

表4 血管炎治療におけるシクロフォスファミド間歇静注療法に関するアンケート調査（一次調査）

- I. MPO-ANCA 陽性血管炎治療の際のシクロフォスファミド投与方法について貴施設での方針にもっとも近いものを以下の項目のうちいずれか一つ選んでください。
1. 原則的に治療初期からステロイド剤に併用して投与する。
 2. まずステロイド剤を投与し抵抗性と判断してからシクロフォスファミドを投与する。
 3. 患者個々に判断する。判断基準として重要と考える順に番号をつけて下さい。
 ア 炎症反応の程度 () イ 臓器障害の程度 () ウ 年齢 ()
 エ その他考慮するものがあれば書いてください。()
 4. 投与しない
 5. その他 ()

II. シクロフォスファミド間歇静注療法(パルス療法)についてお尋ねします。

- 1) MPO-ANCA 陽性血管炎の治療に用いたことがありますか。(ハイ、イイエ)

使用経験ありと答えていただいた場合にお答え下さい。

- 2) 症例数をお教え下さい。() 例
- 3) 投与量(平均的な量)はいくらですか。(mg/m²もしくは mg/body)
- 4) 平均的投与回数はいくらですか。(回)
- 5) 補液や水分摂取量についてはどうしていますか。
 1. 必ず補液をする。(シクロフォスファミド投与以外)
 2. 飲水を指示する
 3. 両者
 4. とくにしない
 5. その他 ()

- 6) 制吐剤の前投与を行ないますか。(ハイ、イイエ)
 使用する場合は使用する薬剤名をお教え下さい。()

- 7) 次のような状況のとき、どのようにシクロフォスファミドを使用しますか?

- | | |
|-----------|---------------|
| a. 連日投与 | c. ステロイドのみ |
| b. 間歇静注投与 | d. 別の免疫抑制剤を選択 |
1. 高度の炎症反応が持続している。(a b c d)
 2. 腎障害が進行性で高度である (a b c d)
 3. 腎以外の臓器障害が進行性で高度である。(a b c d)
 4. ステロイド剤の副作用がつよくステロイド減量のため (a b c d)
 5. 感染症のリスクが高い (a b c d)
 6. 再発の危険性が高い (a b c d)
 7. その他 ()

シクロフォスファミド間歇静注療法の有効性や副作用を検討するための二次調査を計画しています。貴施設でのシクロフォスファミド間歇静注療法施行例の二次調査に協力お願いできますでしょうか。

(ハイ、イイエ)

ご協力ありがとうございました。

3. 血液病変に関する小委員会報告

分担研究者 鍋木 淳一（東京電力病院内科 科長）

研究要旨

本研究では、自己免疫疾患における血液病変として、血栓症について検討することとした。血栓症に関連する因子として、従来、報告されてきた抗リン脂質抗体以外の予測因子を明らかにし、治療方法、その転帰を調べる。また、特殊な病態として、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群を取り上げた。これら稀な疾患について、症例を集積し、各々の臨床像、治療方法、その転帰を調べる。これらにより、自己免疫疾患に合併する血液病変の診療ガイドラインを作成する予定である。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)をはじめとする自己免疫疾患の合併症として、血液病変の中で、生活の質、予後を規定する因子として重要である。かかる血栓症をきたす病態として、抗リン脂質抗体症候群の疾患概念が確立されてきたが、自己免疫疾患に合併した血栓症の症例すべては、抗リン脂質抗体症候群として把握されない。このため、本研究では、自己免疫疾患に合併した血栓症について、抗リン脂質抗体以外ほかの予測因子、さらに治療方法、その転帰について明らかにすることを目的とした。

また、自己免疫疾患における血液病変の特殊な病態として、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群について、症例を集積し、各々の臨床像、治療方法、予後について明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

血栓症を合併した自己免疫疾患症例について履歴調査を行った。すなわち、各症例

の発症前、発症時、発症後についての臨床所見、検査所見に関する調査用紙を作成し、各分担研究者に配布した。

各分担研究者において、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群について、各々の症例数を調査した。

なお、各調査用紙では、症例の名前について、イニシャルあるいは番号で記載することとした。

C. 研究結果

血栓症を合併した自己免疫疾患症例に関する調査用紙を配布した。平成15年度に調査用紙を回収し、分析する予定である。

自己免疫疾患における血液病変の特殊な病態として、各分担研究者から、合計で、播種性血管内凝固症候群53例、血栓性血小板減少性紫斑病42例、血球貪食症候群42例が報告された。これら各症例の臨床所見、検査所見に関する二次調査用紙を配布し、平成15年度に調査用紙を回収し、検討する予定である。

D. 考察

自己免疫疾患に合併する血栓症について予測する因子を履歴調査で明らかにし、今後、これらの因子の臨床的有用性を追跡調査で確認する予定である。本研究により、抗リン脂質抗体以外、血清Lp(a)濃度高値などの因子が、血栓症を予測するために有用であることが求められる。また、抗リン脂質抗体の抗原に対する反応性は多様であるため、臨床的に意義が高い特異性を有する抗リン脂質抗体を明らかにすることができる。さらに、自己免疫疾患に合併した血栓症に対する治療方法とその転帰を集積することにより、各所見に応じた抗血小板薬・抗凝固療法の有用性、副腎皮質ステロイド剤・免疫抑制薬投与の可否・有用性について検討し、治療指針を作成することが可能である。

自己免疫疾患における血液病変の病態として、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群は、それらの頻度は少ないが、予後に関連する重篤な疾患である。一施設のみでは、各々の症例数が少ないため、本研究では、各分担研究者から症例を集積した。今後、これら症例の臨床像を分析することにより、病態、誘因、治療方法、その転帰を明らかにし、診療のガイドラインを作成する予定である。

E. 結論

自己免疫疾患に合併する血栓症について、の予測因子、治療方法、その転帰を明らかにする予定である。さらに、特殊な病態として、播種性血管内凝固症候群、血栓性血小板減少性紫斑病、血球貪食症候群の症例を集積し、それらの臨床像、治療方法、その転帰を明らかにする予定である。

4. 精神神経病変に関する小委員会報告

分担研究者 広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)
戸叶 嘉明 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)
針谷 正祥 (東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師)

研究要旨

本研究においては、新たにCNSループスの分類予備基準を作成し、retrospectiveにCNSループスであったと判定される症例、SLEでありながらCNSループス以外の精神神経症状を呈したと判定される症例について解析し、その感度・特異度の検討を行なうことを目的とする。CNSループスの分類予備基準及び症例調査表の原案を作成し、委員会にて検討を行なった後に、各施設に配布した。過去10年間の症例(CNSループスと診断された症例、CNSループスでない中枢神経症状を有するとされたSLE症例)についての締切を平成15年1月末日とし、集まったものについて委員会によりレビューを行い、最終診断を決定する。こうして固定化した症例を用いて分類予備基準案を最終的に決定する予定である。平成15年2月20日現在177症例が集積されている。

A. 研究目的

CNSループスはSLEの難治性病態の1つで、今なおその診断には苦慮することが少なくない。これはひいては治療方針の決定にあたって影響を及ぼしている。アメリカリウマチ学会(ACR)は1997年にSLEの精神神経症状のnomenclatureとdefinitionを公表した。しかし、この基準は各々の症候の定義・判定基準に終始しており、やや複雑で、また治療方針の決定にはあまり役に立たない。そこで、活動性の判定・重症度の判定・治療方針の策定に役立つ診断基準の作成が望まれるわけである。本研究においては、新たにCNSループスの分類予備基準を作成し、retrospectiveにCNSループスであったと判定される症例、SLEでありながらCNSループス以外の精神神経症状を呈したと判定される症例について解析し、そ

の感度・特異度の検討を行なうことを目的とする。

B. 研究方法

- ①調査票の配布(平成14年11月中)
各施設に配布した上で、過去10年間の間に転帰確認の上で、A. CNSループスと診断された症例、B. CNSループスではないと診断されたSLE症例(中枢神経症状を有する症例)について調査票を記載していただく。
目標症例数：A. 50例以上 B. 20例以上
- ②調査票の回収期限
過去10年間の症例 → 平成15年1月末日
現在治療中の症例 → 平成15年12月末日
- ③委員会による調査票の評価
調査票のレビューを行い、各々の調査票症例の最終診断(CNSループスか否か)、CNSループスならば1997年ACRのnomenclature

のいずれに該当するかについて決定する。

④CNSループス分類予備基準試案を用いて、感度と特異度の検討を行なう。

(倫理面への配慮)

患者の氏名、年齢等のプライバシーに関することは公表しない。

C. 研究結果及び考察

平成15年2月20日現在AB合わせて177症例が集まった。未返答の残り3施設からのアンケートの到着を待って、全症例について記載をチェックし、IgG indexと髄液IL-6の記入のないものは除外する。その後、各症例のレビューを施行する予定である。

D. 結論

本研究により、新たなCNSループスの分類基準が確立し、診断と治療のガイドラインの作成の基盤が確立すると考えられる。

E. 健康危険情報

特になし

F. 研究発表

1. 論文発表

・ Hirohata S, Ohshima N, Yanagida T, Aramaki K. Regulation of human B cell function by sulfasalazine and its metabolites. *Int Immunopharm* 2 : 631-640, 2002.

・ Hirohata S, Yanagida T, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T. Bone marrow CD34+ progenitor cells stimulated with stem cell factor and GM-CSF have the capacity to activate IgD- B cells through direct cellular interaction. *J Leukoc Biol* 71 : 987-995, 2002.

・ Matsuda T, Ohno S, Hirohata S, Miyanaga Y, Ujihara H, Inaba G, Nakamura S, Tanaka S, Kogure M,

Mizushima Y. Efficacy of Rebamipide as Adjunctive Therapy in the Treatment of Recurrent Oral Aphthous Ulcers in Patients with Behcet's Disease : A Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Study. *Drugs R D* 4 : 19-28, 2003.

2. 学会発表

・ Shibuya H, Nagai T, Yamamoto K, Ishii A, Hirohata S. Differential regulation of Th1 responses and CD154 expression in human CD4+ T cells by IFN- α . 66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, New Orleans, *Arthritis Rheum(Suppl.)* : S248, 2002.

・ Nagai T, Shibuya H, Yamamoto K, Hirohata S. Antiribosomal P protein antibody reacts with activated human monocyte-lineage cells and enhances their expression of vascular endothelial growth factor. 66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, New Orleans, *Arthritis Rheum(Suppl.)* : S280, 2002.

・ Kikuchi H, Aramaki K, Isshi K, Hirohata S. Low dose weekly methotrexate therapy for progressive neuro-Behcet's syndrome : a follow up study for 4 years. 66th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, New Orleans, *Arthritis Rheum(Suppl.)* : S325, 2002.

G. 知的財産権の出願・登録状況

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

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)

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)

研究要旨

現代では、膠原病の合併感染症としてどのようなものが多いか、実態を調べた。過去10年間の都立駒込病院アレルギー膠原病科入院1706回につき、感染症は268回(15.6%)見られた。臓器別では、皮膚と呼吸器が各々97、94回と多かった。診断病名では帯状疱疹と肺炎が多く、感染性腸炎、蜂窩織炎、皮膚膿瘍、菌血症が続いた。これらの中で最も重症であるのは、カリニ肺炎、CMV肺炎・腸炎、劇症型溶連菌感染症であった。皮膚感染症は臀部から下腿にかけて多く、原因菌はぶどう球菌が多い。

A. 研究目的

感染症は、膠原病の経過のなかで予期し易いとは言い難い予後不良因子である。しかし、感染症は時代とともに変遷する。現代では、膠原病の合併感染症としてどのようなものが多いか、実態を調べる必要がある。その上で、感染症例の背景を探る。通常呼吸器感染症などが多いと想定され易いが、皮膚感染症が目立つ結果であったため、これについては更に詳細に検索した。

B. 研究方法

1992年から2001年までの10年間に都立駒込病院アレルギー膠原病科に入院した症例の内、感染症を合併した例を検索した。感染症診断名、感染部位、予後を病歴から後向き検索で調べた。皮膚感染症のうち皮下膿瘍・蜂窩織炎・劇症型溶連菌感染症については、原因菌も調べた。

(倫理面への配慮)

後向き検索であり、個人を特定しない。

C. 研究結果

10年間の全入院数は、延べ1706回。入院中に感染症合併を診断された例は延べ268回(15.6%)。

診断名は表1に示したが、帯状疱疹が最も多く、68回。肺炎がほぼ同数で67回。感染性腸炎29回、皮膚膿瘍・蜂窩織炎27回、一般菌血症24回がこれに続いた。

重症のものは、カリニ肺炎8回、サイトメガロ(CMV)肺炎2例、CMV腸炎7例、劇症型溶連菌感染症2例などであった。

臓器別にみた感染症を表2に纏めたが、皮膚感染症97回、肺感染症94回、消化器感染症32回などであった。

皮膚感染症のうち、帯状疱疹と口唇ヘルペスを除く27例について、感染部位を表3に記したが、臀部から下肢に多かった。原因菌はメチシリン感受性黄色ブドウ球菌5

例、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌3例、コアグラゼ陰性ブドウ球菌4例、化膿レンサ球菌2例(いずれも死亡)、その他5例、不明8例であった。

D. 考察

膠原病における合併症は、原病による臓器障害の帰結をいうこともあるが、アミロイドーシスのような二次的に発症するもの、薬剤性障害、感染症などが含まれる。いずれも予後を左右するが、感染症は他の合併症に比べ、より予期し難い予後不良因子と言える。

感染症は、原病による免疫異常、治療に用いた薬剤によって齎された免疫異常、原病による臓器障害に関連した易感染性を背景として生じる場合が多い。

しかし、感染症は時代とともに変遷するものであって、現代あるいは近年の状況を把握することが対策の第一歩となる。10年間の単一科の状況を見てみた。入院例の15.6%に感染症の診断が記されていたが、原病による入院と感染症による入院の両者があり、当科に受診中の例のうち入院を要した例の十数パーセントに感染症がみられたと言える。

臓器別では肺と皮膚に多く、帯状疱疹と肺炎が主であるのは、従来のコンセンサスと合致するが、皮膚膿瘍・蜂窩織炎が多いことは、注目すべきと思われる。原病による皮膚潰瘍、ADL障害による擦過刺激などのある例が目立つように見受けられたが、今後対策、予防などが課題になるとと思われる。

予後を左右し得る感染症としては、カリニ肺炎、CMV感染症、劇症型溶連菌感染症である。現在前二者については、その実態を班員所属する施設でアンケート調査をして、解析することとしている。

E. 結論

都立駒込病院アレルギー膠原病科に1992年から2001年までの10年間に入院した延べ1706例につき、病歴から合併感染症を調査した。268例(15.6%)に感染症の合併があり、臓器別では、皮膚と呼吸器が各々97、94回と多かった。診断病名では帯状疱疹と肺炎が多く、感染性腸炎、蜂窩織炎、皮膚膿瘍、菌血症が続いた。

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

佐藤健夫 猪熊茂子他：膠原病に合併したカリニ肺炎。臨床リウマチ学会。2001。

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

特記なし。

6. ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会報告

分担研究者 熊谷 俊一（神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態・免疫学 教授）

研究要旨

膠原病をはじめ免疫疾患ではしばしば大量のステロイドを長期間にわたり使用するので、骨粗鬆症を早期発見し早期治療し、骨折などの予防を行うことが重要である。アンケートによる現状調査とビスホスホネートの予防効果確認のための前向き比較試験を実施する。日本人患者のためのステロイド性骨粗鬆症の治療と予防のガイドラインの作成を目指す。

A. 研究目的

ステロイドの長期使用は骨粗鬆症をもたらし、骨折の誘発など患者さんのQOLを著しく阻害している。膠原病をはじめ多くの免疫疾患ではしばしば大量のステロイドを長期間にわたり使用するので、骨粗鬆症を早期発見し早期治療し、骨折などの予防を行うことが重要である。

米国リウマチ学会は2001年「ステロイド誘発性骨粗鬆症の予防と治療のための指針(ACR2001GL)」改訂し、プレドニソロン5mg/日を3ヵ月以上使用する治療計画を開始するときには、CaやVit.Dとともにビスホスホネートを使用することを推奨している。また長期投与中の患者については定期的に骨密度を測定し、Tスコア<-1の場合は可能ならビスホスホネート薬による治療を行うべきとしている。

このような現状から、我が国においても、このACR2001GLの指針に沿った治療法や予防法を確立することが必要と考えられる。本研究は、日本人患者を対象にステロイド骨粗鬆症や骨折の予防や治療のガイドラインを作成することを目的として、以下の研究を開始した。

B. 研究方法

1. ステロイド性骨粗鬆症の現状調査

ステロイド長期服用者(RAを除く膠原病)について、アンケート(資料1)による現況調査を行い、それに基づき骨折予防や治療のガイドラインを作成する。

2. ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネートによる予防効果の比較試験(RCT)

ステロイド長期大量投与予定者について、VitD3単独とVitD3+ビスホスホネートのステロイド性骨粗鬆症予防の比較試験(RCT)を行う(資料2)。この結果に基づき、ステロイド性骨粗鬆症あるいは骨折予防のガイドラインを作成する。

3. ステロイド骨粗鬆症に関与する遺伝的因子の解明

ステロイド骨粗鬆症に関与する遺伝的因子を明らかにすることを目的として、骨代謝やステロイド代謝あるいはサイトカインなどに関係する遺伝子について多型性の検討を行っている(現時点では小委員会委員の個別研究)。

(倫理面への配慮)

アンケート調査においては、匿名化やコード化することにより個人が特定できなくする4など、プライバシーに配慮して行う。比較試験(RCT)については、各大学や施設の倫理委員会あるいは臨床研究審査委員会などの審査を受け承認を得た上で行う。遺伝子研究についても倫理委員会の承認を受けている。研究の内容を充分患者さんに説明し、informed consentを文書で得た上で、行う。

C. 研究結果

1. ステロイド性骨粗鬆症の現状調査

ステロイド長期服用者(RAを除く膠原病患者)の骨粗鬆症について、アンケート(資料1)を作成し、平成14年11月に各分担研究者に配布した。平成15年4月30日を締切として、このアンケートによる現況調査を行い、それに基づき骨折予防や治療のガイドラインを作成する。

2. ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネートによる予防効果の比較試験(RCT)

資料2のようにステロイド長期大量投与予定の膠原病患者について、VitD3単独とVitD3+ビスホスホネートのステロイド性骨粗鬆症予防の比較試験(RCT)を計画し、分担研究者に協力を依頼した。この計画に基づき各大学や施設において、倫理委員会や臨床研究審査委員会などの審査を受けている。いくつかの施設で承認され、研究がスタートしている。

最終エントリーの期日を平成15年10月末としており、それから適宜解析に入る予定である。

3. ステロイド骨粗鬆症に関与する遺伝的因子の解明

ステロイド骨粗鬆症に関与する遺伝的因子の解明を目的として、骨代謝やステロイド代謝などに関係する遺伝子の多型性の検討を行っている。ステロイド長期投与患者

について、骨塩量の低下した骨粗鬆症群と正常群にわけて、サイトカインや増殖因子、骨代謝関連遺伝子、骨マトリックス、ステロイド代謝関連遺伝子について、遺伝子多型性を比較検討する。現在までに、IL-6, TGF β , COL1A1遺伝子についての解析を行っている。

D. 考察

骨粗鬆症の原因についてはCa摂取や運動負荷あるいは女性ホルモンなどの環境因子とともに、遺伝的因子との関わりでおこる多因子疾患である。ステロイドは環境要因の中でも骨粗鬆症との関連が明確なものであり、治療のみならず予防法の確立が急がれる。欧米では多くのガイドラインが作成されているが、骨粗鬆症発症には人種差も想定され、日本人のデータに基づくガイドラインを作成する必要がある。

E. 結論

現状調査と前向き比較試験を実施することにより、日本人患者のためのステロイド性骨粗鬆症の治療と予防のガイドラインの作成を目指す。

F. 研究方法

(第2回班会議(H15.1.30)での発表)

- ・岡田洋右、中山田真吾、齋藤和義、田中良哉：グルココルチコイド大量療法開始時からのエチドロネート投与はステロイド誘発性骨粗鬆症に対して一次予防効果を有する
- ・佐藤慎二、諏訪 昭、平形道人：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。
- ・熊谷俊一、中村知子、金川寿賀代、河野誠司、小柴賢洋：ステロイド誘発性骨粗-5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

ステロイド性骨粗鬆症調査用紙 (資料1)

(下線部はご記入をその他は○をお願いします。)

施設コード (委員会記入)

施設: _____ 病院 _____ 科: _____ 記入医師名: _____ (委員名)

患者イニシャル: (男性 女性) 年齢(生年月日) _____ 歳(西暦 _____ 年 __ 月 __ 日)

ID番号 _____ 身長、体重 _____ cm _____ Kg

女性のみ記入 閉経前 閉経後(閉経 _____ 歳) 不明

・子宮摘出術 あり(_____ 歳) なし ・卵巣摘出術 あり(_____ 歳) なし

原疾患 1 _____ 2 _____ 3 _____

合併症 糖尿病(有 ス 無) 高脂血症(有 ス 無) 高血圧症(有 ス 無) その他 _____

(ス:ステロイド性と思われるもの)

骨密度(DXA法) — 多数回測定されている場合は、各回測定時ごとに別の用紙にご記入下さい。

測定年月日 西暦 _____ 年 __ 月 __ 日 使用機種 _____

骨密度測定部位	腰椎(L2-4)	大腿骨頸部	橈骨(遠位1/3)
測定値	_____ mg/cm ²	_____ mg/cm ²	_____ mg/cm ²
T score	_____ (_____ %)	_____ (_____ %)	_____ (_____ %)

(腰椎は必ず測定記入。腰椎圧迫骨折などで腰椎での測定が困難な例では、大腿骨頸部を記入)

ステロイド治療歴(使用量はPSL換算) 投与開始日 西暦 _____ 年 __ 月 __ 日(才時)

骨密度測定時の使用量 _____ mg/日

骨密度測定時までの半年間の平均使用量(概算で可) _____ mg/日

骨密度測定時までの全使用期間 _____ 年 _____ ヶ月

全使用期間のうちの最大投与量(パルス療法含む) _____ mg/日

骨密度測定時までの総使用量(可能であれば書いてください) _____ g

総使用量が不明のケースは概算で下のいずれかに○を入れてください。

30g以上 30g未満~10g以上 10g未満 不明

1年以内のパルス療法 あり(_____ 回) なし

骨粗鬆症治療歴(内服、注射含む) なし あり

カルシウム _____ 使用量 _____ 期間 _____ 年 __ 月 __ 日 ~ _____ 年 __ 月 __ 日

Vit D製剤 _____ 使用量 _____ 期間 _____ 年 __ 月 __ 日 ~ _____ 年 __ 月 __ 日

ビスホスホネート _____ 使用量 _____ 期間 _____ 年 __ 月 __ 日 ~ _____ 年 __ 月 __ 日

その他 _____ 使用量 _____ 期間 _____ 年 __ 月 __ 日 ~ _____ 年 __ 月 __ 日

骨折歴:(なし あり 不明) 部位: 胸椎 腰椎 大腿骨頸部 その他 (_____)

大腿骨頭壊死:(なし あり 不明)(左、右、両側) 発症(ステロイド 使用前、使用后 _____ 年)

胸腰椎x-p上の圧迫骨折の所見(撮影 _____ 年 __ 月 __ 日):

なし あり 部位: 胸椎(_____) 腰椎(_____)

ステロイド性骨粗鬆症（予防）に対するビスホスホネート薬の有用性の検討 （厚生労働科学省 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究）（資料2）

1. 目的：ステロイドの長期使用は骨粗鬆症をもたらし、骨折の誘発など患者さんのQOLを著しく阻害している。米国リウマチ学会は2001年「ステロイド誘発性骨粗鬆症の予防と治療のための指針(ACR2001GL)」改訂し、プレドニソロン5mg/日を3ヵ月以上使用する治療計画を開始するときには、CaやVit.Dとともにビスホスホネートを使用することを推奨している。膠原病をはじめ多くの免疫疾患ではしばしば大量のステロイドを長期間にわたり使用するので、このACR2001GLの指針に沿った予防法が必要と考えられる。本研究は、ステロイドの長期にわたる服用が予想される日本人免疫疾患患者について、ビスホスホネートの併用がステロイド性骨粗鬆症を予防しうるかどうかを明らかにすることを目的とする。
2. 対象：20歳以上の女性および男性で、プレドニソロン換算で0.5mg/kg/日以上を1ヵ月以上使用し、その後も5mg/日以上を6ヵ月以上使用する治療法が計画される患者。ステロイドの初回使用例で、ステロイド開始後1ヵ月以内に試験を開始する。
3. 除外基準：
 - (ア) 妊娠を希望する女性患者(ACR2001GLに準拠)
 - (イ) 重篤な肝障害、腎機能障害、心疾患を有する患者
 - (ウ) 本試験開始前にビスホスホネート製剤の投与を受けた患者
(6ヵ月以上のwash out期間があればエントリー可)
 - (エ) 担当医師が被検者として不適当と判断した患者
4. 主要評価項目：
 - (ア) 腰椎(L2-4) 骨密度(DXA法による)
可能なら大腿骨と橈骨の骨密度も測定
 - (イ) 骨折の有無（全胸椎Th7, 8中心2方向X線、全腰椎L3中心2方向X線）
 - (ウ) 骨代謝マーカー(副評価項目) ——BAPとNTXは必須、他は可能なら施行
骨形成マーカー 血清BAP、血清BGP(オステオカルシン)
骨吸収マーカー 尿中NTX、尿中Dpd(デオキシピリジノリン)
 - (エ) 大腿骨頭壊死の有無(参考項目)
骨頭壊死が疑われた場合は適宜、無症状の症例については可能なら1年後にX線とMRI検査を行う
5. 試験デザイン：Randomized Controlled Trial
 - (ア) 生年月日の末尾で割り付ける
 - (イ) 以下の2群比較とする(生年月日が奇数日の症例はI群、偶数日はII群)
 - I群：ビスホスホネート + アルファカルシドール 1 μ g/日
 - II群：アルファカルシドール 1 μ g/日(アルファカルシドール1 μ g/日の代わりにロカルトロール0.5 μ g/日でも可)

- (ウ) ステロイド投与開始1カ月以内に試験を開始する
- (エ) 試験期間は1年とするが、可能な症例はその後も試験を継続する
- (オ) 目標症例数 片群 100例 計200例
- (カ) エントリー期間 2002年11月から2003年10月末の1年間

6. 検査項目と実施スケジュール

	投与前	1カ月	3カ月	6カ月	12カ月	18カ月	24カ月
身長・体重	●	●	●	●	●	●	●
DXA	●		△	●	●	△	●
胸腰椎X線	●		△	●	●	△	●
骨代謝マーカー	●	●	●	●	●	●	●
Ca, P, Cr検査など	●	●	●	●	●	●	●

(●は必須、△はできれば)、
骨頭壊死については症状があれば適宜、無ければ1年後にX線とMRI検査を行う

7. その他

- (ア) 試験の経過中に骨折や明らかな骨粗鬆症が生じた場合は、主治医の判断で試験を中止し治療の変更などを行う
- (イ) ビスホスホネートの種類と投与方法は以下のいずれかとする
 - ① アレンドロネート 5mg/day 連日
 - ② リセドロネート 2.5mg/day 連日
- (ウ) アルファカルシドールやロカルトロールについては、尿中 Ca/Cr比が0.3を越える症例などでは、主治医の判断で減量可とする。
- (エ) 薬剤の投与方法はそれぞれの用法に順ずる。

〔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

分担研究者 近藤 啓文 (北里大学医学部 内科診療 教授)
研究協力者 田中 住明 (北里大学医学部 内科診療 講師)
岡田 純 (北里大学医学部 内科 助教授)

研究要旨

膠原病合併肺高血圧症(PH：Pulmonary Hypertension)におけるプロスタサイクリン製剤による治療効果を検討した。ベラプロストナトリウム(BPS：Beraprost Sodium)は、急性肺血管拡張試験において有意に肺血管抵抗および肺動脈圧を改善し、機能的重症度および予後を改善した。しかし、予後の改善は必ずしも急性肺血管拡張試験の結果に依存しないことが推測され、BPS療法は膠原病合併PHにおいて最初に試すことができる治療方法であると考えられた。その反面、治療後6ヶ月においても治療効果のみられない症例は予後不良であったので、経口BPS療法にも限界が存在すると推測された。斯かる症例にはエポプロステロール持続静注などの治療が選択され有効であった。

A. 研究目的

膠原病合併肺高血圧症(PH：Pulmonary Hypertension)は生命予後を左右する重篤な臓器病変である。その治療にはProstacyclin(PGI₂)製剤の一つである経口ベラプロストナトリウム(BPS：Beraprost Sodium)が用いられることが多い。本研究では、当院におけるPGI₂製剤を用いて治療した膠原病合併PH症例を解析し、その有用性と限界を明らかにすることを試みた。

B. 研究方法

当院における膠原病合併PH患者のうち右心カテーテルを施行された16例を対象とし、以下について検討をした。

1. 臨床像(カテーテル後、最長7.6年)
2. 急性肺血管拡張反応試験
 - 1) 経口BPS(40g)単回投与、酸素負荷、

経口ニフェジピン(10mg)単回投与を用いて肺血圧と肺血管抵抗(PVR：Pulmonary Vascular Resistance)などの変化を判定した。2) その結果と経口BPS治療効果との関連。

3. PGI₂持続静注により治療した症例(治験にて実施、下記Fを参照)。

C. 研究結果

1. 臨床像

対象とした膠原病合併PH患者16例(女性14名、男性2名)は、強皮症6名、全身性エリテマトーデス7名(うち2名は抗リン脂質抗体症候群合併)、混合性結合組織病3名であり、8名は抗U1-RNP抗体が陽性であった。

右心カテーテル検査は、PH診断時(11例)および診断後5年未満(4例)に行われ、PVRは $8.46 \pm 4.85 \text{ mmHg} \cdot \text{L}^{-1} \cdot \text{min}$ (平均±標準

偏差)、肺動脈圧は 44.20 ± 12.87 mmHgであった。WHO報告による機能評価はclass II(3例)、class III(8例)、class IV(4例)であり、これらはPVR($r_s=0.463$)または平均肺動脈圧($r_s=0.489$)の値と有意に相関した($p < 0.05$)。

2. 急性肺血管拡張反応試験

1) 経口BPSなどの負荷に対する反応結果

PVRの改善度を $PVR_{\text{after}}/PVR_{\text{before-treatment}}$ で示すと、経口BPSでは0.806(95%信頼区間: 0.682~0.937, 12例)、Ca拮抗剤では1.063(0.868~1.259, 12例)、酸素吸入では0.875(0.798~0.953, 12例)であり、経口BPSによるPVRの改善度はCa拮抗剤の場合に比べ有意に高かった($p < 0.05$) (図1)。

2) 急性肺血管拡張試験の結果と経口BPS治療効果との関連性について

右心カテーテルの後に経口BPS内服治療を受けた12例では、最長7.6年目の観察において7例が生存しており、生存中央値は5.23年(Kaplan-Meier法)であった。また、治療後6~7ヶ月後のWHO報告による機能評価において1ランクの改善を6例、不変を5例に認め、死亡例が1例(右心カテーテル時にWHO class IV)であった(図2)。しかし、機能評価の改善および生存率は、経口BPSに対する急性肺血管拡張反応試験の結果と有意な相関は認められず、経口BPSに対する急性肺血管拡張反応試験の結果の思わしくない症例でも治療開始後6~12ヶ月後に機能評価の改善がみられた症例も存在した。

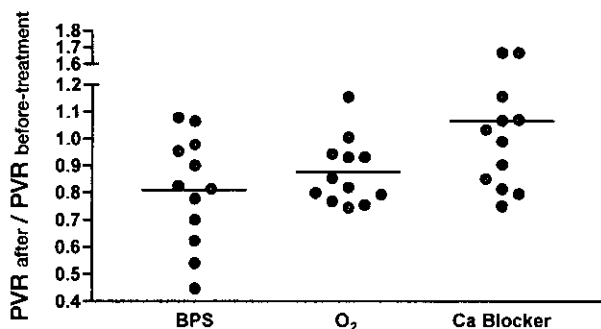


図1 肺血管抵抗の改善度

改善がみられた6例は、その後の死亡症例は1例(16.7%)であり、改善がみられなかった5例では死亡症例3例(60%)であった。経口BPS投与6から7ヶ月の気の機能評価が生命予後を推定する可能性が認められた(図3)。

3. PGI₂持続静注にて治療した症例の検討

急性肺血管拡張試験において、経口BPSによるPVRの改善度が0.801と比較的良好であったにもかかわらず、経口BPS治療開始後6ヶ月後にWHOによる機能評価の改善が得られなかった1例には、エポプロステノールナトリウム持続静注療法(治験にて実施、下記Fを参照)を行った。この結果、血行動態と運動容認能の改善を認めた。

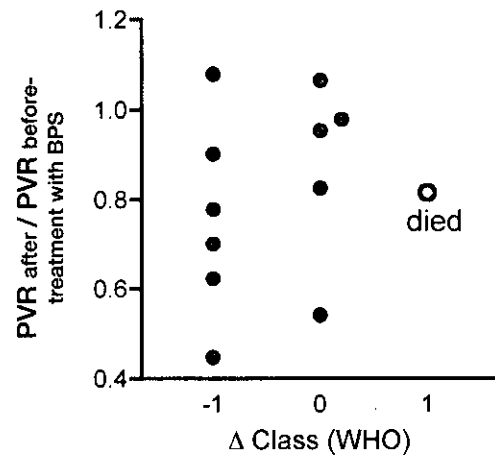


図2 肺血管抵抗の改善度

経口BPS治療6~7ヶ月後におけるWHOによる機能評価の変化を Δ Classにより示す。 Δ -1:1クラスの改善、 Δ 0:不変、 Δ 1:1クラスの増悪

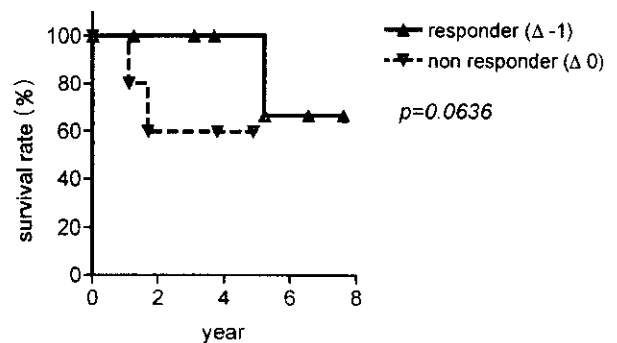


図3 経口BPS治療による生命曲線

D. 考察

我々の右心カテーテル検査の検討より、まずPVRは膠原病合併PHにおいても機能的重症度と相関することがわかった。このため、PVRを改善し得る治療が膠原病合併PHの機能的重症度を改善すると推測し、BPSおよびCa拮抗剤の経口投与、酸素吸入負荷による急性肺血管拡張効果を検討した。その結果、経口BPSは最もPVRを改善した。原発性PHに対しては有効であると報告されたCa拮抗剤ではPVRの改善がみられなかった要因には、我々の用いた急性肺血管拡張試験の方法(ニフェジピン10mgを経口単回投与)では投与量および投与方法が負荷として過少であった可能性が考えられた。いずれにせよ、経口BPSにおいては日常の処方量を用いた負荷でPVRを改善し得た事は意味深い。

以上の結果より、経口BPSによる急性肺血管拡張試験の結果(PVRの改善度)の良好な症例ほどより良い治療効果(WHOによる機能評価の改善度)が得られているのではないかと推測した。しかし、経口BPS治療において急性肺血管拡張試験の結果は、治療開始後6ヶ月目のWHOの機能評価の改善および生命予後に関係しなかった。一方、この治療開始6ヶ月目のWHOの機能評価の改善が、その後の生命予後を推測する因子に成り得ることが推測された。本研究では、治療効果をWHOの機能評価を用いて検討

したが、6分間歩行距離やボルグの呼吸困難指数などのより緻密な評価方法、血清BNPなどを用い、より詳細な治療効果の検討が今後必要である。

E. 結論

膠原病合併PHの治療において、経口BPS療法は機能的重症度を改善する有用な手段である。その効果は急性肺血管拡張試験の結果に依存しないため、最初に試すことができる治療方法であると考えられた。しかし、治療開始後およそ6ヶ月後に治療効果の得られない症例は予後不良であり、経口BPS療法にも限界が存在すると推測された。このような症例にはエポプロステロール持続静注など更なる積極的な治療の選択が必要であると思われた。

膠原病合併PHにおいてPGI₂製剤を用いた治療法は原発性PHと同様に有用性の高い治療手段であることは明らかである。膠原病合併PHにおけるPGI₂製剤のより有効な使用法の確立には、症例の蓄積と解析が必要である。

F. その他

膠原病に伴う肺高血圧症に対するエポプロステノールの症例は第II相臨床試験(治療実施計画書番号：476CP-01、グラクソ・スミスクライン株式会社)による

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

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)
研究協力者 山崎 康司、佐田 憲映、氏家 一尋、前島 洋平、杉山 斉、
守田 吉孝、山村 昌弘

研究要旨

ループス腎炎における血管病変の関与を明らかにするために、ループス腎炎発症時の高血圧と腎障害との関係を臨床病理学的に検討した。高血圧群では非高血圧群に比較して年齢や男性の比率が高く、尿蛋白が高度で腎機能障害が高度であった。腎組織では糸球体での免疫複合体沈着、細胞増殖や炎症細胞浸潤と強く相関し、硬化病変との相関は認めなかった。血管病変では、小動脈の線維性内膜肥厚、血栓性細動脈血管症、糸球体内血栓症を8～24%に認めたが、高血圧の有無や抗リン脂質抗体の有無とは関連が認められなかった。発症時の高血圧は糸球体での炎症性活動性病変を反映していると考えられた。

A. 研究目的

ループス腎炎に対する治療法の進歩により腎生存率ならびに全身性エリテマトーデス(SLE)の生命予後は著明に改善している。しかし一部のループス腎炎の患者では種々の治療に抵抗性を示し毎年約300人の患者が末期腎不全に至っている。ループス腎炎の主体は糸球体への免疫複合体沈着による糸球体腎炎であるが、それに加えて種々の腎血管病変をとともなうことが知られており、ループス腎炎の治療抵抗性の原因として腎血管病変の関与が指摘されている。本研究では腎血管病変にとともなうと考えられている高血圧の有無と臨床症状や腎血管病変との関連、血管病変の原因の一つと考えられる抗リン脂質抗体との関連を明らかにすることである。

B. 研究方法

対象は1992年から2001年まで岡山大学附属病院第三内科にてアメリカリウマチ協会SLE分類基準4項目以上を満たしSLEと診断され、腎生検を施行した患者50名を対象とし、初回入院時の血圧、血液検査、生化学検査、血清学的検査(C3, C4, CH50, 抗dsDNA抗体価、抗リン脂質抗体)成績、尿蛋白定量、24時間クレアチニンクリアランス(24hCCr)および腎生検組織所見を検討に供した。高血圧の基準は収縮期140mmHg以上もしくは拡張期90mmHg以上のいずれかを満たすもの、またはすでに高血圧の診断にて降圧剤を投与されているものとした。腎生検組織はいずれも初回生検時のものを採用し、治療前もしくは治療開始早期に置けられたものを用いた。組織学的検討項目として1995年改定WHO分類による糸球体組織分類、活動性および慢性化

指数としてAustinらの方法に従いActivity Index(AI)およびChronicity Index(CI)を算定した。また血管病変病変としては小動脈の線維性内膜肥厚(FIH)、血栓性細動脈血管症(TMA)および糸球体内血栓症(GT)の有無を検討した。

(倫理面への配慮)

1施設のみでの検討であり患者の個人的情報が漏洩する機会はなかったが、発表に際しては患者名が特定できることのないように配慮した。

C. 研究結果

50名の患者背景は平均年齢 37 ± 13.7 歳、男性6例、女性44例であった。SLE診断から腎症出現までの平均期間は 13 ± 27 ヶ月、腎症発症から腎生検までの期間は 10.3 ± 26.7 ヶ月であった。そのうち高血圧群19例、非高血圧群31例であった。高血圧群の平均血圧 $148 \pm 16.2/87.5 \pm 9.6$ mmHg、非高血圧群 $113.9 \pm 12.2/67.8 \pm 9.7$ mmHgであった。両群の比較では年齢が高血圧群で有意に高く(43.3 ± 14.4 vs 33.3 ± 11.7 mmHg、 $p < 0.01$)男性が多い傾向にあった($p < 0.05$)。血液検査成績では白血球数、貧血には有意差がなかったが、高血圧群で有意に血小板数が低値(15.7 ± 7.4 vs $22.0 \pm 9.3 \times 10^4/\text{mm}^3$ 、 $P < 0.05$)であった。血清学的検査では、抗DNA抗体価が高血圧群で高い傾向があったが、低補体価の程度では有意な差がなかった。腎症では高血圧群で有意に1日尿蛋白量が多く(3.8 ± 2.4 vs 1.6 ± 2.0 g/day、 $p < 0.01$)、血清クレアチン値が高値(1.04 ± 0.45 vs 0.69 ± 0.30 mg/dl、 $p < 0.01$)、及び24hCCrが低下(49.0 ± 19.5 vs 71.4 ± 23.6 ml/min、 $p < 0.01$)しており腎機能障害が高度であった。腎生検組織像では、高血圧群でⅡ型2例、Ⅳ型16例(84%)、Ⅴ型1例、非高血圧群でⅠ型4例、Ⅱ型8例、Ⅲ型5例、Ⅳ型7例(Ⅲ+Ⅳ：49%)、Ⅴ型7例と高血圧群で有意に増殖性ループス腎炎の率が高かった。AIでは高血圧群で

有意に高く(11.9 ± 6.2 vs 6.8 ± 5.6 、 $p < 0.01$)、とくに糸球体でのヒアリン沈着、細胞増殖、白血球浸潤などの病変が有意に高度であった。CIでは両群間で有意な差は認められなかった。

血管病変ではFIHを12例(24%)、TMAを10例(20%)、GTを4例(8%)に認めたが、発生頻度に両群間では差は認めなかった。血管病変との相関が疑われる抗リン脂質抗体の有無との検討では有意な相関は認められなかった。

予後の検討では、血清クレアチニン倍増した患者数は高血圧群で2例(11%) (平均観察期間 52.4 ± 30.1 月)、非高血圧群1例(3%) (平均観察期間 42.3 ± 36.2 月)、末期腎不全に至った患者は高血圧群の1例のみであった

D. 考察

ループス腎炎患者の約4割に軽症から中等症の高血圧が観察された。高血圧の有無は、高年齢、男性という背景に多く、血液検査では血小板減少と相関があった。腎症では蛋白尿の程度と腎機能障害が高度で、組織学的にも糸球体での免疫複合体の沈着症や増殖の程度と強い相関が認められた。一般的腎症では血管や尿細管間質の慢性化指数との関連が強いが、ループス腎炎では急激に発症する糸球体病変から急性腎炎様の病態を呈していると考えられた。これは高血圧の有無がループス腎炎活動性や重症度の指標の一つとなる可能性が考えられた。

今回検討項目である血管病変との関連については有意な相関が認められなかったことは、今回対象となった患者には治療抵抗性の重度の高血圧患者がいなかったこと、腎生検組織での血管病変の有無に関する判定の限界があることが考えられた。今後は重度の高血圧や治療抵抗性的高血圧患者での検討が必要と考えられた。

E. 結論

ループス腎炎とくに発症早期に認められる高血圧は腎障害の重症度や糸球体での活動性炎症性病変に強く相関しており、ループス腎炎活動性の指標の一つと考えられる。

軽症もしくは中等症の高血圧と腎血管病変の関連は明らかではない。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中である。

2. 学会発表

第46回日本腎臓学会総会発表予定である。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

予定なし

2. 実用新案登録

予定なし

3. その他

特になし

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

分担研究者 亀田 秀人 (埼玉医科大学総合医療センター 第2内科 助手)

研究要旨

ループス腎炎患者の中にはステロイドや従来の免疫抑制薬に抵抗性で再燃を繰り返す難治例が存在する。本研究ではネフローゼ症候群を呈しても腎機能が低下しない症例にはシクロスポリンAの投与が高い有効性と安全性を示し、腎機能がある程度保持されたループス腎炎に対しては免疫抑制療法の第一選択薬として早期から積極的に投与すべきと考えられた。

A. 研究目的

当科における1985年から15年間のループス腎炎63例の治療成績ではステロイド単独での改善(治療効果判定基準は表1に示す)は4割にとどまり、残り6割のうちアザチオプリン(AZ)、シクロホスファミド経口(POCY)あるいはパルス静注(IVCY)、ミゾリビン(MZB)などの従来の免疫抑制薬で改善したのは半数以下であった。個々の免疫抑制薬の治療成績を見ても、改善、無効中止、副作用中止が概して3分の1ずつであった。かかるステロイド療法や従来の免疫抑制薬の限界、すなわち難治性症例の少な

からぬ存在ゆえ、1998年から3年間で14例のループス腎炎症例にシクロスポリンA(CsA)療法を行い32週以上経過観察しえたので、本療法の有用性を検討することを目的とした。

B. 研究方法

2001年5月までに当科を受診した1997年改訂アメリカリウマチ学会基準を満足する全身性エリテマトーデス(SLE)患者で臨床的にループス腎炎と診断された症例を対象とした。

CsAは2~3mg/kg/日、分2で投与開始し、

表1 ループス腎炎治療の効果判定基準

寛解：血尿・円柱尿がなく、血清クレアチニン(Cr)値の30%以上の増加がなく、尿蛋白0.5g/日あるいは相当濃度(33mg/dl)以下
改善：血清Cr値の30%以上の増加がなく、次のいずれかを満たす
1) 尿蛋白濃度の50%以上の減少
2) 尿蛋白濃度の50%以上の増加がなく、血尿スコア*の2段階以上の改善
増悪：次のいずれかを満たす
1) 血清Cr値の100%以上の増加
2) 尿蛋白濃度の50%以上の増加
不変：上記のいずれも基準も満たさない
*血尿スコア
HPFあたり赤血球0-4:(-), 5-9:(±), 10-19:(+), 20-49:(++), ≥50:(+++)