

201024030B

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20年度～平成22年度 総合研究報告書

平成23（2011）年3月

研究代表者 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—・・・	9
(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・・・・	17
(三森経世, 藤井隆夫)	
3. 混合性結合組織病 (MCTD) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き改訂 について・・・・	20
(吉田俊治ほか)	
4. 抗 U1RNP 抗体の病原性に関する研究—抗 U1RNP 抗体と MCTD/SLE の中枢神経 症状に関して・・・・	27
(藤井隆夫)	
5. 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・・・・	35
(澤井 高志)	
6. マウスモデルを用いた抗 RNP 抗体産生機序の解明(平成 20-22 年度)・・・・	40
(川畑 仁人)	
7. 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— 3 年間の総括・・・・	49
(川口鎮司)	
8. 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・・・・	55
(田中 廣壽)	
9. 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・・・・	59
(岡田 純)	
10. MCTD 肺高血圧症における抗 ACE2 抗体の病因解析 (平成 20-22 年度)・・・・	62
(三森 明夫)	
11. MCTD における肺動脈性肺高血圧症の病態解析とスクリーニング法に関する研究・	68
(桑名 正隆)	
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・・・・	73
(高崎 芳成)	
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・・・・	79
(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・・・・	82
(三森 経世)	
III. 研究成果の刊行に関する一覧表・・・・	86
IV. 構成員名簿・・・・	108

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

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。

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抗体や他の自己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、産生メカニズムの一端が解明されたこと（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）、中枢神経症状を呈するMCTD/SLE髄液中に抗U1RNP抗体が検出され病態との関連が示されたこと（藤井）、PAHや末端壊死を有する患者血清中にACE2の生理活性を阻害する新規自己抗体が発見されたこと（三森明夫）はMCTDの発症・病態形成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（川口）、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）、は特筆に値する。さらに、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が開発されたこと（桑名）、血清BNP値とCTスキャンで測定した右肺動脈径と上行大動脈径比を合わせた評価はPAHの診療において有用であること（高崎）、MCTDの病態にAng-1およびLIGHTが関与する可能性があること（岡田）も示された。MCTD生体試料バンクを構築し、MCTDとPAHの発症に関連する遺伝子検索をGWASで行うための基盤を整備した。

PAHの治療法については近年PDE5阻害薬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）。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を行い、抗U1RNP抗体陽性膠原病合併PAHに対するCS単独療法は一定の効果が確認されたが、短期かつ限定的と考えられた。

既に作成されたMCTD診断の手引を検証し、1997年版、2004年版いずれも有用性が確認された。さらにMCTD-PAHの診断の手引を全面改訂した。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、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。

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)。中枢神経症状を呈した抗U1RNP抗体陽性MCTDおよびSLE患者の髄液中における抗U1RNP抗体と種々のサイトカインおよびケモカインなどの液性因子を測定し、病態との関連を調べた (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ム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

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、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に合併する PAH診断基準の改訂

MCTDのPAH診断の手引きの改訂は、MCTDのPAH診断の手引き改訂のためのワーキンググループ（WG）を本研究班内に設置し、議論され合意された事項に基づき作成した。ePAPの経年的変化に関する研究班内の調査結果、自験例におけるmPAP 25mmHgに相当するePAP値の検討結果、ヨーロッパ心臓病学会のPH診断・治療ガイドラインを参考にPAHの診断に用いるべきePAP値を設定した。

7. 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）

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、冷凍保存した。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。

8. MCTDの疫学調査（疫学研究班との共同研究）

疫学研究班鷺尾との共同研究。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患者に対するアンケート調査（生活習慣、生殖歴、既往歴、家族歴等に関する自記式のアンケート調査）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MCTD65例、対照として健常人261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。個人情報の保護に関しては、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. 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。抗U1RNP抗体陽性膠原病に合併した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（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単独療法の効果が証明されたが、その効果は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. MCTD/SLEの中樞神経症状における-抗U1RNP抗体の病原性に関する研究（藤井）： 中樞神経（CNS）症状を呈した抗U1RNP抗体陽性SLE/MCTD 28患者中、副腎皮質ステロイドを含む免疫抑制療法が必要であったSLE/MCTDによる活動性炎症性CNS症状（NPSLE）例では、それ以外のCNS症状症例に比しCSF中抗U1RNP抗体陽性率が有意に高かった。またIgG濃度で補正した抗U1RNP抗体のCSF/血清比（anti-U1RNP index）はCSF IL-6、IgG index、血液脳関門の傷害（Qalb）と相関がなく、NPSLEの特異的

な活動性指標となる可能性が示唆された。さらにanti-U1-70K indexはanti-U1-AおよびU1-C indexよりも高値で、CSF中の抗U1-70K抗体の抗原エピトープは既報のT・B細胞エピトープと一致し、髄腔内での産生が刺激されている可能性が示唆された。

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。2Dウェスタンと質量分析では20個の抗原候補蛋白質が同定できた。同定できた蛋白質にはU1RNPも含まれており、組換え蛋白質が患者血清と高く反応する候補も得られた。ライブラリーを用いたイムノスクリーニングでは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々人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抗体の産生機序の検討はMCTDの病態解明に重要である。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。本系では、TLR7経路が抗U1RNP抗体産生に必要なこと、germinal centerに局在するfollicular helper T細胞（Tfh）が出現していること、移入されたCD4+CD25-T細胞がhomeostatic proliferationの存在下にTfh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を明らかにした。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Tfh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、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。本研究では、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7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7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、HEXIM1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。LIGHTはPAHを認めた症例で非PAH群よりも高い傾向が見られた。その他の膠原病ではRAおよびAPSで高値を示す症例が多かった。特にAPSで最も高値を示し、血栓症との関連が推測された。血清中のLIGHTはPAH例で上昇する傾向が見られたものの、血栓症を主要な病態とするAPSで最も高値を示し、膠原病では血栓症を反映する可能性が推測された。

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) : angiotensin converting enzyme 2

(ACE2) は、血管内皮におもに発現し、とくに肺血管に豊富であり、ACEに起因する血管収縮・増殖反応と拮抗して血管保護に働く。膠原病患者 (MCTD、SLE、強皮症) 血清中に抗ACE2抗体を同定し、血管病変 (PAHと末端壊死) 患者に出現特異性が高いこと、これら患者の血清IgG分画がin vitro ACE2活性を阻害することを見出した。さらに症例を追加し、新たにMCTDを含む膠原病PAH 3例でACE2阻害自己抗体を再確認した。一方、血管病変なしに抗ACE2抗体高値を示す例がSLE 7人にみつけたが、いずれのIgG分画にもACE2阻害作用はなかった。すなわち、ACE2阻害作用をもつ抗体だけが膠原病血管病変と関連することが示唆された。膠原病末端壊死患者のACE2阻害抗体が標的とする責任エピトープを2つ同定し、これらは他の患者4人中3人でも共通だった。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の病態解析とスクリーニング法に関する研究 (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、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、 $\%VC/\%DLco \geq 2.0$ 、 $\%DLco < 48\%$ 、 $BNP \geq 90pg/ml$ 、ドブ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($P < 0.0001$)。病態面では、循環血中の血管内皮前駆細胞(EPC)、CD14+単球のPAHにおける役割を検討し、MCTDでもSScと同様にEPCの減少がみられ、PAHを有する例では特にEPC減少が顕著であった。この結果から、EPCによる血管修復、脈管形成の不全が肺動脈病変形成を促す可能性が推測された。

3-6. MCTDに合併するPAH診断の手引き改訂(吉田、WG)： MCTDに合併する肺高血圧症(PH)診断の手引は1992年に作成されているが、軽症・無症候患者に対して行われるスクリーニング検査も念頭においたPAH診断の手引きが必要と考え、その改訂を行った。改訂した診断の手引きは、I. PHを疑う臨床所見、検査所見、II. 心エコー検査での診断、III. 右心カテーテル検査での診断、IV. 除外診断項目からなり、PAHとPHの疑いの2群の診断とした。心エコー検査のみでの診断も可能ではあるが、右心カテーテル検査を推奨した。また、PAH診断の閾値となるePAP値はヨーロッパ心臓病学会のPH診断・治療ガイドラインで提唱された $36mmHg$ とした。これは本研究班内でのPHの悪化をきたすePAPの閾値、あるいは自験例での右心カテーテル検査での肺動脈平均圧 $25mmHg$ に相当するePAP値にきわめて近似した値であり、妥当と考えられた。

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。呼吸機能検査、血清BNP値やCTスキャン上で測定した右肺動脈径と上行大動脈径比などを合わせた評価は、心臓超音波検査での推定右室圧と一定の相関を有し、PHの診療において有用であることが示された。

3-8. 膠原病性PAH患者に対する内科的治療の効果に関する研究(京谷)： 近年開発された長時間作用型薬剤タダラフィルの有用性について検討し、またプロスタサイクリン持続静注療法、エンドセリン受容体拮抗剤、ホスホジエステラーゼ拮抗剤の併用療法についても検討した。タダラフィル高用量群において6分間歩行距離の改善、BNP値の低減とともに、肺動脈圧の低下、心拍出量の増加、肺血管抵抗の低減がみられた。短時間作用薬シルデナフィルでは薬剤急性効果に伴う副作用である動悸、頭痛、胸部圧迫感などのために十分量の投与が困難であった症例においても、長時間作用型のタダラフィルでは副作用は軽減し十分な増量を行うことができ、本症における長時間作用型薬剤の優位性がうかがわれた。また、エポプロステノール持続静注療法にクラス異なる薬剤を併用したところ、多くの症例で追加的効果が認められ、多剤併用療法の有用性が示唆された。

4. MCTD診断基準の検証(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。

5. 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。これまでに合計MCTD88例、抗U1RNP抗体陽性膠原病160例のDNAが収集され、またそれぞれ86例、158例の血清または

血漿が収集された。PAH合併例は20例であった。本年度は研究班全体としてDNA検体を利用したMCTDの疾患関連遺伝子検索のための検体収集が始まり、全ゲノム関連解析（GWAS）のための遺伝子タイピングのチップを購入した。十分な数の検体が集まり次第、MCTDの疾患関連遺伝子の解析を遂行する。

6. 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ム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。

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、集計が終了した。生活習慣および生殖歴、既往歴、家族歴等に関する自記式のアンケート調査の結果、喫煙はSLE発症のリスクであるが、MCTDの発症に与える影響は少ないなどの結果を得た。本研究の限界としては発症から10年以上経過している症例も含まれており、施設を増やして、発症からの期間を限定した症例で解析を行う必要がある。

D. 考察

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。

本研究班では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。特に各個研究では、抗U1RNP抗体を産生する新たな動物モデルが確立され産生メカニズムの一端が解明されたこと（川畑）、中枢神経症状を呈するMCTD/SLE髄液中に抗U1RNP抗体が検出され病態との関連が示されたこと（藤井）、PAHや末端壊死を有する患者血清中にACE2の生理活性を阻害する新規自己抗体が発見されたこと（三森明夫）、はMCTDの発症・病態形成機序に大きな手掛かりを与えるものと期待され、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（川口）、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）、が本研究班で示されたことは特筆に値する。

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。短期的には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。

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。将来の再改訂を視野に入れて有用性の検証を行ったところ、1997年版と2004年版のいずれも感度・特異度に優れていたが、1997年版を満たさず2004年版のみを満たした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が1例あり、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考えられた。

また、1992年に作成されたMCTD-PAH診断基準を全面的に改訂した。本章の診断には必ずしも循環器専門医の実が関わるものではないため、右心カテーター検査だけでなく、PHを疑う臨床所見と検査所見および心エコー検査によっても診断可能な手引とし、PAH診断の閾値となるePAP値を設定したこと、心エコー検査によるPAHの基準と方法を明確に定義したことに特徴がある。その有用性の検証が今後の課題である。

E. 結 論

MCTDはSLE、SSc、PMの症状を併せ持つユニークな病態と抗U1RNP抗体の産生を血清学的な特徴とし、

追記：

平成20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。

我国に多い疾患である。PAHの合併などにより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。当研究班では、抗U1RNP抗体の産生機序と病態形成における意義、PAHの発症機序、診断および治療法を追及し、成果を上げてきた。プロジェクト研究として取り組んだPAHに対するステロイドの効果における前向き研究では、短期的な効果はあるものの長期的には肺血管拡張薬の併用は必須であることを証明した。さらに班全体で取り組んだMCTDに合併するPAHの診断基準の改訂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ることが期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

「III. 研究成果の刊行に関する一覧表」参照

H. 知的財産権の出願・登録状況

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－

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）の有効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) 慢性肺動脈血拴塞栓症に伴う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UIRNP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5 ml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の効果をひ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	<u>PAH</u> 、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	<u>PAH</u>	II	0 → 45
5	強皮症	<u>間質性肺炎</u> 、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	Sc1-70	-	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

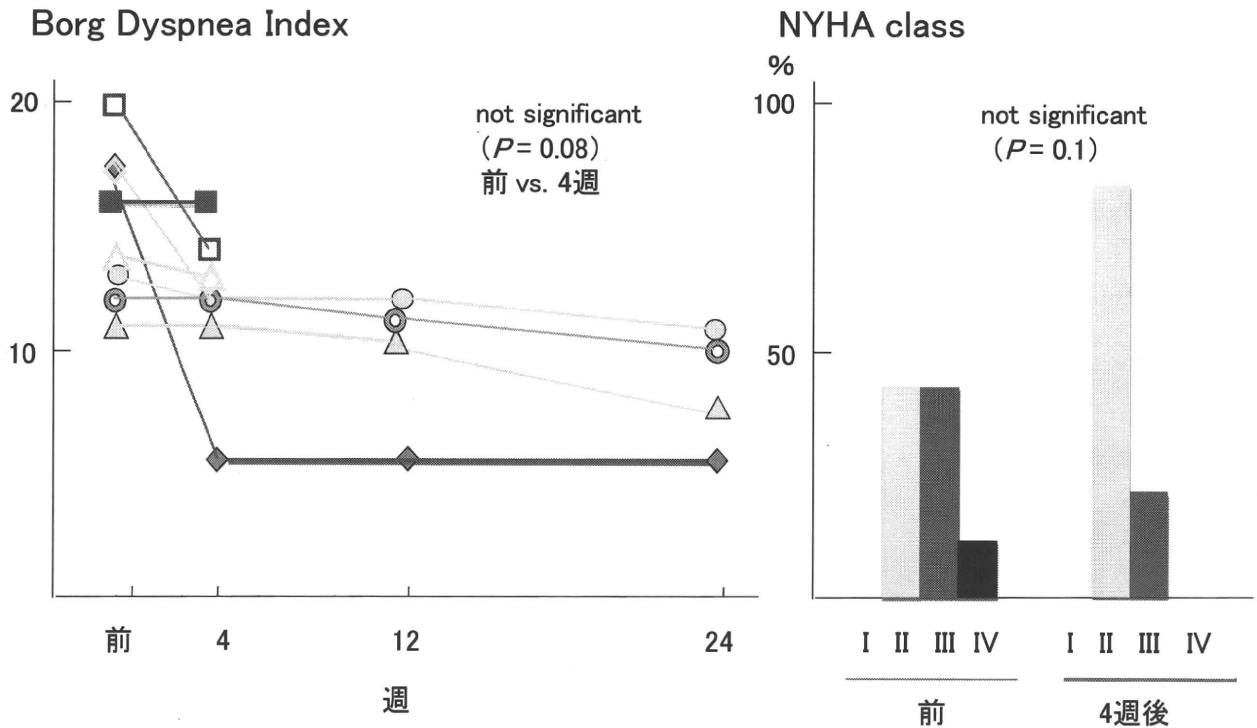


図1. CS治療後における自覚症状の変化

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。

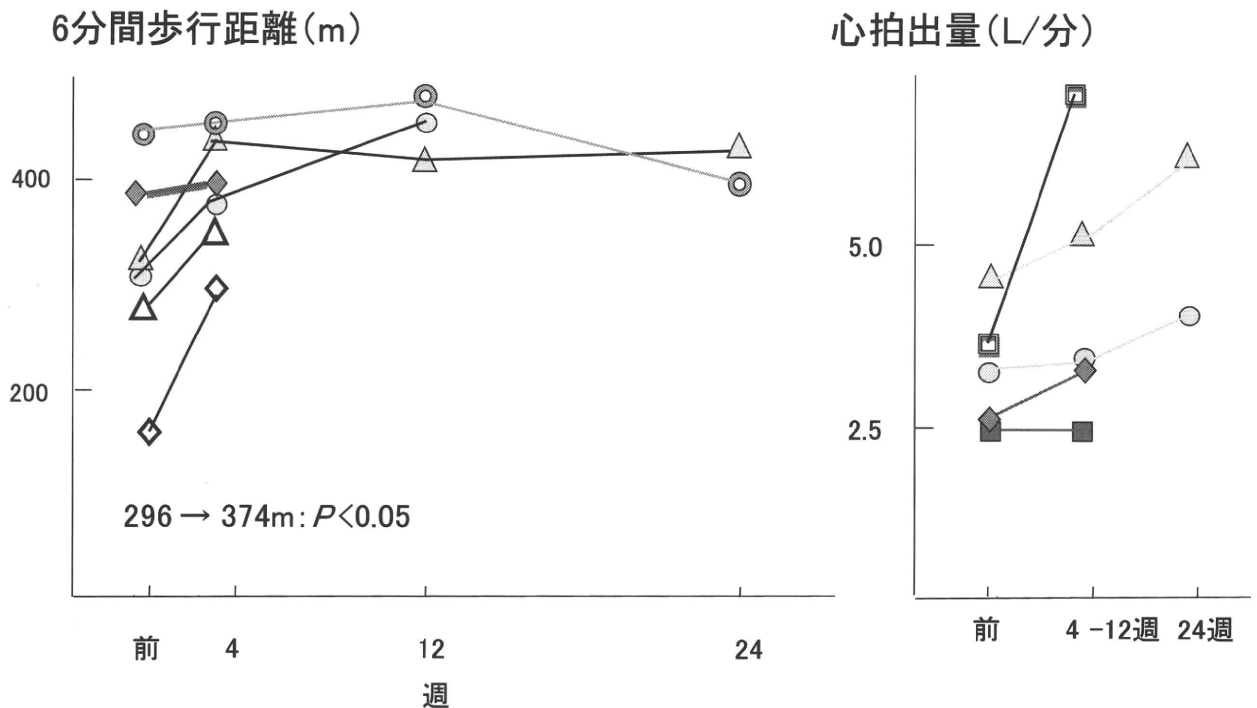


図2. CS治療後における運動耐容能と心拍出量の変化

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が限られたが、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

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

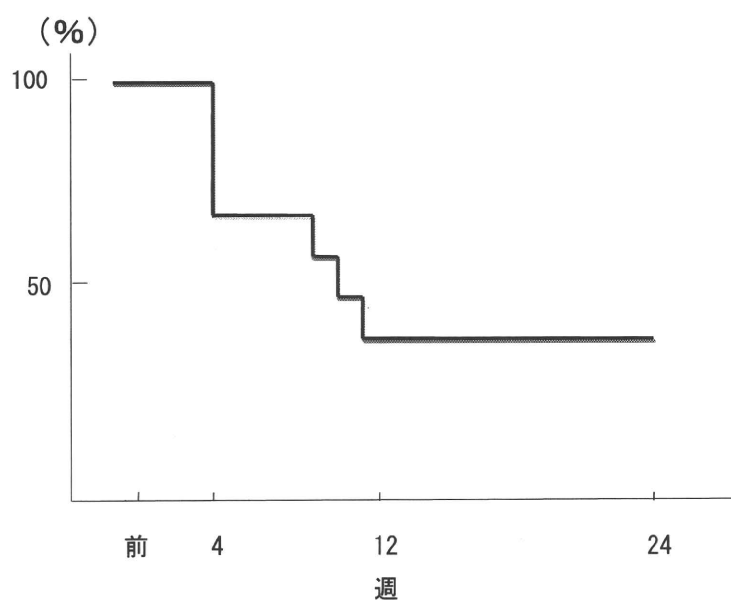


図3. 試験継続率

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。