうち6例にPAHが発症した。MCTD患者26例は、健常人に比しET-1およびNOの有意な増加が認められ、経過観察中にPAHを発症した6例ではNO/ET-1比が有意に低下していた。また、NOS2遺伝子の-2.5 kb近傍に存在するCCTTT繰り返し配列の回数を測定し、繰り返し配列を23未満と23以上に分けて検討した結果、CCTTT繰り返し配列の数が少ないこととPAHの発症の間に有意な相関が認められた。NOS2遺伝子多型はPAH発症の遺伝学的指標となる可能性が示唆された。

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）： HEXIM1は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、血管平滑筋・心筋細胞の増殖や心肥大に関与する。MCTD患者におけるPAHとそれに合併する右心肥大の病態におけるHEXIM1の意義を明らかにするために、HEXIM1とその変異体を心筋組織特異的に発現させるトランスジェニックマウスを作成した。心筋特異的HEXIM1過剰発現マウス（HEXIM1Tg）は通常飼育では表現形の異常を認めなかったが、遺伝子発現プロファイル解析において、心筋における多くの転写因子や増殖関連因子のmRNA発現が低下していた。低酸素負荷によるPAHモデルでは、野生型マウスでは右心肥大の指標であ

る右室/左室+心室中隔重量比は有意に増加したが、HEXIM1Tgでは変化がなかった。新生仔ラット心筋培養細胞を用いて心筋肥大におけるHEXIM1の役割を解析したところ、HEXIM1は心筋肥大刺激によるP-TEFb/RNAPII活性化や心筋リモデリングあるいは低酸素応答に関与する各種の遺伝子発現を抑制することが明らかとなり、HEXIMがPAHに伴う心肥大進展抑制に関与する可能性が示唆された。

3-3. 膠原病PAHにおける血管関連マーカーの臨床的意義に関する研究（岡田）： MCTD-PAHの早期診断および治療のマーカーとして、D-Dimer (D-D)、sP-Selectin、sICAM-1、さらに最近PAHでの上昇が報告された LIGHT (Lymphotoxin-like Inducible protein that competes with Glycoprotein D for Herpesvirus entry mediator on T lymphocytes) に関して検討した。D-DはPAH合併例で非合併例に比して有意に高値を示し、さらに肺動脈圧(PAP)が40mmHg以上の症例では40mmHg未満の症例に比べ高い傾向にあった。sICAM-1とD-D、sICAM-1とsP-Selectinの間に有意の相関が見られたが、PAHとLIGHTの関係は明らかではなかった。LIGHTとベラプロスト投与の関係では、むしろ治療群でLIGHTが高値となる傾向がみられた。これは、PGI製剤の使用量が少なく、LIGHTを十分に抑制できていない可能性も推測された。

3-4. ACE2活性を阻害する新規自己抗体の同定と分析（三森明夫）： 血管保護に働く酵素angiotensin converting enzyme 2 (ACE2) に対する自己抗体の存在を膠原病・血管病患者で検討した。精製ヒトACE2を用いた“抗ACE2-ELISA値”は、PAHおよび手指壊死などの血管病変を持つ膠原病18例で、健常者28例および血管病変のない対照膠原病24例より有意に高値を示した。血管病患者の血清ACE2活性の測定値は抗ACE2-ELISA値と逆相関し、抗ACE2-ELISA値高値3患者の血清IgG分画はACE2活性を低下させた。ACE2阻害自己抗体は膠原病の末梢循環不全とPAHに関連する可能性が示唆された。

3-5. MCTDにおけるPAHスクリーニング法の検討（桑名）： MCTDに合併するPAHの予後改善には早期診断・治療介入が必須であり、そのためにはスクリーニングによりPAH疑い例を的確に抽出することが求められる。MCTD 22例と強皮症 79例を対象とし、自覚症状、身体所見、胸部X線、安静時心電

図、肺機能検査 (%VC、%DLco)、血漿BNP、経胸壁心エコー（ドプラも含む）を実施した。PAH群14例と非PAH群82例で各スクリーニング検査結果を比較した結果、労作時息切れ、下腿浮腫、肺性II音亢進、胸部X線上の左第2弓拡大、心電図右心負荷・肥大、%VC/%DLco \geq 2.0、%DLco $<$ 48%、BNP \geq 90pg/ml、ドプラエコーによる推定sPAP \geq 37mmHgはPAHで非PAHに比べて有意に高率であった

($P<0.01$)。また、PAHと非PAHを最適に層別化するカットオフとして、%DLco 48%、推定sPAP 37mmHg、血漿BNP 90pg/mLが抽出された。これら所見を1項目以上有するとPAHを有するオッズ比が58、2項目以上で254、3項目全てを有すると520と上昇した($P<0.0001$)。

3-6. MCTDに合併したPAHに関する研究(吉田)

: MCTDに合併するPAHの発症時期と経過を明らかにするために、PAH徴候を認めず推定肺動脈収縮期圧(ePAP)が40mmHg以下のPAH患者のePAPの経時的変化を観察した。本研究班の臨床系分担研究施設において今までの調査で登録され、ePAPが一度でも20mmHg以上となった患者86例中、死亡が確認されていない81例について、アンケート法により68例(84%)の回答を得た。PAHが疑われる患者19例中3例がPAHと診断、調査のたびにPAHへの進展症例が増加し、MCTDでは定期的なPAHに対するスクリーニング検査が必要と考えられた。また、初回調査でePAP $<$ 40mmHgの症例のうち、30mmHg以上の患者24例中7例が40mmHg以上となったのに対し、30mmHg未満の患者では10例中1例が40mmHg以上になっただけであり、特にePAP \geq 30mmHgの患者ではPHの悪化に注意が必要と考えられた。

3-7. PAHを合併した膠原病症例における治療と予後に関する研究(高崎): 予後改善が可能な治療法・介入時期の確立を目的として、膠原病に合併した肺高血圧症の基礎疾患別に臨床的特徴や治療法を分析し、生命予後との関連性をレトロスペクティブに検討した。基礎疾患の違いや間質性肺炎、レイノー現象や抗U1RNP抗体の有無にかかわらずステロイド剤やベラプロスト、ワルファリン、Ca拮抗剤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。これに対してボセンタンは推定右室圧の低下は得られなかったが、生命予後改善効

果が期待できる薬剤であった。さらに、適切な治療介入時期や他剤との併用効果なども検討し、ADLや予後の改善が期待できる治療法を確立する。

3-8. PAHに対するタダラフィルの効果に関する研究(京谷): PAH症例に対しPDE5阻害剤であるシルデナフィルの有効性が示されてきたが、その効果は十分ではなかった。タダラフィルは作用持続時間が24時間以上と長く、副作用も軽減されており、より多くの症例に優れた効果を発揮する事が期待されている。タダラフィルはPAHに対し、用量依存性に優れた効果が見られ、おそらく体内半減期が長いために薬物濃度変化が緩徐で副作用症状が軽微であった。その為に安全に高用量を用い易く、現在比較的広く用いられているボセンタンとの併用において相互作用としての問題がなく、有用性は高いと考えられる。

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すでに平成19年度に完成していたが、本年度にマイナーな改訂を行った。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。

5. MCTD診断基準の検証およびPAH診断基準の改訂(全員)

分担研究施設に通院中のMCTD、SLE、SSc、PM/DM、RAの臨床検査所見を調べ、それぞれ「MCTDの診断の手引き」(旧基準1996年)、「MCTD診断基準」(新基準2004年)を満たすかどうかを調べた。MCTD新基準の感度、特異度は97.2%、98.4%で、旧基準ではそれぞれ95.8%、98.4%であった。MCTDで旧基準を満たさず新基準のみを満たした症例が1例(1.4%)存在し、レイノー現象や手指腫脹のない抗Sm抗体陽性肺高血圧症例であった。肺高血圧症をMCTDに特

徹的な所見とすれば新基準の方がすぐれていると結論できる。

6. MCTD生体試料バンクの構築およびそれを利用したGWAS解析（全員）

京都大学医の倫理委員会に申請し認可を得て、MCTD検体の採取を開始した。今後、順次分担研究施設における倫理委員会を通していただき、MCTDとして200例を目指す。さらに研究班全体としてDNA検体を利用した全ゲノム関連解析（GWAS）によるMCTDの疾患関連遺伝子の検索を遂行する。

7. MCTDの疫学調査（疫学研究班との共同研究）

代表研究施設および臨床系分担研究施設での倫理委員会の承認を経て、MCTD患者および対象疾患であるSLE患者にアンケートを配布し、集計がほぼ終了した。最終解析を次年度に行う予定である。

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。これらの過去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近年プロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5阻害薬が我国でも適応となったが、その適応や効果には原発性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で研究を続けてきた。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。

本年度はMCTDの病態形成機序解明と治療法確立のため、1)抗U1RNP抗体および抗肺血管内皮細胞抗体などの液性因子の病因的意義、2)MCTDに合併するPAHの病態の解明と治療法の確立、を重点研究課題として各個研究が遂行され、一定の成果が得られたと考える。プロジェクト研究として、抗U1RNP抗体陽性PAH患者に対するステロイド療法の前向き研究を遂行し、最終的に9例の患者をエントリーした。一定のステロイドの治療効果が認められたものの、途中免疫抑制薬や肺血管拡張薬を投与した症例があり、長期的な効果は限定的と考えられる。また、MCTDの診断およびMCTDに合併するPAHの診断に関しては、歴代のMCTD班で作成された優れた診断基準があるが、これまで検証がなされていなかったため、将来の再改訂を視野に入れて有用性の検証を行うこととした。MCTDは当初考えられていたほど予後の良い疾患ではないため、患者の生命予後とQOL改善は急務といえる。診断基準の整備と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。

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・登録状況

なし

追記：

平成17年度から当研究班の研究分担者であった東海大学医学部内科学系リウマチ内科・准教授 諏訪 昭先生は、平成21年5月28日に逝去されました。ここに、諏訪先生のこれまでの当班へのご貢献とご業績を偲び、心より哀悼の意を表します。

II. 分担研究報告

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—

研究代表者： 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
研究分担者： 藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・准教授

研究要旨

抗U1RNP抗体陽性膠原病に合併した肺動脈性肺高血圧症（PAH）に対する副腎皮質ステロイド（CS）の有用性をプロスペクティブ研究で明らかとした。対象は計9例（男性1例、女性8例；SLE 6例、MCTD 1例、強皮症 1例、シェーグレン症候群 1例）で、平均年齢41.0歳であった。2例でPAHに対して、7例で原疾患の活動性に対してCSが増量・開始された（プレドニゾロン換算で平均45.8mg/日）。CS開始4週後、Borg Dyspnea Index（BDI）やNYHAクラスは改善傾向を認めた。また6分間歩行距離はCS開始4週後に有意に延長した（296m→374m、 $P<0.05$ ）。肺動脈平均圧は58.0から49.9 mmHgに改善し（有意差なし）、BNP（623→234 pg/mL、 $P<0.05$ ）、UA（8.2→5.1 mg/mL、 $P<0.01$ ）が低下した。しかし試験期間中に原疾患活動性上昇のためシクロホスファミドが3例で追加され、別の1例でボセンタンが併用されていた。またCS増量8週目に他院入院中の死亡例があり、その時点で試験を中止した。以上から、抗U1RNP抗体陽性膠原病に合併したPAHに対するCS単独療法の効果は、原疾患活動性を有する場合でも短期かつ限定的で、中長期的に有用な症例はきわめて少ないと考えられる。

A. 研究目的

本研究では、抗U1RNP抗体陽性膠原病の肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）に対する副腎皮質ステロイド（corticosteroid: CS）治療に関するエビデンスを構築することを目的とした。本会議で作成した以下の研究計画を用い、膠原病を専門とする9施設でプロスペクティブに観察した。

B. 研究方法

1. 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（川口 鎮司、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）

2. 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。

3. 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

下記の自他覚症状、検査項目を総合的にみたくうえで

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。

4. 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。

2) 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。

3) 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。

- 運動耐用量

➤ 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、酸素ボンベの移動(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。

5. 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

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。

6. 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。同意書に必要な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。

C. 研究結果

京都大学、国立国際医療センター、東海大学、慶応義塾大学より計9例がエントリーされた。男性1例、女性8例であった(表1)。6例がSLEであり、7例(症例1、3、5、6、7、8、9)で疾患活動性(ループス腎炎、間質性肺炎、血小板減少)に対して、2例(症例2、4)でPAHに対してCSが開始あるいは増量されていた。PAHに関してNYHA分類はIIあるいはIIIが多かったが、IVの症例も認めた。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(表1)。ベラプロストが3例、シルデナフィルが1例で使用されていたが、いずれも安定して使用されている症例であった。

Borg dyspnea index (BDI)、NYHA分類を図1に示した。両者ともCS開始前に比較すると4週後で改善傾向を認めたが有意差はなかった。また6分間歩行

距離(6MWD)は4週間後で有意に改善、心拍出量も増加したものが多かった(図2)。さらに表2のとおり肺動脈平均圧の低下は有意でなかったものの、血清BNP値、尿酸(UA)値は有意に低下していた。しかし、24週間の試験が完遂できた症例は3例(33%)のみで、その期間中に原疾患活動性上昇のためシクロホスファミドが3例(33%)で追加され、別の1例でボセンタンが併用されていた(図3)。またCS増量8週目に他院入院中死亡された症例があり、その時点で試験を中止した。

死亡例:66歳、女性。MCTDの診断でSLEと強皮症の混合所見を有し、全身倦怠感、血小板減少、関節炎で入院。心臓超音波検査で推定肺動脈圧が47/19mmHgと肺高血圧症を認めた。%VCは83%で軽度の肺線維症を認めたが、呼吸機能はほぼ問題なく、肺血流シンチグラムでも明らかな欠損像はなかった。また推定心拍出量は5.5L/分と当院に入院時心不全症状はなく、心電図所見も正常であった。上記の原疾患活動性に対してプレドニゾン30mg/日に増量した。その後全身状態や血小板減少は改善、肺高血圧症に関する異常身体所見を認めなかったためいったん退院したが、自宅で転倒、近医脳外科病院に再入院された。脳MRなどは異常なく、安静のみで経過を見られていたが、プレドニゾン20mg/日継続中にもかかわらず、発熱、CRPの上昇が認められ、当院(京大病院)に転院を予定していた。しかし夕食後突然呼吸困難が出現し心停止、一般病棟から集中治療室に搬送されるも永眠された。近医の主治医診断は心不全(肺水腫)であった。当院退院時に心不全徴候はなく、BNP値も安定していたことから、心不全の原因は不明である。しかしPAHでは突然死がありうることから原疾患の活動性が安定していたにもかかわらず、感染あるいは他の要因により肺血管抵抗亢進とともに右心不全をきたした可能性が高い。なおその他、2例でステロイド糖尿病を、他の2例で骨異粗鬆症による腰椎圧迫骨折を、また狭心症が1例に認められたが、これらは良好にコントロールされていた。

D. 考察

現在まで、膠原病性肺高血圧症に対してCSの有用性を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きる以前の早期PAH症例のエントリーができる可能性があること、などがあげられる。しかし昨年度の班会議において、症例エントリーの困難さが指摘された。すなわちi) 膠原病性PAHに対しては診断時からCS単独では治療を行わずシクロホスファミド (CPA) を併用するプロトコールとしている施設が存在する、ii) PAHがきわめて重篤な病態であるために肺血管拡張薬を含まない治療に関して不安を抱く医師が存在する、iii) もともと頻度が少なく、さらに肺血管拡張薬の治験などでエントリー可能な症例数が限られる、ことなどが議論された。これらは本研究における継続率に大きく影響したと考えられる。実際PAHは予後不良な疾患と考えられる。試験期間中に死亡症例が認められたことは残念であった。

CS開始4週後自覚症状は改善傾向を認め、また6MWDは有意に増加していたが、膠原病の疾患活動性が高かった症例では全身倦怠感がとれたことによる改善の可能性がある。しかし血清BNPやUAが同様に低下したこと、また有意差はないものの肺動脈平均圧が約9mmHg低下していたことはCSの心血管系に対する効果として注目すべきであろう。本報告書には示していないが、少なくともCS開始後4週目までは、CRP、ESR、IgG、抗DNA抗体価 (SLE患者) はいずれも有意に低下し、CSの導入あるいは増量が原疾患に対して有効であった。すなわちPAHを合併した膠原病において、PAH治療としてもまず十分に疾患活動性を抑制することが重要と考えられる。当院で経験した、PAHに対してCSが著効したSLE-PAH症例 (症例3) は、CS単独でループス腎炎が寛解していた。一方で今回の症例のうち、3例で原疾患の活動性に対してCPAが必要となった症例が存在した。これらの症例については、PAHに対するCS+CPAの効果をはきつづき経過観察すべきと考える。

以前よりCS単独でSLEに伴うPAHが改善した症例の報告 (Goupille P, *et al*, *J Rheumatol* 21: 1976-1977, 1994) がある一方で、SLEに関連するPAHに対してCSを含めた免疫抑制療法は必ずしも有効でないとする報告もある (Asherson RA, *et al*, *J Rheumatol* 17:

1292-1298, 1990, Sato M, *et al*, *Intern Med* 33: 540-542, 1994, Koyama S, *et al*, *Intern Med* 35: 39-42, 1996) 。CPAはSLE治療として一般的な薬剤となつてはいるが、本邦ではCPAが膠原病に対して保険薬になっていないこと、血球減少や日和見感染症が問題になることから、重症な病態をのぞいては安易に使いにくい。今後、CS単独よりもCPA併用が真に有用かどうか本邦でも検討する必要がある。

同時にボセンタンなどの肺血管拡張薬が必須となる膠原病合併PAH症例が存在することは過去の報告 (Sanchez O, *et al*, *Arthritis Rheum* 58: 521-531, 2008) からも明白である。現在すでに数種類の肺血管拡張薬が使用できるようになり、NYHA I-II度から使用が可能なものも存在する。肺血管拡張薬は肺血管の増殖を抑制する薬剤が多いが、PAHに対しては対症療法と考えられ、CSやCPAを併用することでPAHを寛解に持ち込めればより患者予後は向上すると考えられる。

E. 結論

1. 抗U1RNP抗体陽性膠原病で疾患活動性があるか、PAH発症早期の症例において、副腎皮質ステロイドはPAHに対して短期的 (〜4週) な効果を有する可能性がある。
2. しかし、①副腎皮質ステロイド単独では疾患活動性が十分にコントロールできない症例や、②疾患活動性がコントロールされてもPAHが充分改善しない症例が存在し、3ヶ月以内にシクロホスファミドや肺血管拡張薬の追加併用が必要な症例が多かった。
3. 経過中死亡例が存在し、糖尿病、圧迫骨折、狭心症などの副反応を認めていた。

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

なし

表1. 本研究にエントリーされた症例

症例	原疾患	合併症（主要なもの）	NYHA分類	CS使用量（mg/日）
1	SLE	<u>ループス腎炎</u> 、PAH	II	15 → 35
2	SLE	PAH、甲状腺機能低下症	II	17 → 50
3	SLE	<u>ループス腎炎</u> 、血小板減少症	III	20 → 42
4	シェーグレン 症候群	PAH	II	0 → 45
5	強皮症	間質性肺炎、PAH	II	0 → 40
6	SLE	<u>血小板減少</u> 、PAH、 多関節炎、肝不全	II	0 → 60
7	SLE	<u>ループス腎炎</u> 、PAH	IV	0 → 60
8	SLE	<u>血小板減少</u> 、APS、PAH	III	20 → 50
9	MCTD	<u>血小板減少</u> 、PAH	III	2 → 30

下線の症状に対してステロイドが開始または増量された

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	Sm、SS-A/Ro	-	ワーファリン、ベラプロスト
2	245	Sm、SS-A/Ro	-	ベラプロスト
3	60	Sm、SS-A/Ro、DNA	-	シクロスポリン、利尿薬
4	126	SS-A/Ro、SS-B/La	-	在宅酸素療法
5	38	ScI-70	-	なし
6	83	DNA	-	利尿薬
7	52	SS-A/Ro	-	ワーファリン、アスピリン、
8	110	Sm、SS-A/Ro、DNA	+	ベラプロスト、Ca拮抗薬 シルデナフィル、アスピリン
9	146	Sm、SS-A/Ro、DNA	-	Ca拮抗薬

*肺換気血流シンチグラムでS8に欠損像あり

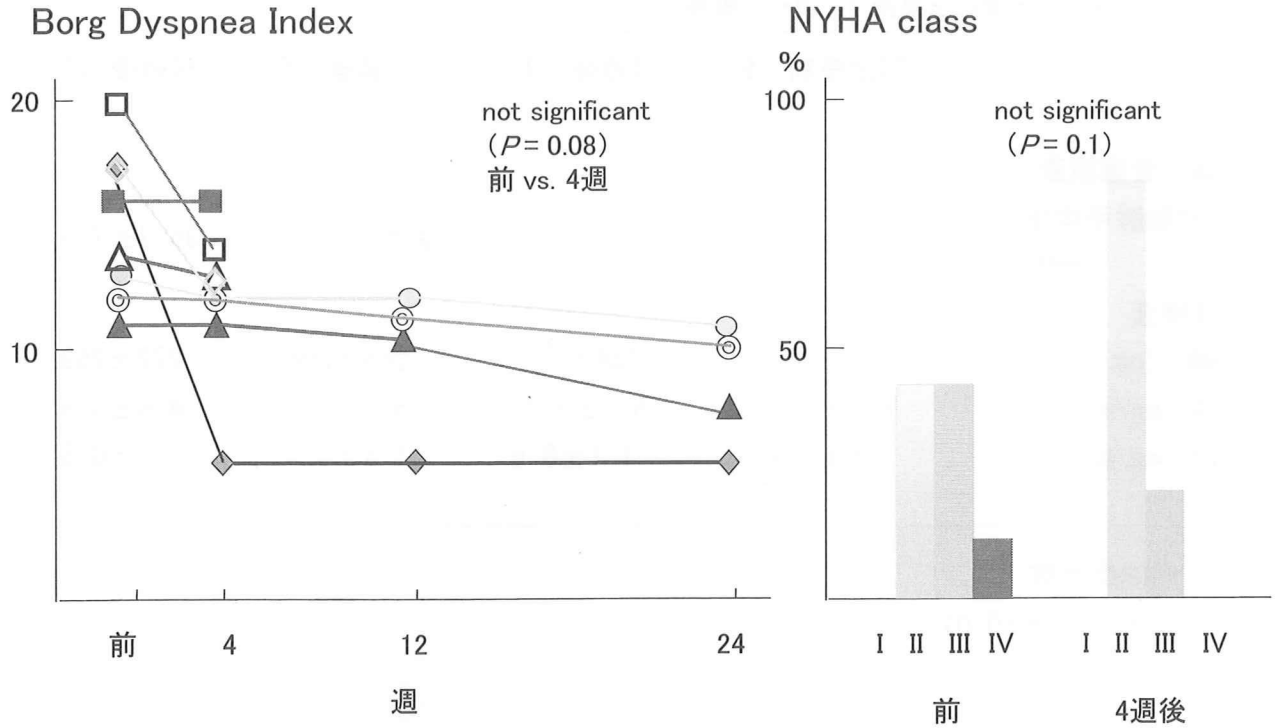


図1. CS治療後における自覚症状の変化

Borg Dyspnea IndexおよびNYHA classともにCS治療4週後に改善傾向を認めていた。

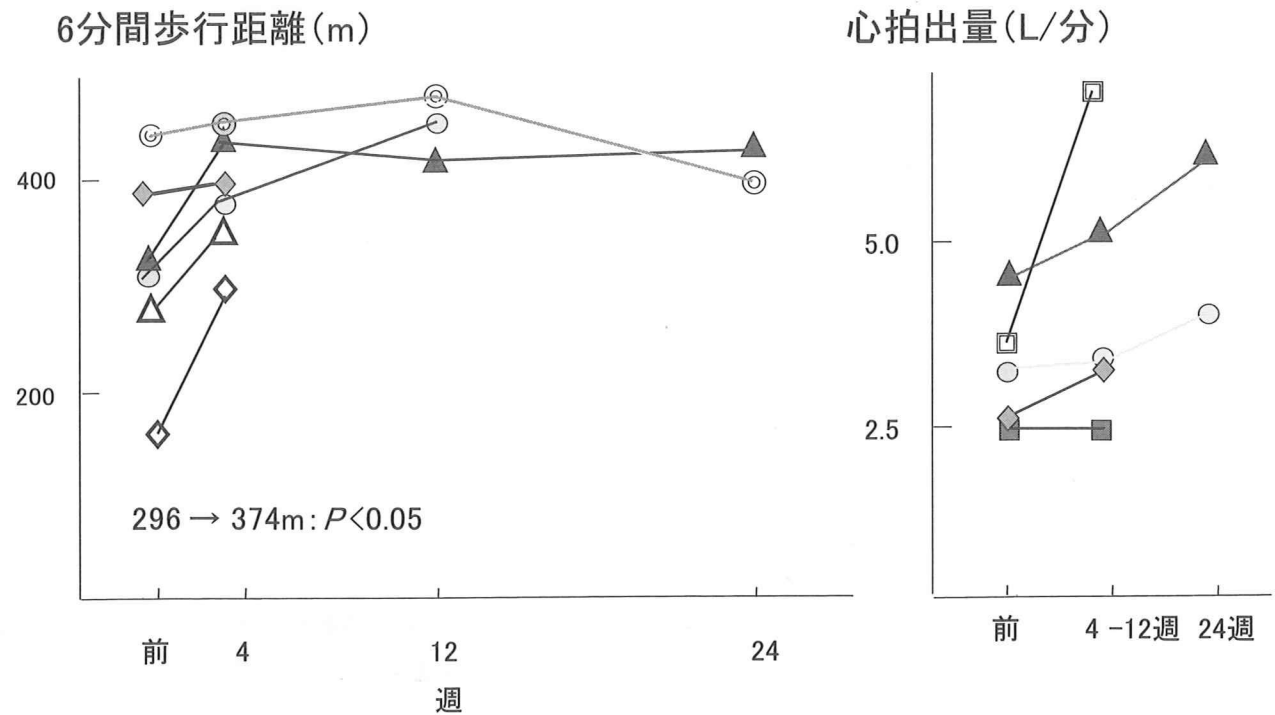


図2. CS治療後における運動耐容能と心拍出量の変化

6分間歩行はCS開始4週後で有意に改善していたが、その後は症例数の減少のため、CS使用前と比べても有意差はつかなかった。一方、心拍出量は測定あるいは推定し得た症例に限られたが、増加を示した症例が多かった。

表2. CS使用後の肺動脈圧と血清マーカーの推移

	CS治療前 (9)	4週後 (9)	12週後 (5)	24週後 (3)
心臓超音波検査				
肺動脈平均圧 (mmHg)	58.0±17.0	49.9±18.2		36.7±7.6
血液検査				
BNP (pg/mL)	623±507	234±238*	265±294	272±269
UA (mg/mL)	8.2±2.4	5.1±2.4**	5.4±1.8	4.6±0.9
TB (mg/mL)	1.1±0.8	1.1±0.6	1.4±0.5	1.2±0.6

()内は症例数

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$

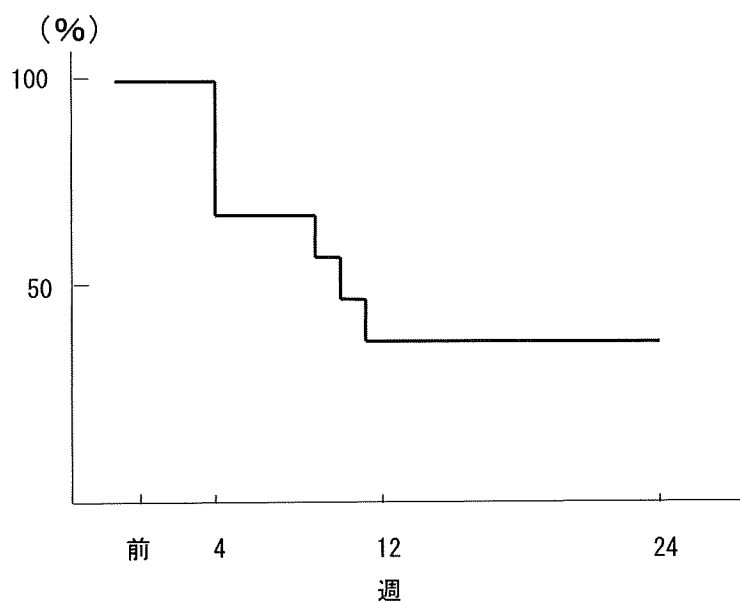


図3. 試験継続率

4週から12週までの期間に3分の2の症例が脱落した。3例ではCS単独で原疾患活動性を押さえることができなかった。なお12週まで継続できた3例は有効と考えられ、24週まで経過を見ることが可能であった。

混合性結合組織病診断基準の診断特性について

研究代表者： 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
研究分担者： 藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・准教授
研究協力者： 塩見 葵 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・大学院生
林野 泰明 京都大学大学院医学研究科医療疫学分野・講師

研究要旨

班員が所属する施設に通院中の混合性結合組織病（MCTD）、全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎、関節リウマチの臨床検査所見を調べ、それぞれ「混合性結合組織病の診断の手引き」（旧基準、1996年）、「混合性結合組織病診断基準」（新基準、2004年）を満たすかどうかを調べた。MCTD新基準の感度、特異度は97.2%、98.4%で、旧基準ではそれぞれ95.8%、98.4%であった。MCTDで旧基準を満たさず新基準のみを満たした症例が1例（1.4%）存在し、レイノー現象や手指腫脹のない抗Sm抗体陽性肺高血圧症例であった。肺高血圧症をMCTDに特徴的な所見とすれば新基準の方がすぐれていると結論できる。しかし、その患者サブセットは、Sharpらのオリジナル論文によるMCTDとは異なる疾患群の可能性がある。一方で、両MCTD基準を満たさずSLE基準のみを満たしながらMCTDとして経過観察されている症例が存在したが、これらの症例では肺高血圧症を有していなかった。以上より、専門医によってもMCTD診断における肺高血圧症の寄与度は異なると考えられた。

A. 研究目的

混合性結合組織病（MCTD）の診断については「混合性結合組織病の診断の手引き」（1996年 本研究班）が広く利用されているが、近藤班で、「中核所見」（1996年では共通所見）として肺高血圧症を加えた「混合性結合組織病診断基準」（2004年）が提案された。本研究では、これらふたつの診断基準を、班員が所属する施設のMCTDおよび他の膠原病、関節リウマチ患者をもちいて、調査票により診断特性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

本研究班員が所属する施設に通院中のMCTD（71例）、全身性エリテマトーデス（SLE、65例）、強皮症（SSc、59例）、多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM、55例）、関節リウマチ（RA、64例）の臨床検査所見を調べ、それぞれ「混合性結合組織病の診断の手引き」（旧基準、1996年）、「混合性結合組織病診断基準」（新基準、2004年）、SLE分類基準（1982年

ACR、1997年改訂）、SSc分類基準（1980年ACR）、PM/DM分類基準（1975年Bohan and Peter）、RA分類基準（1987年ACR）を満たすかどうか調べた。なおPM/DMではProbable以上を診断とした。MCTD新基準と旧基準の感度と特異度、またMCTD基準を満たす他疾患の特徴、MCTD基準をみさないMCTDの特徴を調べた。さらに肺高血圧症合併例の診断と、疾患標識抗体である抗Sm抗体、抗DNA抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体のMCTDにおける陽性率を調べた。

C. 研究結果

MCTD 71例、MCTD以外の膠原病あるいは関節リウマチ患者計243例で検討したところ、新基準の診断特性は、感度97.2%（95%CI 90.2-99.7%）、特異度98.4%（95%CI 95.8-99.5%）、陽性尤度比60.8、陰性尤度比0.03であり、旧基準の診断特性は感度95.7%（95%CI 88.1-99.1%）、特異度98.4%（95%CI 95.8-99.5%）、陽性尤度比59.9、陰性尤度比0.04であった。MCTDで、

新基準のみを満たした症例が1例（1.4%）存在し、レイノー現象や手指腫脹のない肺高血圧症例であった。またこの症例は、抗Sm抗体を有していた。逆に新基準をみかさず旧基準のみを満たしたMCTDは存在しなかった。一方、MCTDと診断されながらMCTD基準を満たさなかった症例は2例（2.8%）存在した。両症例ともMCTD共通所見とSLE基準を満たすが肺高血圧症はなく混合所見を欠いており、2例とも同じ施設からの患者であった。他疾患の診断がされていながらMCTD基準を満たした4症例はいずれもSLEで、うち3例はSLEの診断基準をみたしていた。

今回、重複症候群として症例組み入れを行わなかったため、SLE、SSc、PMの混合所見を有する患者がMCTDと診断される可能性については検討できなかった。なお調査票の中で、2つ以上の診断基準を満たす症例は5例存在したが、それらの症例は抗UIRNP抗体陰性であったため、MCTD基準を満たさなかった。

肺高血圧症例は27例含まれた（図1）。MCTDでも高頻度（18.3%）であり、SSc、SLEでも13.6%、6.2%で認めていた。

疾患標識抗体（抗Sm抗体、抗DNA抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体）は、MCTD患者において抗DNA抗体の併存率が最も高く28.6%、また抗Sm抗体が17.9%に認められた（図2）。疾患標識抗体を複数有する患者も存在し、疾患標識抗体のいずれかを有するMCTDは42.9%であった。

D. 考察

今回の検討から、旧基準と新基準はいずれも感度・特異度ともに非常にすぐれており、厚生労働省基準を参考に診断されている施設（班員）がほとんどであることが確認された。2004年に提案された「混合性結合組織病診断基準」の中核所見のうち、肺高血

圧症のみを満たす症例があり、この1症例が新基準の感度を高める結果となった。この症例をMCTDと考えるのであれば、新基準の方がより適切であると考えられる。しかしこの症例は抗Sm抗体が陽性であり、臨床所見上もSharpが報告したオリジナル症例（Sharp GC, *et al*, *Am J Med* 52: 148-159, 197）とは異なるサブセットであることは明白である。本研究でもMCTDの18%が抗Sm抗体陽性例で、同抗体陽性MCTDは本邦では以前から認められた概念であるが、新基準を用いてMCTDを規定した場合には欧米におけるMCTDとはより異なる概念となることが予想される。しかし一方で、肺高血圧症がMCTDに高頻度であるという知見は本研究班で確認されたものであり、この新知見を基準に織り込むという点では中核所見の「肺高血圧症」は意義があると考えられる。

肺高血圧症症例の約半数はMCTDと診断されていた。肺高血圧症患者の原疾患分布についても臨床における印象と一致しているため、今回集計に用いた症例が著しく偏った症例群であるとは考えられなかった。

E. 結論

旧、新しいずれの基準も感度・特異度ともに高かった。しかし抗Sm抗体が陽性でレイノー現象/手および手指の腫脹がないにもかかわらず肺高血圧症を有する症例をMCTDとするならば新基準のほうが優れていると考えられる。

F. 健康危険情報

なし

H. 知的財産権の出現・登録状況

なし