

200208/0

厚生科学研究研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

**免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究**  
**平成14年度総括研究報告書**

平成15年(2003年)3月

主任研究者 **橋 本 博 史**

# 目 次

## I. 総括研究報告

- 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 .....1  
主任研究者 橋本 博史 (順天堂大学医学部膠原病内科)

## II. 小委員会報告

1. 肺病変に関する小委員会報告 .....7  
近藤 啓文 他 (北里大学医学部内科)
2. 腎病変に関する小委員会報告 .....10  
榎野 博史 他 (岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科)
3. 血液病変に関する小委員会報告 .....17  
鍋木 淳一 (東京電力病院内科)
4. 精神神経病変に関する小委員会報告 .....19  
広畑 俊成 他 (帝京大学医学部内科)
5. 感染症に関する小委員会報告 (膠原病における合併感染症) .....21  
猪熊 茂子 (都立駒込病院アレルギー膠原病科)
6. ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会報告 .....23  
熊谷 俊一 (神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学)

## III. 分担研究報告

1. 膠原病合併肺高血圧症におけるプロスタサイクリン (Prostacyclin) 製剤の  
治療効果に関する研究 .....29  
近藤 啓文 他 (北里大学医学部内科)
2. 高血圧合併ループス腎炎における腎血管病変に関する研究 .....32  
榎野 博史 他 (岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科学)
3. ループス腎炎に対するシクロスポリンA療法に関する研究 .....35  
亀田 秀人 (埼玉医科大学総合医療センター第2内科)
4. 全身性エリテマトーデス (SLE) およびSLE疑診例の動脈血栓症に対する  
血清リポ蛋白(a)濃度の臨床的意義に関する研究 .....39  
鍋木 淳一 (東京電力病院内科)
5. 血管内皮細胞をターゲットとした膠原病の血流障害の治療：スタチン投与のpilot study .....41  
渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座免疫病態分野)
6. リウマチ性疾患におけるステロイド性大腿骨頭壊死に対する抗凝固療法に関する研究 .....46  
針谷 正祥 他 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

7. 神経症状及び精神症状をきたしたSLE患者における、 髄液、脳波、画像検査の有用性に関する研究	49
戸叶 嘉明 他 (順天堂大学医学部膠原病内科)	
8. IFN- $\alpha$ の自己免疫における役割に関する研究	55
広畑 俊成 (帝京大学医学部内科)	
9. 膠原病に合併したカリニ肺炎の患者背景と治療・予防	58
猪熊 茂子 他 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)	
10. 膠原病患者に対する免疫抑制療法施行下におけるカリニ肺炎の合併に関する臨床的検討	60
長坂 憲治 (東京医科歯科大学医学部膠原病リウマチ内科)	
11. ANCA関連血管炎の免疫抑制療法下真菌・カリニ感染の診断、治療における 抗 $\beta$ -グルカン抗体の意義	67
吉田 雅治 他 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科)	
12. ステロイド誘発性骨粗鬆症の治療予防とその発症に係わる遺伝子多型性の研究	73
熊谷 俊一 (神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学)	
13. 膠原病におけるステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート間歇療法の検討	77
諏訪 昭 (慶應義塾大学医学部内科)	
14. 続発性骨粗鬆症の一次予防と治療に関する研究	86
岡田 洋右 (産業医科大学医学部第一内科)	
<b>IV. 平成14年度業績目録</b>	<b>91</b>
<b>V. 平成14年度構成員名簿、小委員会構成者表</b>	<b>101</b>
<b>VI. 平成14年度第一回班会議 小委員会合同会議プログラム</b>	<b>103</b>
<b>VII. 平成14年度第二回班会議 研究報告会プログラム</b>	<b>107</b>

〔 I 〕

# 総括研究報告

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）  
総括研究報告書

免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究

主任研究者 橋本 博史（順天堂大学 膠原病内科 教授）

研究要旨

膠原病の臓器病変・合併症につき、以下の6つの課題に絞り、研究を進めた。

1. 肺病変における研究成果

小委員会を組織して、実態調査が始まり、間質性肺炎（IP）と肺高血圧症（PH）の分担研究者の施設における実数が判明した。PHに関しては経口のPGI2製剤の有用性が報告された。

2. 腎病変における研究成果

小委員会を組織し、治療抵抗性のネフローゼを呈するループス腎炎の症例及び急速進行性腎炎におけるシクロフォファミドの適応・投与方法に関する実態調査が開始された。また、ループス腎炎における高血圧の活動性・重症度の指標としての重要性とシクロスポリンの有効性が報告された。

3. 血液病変における成果

小委員会を組織して実態調査が始まり、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群の分担研究者における実数が判明する。また、血液病変の新たな指標としてのリポ蛋白(a)及びvon Willebrand因子の有用性が、大腿骨頭壊死における凝固異常の関与が示唆された。

4. 精神神経病変における成果

小委員会を設置して実態調査を行い、CNSループスの分担研究者の施設における実態が判明した。また、CNSループスにおける各種検査の有用性が病態・経過で異なること及びIFN $\alpha$ がT細胞活性化やモノアミンに関与する可能性が示唆された。

5. 感染症における成果

小委員会が組織され、分担研究者の施設における各種感染症の実数の調査及び、カリニ肺炎・サイトメガロ感染症の実態調査が始まった。また、分担研究者の施設における感染症の実態が報告されると同時に、カリニ肺炎の診断法・危険因子の提示がされた。

6. ステロイド誘発骨粗鬆症における成果

小委員会が組織され、分担研究者の施設におけるステロイド長期投与例の実態調査とビスフォスフォネートの有用性を検討する比較試験が始まった。一部の小委員からはエチドロネートの有用性が報告された。

#### 分担研究者

猪熊 茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病科部長
岡田 洋右	産業医大第一内科 講師
鏑木 淳一	東京電力病院 内科 部長
亀田 秀人	埼玉医大総合医療センター第二内科 助手
熊谷 俊一	神戸大学大学院医学研究科 臨床病態免疫学 教授
近藤 啓文	北里大学 内科 教授
諏訪 昭	慶応大学 内科学 助手
戸叶 嘉明	順天堂大学 膠原病内科 講師
長坂 憲治	東京医科歯科大学膠原病リウマチ内科 助手
針谷 正祥	東京女子医大 膠原病リウマチ痛風センター 講師
広畑 俊成	帝京大学 内科
榎野 博史	岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎免疫内分泌代謝内科
吉田 雅治	東京医大八王子医療センター 腎臓科 助教授

#### A. 研究目的

近年、免疫疾患、特に膠原病の生命予後のは著しい改善を認め、長期生存者の増加が見られるが、反面、重篤な臓器病変や長期治療・加齢などによる合併症を有する症例の増加も見られる。本研究では、膠原病の合併症を横断的に捉え、予後やQOLに影響を及ぼす合併症を重点課題に掲げ、病態の解析と治療法・予防法の確立を目標として、本研究を始めた。

初年度は臨床上現在問題になっている最重点課題を選択し、分担研究者の中で小委員会を構成して、課題別に研究を始めた。

#### B. 研究方法

以下の如く、重点課題について小委員会を設置し、共同研究を開始した。

##### 1. 肺病変小委員会（近藤啓文委員長）

膠原病の肺病変でも予後が不良と言われる間質性肺炎（IP）、肺高血圧症（PH）及び肺出血、縦隔気腫に絞りを、分担研究者施設での過去5年間の実態調査を調査表によ

り行った。このうち、IPとPHに関しては、プロスペクティブスタディが可能な症例数も調査した。

##### 2. 腎病変小委員会（榎野博史委員長）

アンケートを分担研究者に配布し、治療抵抗性ネフローゼの実数について調査及び急速進行性腎炎のシクロフォスファミドの適応・投与方法に関しての一次調査を開始した。

##### 3. 血液病変小委員会（鏑木淳一委員長）

リン脂質抗体症候群（APS）、播種性血管内凝固症候群（DIC）、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）、血球貪食症候群（HPS）の4つを重要な病変として取り上げ、分担研究者に調査用紙を配布して調査を行った。

##### 4. 精神神経病変小委員会

（広畑俊成委員長）

疾患をCNSループスに絞り、過去10年間の分担研究者施設での症例について調査票による実態調査が行われた。

##### 5. 感染症小委員会（猪熊茂子委員長）

調査票により、分担研究者の施設における過去5年間の一般細菌感染症、抗酸菌症、真菌症についての疾患別症例数・死亡数が調査された。また、カリニ肺炎・サイトメガロ（CMV）感染症についての実態調査も同時に行われた。

##### 6. ステロイド誘発骨粗鬆症

（熊谷俊一委員長）

調査票によりステロイド長期服用者における骨粗鬆症の実態調査が始まった。また、ビスフォスフォネートの有用性を解析する比較試験が一部の施設で始まった。

#### C. 研究結果

##### 1. 肺病変小委員会

調査進行中であるが、IPとPHのプロスペクティブスタディが可能な症例数は2年間、12施設でIP287例、PH57例であることが判明した。なお、委員長の近藤班員の施設ではPHに対する経口のPGI2の効果を検

討し、肺血管抵抗あるいは機能評価の改善が得られたが、治療抵抗性の症例もあり、その予後は不良であった。

## 2. 腎病変小委員会

一次調査の結果は集計中で次年度を待たねばならないが、委員長の榎野班員及び亀田班員から、ループス腎炎に関する報告があった。榎野班員はループス腎炎の症例で腎生検所見と高血圧との関連を検討し、高血圧が活動性・重症度と関連することを見出した。一方、亀田班員は腎機能が保持されたネフローゼ症候群を呈するループス腎炎の症例にシクロスポリンAを投与して有効なことを報告した。

## 3. 血液病変小委員会

DIC・TTP・HPSに関しては実態調査が完了し、分担研究者から合計でそれぞれ、53例、42例、42例が集積された。一方、委員長の鏑木班員はリポ蛋白(a) (Lp(a))の動脈血栓の危険因子としての重要性を、渥美班員は血管内皮活性化の指標としてのvon Willebrand因子(vWF)の重要性を指摘した。また、針谷班員は抗凝固療法が大腿骨頭壊死の予防効果があることを報告し、この合併症と凝固異常の関連が示唆された。

## 4. 精神神経病変小委員会

分担研究者に施設における実態調査の結果、177例が集積された。また、委員長の広畑班員及び戸叶班員からはCNSループス症例の髄液中に増加するIFN $\alpha$ がT細胞のCD154を介した活性化に関与する可能性及び、モノアミンの産生に関与する可能性がそれぞれ報告された。

さらに、戸叶班員からはCNSループスの種々の検査を多角的に解析し、病態・経過により有用な項目が異なることが指摘された。

## 5. 感染症小委員会

実態調査は5月末をめどに各分担研究者の施設で進められている。なお、委員長の猪熊班員は自験例をまとめて皮膚の帯状疱

疹と肺炎が多いことを示すと同時に、カリニ肺炎、サイトメガロ感染症、劇症型溶連菌感染症が重症であることを指摘した。この中で、カリニ肺炎に関しては猪熊班員から画像所見・LDH・ $\beta$ -D-グルカンの診断における有用性が、長坂班員からは危険因子としての高用量ステロイド・免疫抑制剤・間質性肺炎の合併・治療後の血清IgG低下が指摘された。また、吉田班員からは真菌・カリニ肺炎の診断・治療の指標としての抗 $\beta$ -グルカン抗体の意義が報告された。

## 6. ステロイド誘発骨粗鬆症小委員会

ステロイド長期服用症例の実態調査は4月中をめどに各施設で行われている。また、ビスフォスフォネートの比較試験は一部の施設で倫理委員会を通り、開始された。この、ビスフォスフォネートの効果に関しては一部の小委員の施設ではすでに行われ、委員長の熊谷班員はエチドロネート400mgの有用性を、岡田班員と諏訪班員は200mgの有用性を報告した。また、委員長の熊谷班員は関連する遺伝子多型の解析を進めている。

## D. 考察

### 1. 肺病変小委員会

膠原病の主要な肺病変はIPとPHである。前者は特にAmyopathic DMに見られるような急性型の治療が問題でステロイドパルス療法、シクロスポリンを併用しても無効な症例があり、このタイプの治療ガイドラインが必要である。今回集積された症例を検討することにより、どの治療法が有効であるかを今後明らかにする。一方、PHはこれまで有効な治療法がなくその確立が急務であるが、経口PGI<sub>2</sub>の有効例が報告されたことは今後期待が持たれる。ただ、治療抵抗性の症例もあり、静注PGI<sub>2</sub>やエンドセリン受容体拮抗薬も含めた種々の治療法を検討していく必要がある。

## 2. 腎病変小委員会

小委員会の一次調査の結果を元に、データの詳細を検討する二次調査を進めていく。なお、ループス腎炎における高血圧と重症度・活動性との相関は高血圧が指標として有用である可能性が示唆された。またシクロスポリンの有効な症例の報告はステロイド抵抗性の症例における選択肢の一つとなりうる可能性が示唆された。

## 3. 血液病変小委員会

DIC・TTP・HPSは希少であるが、今回の分担研究者の施設における実態調査により実数が判明した。今後は二次調査によりその実態をさらに明らかにしていく。一方、これまであまり、注目されてなかったLp(a)やvWFの重要性は血液病変のモニターとして大いに期待できる。

## 4. 精神神経病変小委員会

今回の調査で分担研究者の施設におけるCNSループスの実態が判明した。今後は小委員会でレビューを行って最終診断を決定し、固定化した症例を用いて分類予備基準の作成を進めていく。一方、これまで報告されたCNSループスの検査の有用性が病態・経過で異なるという結果は臨床の現場での参考になると同時に分類基準の作成にも参考になる結果であった。また、これまで意義が不明であったIFN $\alpha$ の病態への影響の解析は未だ不明瞭なCNSループスの病態の解明に期待が持てると思われる。

## 5. 感染症小委員会

本年度は実態調査が開始されたが、結果は次年度に報告予定である。ただ、分担研究者からは感染症の大筋の実態やカリニ肺炎の早期診断法や危険因子が報告され、今後の実態調査の結果の解析と治療指針の作成の参考になるデータとなった。

## 6. ステロイド誘発骨粗鬆症小委員会

ステロイドの長期投与例の実態調査が開始されたが、結果は次年度に報告予定である。ビスフォスフォネートの有用性を検討

する比較試験も始まったが、すでに一部の小委員の施設から、エチドロネートの有用性が示されており、本試験での結果が期待される。

## E. 結論

### 1. 肺病変小委員会

分担研究者の施設におけるIP・PHの症例数の把握ができ、後者に対して、経口PGI $2$ の有用性が認められた。

### 2. 腎病変小委員会

ループス腎炎において、高血圧の活動性の指標としての重要性とシクロスポリンの有用性が判明した。

### 3. 血液病変小委員会

DIC・TTP・HPSの調査可能な実数が判明した。

また、vWF及びLp(a)は新たな血液病変の指標となりうる可能性が示唆された。

### 4. 精神神経病変小委員会

CNSループスの分担研究者における実態調査が把握できた。また、CNSループスにおける各種検査の有用性、IFN $\alpha$ の病態への関与が判明した。

### 5. 感染症小委員会

膠原病の感染症におけるカリニ肺炎の重要性が指摘され、早期診断法・危険因子が報告された。

### 6. ステロイド誘発骨粗鬆症小委員会

各個研究でエチドロネートの有用性が示された。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Hirokawa K, Takasaki Y, Takeuchi K, Kaneda K, Ikeda K, Hashimoto H.

Anti-TS1-RNA: Characterization of novel antibodies against sequence-specific RNA



- by random RNA selection in patients with Sjögren's syndrome.  
*J Rheum* 29: 931-937, 2002.
- 2) Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in patients with post-streptococcal reactive arthritis.  
*Annals of the rheumatic diseases* 61: 374, 2002.
- 3) Yano T, Takasaki Y, Takeuchi K, Hirokawa K, Yamanaka K, Hashimoto H. Anti-Ki antibodies recognize an epitope homologous with SV40 nuclear localization signal: clinical significance and reactivities in various immunoassays.  
*Mod Rheum* 12: 50-55, 2002.
- 4) Kyogoku C, Dijstelbloem HM, Tuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen MD, Hashimoto H, van de Winkle JGJ, Kallenberg CGM, Tokunaga K. Fc  $\gamma$  receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus.  
*Arthritis Rheum* 46: 1242-1254, 2002.
- 5) Miura-Shimura Y, Nakamura K, Ohtsuji M, Tomita K, Tomita H, Jiang Y, Abe M, Zhang D, Hamano Y, Tsuda H, Hashimoto H, Nishimura H, Taki S, Shirai T, Hirose S. C1q regulatory region polymorphism down-regulating murine C1q protein levels with linkage to lupus nephritis.  
*J Immunol* 169: 1335-1339, 2002.
- 6) Koike M, Sekigawa I, Okada M, Matsumoto M, Iida N, Hashimoto H, Oshimi K. Relationship between CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16.  
*Leukemia Research* 26: 705-711, 2002
- 7) Sugimoto K, Morimoto S, Kaneko H, Nozawa K, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Decreased IL-4 producing CD4<sup>+</sup> T cells in patients with active systemic lupus erythematosus-relation to IL-12R expression.  
*Autoimmunity* 35(6): 381-387, 2002.
- 8) Takasaki Y, Ando S, Matsumoto K, Yamada H, Ikeda K, Masuyuki N, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Takeuchi K, Tokano Y, Hashimoto H. Activated peripheral blood mononuclear cells detected in lupus patients using cDNA coding for proliferating cell nuclear antigen.  
*Mod Rheum* 12:239-245, 2002.
- 9) Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukuzawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Polymorphisms of human CD19 gene: possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese.  
*Genes and Immunity* 3: S21-S30, 2002.
- 10) Kobayashi S, Tamura N, Ichikawa G, Hashimoto H. Infection related arthritis induced by tonsillar chlamydia trachomatis and streptococcal infection.  
*Clin Exp Rheum* 20: 732, 2002.
- 11) Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagoka I, Hashimoto H. Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets.  
*Biomedical Research* 23(3): 153-159, 2002
- 12) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the association of human BLYS (BAFF, TNFS13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis.  
*Genes Immunity* 3 : 424-429, 2002.

## 2. 学会発表

1) 橋本博史. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. Jpn J Clin Immun. 25: 40-45, 2002.

2) 竹内 勤, 鱒田武志, 西本憲弘, 広瀬幸子, 松下 祥, 宮坂信之, 石津明洋, 江口勝美, 加藤智啓, 佐々木 毅, 篠原隆司, 菅井進, 田中良哉, 徳永勝士, 西村孝司, 橋本博史, 原 まさ子, 平形道人, 松浦栄次, 簗田清次, 三村俊英. 自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究. 日臨免会誌. 24: 347-354, 2002.

3) 橋本博史, 吉木 敬, 鈴木和男, 徳永勝士, 有村義宏, 吉田雅治, 沼野藤夫, 安田慶秀, 中林公正, 小林茂人, 居石克夫, 津坂憲政, 中島伸之, 重松 宏, 小林 靖, 由谷親夫, 能瀬真人, 尾崎承一, 金井芳之, 濱野慶朋, 鈴木 登, 松岡康夫, 吉田俊治, 川崎富

夫, 森下 竜, 東 みゆき, 西村泰治, 稲葉裕, 福原俊一. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. 日臨免会誌. 24: 336-346, 2002.

4) 高崎芳成, 池田圭吾, 縄田益之, 松下雅和, 山田浩史, 松平 蘭, 官川 薫, 金田和彦, 竹内 健, 山中健次郎, 戸叶嘉明, 橋本博史. 医学と薬学. 48(1): 121-127, 2002.

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

〔Ⅱ〕  
小委員会報告

## 1. 肺病変に関する小委員会報告

分担研究者 近藤 啓文（北里大学 医学部 内科 診療教授）  
猪熊 茂子、亀田 秀人、戸叶 嘉明、長坂 憲治、  
針谷 正祥、榎野 博史、吉田 雅治

### 研究要旨

免疫疾患、とくに膠原病の肺病変合併症に関する治療ガイドラインの作成を最終目標とする共同研究の計画と進行度について報告する。肺病変として①間質性肺炎(IP)②肺高血圧症(PH)③その他の肺合併症を対象とした。膠原病としては①SLE、②SSc、③PM/DM、④MCTD、⑤血管炎、⑥一次性Sjögren症候群、⑦オーバーラップ症候群を取りあげ、班員の施設で過去5年間に診断した肺病変について、①病態②治療とその結果③予後について調査し、それに基づいてこれらの肺病変の病態に合った治療を明らかにする。次に治療に関するプロスペクティブ研究をIPとPHに関して立ち上げることを目的として予備調査を行う。

今年度は調査票の作成と配布を行った。さらに班員の施設における5年間の膠原病の診療の実績と2年間に診断されたIP、PHの症例数を調査した。

### A. 研究目的

膠原病にみられる肺病変(間質性肺炎(IP)、肺高血圧症(PH)など)の臨床病態を疾患毎に明らかにし、病態別に治療薬の効果と予後を5年間の症例を集積してretrospectiveに分析する。肺病変の治療ガイドラインの作成の際の基礎資料とする。

次にこれから3年間の目標として、IP、PHの治療ガイドライン作成のために、IPに対するステロイドパルス療法、シクロホスファミド、シクロスポリンの効果、PHに対する免疫療法、PGI<sub>2</sub>製剤などの有効性を明らかにするためのprospective研究に結実させる。IP、PHの病態、重症度に合わせた薬物療法のガイドラインも作成する。

### B. 研究方法

膠原病に合併したIP、PH、及び肺出血、縦隔気腫の調査用紙をそれぞれ作成した。膠原病各疾患ごとに肺病変の病態、重症度を評価し、選択された治療とその治療効果、予後を調査するものである。この調査票を班員に配布して各施設での過去5年間の症例を集計することとした。

今年度は各施設の膠原病各疾患の過去5年間の初診患者概数の調査と治療に関するプロスペクティブ研究のための過去2年間(2001年と2002年)の各施設のIPとPH患者の数を調査した。

(倫理面への配慮)

個人調査票は匿名化し、個人情報とは可能な限り制限して集計する。集計された試料の管理は厳重に行う。

## C. 研究結果

### 1. 肺病変調査票の作成と共同研究

1) 肺病変調査票の内容：肺病変としてIP、PH、そして特殊な肺病変として肺出血、縦隔気腫を取り上げて調査票を作成し、班員の施設で5年間に初診した症例を調査する。

IPでは診断時の①病理組織分類、②合併する他の肺病変、③自己抗体、そして④臨床像として胸部X線、CT、肺機能検査などによる肺病変の評価を集計する。さらに治療薬に対する反応性を自覚症状、肺機能検査、画像で評価し、予後を調査する。この調査票によってどのような病態、臨床像を呈した症例がどの治療薬に反応するかが判明することが期待される。治療ガイドライン作成の基礎資料になると考えられる。

PHに関しては診断時の①PHの血行動態、②PHを呈する肺病変や肺血栓塞栓症の有無、③重症度、④免疫異常を調査し、どのような治療が行われ、その血行動態の反応性、心不全に対する効果、そして予後を調査する。調査票の分析から、病態による治療薬の選択、とくに免疫療法の選択基準と効果についてのエビデンスが期待される。

縦隔気腫、肺出血については班員内の症例の集計し、その臨床像、基礎膠原病との関連を調査する。

### 2. 班員の施設による5年間の対象膠原病初診患者の概数

班員施設における膠原病初診患者の概数の調査は肺病変(IP、PHなど)を有する患者の調査のための準備を兼ねるものである。これにより肺病変を有する頻度が調査できる。12施設の症例数はSLE 814例、全身性強皮症(SSc)533例、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)255例(Amyopathic DM 30例)、MCTD 223例、血管炎 201例、一次性 Sjögren症候群(SS)480例、Overlap症候群(O-L) (MCTDを除く)82例であった。

### 3. 2年間のIP、PHの診断患者数

この調査は治療に関するプロスペクティブ研究が班としてどの程度可能であるかを知る目的のものである。IPについては表1のごとく2001年が合計148例、2002年の合計139例であった。PHについては2001年29例、2002年28例であった。

## D. 考察

免疫疾患の合併症として、肺病変を呈する疾患は大部分が膠原病とその類縁疾患である。膠原病では関節リウマチ、SLE、SSc、PM/DM、MCTD、O-L、血管炎、一次性SS、に肺病変が認められる。肺病変ではIPと血管病変であるPHが主要な病変で、ほかに肺出血、縦隔気腫などがある。いずれも予後に直結する重要な病変で、その早期発見と病態に基づく治療が必要である。

わが国ではPM/DMにおけるIPの頻度が高いことが特徴的で、とくに急性間質性肺炎(AIP)を呈するAmyopathic DM(AMD)が治療上重要である。わが国での報告が圧倒的に多く、ステロイドパルス療法、シクロスポリン(CyA)の併用療法でも無効な症例も少なくない。このタイプのAIPの治療ガイドラインが必要である。本小委員会では症例の集積から、どの治療が有効かを明らかにする。一方、SScのIPの病理組織所見はUIPが多いとされてきたが、近年の欧米の報告ではNSIPが半数以上とされている。この型はステロイド薬など免疫療法が有効である可能性があり、治療効果についてのエビデンスの集積が期待される。

PHに関しては、近年PPHを中心にPGI<sub>2</sub>製剤やエンドセリン受容体拮抗薬などの有効性が証明されてきている。膠原病合併PHでもPGI<sub>2</sub>製剤で持続静脈注入製剤のエポプロステノールと経口剤のベラプロストナトリウム、エンドセリン受容体拮抗薬のボセンタンで効果が示されている。膠原病

表1 2年間の間質性肺炎を伴う膠原病

	2001年	2002年
SLE	5 例	7 例
SSc	68	68
PM/DM	36	29
AMD	3	4
MCTD	14	18
血管炎	12	10
Sjögren症候群	10	3
合計	148	139

合併PHではステロイド薬や免疫抑制薬が投与されることがある。その有効性を示す症例の報告がみられる。しかし免疫療法がどのような疾患に伴うPHに有効なのかは

確立していない。本研究班の症例集積からこの疑問に答えられるエビデンスが得られることが期待される。

しかし、これらの肺病変の治療に関するわが国でのエビデンスを得るには症例の集積だけでなく、prospective治療研究が必要であり、その成果がガイドラインの作成に結実すると考えられる。

#### E. 結論

膠原病に合併する肺病変(IP、PHなど)の病態、治療薬とその効果、予後を調査するための調査票を作成し班員に配布した。さらに、膠原病診療の実態予備調査を行った。

## 2. 腎病変に関する小委員会報告

### 分担研究者

榎野 博史 (岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎・免疫・内分泌代謝内科 教授)  
渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座免疫病態内科学 講師)  
亀田 秀人 (埼玉医科大学総合医療センター第二内科 助手)  
戸叶 嘉明 (順天堂大学医学部膠原病内科 講師)  
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター腎臓科 助教授)

### 研究要旨

本小委員会では対象疾患をループス腎炎、ミエロペルオキシダーゼ-抗好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性急速進行性腎炎として調査研究を行なう。ループス腎炎では種々の治療に抵抗性でネフローゼ症候群を呈する、または腎不全に至った患者を難治性ループス腎炎と定義し、それらの初発時の腎組織像、初期治療法と反応性、再発の有無と再発時の治療法、反応性といった観点から調査を行ない難治性ループス腎炎の特徴を明らかにする。RPGNではシクロフォスファミドの投与方法として連日経口投与方法と間歇静注療法との適応や投与方法に関するアンケート調査ならびに間歇静注療法実施例の調査からRPGNに対するシクロフォスファミド投与方法に関するガイドラインを作成する。またその有用性について無作為前向き研究を予定している。

### A. 研究目的

免疫疾患とくに膠原病に合併する腎障害として末期腎不全に至り血液透析に導入される患者数ではループス腎炎と急速進行性腎炎(RPGN)の二疾患が最も多く、それぞれが全導入患者の1%程度を占めている。これらの患者では、それぞれ導入年齢がほぼ同じである慢性腎炎や糖尿病性腎症に比較して透析導入後の生存率が有意に低くなっており、なんとか末期腎不全に至らせないことが、医療経済のみならず患者の生命予後からも重要である。本研究ではループス腎炎の中でも治療抵抗性を示し腎不全に進行する難治性ループス腎炎の臨床病理組織学的特徴を明らかにすること、またRPGN

の原疾患の中でも最も高頻度である抗好中球細胞質抗体陽性多発血管炎患者に対する治療法としてシクロフォスファミド(CPA)間歇静注療法の適応や投与方法を検討して、無作為前向き研究にてその有用性を明らかにすることである

### B. 研究方法

まず難治性ループス腎炎として、表1に示すように1年間の積極的治療にかかわらずネフローゼ症候群を示す、または腎不全に至っている患者を対象にアンケート調査を行なう。アンケート調査の対象施設は本研究班に参加している分担研究者の施設とした。それぞれの施設に調査表(表2、3)を

表1 難治性ループス腎炎定義案

一年以上ステロイド剤、免疫抑制剤による治療を行なっているにもかかわらず以下のいずれかの基準を満たす患者。

- 1) ネフローゼ症候群を呈する：一日尿蛋白が3.5g以上、もしくは随時尿で+++以上で低蛋白血症（TP < 6.0g/dlもしくはAlb < 3.0g/dl）を認める患者
- 2) 血尿もしくは蛋白尿などの尿異常があり、高度の腎機能障害が遷延する。血清クレアチニン2mg/dl以上もしくは24時間クレアチンクリアランス30ml/分未満

送付し患者数ならびに個々の患者の病態や経過を調査する。検討項目としては、初発時の腎症、腎生検組織分類、SLE腎外症状、自己抗体、初期治療と反応性(6ヶ月、12ヶ月)、再発の有無、再発時の治療と反応性とした。

急速進行性腎炎に対しては難治性血管炎、進行性腎障害調査研究班から診療ガイドラインが提出され、いずれにおいてもステロイド療法に加えて、CPAを併用することを推奨している。しかしその投与方法については連日経口投与方法と間歇静注療法があり、それぞれに一長一短がある。今回は高齢者に好発し治療安全域が狭く本研究班分担研究者施設における実態把握として、CPA投与の適応や投与方法についてのアンケート調査ならびにとくにCPA間歇静注療法の実施例について調査を依頼する(表4)。CPA間歇静注療法施行例については、患者背景、疾患重症度、ステロイド投与量、CPA投与量、臨床経過について二次調査を行なう。その調査結果をもとにCPA間歇静注療法の適応や投与方法についてのガイドラインを作成する。また現在CPA連日経口投与群とCPA間歇静注療法群との無作為前向き研究を計画している。

(倫理面への配慮)

多施設での症例の調査研究に際して患者の個人情報漏洩しないように、患者氏名を用いずにイニシャルを使うことにより簡

単に患者名がわからないよう工夫する。報告書や発表に際して患者氏名が特定できないように配慮する。

## C. 研究結果

難治性ループス腎炎、RPGNとくにMPO-ANCA陽性RPGNに対するCPA療法に関する一次調査結果を集計中である。各症例の調査結果については次年度に報告する。

## D. 考察

次年度に行なう。

## E. 結論

アンケート調査集計中、二次調査依頼中であり、現時点では結論なし

## F. 健康危険情報

特になし

## G. 研究発表

1. 論文発表  
・なし
2. 学会発表  
・なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定含む。)

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



表2 難治性ループス腎炎に関する難治性ループス腎炎に関するアンケート調査（一次調査）

1) 貴院において通院もしくは入院加療中の全身性エリテマトーデス患者の概数をお教え下さい。

1. ~20、 2. 21~50、 3. 51~100 4. 101 以上

2) その中でループス腎炎患者（何らかの尿異常を認める、もしくは明らかな腎機能障害を認める患者）の概数をお教え下さい

1. ~5、 2. 6~15、 3. 16~30、 4. 31 以上

3) ループス腎炎患者の中で以下の項目を満たす患者の数をお教え下さい。

1年以上のステロイド剤、免疫抑制剤の治療にもかかわらず以下の病態を認める患者

a) ネフローゼ症候群

一日尿蛋白 3.5g 以上、もしくは随時尿で(+++)以上の蛋白尿を認め低蛋白血症  
(総蛋白 6.0g/dl 未満もしくは血清アルブミン 3.0g/dl 未満)を認める患者

( ) 例

b) 高度腎機能障害患者

血清クレアチニン 2.0 mg/dl 以上、もしくは 24 時間クレアチニンクリアランス  
30ml/分未満

( ) 例

a), b)の重複例 ( ) 例

4) ループス腎炎患者の中で何らかの抗リン脂質抗体が陽性である患者数をお教え下さい。

( ) 例

5) 難治性ループス腎炎の二次調査に協力していただけますか。

(ハイ、イイエ)

ご協力ありがとうございました。



抗 SS-B 抗体

抗リン脂質抗体 (あり、なし、不明)

測定法

抗カルジオリピン抗体 IgG、抗カルジオリピン抗体 IgM、抗カルジオリピン  $\beta$  2GPI 抗体  
ループスアンチコアグラント、その他 ( )

習慣性流産 (あり、なし)

血栓症状 (あり、なし) あれば病名をいれて下さい ( )

腎生検施行の有無 (あり、なし)

腎生検時期 (昭和 平成 年 月) (複数回施行している場合は最初の腎生検所  
見を記載してください。)

組織病型 (1995WHO 分類)

I ~VI のいずれか一つを丸で囲んで、サブクラスがあきらかな場合は A~D のいずれ  
かを選択してください。

I. Normal

II. Mesangial alteration (A, B)

III. Focal Proliferative Glomerulonephritis (A, B, C)

IV. Diffuse Proliferative Glomerulonephritis (A B C D)

V. Membranous Glomerulonephritis (A B)

VI. Sclerosing Glomerulonephritis

腎生検 2 回目 時期 (昭和、平成 年 月) WHO 分類 ( )

腎生検 3 回目 時期 (昭和、平成 年 月) WHO 分類 ( )

腎生検 4 回目 時期 (昭和、平成 年 月) WHO 分類 ( )

過去の治療歴

ステロイド剤最大投与量 (ステロイド剤 : mg/日)

ステロイドパルス療法の有無

一回投与量 mg/回 投与回数 (3 日間連続を I クールとして クール)

免疫抑制性薬使用の有無

シクロフォスファミド (あり、なし)

経口 mg/日 (最大量)、投与期間 ヶ月

間歇静注 一回量 mg/回、投与回数 回

イムラン (あり、なし)

投与量 mg/日 (最大量)、投与期間 ヶ月

ミゾリビン (あり、なし)

投与量 mg/日、投与期間 ヶ月

シクロスポリン A (あり、なし)

