

(倫理面への配慮)

血液提供者に対しては、そのプライバシーが保護されるよう配慮する。

C. 研究結果

IFN- α は固相化抗CD3抗体にて活性化されたCD4陽性T細胞の初期活性化段階(培養開始24時間)においてCD154分子タンパク及びmRNAの発現を抑制したが、その後の活性化段階(培養開始72~120時間)において、CD154の発現を増強することが明らかになった。こうした傾向はIL-12や抗CD28抗体の添加では変化が見られなかった。IFN- α は固相化抗CD3抗体にて24時間活性化されたCD4陽性T細胞において、機能的IL-12受容体の発現及び高親和性IL-12結合の誘導にきわめて重要であるIL-12R β 2サブユニットのmRNAの発現をむしろ増強していた。その上、IFN- α は初期活性化段階においてIFN- γ タンパク及びmRNAの発現は抑制してはいなかった。さらには、IFN- α は刺激24時間後のCD4陽性T細胞におけるIL-2の産生にも影響を与えなかった。これらの結果は、初期活性化段階におけるIFN- α によるCD154発現の抑制は、mRNAの転写及び翻訳を非特異的に抑制した結果ではなく、むしろより特異的な現象である可能性があることを示唆している。

D. 考察

本研究において、IL-12、抗CD28抗体とも、抗CD3抗体刺激120時間後に至るまでCD154 mRNAの発現を常時増強していたにもかかわらず、IFN- α のCD154 mRNA発現に対する影響は二相性であった。その上、IFN- α はCD154発現を最大限に増強した濃度のIL-12及び抗CD28抗体の存在下においてすら、活性化CD4陽性T細胞におけるCD154 mRNAの発現をさらに増強していた。これらの結果は、IFN- α がIL-12やCD28副刺激とは異なった機序で、CD4陽

性T細胞におけるCD154の発現を増強していることを示している。

一方、IFN- α は固相化抗CD3抗体にて刺激されたCD4陽性T細胞におけるIL-12R β 2 mRNAの発現を増強していたことから、IFN- α がIL-12に対する反応性を亢進させることでCD154の発現を亢進させている可能性が残された。しかしながら、固相化抗CD3抗体にて刺激されたCD4陽性T細胞の培養上清中にはIL-12の存在は認められなかった。その上、抗IL-12中和抗体はIL-12の効果を完全に抑制したが、IFN- α によるCD154タンパク発現の増強効果は全く抑制しなかった。したがってこれらの結果は、IFN- α がそれ自身、IL-12とは独立して、CD4陽性T細胞におけるCD154の発現を増強するということを裏付けることになった。

これまでの研究により、IFN- α が自己免疫反応を引き起こす可能性があることが示されている。例えば、自己免疫疾患を有していない患者に非経口的にIFN- α を長期投与することにより、抗核抗体、抗DNA抗体の産生やSLEの発症を引き起こし得ることが示されている。逆に、SLEにおける内因性IFN- α の産生が、SLE自体の発症、病態に重要な役割を果たす可能性も示唆されている。こうしたIFN- α の自己免疫における役割は、CD154の発現増強と関与する可能性が示唆される。

E. 結論

IFN- α は活性化T細胞においてCD154の発現を長時間にわたり増強することにより、SLEのような自己免疫疾患の病態に深く関与している可能性が示唆された。すなわち、CD154の発現が異常に増強し、それが長時間にわたり持続することにより、SLEに特徴的な多クローン性のB細胞の活性化、高ガンマグロブリン血症、自己抗体産生が引き起こされる可能性が考えられる。

F. 健康危険情報

特になし

G. 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.

H. 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

9. 膠原病に合併したカリニ肺炎の患者背景と治療・予防

田中 良明、猪熊 茂子、佐藤 健夫、森 美賀子、塩澤 史隆、
瀬戸口京吾、党 康夫（都立駒込病院 アレルギー膠原病科）

研究要旨

膠原病に合併したカリニ肺炎の特徴を明らかにするため、当院における膠原病に合併したカリニ肺炎の症例について検討を行った。

1980年4月から2002年11月の間に当科に入院した膠原病およびその類縁疾患の症例中、カリニ肺炎と診断した全症例につき診療録、画像をretrospectiveに検討した。

カリニ肺炎は、原疾患に対する比較的強力な治療の後に発症することが多く、症状の特徴は、発症がより急速であることを除いて、AIDSに合併するものと大きな違いはなかった。特徴的画像所見、LDHおよび β -D-グルカンの上昇は診断に有用であった。AIDS例と異なり、必ずしも末梢血リンパ球数の低下は見られなかった。治療薬剤の副作用が多く見られるが、治療反応性は良好であった。人工呼吸管理を必要とする呼吸不全例、二次予防を行わなかった例は予後不良であった。

A. 研究目的

膠原病およびその類縁疾患の診療上、疾患自体の病態あるいはステロイド、免疫抑制薬による治療に起因する易感染性は、患者の生命予後を左右し得る重大な問題である。診断・治療の上で、特に問題となる感染症は、進行が急速であるもの、一般抗菌薬にて治療困難なもの、さらには、診断困難なものなどである。これらに該当する感染症としては、CMV感染症、結核、真菌感染症などがある。なかでも、カリニ肺炎は最も重症な感染症に属すものと考えられ、ハイリスクグループに対する発症予防あるいは、発症後は早期診断、早期治療が重要である。

そこで我々は、膠原病に合併したカリニ肺炎の特徴を明らかにするため、当院にお

ける膠原病に合併したカリニ肺炎の症例について検討を行った。

B. 研究方法

1980年4月から2002年11月の間に当科に入院した膠原病およびその類縁疾患の症例中、カリニ肺炎と診断した全症例につき患者背景、臨床症状、検査所見、画像をretrospectiveに検討した。

C. 研究結果

カリニ肺炎と診断された症例は、女性7例、男性4例の全11例であった。年齢は33-72歳、平均58.1歳。原疾患はSLE 4例、血管炎3例、皮膚筋炎2例、関節リウマチおよび再発性多発軟骨炎各1例であった。

原疾患の治療とカリニ肺炎発症との関係

は、原疾患の増悪に対し治療が強化された後に発症したものが7例、疾患の初回治療中に発症したものが2例、ステロイドと免疫抑制薬の併用で、継続的に維持療法が行われていたものが2例であった。原疾患の治療開始あるいは強化後にカリニ肺炎を発症した9例中、治療開始あるいは強化後8週までに発症したものが4例、8週から12週までに発症したものが4例で、16週までに全例が発症した。

発症時の症状、所見では、発熱がみられたもの9例、ラ音を聴取したものの6例、低酸素血症を呈したものが8例、CRPは全例で陽性、末梢血リンパ球数は $39-2231/\mu\text{L}$ (平均 $741/\mu\text{L}$)で、LDHは $215-1538\text{U/L}$ (平均 541.4U/L)、 β -D-グルカンは全例で陽性であった。画像所見では、多くの例でCT上、地図状の病変分布を示した。

治療は全例でST合剤にて開始されたが、8例で副作用が見られ、その全例でペンタミジンへの治療変更が行われた。治療は、11例中10例で奏効したが、最終的な転帰は生存5例、死亡6例であった。人工呼吸管理を行った全例が死亡した。また、カリニ肺炎後の二次予防を行わなかった全例が死亡した。

D. 考察

疾患に関連する易感染性により、感染症は膠原病とその類縁疾患において高頻度に見られる合併症である。

とりわけ、カリニ肺炎は、罹患すれば進行が急速かつ重篤であり、死因となりうる感染症である。このため、まず第一にはカリニ肺炎に罹患しうる患者側の因子を検討し、ハイリスク群に予防投与を行うことが重要である。また、その前提として免疫疾

患に対しカリニ肺炎の予防投与を行う際の有用性がHIV感染者に対するものと同様に有効であるのか、また副作用の頻度や認容性についての検討が必要と考えられる。第二に罹患後の早期診断が肝要であり、診断に有用な所見を蓄積し、診断に結びつけることが必要である。

一点目のカリニ肺炎に罹患しうる患者側の因子としては、原疾患に対する比較的強力な治療後であることがあげられるが、我々の検討ではAIDS例と異なり、必ずしも末梢血リンパ球数の低下は見られなかった。但し、CD4陽性細胞数の検討は今回行わなかったため、CD4陽性細胞数は低下している可能性もあり、さらなる検討が必要である。二点目の診断に有用な所見では、スリガラス影・浸潤影の地図状分布などの特徴的画像所見、LDHおよび β -D-グルカンの上昇は大多数にみられた。

治療量では薬剤による副作用が多く見られ、薬剤の変更が必要となった。予防量での検討が今後の課題である。

E. 結論

カリニ肺炎は、原疾患に対する比較的強力な治療の後12週までに発症することが多く、症状の特徴は、発症がより急速であることを除いて、AIDSに合併するものと大きな違いはなかった。特徴的画像所見、LDHおよび β -D-グルカンの上昇は診断に有用であった。AIDS例と異なり、必ずしも末梢血リンパ球数の低下は見られなかった。治療薬剤の副作用が多く見られるが、治療反応性は良好であった。人工呼吸管理を必要とする呼吸不全例、二次予防を行わなかった例は予後不良であった。

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

分担研究者 長坂 憲治 (東京医科歯科大学医学部 膠原病・リウマチ内科 医員)

研究要旨

免疫抑制療法下の膠原病患者における重篤な合併症であるカリニ肺炎(PCP)の合併状況について、後ろ向きコホート研究を行った。その結果、prednisolone (PSL)初期投与量が多い例、免疫抑制剤併用例、間質性肺炎合併例、治療後の血清IgG低下例は有意にPCPを合併しやすいことが判明した。また、ST合剤少量療法によりPCPの発症を予防できる可能性が高いことが示唆された。これらの結果をもとにPCP予防的治療に関するプロトコルを作成し、前向き試験によりその有効性を確認する必要がある。

A. 研究目的

カリニ肺炎(PCP)は、膠原病患者に対する免疫抑制療法下における重篤な日和見感染症である。PCP合併により、基礎疾患に対する治療法を変更せざるを得ないばかりか、PCPは時として致死的である。PCPが重篤になる理由の一つにはカリニ原虫の培養が不可能であるなど、PCPの早期診断が困難であることがあげられる。さらに、今後免疫抑制療法が強力となるにつれて、PCPの合併頻度が高くなるのが危惧される。一方、AIDS患者ではPCP合併による死亡が大きな問題となっていたが、PCP予防法の進歩によりPCPの死亡率が著明に減少した¹⁾。従って、免疫抑制療法施行下の膠原病患者においてもPCP発症を予防できる可能性が高く、有効な予防法の確立は急務である。そこで、PCPに対する予防的治療のための前向き試験の資料を作成する目的で、本年度は免疫抑制療法下の膠原病患者におけるPCP合併状況を調査した。

B. 研究方法

1997年から2002年における当科入院患者のうち、PSL 30mg/day以上を投与され6ヶ月以上経過観察された膠原病患者を対象に、患者背景、基礎疾患、治療内容、検査所見、PCP合併の有無、予防的治療の有無、予防的治療に関する有害事象について検討した。

PCPの診断は、基礎疾患に伴う間質性肺炎(IP)やPCP以外の感染症をあらかじめ除外した上で、①臨床症状(発熱、乾性咳嗽、呼吸困難)、②低酸素血症($\text{PaO}_2 < 80\text{mmHg}$)もしくはA-aDO₂の開大(A-aDO₂ > 15)、③画像所見(胸部X線上のスリガラス状陰影あるいは胸部CT上のび慢性の淡い濃度上昇)、④血清β-Dグルカン高値を必須条件とし、さらには⑤カリニDNAの検出(気管支肺胞洗浄液あるいは喀痰)、⑥ST合剤またはpentamidine投与に対する治療反応性をもとに、総合的に判断した。なお、⑦虫体の検出をもって確定診断とした¹⁾³⁾。

表 1-1 PCP発症群と非発症群における患者背景

	PCP(+) (n=12)	PCP(-) (n=148)	p
年齢	53.3 ±18.1	43.7 ±16.5	NS
性別 (♂ : ♀)	2:10	37:111	
喫煙	4	52	

NS: not significant

表 1-2 PCP発症群と非発症群における基礎疾患の比較

	PCP(+)(n=12)	PCP(-)(n=148)	p
RA	0	7	NS
MRA	1	3	
SLE	5	60	
SSc	1	4	
PM	0	6	
DM	2	15	
PN	0	1	
MPA	0	4	
Wegener肉芽腫症	0	1	
ルルキ'-性肉芽腫性血管炎	0	6	
大動脈炎症候群	0	4	
過敏性血管炎	0	2	
MCTD	1	9	
Overlap 症候群	1	2	
Sjögren症候群	0	2	
Behçet病	0	9	
成人発症Still病	1	2	
その他	0	11	
間質性肺炎	6	25	0.013

また、1998年7月より末梢血リンパ球数 500/ μ l以下となった患者を対象に予防的治療を開始した。方法は骨髄移植時のプロトコール⁴⁾を参考とし、ST合剤 1.5g(バクタ® 3T)/dayを週3日投与したが、服薬コンプライアンスを考慮し、2000年3月からはST合剤0.5g(バクタ® 1T)/dayの連日投与とした。また、ST合剤を投与できない場合は、pentamidine 300mgの吸入療法を月1回行った。

統計学的解析は、カイ2乗検定、Fisherの直接確率計算法、Mann-WhitneyのU検定を用い、p値0.05未満をもって有意と判定した。

C. 研究結果

1) PCP発症群および非発症群における臨床的検討

研究対象は160例であり、観察期間中に12例(7.5%)にPCP合併を認めた。発症時期は免疫抑制療法開始時より2.07±0.85ヶ月と、多くは3ヶ月以内の発症であった。次に対象160例をPCP発症群(n=12)および非発症群(n=148)に分類し、患者背景、基礎疾患、治療内容、検査所見を比較した(表1-1~1-4)。

まず、患者背景を表1-1に示す。年齢はPCP発症群が平均53.3歳と非発症群の43.7歳に比べ高かったが、有意差は認めなかった。性別、喫煙の有無に関しても両群間に差を認めなかった。

表 1-3 PCP発症群と非発症群における治療内容の比較

	PCP (+) (n=12)	PCP (-) (n=148)	p
PSL初期投与量 (mg/day)	53.3 ± 16.1	41.7 ± 12.7	0.009
mPSL パルス	7	45	NS
免疫抑制剤	8	40	0.007
CPA パルス	5	23	0.038
経口] NS
MTX	1	6	
AZP	1	3	
CsA	3	14	

MTX: methotrexate, AZP: azathioprine, CsA: cyclosporin A

表 1-4 PCP発症群と非発症群の検査所見の比較

	PCP(+) (n=12)	PCP(-) (n=148)	p
治療開始時			
末梢血リンパ球数 (/μl)	653 ± 532	980 ± 802] NS
血清 IgG値 (mg/dl)	1858 ± 906	1641 ± 786	
治療後			
末梢血リンパ球数 (/μl)			
PCP発症時	382 ± 430		
最低値	224 ± 217	312 ± 247	NS
血清IgG値 (mg/dl)			
PCP発症時	727 ± 268		
最低値	534 ± 200	837 ± 329	0.003

次に基礎疾患について検討した(表1-2)。基礎疾患ごとのPCP合併率は、全身性エリテマトーデス(SLE)(n=65)で5例(7.7%)、皮膚筋炎(DM)(n=17)では2例(12%)であったが、今回の検討ではPCP合併が有意に高い基礎疾患は存在しなかった。一方、膠原病に伴ったIP(n=31)では、6例(19%)にPCP発症を認めており、IP非合併例(n=129)での6例(4.7%)に比べて有意に高かった(p=0.013)。

治療内容を比較すると、PSL初期投与量はPCP発症群が53.3mg/dayであるのに対し、非発症群が41.7mg/dayと、PCP発症群のほうが有意に多かった(p=0.009)(表1-3)。methylprednisolone(mPSL)パルス療法は、施行者(n=52)の7例(13%)にPCPを発症しており、未施行者(n=108)での5例(4.6%)

に比べて頻度は高いものの、有意差は認められなかった。一方、免疫抑制剤に関しては、併用例(n=48)の8例(17%)にPCPを発症しており、非併用例(n=112)での4例(3.6%)と比較すると有意に高かった(p=0.007)。特に、cyclophosphamide(CPA)パルス療法併用例(n=28)の5例(18%)にPCPを発症しており、非併用例(n=132)での7例(5.3%)に比べ、有意に多かった(p=0.038)。

検査所見に関しては、末梢血リンパ球数と血清IgG値について、治療開始時、PCP発症時、経過中の最低値に分けて検討した(表1-4)。まず治療開始時は末梢血リンパ球数、血清IgG値ともにPCP発症群、非発症群の間に有意差を認めなかった。一方、治療後の検査所見を比較すると、末梢血リ

表 2-1 PCP発症群と非発症群における予防的治療の有無

		PCP (+) (n=12)	PCP (-) (n=148)
予防的治療 なし (n=119)	1997~1998年 (n=30)	2	28
	1998~2002年 (n=89)	9	80
予防的治療 あり (n=41)	ST合剤 (n=35)	0	35
	ペンタミジン吸入 (n=6)	1	5

表 2-2 予防的治療における有害事象

		PCP (+) (n=12)	PCP (-) (n=148)
予防的治療 なし (n=119)	1997~1998年 (n=30)	2	28
	1998~2002年 (n=89)	9	80
予防的治療 あり (n=41)	ST合剤 (n=35)	0	35
	ペンタミジン吸入 (n=6)	1	5

ンパ球数は両群間で差を認めなかったものの、血清IgG値はPCP発症群において急激に低下し、平均2.07ヶ月後のPCP発症時が727mg/dlであり、多くの症例はその数週後(治療開始より3.60±3.02ヶ月後)に最低となった(平均534mg/dl)のに対し、非発症群は多くは1年以上経った後に血清IgG値が最低となり、その平均は837mg/dlであった。血清IgG値(最低値)を両群間で比較すると、PCP発症群が有意に低値を示した(p=0.003)。

2) PCP発症群と非発症群における予防的治療の有無と有害事象

膠原病患者に対する免疫抑制療法施行下におけるPCP発症に関して、予防的治療の有効性は確立されていない。そこで、PCP発症群と非発症群における予防的治療の有無、内容について解析し、有効性を検

討した(表2-1、2-2)。

まず、予防的治療そのものを行っていないなかった1998年以前では、30例中2例(5.7%)がPCPを発症した。予防的治療を開始した1998年以降では、開始基準を満たさず予防的治療が不要と判定された、あるいは副作用により予防的治療を継続できなかった89例中、9例(10%)がPCPを発症した。一方、予防的治療を受けた群では、ST合剤を継続投与された35例中、PCP発症は1例も認められなかった。また、pentamidine吸入療法を受けた6例では、DMに伴う治療抵抗性のIPに対してステロイド大量療法+CPAパルス療法を受けていた1例にPCPが発症した。(表2-1)。

有害事象は、ST合剤を投与した46例中11例(24%)、16件に認められた(表2-2)。いずれも軽微であり、投薬中止によりいず

れの所見も改善した。この中で、腎機能障害を認めた4例中3例(75%)がcyclosporin A (CsA)を併用しており、また、逆にCsAとST合剤を併用した6例中3例(50%)に腎機能障害が認められた。

なお、PCPを発症した12例は、ST合剤およびpentamidine投与とステロイド剤の速やかな減量、免疫抑制剤の中止により、全例が治癒した。

D. 考察

PCPは膠原病患者に対する免疫抑制療法施行下における重篤な合併症である。これまでの報告によれば、PCPの合併率は数%程度とする報告が多い⁵⁾⁻⁷⁾。一方、今回の検討では対象160例中、12例(7.5%)にPCPの合併を認めた。基礎疾患、治療内容が多岐にわたるため単純比較は困難であるが、これらの報告と比較すると今回の検討ではPCP発症頻度がやや高かった。しかしながら、母集団をPSL30mg/day以上の治療を受けた症例に限定したこと、カリニDNAあるいは虫体が証明されなくとも臨床的にPCPと診断した症例をPCP群に含めたことを考慮すると、免疫抑制療法下におけるPCPの発症頻度としては妥当と考えられ、PCPの合併が決して稀ではないことが再確認された。

そこで、患者群をPCP発症群と非発症群に分けた後に各々の臨床的特徴を比較し、PCP発症の危険因子について検討した。PCPを合併しやすい基礎疾患として、Wegener肉芽腫症(WG)⁵⁾、SLE⁵⁾、PM/DM⁸⁾等が報告されているが、症例数が少なかったこともあり今回の検討では有意な結果は得られなかった。しかし、膠原病に合併したIP症例が有意にPCPを発症したことから、これまでの指摘⁸⁾と同様、IPがPCPの危険因子となることが確認された。

日和見感染であるPCPの危険因子として、免疫抑制療法の治療内容および免疫抑

制状態の程度についても今後検討する必要がある。実際、PCP発症群ではPSL初期投与量が多く(p=0.009)、免疫抑制剤併用頻度が有意に高かった(p=0.007)。また治療後の血清IgG値(最低値)が有意に低かった(p=0.003)。加えて、PCP発症群では血清IgG値が速やかに低下していることから、PCP発症が基礎疾患に対する「強力な免疫抑制療法」と密接に関係していると考えられた。一方、AIDS患者ではPCP発症の危険因子としてCD4陽性T細胞数の減少が重要とされている¹¹⁾⁹⁾。同様に、膠原病患者でも末梢血中のリンパ球減少がPCPの危険因子であると指摘する報告は多い⁷⁾⁸⁾¹⁰⁾⁻¹²⁾が、今回の研究に限っては有意な結果は得られなかった。しかし、リンパ球減少例に対して少量のST合剤を投与した点、リンパ球サブセットが未検討である点を考慮すると、危険因子としての末梢血リンパ球減少症は今後の検討課題と考えられる。

PCPの予防的治療は、特にHIV陽性患者に対して積極的に行われ、成果をあげている¹¹⁾⁹⁾¹³⁾。また、膠原病領域でもWGにおいてはPCP予防法について経済性と有効性について検討されている¹⁴⁾。HIV陽性患者においてはこれまでに、ST合剤少量内服療法²⁾⁹⁾¹³⁾、pentamidine吸入療法⁹⁾、dapsone内服療法⁹⁾に関して有効性が報告されているが、免疫抑制療法施行下の膠原病患者についての有効性は不明である。そこで、少数例ではあるが予防的治療の効果について検討した。その結果、予防的治療を受けなかった群(n=119)では11例(9.2%)がPCPを発症したのに対し、ST合剤少量投与群(n=35)ではPCP発症は皆無であった。統計学的有意差は認められなかったが、現時点では母集団が少数であること、これまでの研究⁶⁾と同様にST合剤少量内服群ではPCP発症が全く認められなかったことから、免疫抑制療法施行下の膠原病患者においてもST合剤少量内服のPCP予防の有用性が示唆

された。しかし、予防的治療が不要と判定された群(n=89)では9例(10%)がPCPを発症しており、我々が採用した末梢血リンパ球数500/ μ lという予防的治療の開始基準は再検討の必要があると考えられた。また、ペンタミジン吸入群ではPCP発症例を認めたことも事実であり、月1回の吸入療法の有効性については今後の検討課題である。さらに、ST合剤とCsA併用では腎機能障害を高頻度に認めており、前向き試験のプロトコール作成に際しては、これらの問題を考慮することが必要である。

今回の研究結果から、免疫抑制療法施行下の膠原病患者に対しては、治療初期におけるPSL大量投与、免疫抑制剤併用、IP合併、急速に進行する低IgG血症などの危険因子を考慮し、早期よりST合剤の予防的治療を開始する必要があると考えられた。

E. 結論

免疫抑制療法施行下の膠原病患者においてST合剤少量投与によるPCPの予防的治療の有用性が示唆され、危険因子を有する患者を対象とした前向き試験を計画する必要がある。

【参考文献】

1) Walzer PD : Pneumocystis carinii. In Mandell GL, et al. : Principles and Practice of Infectious Disease, 5th ed, pp2781-2795, Churchill Livingstone, Philadelphia, 2000
2) Schneider MM, Hoepelman AI, Eeftink Schattenkerk JK, et al. : A controlled trial of aerosolized pentamidine or trimethoprim-sulfamethoxazole as primary prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with human immunodeficiency virus infection. The Dutch AIDS Treatment Group. N Engl J Med. 1992, 327, 1836-41.

3) Feinberg JE, Sattler FR : Pneumocystis carinii pneumonia. Cecil textbook of medicine 1877-1883.

4) Tuan IZ, Dennison D, Weisdorf DJ. : Pneumocystis carinii pneumonitis following bone marrow transplantation. Bone Marrow Transplant. 1992, 10, 267-72.

5) Ward MM, Donald F. : Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases : the role of hospital experience in diagnosis and mortality. Arthritis Rheum. 1999, 42, 780-9.

6) Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. : Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. Kansenshogaku zasshi. 1999, 73, 1123-1129.

7) Liam C, Wang F : Pneumocystis carinii pneumonia in patients with systemic lupus erythematosus. Lupus. 1992, 1, 379-385.
8) Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. : Risk factor for pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 1996, 23, 1186-1188.

9) Bozzette S, Finkelstein D, Spector S, et al. : A randomized trial of three antipneumocystis agents in patients with advanced human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med. 1995, 332, 693-699.

10) Godeau B, Mainardi J, Thoraval F, et al. : Factors associated with pneumocystis carinii pneumonia in Wegener's granulomatosis. Ann Rheum Dis. 1995, 54, 991-994.

11) Porges A, Beattie S, Ritchlin C,

et al. : Patients with systemic lupus erythematosus at risk for pneumocystis carinii pneumonia. J Rheumatol. 1992, 19, 1191-1194.

12) Godeau B, Coutant-Perronne V, Le Thi Huong D, et al. : Pneumocystis carinii pneumonia in the course of connective tissue disease : report of 34 cases. J Rheumatol. 1994, 21, 246-51.

13) Ruskin J, LaRiviere M. : Low-dose co-trimoxazole for prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in human immunodeficiency virus disease. Lancet. 1991, 337, 468-71.

14) Chung J, Armstrong K, Schwartz J, et al. : Cost-effectiveness of prophylaxis against pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegener's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. Arthritis Rheum. 2000, 43, 1841-1848.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nanki T, Imai T, Nagasaka K, Urasaki Y, Nonomura Y, Taniguchi K, Hayashida K, Hasegawa J, Yoshie O, Miyasaka N. Migration of CX3CR1-positive T cells producing type 1 cytokines and cytotoxic molecules into the synovium of patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum. 2002, 46, 2878-83.

2. 学会発表

1) 長坂憲治, 小池隆夫, 宮坂信之. 多発性筋炎・皮膚筋炎に合併した間質性肺炎の治療に関する全国調査. 第46回日本リウマチ学会総会, 2002年4月, 神戸

2) 長坂憲治, 上阪等, 野々村美紀, 宮坂信之. サイクリン依存性キナーゼインヒビターp16 INK4a遺伝子導入による慢性関節リウマチ由来滑膜線維芽細胞の遺伝子発現の変化. 第46回日本リウマチ学会総会, 2002年4月, 神戸

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

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 β -グルカン抗体の意義

分担研究者 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)
研究協力者 大野 尚仁 (東京薬科大学薬学部免疫学教室 教授)
石橋 健一 (東京薬科大学薬学部免疫学教室 大学院)

研究要旨

ANCA関連血管炎(AAV)は、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を主体とする免疫抑制療法により寛解へ導入される症例がある一方、感染症死が最も多く対策の確立が急務である。AAVの感染の予知および宿主の免疫能の指標の一つとして、抗 β グルカン抗体の測定系を樹立し、臨床的意義を検討した。可溶化したカンジダ細胞壁 β グルカンを抗原とした抗体(抗CSBG抗体)をELISAにより測定した。健常人22名、AAV38例を対象とした。抗CSBG抗体は、 β グルカンの直鎖 β -1,6構造を認識し、 β グルカンに対する特異的免疫反応を抑制試験により確認し得た。抗CSBG抗体力価は健常人22名が 2677 ± 1686 Uに比較し、未治療活動期AAV14名は 691 ± 522 U、免疫抑制後AAV24名は 547 ± 416 Uといずれも健常人に比較して有意に低値を示した($p < 0.01$)。抗CSBG抗体をAAVで経時的に測定すると、免疫抑制療法後寛解例は抗CSBG力価が上昇するのに比較し、深在性真菌症、カリニ肺炎併発時には抗CSBG力価が低下した。AAVの抗 β グルカン抗体(抗CSBG抗体)測定は、自然および獲得免疫による β グルカンに対する宿主の免疫能および深在性真菌症、カリニ肺炎の併発の予知に有用で、AAVに対する至適免疫抑制療法、感染症対策上の臨床的指標の一つになり得ると考えられた。

A. 研究目的

ANCA関連血管炎(AAV)は、副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤を主体とする免疫抑制療法により寛解へ導入される症例がある一方、感染症死が最も多く対策の確立が急務である¹⁾。自験AAV感染症死4例のリスク因子の検討の結果、全例に真菌症(アスペルギルス、クリプトコッカス)が同定され、深在性真菌症およびカリニ肺炎の早期診断の必要性が明らかになった。^{2), 3)} 最近植物、食物、真菌など自然界に広く存在し、

特異的免疫応答が注目されている細胞壁 β グルカン⁴⁾に対する抗体産生について検討した。一般に、 β グルカンは免疫原性が低いと考えられており、これに対する抗体産生については十分に検討されていない。そこで、今回可溶化したカンジダ細胞壁 β グルカンを抗原⁵⁾とした抗体(抗CSBG抗体)の測定系を酵素抗体法(ELISA)により樹立し、AAVの真菌感染症の予知および宿主の免疫能の指標の一つとしての臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

1. CSBGの調整

Candida albicans IFO1385のアセトン乾燥菌体を次亜塩素酸ナトリウム (NaClO) で処理し、引き続きDMSO抽出してCSBGを調整し、これをNaHCO₃ (PH8.2)で適宜希釈して使用した。

2. 抗CSBG抗体価の測定

CSBG (25ug/ml) を可溶性抗原として用い、一次抗体には検体を、二次抗体としてペルオキシダーゼ標識抗ヒトIgG, IgMを、発色試薬にはTMBを用い、450nmの吸光度により抗CSBG抗体価を比色定量した (ELISA)。

3. 抗CSBG標準抗体精製

健常人血清 (ポリグロビンN) から粒子状βグルカン、OX-CA担体を用い調整した。

4. 抗CSBG抗体測定対象患者

健常人22名、AAV38名を対象とした。

C. 研究結果

1. 抗CSBG抗体測定系の樹立 (ELISA)

図1に示すように精製CSBG25mg/mLを固相化し、BSAでblocking処理したELISAにて抗CSBG抗体を測定した。健常者の血清

およびポリグロビンNを用いて各希釈率は12800倍以上と非常に高感度で抗CSBG抗体が検出され、定量的に測定できることが明らかとなった。抗CSBG抗体は、βグルカンの高次構造依存的反応性を示し、直鎖β-1, 6構造に対して高い反応性を示した。

2. 抗CSBG抗体にβグルカンを添加した競合的ELISA測定 (交差反応性の検証)

図2に示すように、精製CSBG250ug/mLを固相化したELISAに、CSBGを競合剤として添加し、結合阻害を測定した。CSBGの添加により用量依存的に、結合がほぼ100%と特異的に抑制された。

3. 各種疾患血清における抗CSBG抗体価

図3に抗CSBG抗体を健常人22名とAAVの患者38名についてELISAにより測定した結果を示す。抗CSBG抗体力価は健常人22名が2677±1686Uに比較し、未治療活動期AAV14例は691±522U、免疫抑制治療後AAV24名は547±416Uと健常人に比較して有意に低値を示した (P<0.01)。

4. AAVにおける抗CSBG抗体の経時的測定

1) 症例 N.K. 82歳 女性 AAV (肺腎症候群) :

他院にてRAとしてプレドニン (PSL)

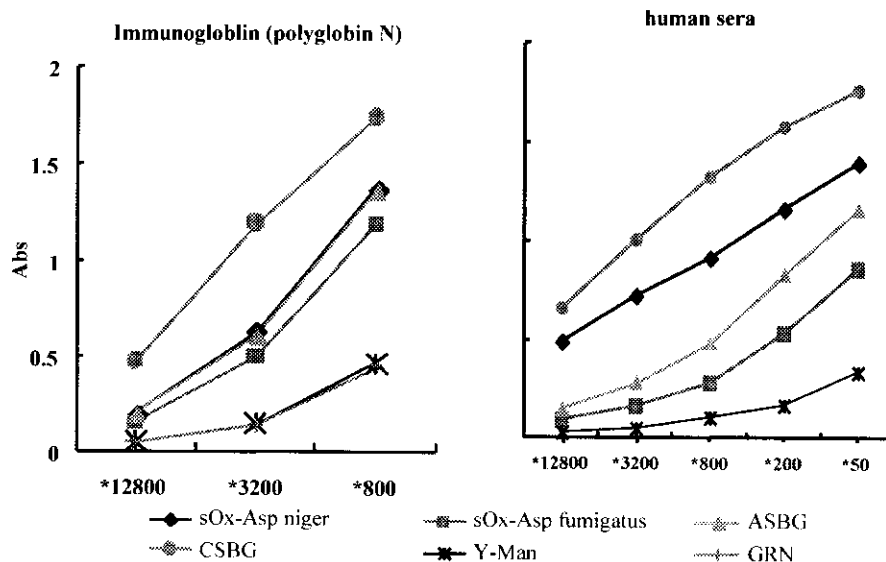


図1 Reactivity of human sera or immunoglobulin (polyglobin N) to several cell wall glucans on ELISA plate

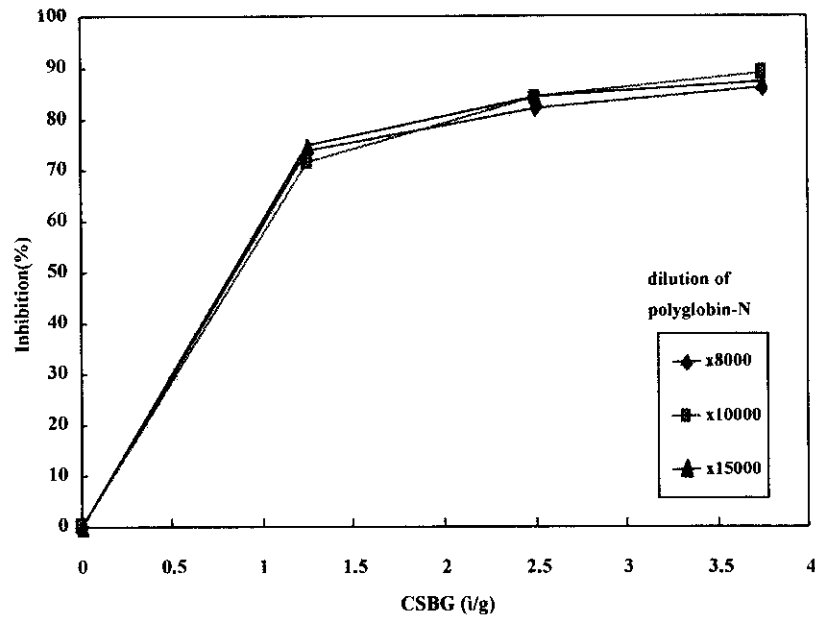


図2 Specificity of OX-CA bound anti-CSBG Ig against plate bound CSBG

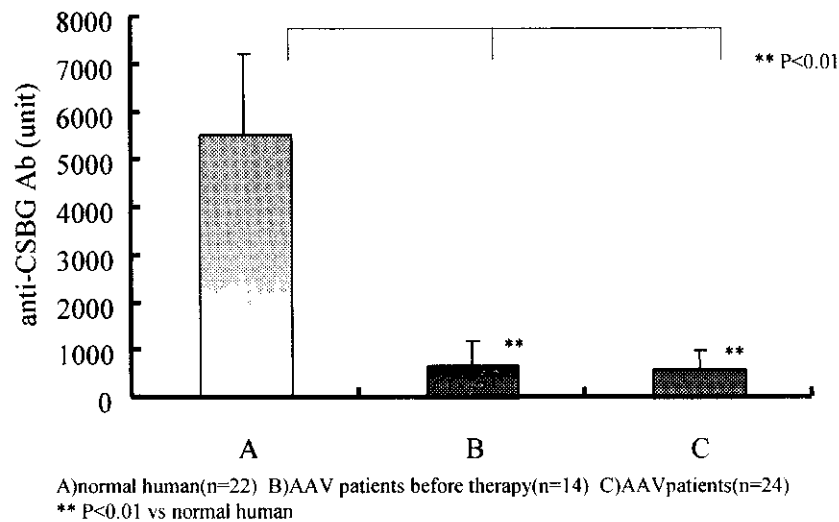


図3 Comparison of Anti-CSBG titer in AAV patients

5mg/日の投与を受けていた82歳の女性で、浮腫、乏尿、急激に血清クレアチニン (S.Cr.)が5.9mg/alと上昇し、急速進行性糸球体腎炎 (RPGN) を呈した。白血球 9010/mm³, CRP3.29mg/dlと上昇し、MPO-ANCAが58Uと陽性を示し、同時に急性間質性肺炎による呼吸困難を呈し、肺腎症候群を伴うAAVと診断した。図4に臨床経過を示すが、未治療活動期に抗CSBG抗体力価は400Uと低値を示した。副腎皮質ス

テロイドパルス療法を含むPSL35mg/日投与により、肺腎症候とも改善を示し、抗CSBG抗体力価は徐々に上昇し、MPO-ANCAは10U以下と低下し、併発感染症もきたさず、AAVは寛解した。

2) 症例Y. D. 63歳、男性、AAV (RPGN + カリニ肺炎) :

図5に臨床経過を示すが、MPO-ANCAが343Uと陽性で腎血管炎を呈した病初期は、抗CSBG抗体価は2600Uと高値であった。

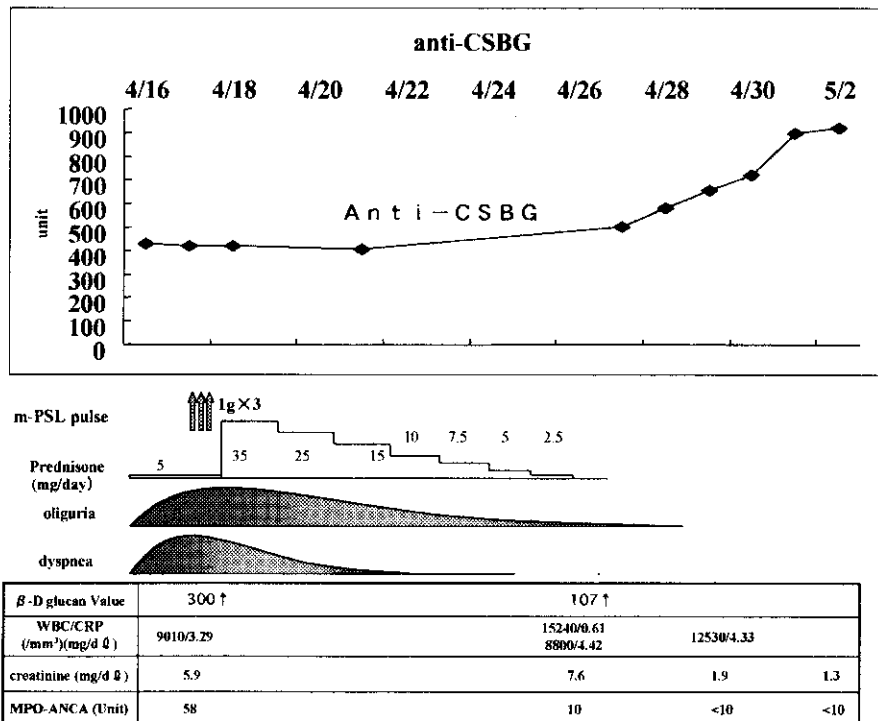


図4 臨床経過：N.K AAV 82歳 女性

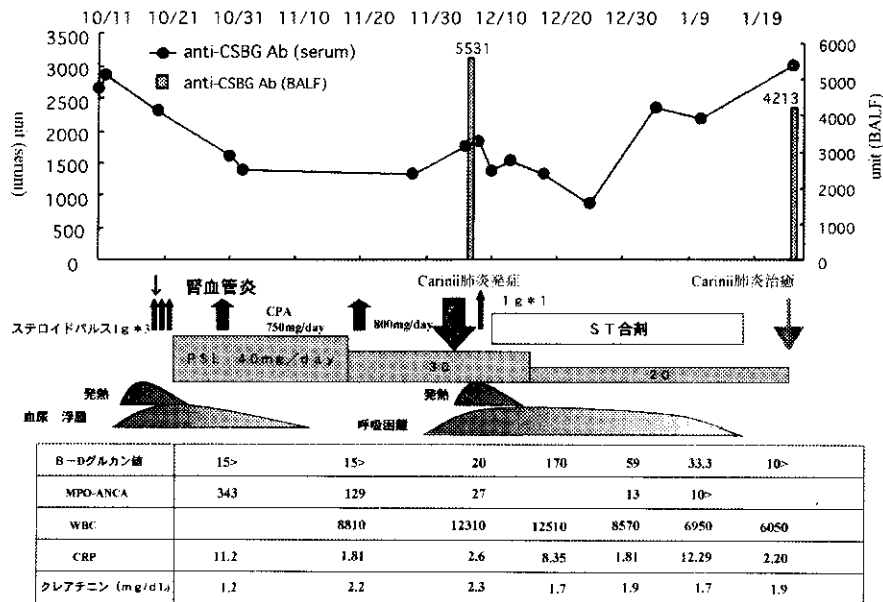


図5 臨床経過：Y.D AAV 63歳 男性 カリニ肺炎

腎血管炎に対して副腎皮質ステロイドパルス療法および、エンドキサンパルス (IVCY) 療法2クール終了後、MPO-ANCAの低下、腎血管炎症候が軽快するに伴い、抗CSBG抗体力価は1500Uまで徐々に低下していった。発症2ヶ月目に、発熱、呼吸困難を示

し気管支洗浄液よりカリニ原虫を証明し、カリニ肺炎による呼吸不全を併発した。CRPの上昇、 β グルカンの上昇に先行して抗CSBG力価は1000Uまで低下した。ST合剤の治療によりカリニ肺炎の軽快に伴い抗CSBG力価は3000Uまで上昇した。

D. 考察

自験AAV感染症死亡4例のリスク因子を解析した結果、免疫抑制療法中の深在性真菌症、間質性肺炎(カリニ肺炎)の早期診断の必要性が明らかになった^{1), 2), 3)}。最近、植物、食物、真菌など自然界に広く存在し、特異的免疫応答が注目されている β グルカン⁴⁾に対する抗体産生に関して検討した。 β グルカンは一般に免疫原性が低いと考えられており、細胞壁 β グルカンに対する抗体産生についてはこれまで十分に検討されていない。我々はカンジダ細胞壁 β グルカン(CSBG)の可溶化方法を開発し、種々の活性を見出し報告した⁵⁾。また、カンジダをマウスに免疫すると抗CSBG抗体価が上昇することも見出した⁶⁾。そこで、可溶化したカンジダ細胞壁 β グルカンを抗原とした抗体(抗CSBG)抗体の測定系をELISAにより樹立し、AAVの真菌感染症およびカリニ肺炎の予知および宿主の免疫能の指標としての臨床的意義について検討した。図1、図2に示すように抗CSBG抗体の測定系をELISAにより樹立し、 β グルカン直鎖 β -1, 6構造を認識し、 β グルカンの競合的抑制試験により特異的免疫反応を確認し得た。

抗CSBG抗体力価は図3に示すように、生体内の自然免疫および獲得免疫として機能していると考えられ、健常人では平均2677Uと高かった。一方、AAVの抗CSBG抗体は健常人に比較して発症未治療活動期に平均691Uと低く、さらに免疫抑制療法後は平均547Uとさらに有意に低下した($P<0.01$)。抗CSBG抗体をAAVにおいて経時的に測定すると、免疫抑制療法により血管炎の寛解例は抗CSBG抗体価は徐々に上昇する傾向を示した。一方、AAVで免疫抑制療法中に、カリニ肺炎を併発した例は抗CSBG抗体が急激に低下する傾向を示した。恐らく、 β グルカンとの抗原、抗体反応に伴う抗CSBG抗体の低下が考えられた。ST

合剤の治療によりカリニ肺炎が軽快治癒すると、抗CSBG力価は上昇した。AAVの抗CSBG抗体測定は、非特異的免疫抑制療法時の免疫能およびカリニ肺炎の予知および予後予測に有用と考えられた。

E. 結論

AAVの抗 β グルカン抗体(抗CSBG抗体)測定は、自然および獲得免疫による β グルカンに対する宿主の免疫能、および深在性真菌症およびカリニ肺炎の併発予知および予後予測に有用で、AAVの至適免疫抑制療法、感染症対策上の臨床的指標として重要と考えられた。

参考文献

- 1) 橋本博史、矢野哲郎、吉田雅治 他：全国疫学調査による抗好中球細胞質抗体(ANCA)関連血管炎の臨床的検討。厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会平成10年度研究報告書、分科会長橋本博史、1999、213~229。
- 2) 吉田雅治、吉川憲子、矢野哲郎 他：ANCA関連血管炎の感染症リスク因子の検討。厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 難治性血管炎分科会平成12年度研究報告書、橋本博史班長、2001、229~237。
- 3) Jarrousse B, Guillevin L, Bindi Petal : Increased risk of pneumocystis carini pneumonia in patients with Wegener's granulo-matosis. Clin Exp Rheumatol 11 : 615~621, 1993
- 4) 宿前利郎：真菌 β -1, 3グルカンの構造と生物活性。YAKUGAKU ZASSHI 120 : 413~431, 2000。
- 5) Ohno N, Uchiyama M, Tsuzuki A et al : Solubilization of yeast cell-wall β -(1-3)-D-glucan by sodium hypochlorite oxidation and dimethyl sulfoxide extraction. Carbon hydrate Research 316 : 161~172, 1999。
- 6) Tokunaka K, Ohno N, Adachi Y et al :

Immunopharmacological and immunotoxicological activities of a water-soluble (1-3)- β -D-glucan, CSBG from *Candida* spp. *Int. J of Immunopharmacology* 22 : 383~394, 2000.

F. 健康危険情報
特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

Masuzawa S. Yoshida M. Ishibashi K. et al : Solubilized *Candida* Cell Wall β -

Glucan, CSBG, is Epitope of Natural Human Antibody. *Drug Development Research* 2003.

2. 学会発表

石橋健一、吉田雅治、大野尚仁、他：抗 *Candida*、抗 *Aspergillus* 細胞壁グルカン抗体価の比較検討。真菌症フォーラム第4回 学術集会2003年2月22日。

H. 知的財産権の出願、登録状況

1. 特許取得：申請検討中

2. 実用新案登録：なし

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

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

ステロイド投与による骨粗鬆症に罹患しやすさには、個人差があることが明らかとなった。ステロイド投与患者について骨塩量といくつかの遺伝子多型性との関連を検索した。ステロイド骨粗鬆症の感受性および抵抗性遺伝子を同定することにより、骨粗鬆症発症予測とともに個々の患者に応じた治療や予防法の確立を目指す。

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、骨折を誘発するなど患者さんのQOLを著しく障害している。プレドニソロンを5~7.5mg/日以上使用すると年間3-5%骨塩量が減少することが報告されている¹⁾。我々はステロイドを長期使用中の膠原病患者について骨密度を測定したところ、多くの患者では骨塩量の低下を認めるが、全く骨塩量が低下しない患者が存在することに気がついた²⁾。

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、数多くの遺伝子が骨塩量と関連するとの報告がある³⁾。原発性骨粗鬆症については、骨代謝関連遺伝子やサイトカイン遺伝子などの多型性との関連が報告されているが、ステロイド性骨粗鬆症での研究は数少ない。本研究はステロイド性骨粗鬆症の感受性あるいは抵抗性遺伝子を明らかにすることにより、ステロイド投与患者における骨粗鬆症の予防や治療法を確立することを目的とす

る。具体的には、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、上記遺伝子多型性を比較検討する。

B. 研究方法

①膠原病患者の骨塩量の測定

ステロイド長期投与中の膠原病について、DXAによる骨密度を測定し、脊椎圧迫骨折の有無を調査し、ステロイド投与量や期間との関係、さらに骨折の有無やBMIや閉経などとの関係を検討する。

②骨粗鬆症と関連する遺伝子のSNPsの検策

フランス国立遺伝子解析センター 松田文彦博士と共同で、下記遺伝子についてfull sequenceを行い、フランス人および日本人におけるすべてのSNPsの検出とアレル頻度の検出を行う。

TGF- β , TNF α , IL-6, IL-1, IL-4, IL-12, BMP-4などのサイトカインや増殖因子、ビタミンDやPTHレセプター、エストロジェンレセプターなどの骨代謝関連遺伝子、コラゲン (COL1A1) やオステオカルシン

などの骨マトリックス、グルココルチコイドレセプター(GR)、ステロイド代謝酵素やP糖蛋白などのステロイド代謝関連遺伝子

③ 遺伝子多型性と骨塩量との関係の検策

ステロイド投与により著明に骨塩量が低下した20名(骨粗鬆症群)とステロイド投与にもかかわらず骨塩量が低下しない患者20名(正常群)について、上記遺伝子多型性(SNP頻度)を直接シーケンス法により比較検討する。

④ 遺伝子多型性と骨塩量との関係の検策

骨粗鬆症群と正常群との間でアリル頻度差の大きいSNPsについて、他施設と共同研究し母集団のサイズを大きくすることにより、ステロイド性骨粗鬆症感受性あるいは抵抗連遺伝子の候補を同定する。

(倫理面への配慮)

本研究については平成12年11月神戸大学内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、患者さんから検体を頂き、多型性検出を行っている。

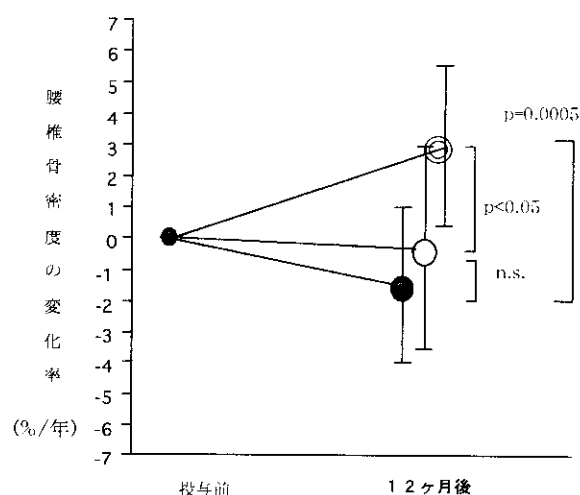


図1 ステロイド性骨粗鬆症に対するエチドロネートの治療効果

エチドロネート非投与群16例(●)、200mg投与群6例(○)、400mg投与群12例(◎)について1年間の骨塩量の変化を調べた。

C. 研究結果

① ステロイド骨粗鬆症に対するエチドロネートの治療効果

ステロイド長期投与中の34名の膠原病患者(SLE26名など)について、DXAによる骨密度を測定し、低下例を中心にエチドロネート投与の治療効果を調べた²⁾。図1に示すように、1年間の骨密度の変化率は非投与群16例では-1.55±2.48%/年、エチドロネート200mg投与群では0.34±3.21%/年と負の変化率であったのに対し、400mg投与群では変化率が2.91±2.56%/年と有意の増加を認めた。

一方、ステロイド投与量や投与期間と骨塩量との関係を調べると、多くの症例で骨密度が低下し有意の正相関を認めたが、投与にも拘わらず骨塩量がほとんど低下しない症例が2割程度存在した(図2)。

② 原発性骨粗鬆症への関与が報告されている遺伝子の多型性検策

欧米人で原発性骨粗鬆症との関連が報告されているIL-6 (-174, G/C)とCOL1A1 (1546, G/T)、日本人で報告されているTGFβ1 (-105, C/T)について、遺伝子多型性と骨塩量との関連を検索した。

表1に示すように、欧米人で複数の報告があったIL-6 promoter部位やCOL1A 1

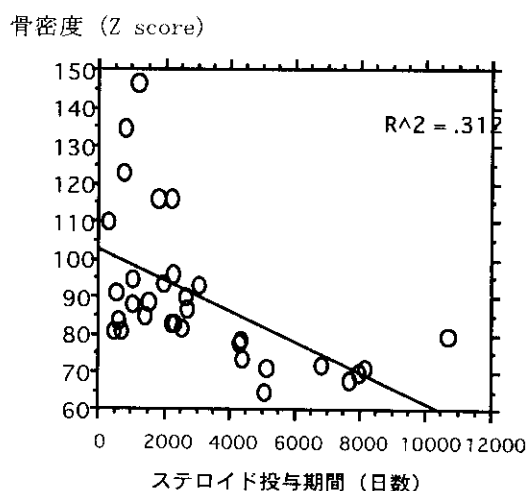


図2 ステロイド投与期間と骨密度との関係

表1 ステロイド性骨粗鬆症と関連する遺伝子の多型性検策

Gene	Location		Osteoporosis n=9 (%)	No change n=8 (%)
IL-6	5'	-174 G/G	9 (100.0)	8 (100.0)
		G/C	0	0
		C/C	0	0
COL1A1	Intron 1	1546 G/G	9 (100.0)	8 (100.0)
		G/T	0	0
		T/T	0	0
TGF β	5'	-509 C/C	0	2 (25.0)
		C/T	7 (77.8)	5 (62.5)
		T/T	2 (22.2)	1 (12.5)
	Exon1 codon10	T (Leu)		
		C (Pro)		

検策中

ステロイド投与中の膠原病患者のうち骨塩量低下が著明な9名と、低下していない8名について、IL-6、COL1A1、TGF β 遺伝子多型性を検策した。

Intron 1部位の遺伝子多型は日本人では頻度が低く、稀な変異と考えられた。TGF β promoter部位の変異は、risk factor とされるT alleleの頻度が、骨塩量低下群の方が非低下群に比べて高かった(11/18=0.611 vs 7/16=0.438)。

③骨粗鬆症への関与が示唆される遺伝子のSNPs検出と多型性検策

TNF α , IL-6, IL-1, IL-4, IL-12などサイトカイン遺伝子には、フランス人では各遺伝子に平均数カ所のSNPs (頻度5%以上のもの)が存在した。その箇所について、JSNPを参考に、日本人におけるSNPsの有無とアリル頻度を検策している。これらのSNPsの多くは連鎖不平衡にあり、ハプロタイプを形成している。また、他の骨代謝関連やステロイド代謝関連遺伝子について、多型性の有無を検策している。

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、骨代謝関連遺伝子やサイトカイン遺伝子などの関与が言われている。骨塩量を規定する遺伝的因子についてはゲノムワイドな研究も行われ、1p36, 1q21, 2p21,

5q33-35, 6p11-12, 11q12-13などが遺伝子座の候補とされている。一方、骨粗鬆症の候補遺伝子についても多くの研究が行われ、その中で、ビタミンDレセプターやI型コラーゲン α 1 遺伝子(COL1A1)が注目されている。その他IL-6やTGF β などのサイトカインについても、その多型性と原発性骨粗鬆症との関連が報告されている。

多くの自己免疫性疾患患者にステロイド投与が行われ、骨粗鬆症や骨折をもたらすことから、ビタミンDやビスホスホネート薬などによる予防あるいは治療のガイドラインが提案されている。我々もステロイド長期使用患者の骨塩量を測定し、予防や治療法を研究するうちに、骨粗鬆症に罹患しやすさに個人差があることが明らかとなった。この個人差には原発性骨粗鬆症に関連する遺伝子とともに、グルココルチコイドレセプターやステロイド代謝に関連する遺伝子多型性の関与を考えた。

本研究では、ステロイド投与により骨塩量が低下する群と非低下群の間で、遺伝子多型性を比較検討することにより、ステロイド骨粗鬆症の感受性および抵抗性遺伝子を同定することを目指している。遺伝子が多岐にわたり、かつ多型性に人種差がある