

20030176

厚生労働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15年度総括研究報告書**

平成16年(2004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 主任研究者 橋本 博史 (順天堂大学医学部 膠原病内科)	1
II 小委員会報告	
1 肺病変に関する小委員会報告 近藤 啓文 他 (北里大学医学部 内科)	9
2 腎病変に関する小委員会報告 ANCA関連血管炎に対するシクロフォスファミト間歇静注療法に 関するアンケート調査結果 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)	13
3 CNSループスの分類予備基準作成に関する小委員会報告 広畑 俊成 他 (帝京大学医学部 内科)	18
4 感染症に関する小委員会報告 膠原病に合併したカリニ肺炎の後向き多施設共同研究 猪熊 茂子 他 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)	22
5 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会報告 鍋木 淳一 (東京電力病院 内科)	26
6 ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会報告 能谷 俊一 (神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態 免疫学)	29
III 分担研究報告	
1 膠原病に合併する間質性肺病変 (Interstitial Lung Disease ILD) の肺高血圧 (Pulmonary Hypertension PH) に及ぼす影響に関する研究 近藤 啓文 他 (北里大学医学部 内科)	33
2 膠原病に合併した肺高血圧症の治療 原 まさ子 他 (東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター)	36
3 皮膚筋炎の (亜) 急性間質性肺炎に対する免疫抑制薬併用療法の 有用性に関する研究 亀田 秀人 (埼玉医科大学総合医療センター 第2内科)	38
4 慢性期全身性エリテマトーテス患者における高血圧の検討 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)	42
5 CNSループスにおける髄液抗神経細胞抗体の対応エヒトープに関する研究 広畑 俊成 他 (帝京大学医学部 内科)	47

6	全身性エリテマトーデス剖検例における臓器病変と合併症の検討 橋本 博史 他 (順天堂大学医学部 膠原病内科)	51
7	免疫疾患に合併したカリニ肺炎の画像的特徴 猪熊 茂子 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科)	54
8	免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 膠原病に併発するカリニ肺炎の誘発喀痰を用いたDNA診断と1次予防基準に関する研究 岡田 洋右 (産業医科大学医学部 第一内科)	58
9	ステロイド大量療法下のリウマチ性疾患患者における カリニ肺炎発症の危険因子同定および予防的化学療法の有効性に関する研究 萩山 裕之 (東京医科歯科大学医学部 膠原病 リウマチ内科)	61
10	ANCA関連血管炎の免疫抑制療法下カリニ肺炎の診断、 ST合剤予防、標的治療の指標としての抗 β -グルカン抗体の有用性 吉田 雅治 他 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓科)	67
11	膠原病治療中のカリニ肺炎合併例と一次予防適応基準についての検討 金井 美紀 他 (順天堂大学医学部 膠原病内科)	71
12	全身性エリテマトーデスにおけるCD40リガンド (CD40L) に対する 自己抗体の臨床的意義 籓木 淳一 他 (東京電力病院内科 科長)	73
13	マクロファージ遊走阻止因子の制御による血栓傾向の治療 屋美 達也 (北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座)	77
14	ステロイド誘発性骨粗鬆症の発症に係わる遺伝子多型性の研究 熊谷 俊一 (神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態 免疫学)	83
15	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 (2年間の長期投与の検討の検討) 諏訪 昭 (慶應義塾大学医学部 内科)	88
IV	平成15年度業績目録	93
V	平成15年度構成員名簿、小委員会構成者表	105
VI	平成15年度第一回班会議 小委員会合同会議プログラム	107
VII	平成15年度第二回班会議 研究報告会プログラム	111
VIII	厚生労働省研究班 三班合同会議プログラム	119

〔 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

主任研究者 橋本 博史（順天堂大学医学部 膠原病内科 教授）

研究要旨

昨年度に引き続き膠原病の重篤な病変 合併症に焦点を合わせ、6つの小委員会において重点課題の研究を進めた。

1 肺病変に関する小委員会

間質性肺炎（IP）、肺高血圧（PH）、肺出血の実態が判明した。IPの治療で改善は33%であった。PHは早期診断による免疫抑制療法の導入が少なからず予後改善につながることを示唆された。

2 腎病変に関する小委員会

ANCA関連血管炎に対するシクロフォスファミトの間歇静注療法は、経口連日投与と比較し同等の効果か期待されているか、両者の有用性に関する前向き比較試験のプロトコールが検討された。

3 SLEの精神神経病変の分類予備基準作成に関する小委員会

髄液中IL-6値はSLEによる精神症状とそれ以外の精神症状との鑑別に有用で、これを含めた診断基準案を作成し前向き調査を実施した。

4 感染症に関する小委員会

カリニ肺炎の実態が判明し、免疫抑制療法下における一次予防の有用性が明らかにされ、適応基準が示された。

5 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会

膠原病に合併する血栓症の実態が判明し、von Willebrand因子切断酵素活性との関連を検討する必要性を明らかにした。

6 ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会

ステロイド中等量（PSL 0.5mg/日）以上投与されている膠原病患者の骨粗鬆症と骨折の実態が判明した。ステロイド長期多量投与例について、ステロイド性骨粗鬆症と骨折の予防効果にするビタミンD3とビスフォスフォネートの前向き比較試験を行った。

A 研究目的

近年、膠原病の生命予後は飛躍的に改善してきているか、依然として重篤な臓器病変や合併症により不幸な転帰をとる症例が存在する。さらに、長期生存例の増加と治

療の長期化に伴い、治療による副作用あるいは加齢に伴う合併症の増加は、生命予後あるいはQOLを障害している。これまでは重篤な臓器病変や合併症に関する研究は個々の施設で検討されたが、稀少疾患であ

分担研究者	
屋美 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分野 講師
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	産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
金井 美紀	順天堂大学医学部膠原病内科 講師
鏑木 淳一	東京電力病院内科 科長
亀田 秀人	埼玉医科大学総合医療センター第二内科 講師
熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系研究科生態情報医学講座 教授
近藤 啓文	北里大学医学部内科学V 診療教授
諏訪 昭	慶應義塾大学医学部内科学教室 助手
萩山 裕之	東京医科歯科大学膠原病 リウマチ内科 助手
原 まさ子	東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センター 教授
広畑 俊成	帝京大学医学部内科 助教授
榎野 博史	岡山大学大学院医歯学総合研究科 腎 免疫 内分泌代謝内科学 教授
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

るために各施設の裁量に委ねられていると同時に、予防対策も確立されていないのか実情であり、この問題を解決するためには多施設での共同臨床研究は不可欠である。本研究では膠原病の合併症を横断的に捉え、その中でも解決が急務と考えられる肺病変 腎病変 精神神経病変 血液病変 感染症・ステロイド性骨粗鬆症を重点課題と取り上げ、多施設の症例を集積して、実状を評価し、EBMに基づく治療法及び予防法の確立を目的とした。

B 研究方法

昨年度に引き続き6つの小委員会において重点課題の研究を進めた。

1 肺病変に関する小委員会(近藤委員長、猪熊、亀田、金井、萩山、原、榎野、各委員)膠原病の間質性肺炎・肺高血圧症 肺出血の病態とその治療の実際、有効性、予後との関連を明らかにし、それに基づいた診療のガイドラインを作成するために1997年から5年間の肺病変を合併した膠原病患者の実態調査を行い解析した。

2 腎病変に関する小委員会(榎野委員長、屋美、亀田、金井、吉田、各委員)

(1) ANCA関連血管炎に対するシクロフォスファミトの間歇静注療法(IVCY)と経口連日投与(POCY)との有用性の検討を

行なうべく実態調査とプロトコール作成を行った。これに関し厚生労働省「進行性腎障害に関する調査研究班」と「難治性血管炎に関する調査研究班」との共同研究を行うべく、3班合同の会議を開催した。

(2) 高血圧合併ループス腎炎の特性を検討した。

3 SLEの精神神経病変の分類予備基準作成に関する小委員会(広畑委員長、金井、原、各委員)

SLEの精神神経病変(CNSループス)の診断予備基準を作成するために、過去10年間の症例の集積を行い各種指標項目の感度、特異度を検討した。

4 感染症に関する小委員会(猪熊委員長、岡田、熊谷、近藤、諏訪、金井、萩山、広畑、吉田、各委員)

膠原病に合併するカリニ肺炎の診断と治療、予防に関するガイドラインを作成するために多施設共同による実態調査、予測因子、危険因子、予防的治療の導入などを検討した。

5 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会(鏑木委員長、屋美、猪熊、熊谷、近藤、萩山、金井、各委員)

膠原病に見られる血栓症の鑑別診断と治療に関するガイドラインを作成するために、多施設共同による実態調査を行い、動静脈血栓症に関わる危険因子と病態、各種治療の有用性などについて検討した。また、膠原病に見られる血栓症とvon Willebrand因子(vWF)切断酵素活性との関連を検討するプロトコールについて検討した。

6 ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会(熊谷委員長、屋美、岡田、金井、鏑木、亀田、諏訪、原、広畑、榎野、各委員)

(1) ステロイド治療を必要とする膠原病患者の骨粗鬆症とそれによる骨折を防止するためのガイドラインを作成するために、ステロイド中等量(PSL 0.5mg/日)以上投与されている膠原病患者の骨粗鬆症と骨折

の実態を多施設共同で調査した。

(2) ステロイド長期多量投与例について、ステロイド性骨粗鬆症と骨折の予防効果に関するヒタミンD3とビスフォスフォネートの前向き比較試験を行った。

(倫理面への配慮)

遺伝子解析では、政府や科学技術会議で提唱されているヒトケノム研究に関するガイドラインに沿って行った。疫学調査の実施、検体提供を受ける場合、前向き研究を行う場合には、患者さんに目的と方法を説明し文書による同意を得た。必要に応じ各施設の倫理委員会あるいは治験委員会の承認を求めた。

C 研究結果

1 肺病変に関する小委員会

(1) 間質性肺炎 (IP) 457例のIP患者を集計した。基礎疾患は多岐に渡るか慢性型が多く、進行性と非進行性は半数ずつであった。治療により改善と評価されたのは33%で、PSL41mg以上の投与で改善率が高かった。Amyopathic dermatomyositis (ADM) のIPではステロイド、シクロスポリン (CsA)、シクロフォスファミド (IVCY) の3者併用によっても反応しえない症例が存在した。

(2) 肺高血圧 (PH) PHは94例集計され、MCTD、SLE、SScが多かった。予後不良であるか、IPと肺血栓症の存在の有無による予後に有意の差はなかった。また、IPの存在か肺動脈圧に及ぼす影響は少ないと考えられた。治療として予後からみたLogistic回帰分析から、Ca拮抗薬と免疫抑制薬の有用性が示唆された。

(3) 肺出血 32例を集計され、血管炎とSLEが多くを占め予後不良であった。

2 腎病変に関する小委員会

ANCA関連血管炎に対するIVCYはPOCYと比較し同等の効果か期待されているか、両者の有用性に関する前向き比較試験のプ

ロトコールが検討された。これにより、「難治性血管炎に関する研究班」および「進行性腎障害に関する研究班」から既に提唱されている治療ガイドラインの検証を行う。一方、SLE患者における腎症の既往は高血圧の危険因子で、BMIや高脂血症の頻度が高いことなど動脈硬化の危険因子との関連も示唆された。

3 SLEの精神神経病変の分類予備基準作成に関する小委員会

SLEによる精神症状の鑑別の上で、髄液IgGインデックスは有用性を示さなかったか、髄液IL-6はカットオフ値を43pg/mlとした際、感度が87.5%、特異度が92.3%であり、有用であった。また、精神症状をきたすSLE患者の髄液中抗リボソームP0抗体は、Focal型CNSループスや他の疾患に比し有意な上昇が見られ、病態との関連が示唆された。

4 感染症に関する小委員会

感染症を合併する膠原病入院患者10,290例中68例にカリニ肺炎を認めた。カリニ肺炎をきたす危険因子を明らかにしたか、強力な免疫抑制療法をする場合には一次予防をすることか望ましいと考えられた。また、カリニ肺炎の特徴的画像を明らかにすると共に免疫抑制療法下における臨床的指標に抗βクルカン抗体の有用性が明らかにされた。誘発喀痰を用いたカリニ特異的DNA診断より一次予防をすることの有用性、危険因子から見た予防的化学療法をすることの有用性、一次予防適応基準(案)が示された。

5 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会

膠原病に合併する血栓症の調査解析を行い、動静脈血栓に関連する因子として抗リン脂質抗体が再確認された。動脈血栓では、高血圧症、高コレステロール血症との関連も見られた。また、膠原病における血栓症、TTP、動脈硬化とvWF切断酵素活性との関連を検討する必要性を明らかにした。また、抗CD40L抗体陽性SLEは血小板減少が多く

見られ、本抗体が活性化血小板膜上への結合を介して血小板クリアランスを高めている可能性が示唆された。内皮細胞や単球系細胞の活性化による血栓傾向を阻止する目的で、抗マクロファージ遊走阻止因子(MIF)抗体による組織因子発現阻止をin vitroの系で検討した結果、その可能性が示唆された。

6 ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会
中等量以上のステロイド投与例237例の解析で、圧迫骨折、特に閉経後の圧迫骨折例では骨密度の有意の低下を認めたが、少量投与例における骨折の病態と異なる可能性があり、より厳密な基準が必要と考えられた。さらに、ステロイド長期多量投与患者を対象にビスフォスフォネートの骨折予防効果の前向き比較試験を実施中である。遺伝的解析では、TGF- β 1-509 T allele, IL-6-634 G alleleが原発性骨粗鬆症と同様に危険因子である可能性が示唆された。

D 考察

1 肺病変に関する小委員会

IPの治療薬としてパルス療法を含むステロイドの比較的大量投与と免疫抑制薬が有効である可能性が示唆された。一方、これらの免疫抑制療法に反応せず死亡する症例があることも明らかになった。ADMのIPに対してCsAとIVCYの併用療法が無効であった症例に対して、今後さらに強力な治療法を行う必要が考えられた。

PHは早期診断による免疫抑制療法の導入が少なからず予後改善につながる事が示唆された。

2 腎病変に関する小委員会

ANCA関連血管炎に対するIVCYは臓器障害が進行性である活動性の症例に対して用いられており、十分な感染対策を講じた上で有用性が期待される治療法であると考えられた。

SLE患者の心血管合併症の危険因子であ

る高血圧について検討し、腎障害が高血圧発症への危険因子となっている可能性が考えられた。

3 SLEの精神神経病変の分類予備基準作成に関する小委員会

髄液中IL-6値はSLEによる精神症状とそれ以外の精神症状との鑑別に有用で、今後、髄液IL-6を組み込んだ診断基準を用いた前向き試験により、その有用性を確認する予定である。

また、ループス精神病においては髄液中の抗リホソームP0抗体の上昇が病態に深く関与するものと考えられた。

4 感染症に関する小委員会

カリニ肺炎の背景としては、ステロイド中等量以上の投与、あるいは免疫抑制剤の併用があり、強力な免疫抑制療法は重要な要因と考えられた。一次予防および二次予防と予後については、特に二次予防の有無と予後とは、明らかな関連をみられた。

5 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会
膠原病における血栓症、TTP、動脈硬化とvWF切断酵素活性との関連を検討する必要性を明らかにした。

免疫疾患に合併したDIC、HPS、TTPの予後不良を推定する因子として、50歳台以上の高齢者かみられたが、各々の疾患で有効となる治療方法が示唆された。これら治療方法の有効性を、追跡研究でも確認することが、今後の研究課題として残された。

抗CD40L自己抗体は活性化血小板膜上への結合を介して、血小板クリアランス亢進を誘導する可能性が考えられた。

6 ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会
ステロイドの大量投与は多くの若い女性に圧迫骨折をもたらし、しかも骨塩量かさほど低下していない患者においても多くの骨折を認めたため、ステロイドの大量投与を必要とする患者に対し、ビスホスホネートが予防しうるかどうかRCTにより明らかにする。

E 結論

1 肺病変に関する小委員会

IPおよびPHに対する治療の実態が判明し、今後無効例に対する検討が要すると考えられた。

2 腎病変に関する小委員会

ANCA関連血管炎に対するIVCYの適応や投与方法について、わが国での傾向が明らかとなった。これを基にした多施設での前向き研究を実施し、プロトコール作成を検討する。

慢性期SLE患者の検討では、腎症の既往は高血圧の危険因子であり、BMIの増加や高脂血症の頻度が高いことなど動脈硬化の危険因子とも関連が示唆された。

3 SLEの精神神経病変の分類予備基準作成に関する小委員会

髄液IL-6値43 pg/mlをカットオフとすることにより、十分有用性を持った診断基準を作成できる可能性が示された。今後は、前向き試験を行った上で、その有用性を確認していく必要がある。

4 感染症に関する小委員会

カリニ肺炎に対する実態が判明し、それに基づき一次予防適応基準（案）が示された。

5 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会

血栓症を合併した免疫疾患に対する実態が判明し、今後vWF切断酵素活性などについて、検討する予定である。

6 ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会

閉経前女性についてはTスコアが-1以上に保たれていても、骨折を起こす可能性があり、より厳格な基準の必要性が示唆された。

長期大量ステロイド誘発性骨粗鬆症の治療と予防のカイトラインの作成を目指す。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

1 論文発表

1) Kanagawa S, Morinobu A, Koshihara M, Kageyama G, Hayashi N, Yoshino S, Tokano Y, Hashimoto H, Kumagai S Association of the TAP2*Bky2 allele with presence of SS-A/Ro and other autoantibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus *Lupus*, 2003, 12 258-265

2) Yamada M, Yagita H, Inoue H, Takanashi T, Matsuda H, Munehika E, Kanamaru Y, Shirato I, Tomino Y, Matushima K, Okumura K, Hashimoto H Selective accumulation of CCR4+ T lymphocytes into renal tissue of patients with lupus nephritis *Arthritis Rheum*, 2003, 46 735-740

3) Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Yano T, Hirokawa K, Fukazawa T, Murashima A, Kobayashi S, Sekigawa I, Takasaki Y, Iida N, Hashimoto H Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease *Mod Rheumatol*, 2003, 12 305-310

4) Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis the first two cases reported associated with uveitis *Clin Rheumatol*, 2003, 21 533-535

5) Kogure T, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Nawata M, Ikeda K, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Terasawa K, Hashimoto H Autoimmune responses to proliferating cell nuclear antigen multiprotein complexes involved in cell proliferation are strongly associated with their structure and biologic function in patients with systemic lupus erythematosus *Arthritis Rheum*, 2003, 46 2946-2956

6) Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Ohyanagi M, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K,

- Hashimoto H Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus *Mod Rheumatol*, 2003, 13 44-49
- 7) Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Yamaji C, Takai S, Takasaki Y, Hashimoto H A case of inclusion body myositis with systemic sclerosis *Mod Rheumatol*, 2003, 13 87-89
- 8) Ikeda K, Takasaki Y, Hirokawa K, Takeuchi K, Hashimoto H Clinical significance of antibodies to TS1-RNA in patients with mixed connective tissue disease *J Rheum*, 2003, 30 998-1005
- 9) Ichikawa Y, Kamatani N, Goto M, Kondo H, Saito T, Suzuki Y, Torikai K, Hashimoto H, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Fukao A, Mizushima Y Phase II dose ranging study of leflunomide in Japan *J New Rem & Clin(新薬と臨牀)*, 2003, 52 891-931
- 10) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan The first government-supported nationwide survey *Arthritis Rheum*, 2003, 49 594-598
- 11) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K, Hashimoto H Genetic background of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangitis *J Rheum*, 2003, 30 1534-1539
- 12) Nakiri Y, Kaneko H, Morimoto S, Suzuki J, Tokano Y, Hashimoto H Expression of NKB1 on peripheral T cells in patients with rheumatoid arthritis *Clin Rheumatol*, 2003, 22 305-308
- 13) Takaya M, Tamura N, Kato K, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H CD154 expression and mRNA stability of activated CD4-positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus *Mod Rheumatol*, 2003, 13 220-226
- 14) Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y Ocular involvements of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey (letter)
- 15) Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Harua K, Zhong B, Akimoto T, Tanaka M, Matsumoto T, Kawano T, Sakuraba K, Ichikawa G, Hashimoto H Poststreptococcal reactive arthritis and tonsillitis induced reactive arthritis International Congress Series, 2003, 1257 151-154
- 16) Kobayashi S, Tamura N, Makoto I, Haruta K, Tanaka M, Kawano T, Takaya M, Zhong B, Akimoto T, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H Anterior uveitis and poststreptococcal reactive arthritis International Congress Series, 2003, 1257 231-234
- 17) Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric Inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus *Clin Rheumatol*, 2003, 22 447-449
- 18) Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H Churg-Stauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast *Clin Rheumatol*, 2003, 22 491-492
- 19) Matsudaira R, Takeuchi K, Takasaki Y, Yano T, Matsushita M, Hashimoto H

Relationships between autoantibody responses to deletion mutants of k1 antigen and clinical manifestations of lupus J Rheum, 2003, 30 1208-1214

2 学会発表

1) Matushita M, Takasaki Y, Takeuchi K, Mastudaira R, Yamada H, Kaneda K, Ikeda K, Nawata M, Hashimoto H Anti-PA28 α antibody is a novel anticytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus and Sjogren's syndrome ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

2) Abe K, Hashimoto H Pregnancy in systemic lupus erythematosus ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

3) Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Okamoto K, Ikuta T, Tamiya G, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H Genome-wide association study of systemic lupus erythematosus on chromosome 1 ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

4) Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Biji M, Kallenberg C G M, Hashimoto H Molecular genetic analyses of human NKG2C gene deletion ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

5) Akimoto T, Kobayashi S, Zhong B, Matsumoto T, Hashimoto H What is the better treatment for relapsing polychondritis? Analysis of 99 Japanese case ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

6) 橋本博史 全身性エリテマトーテスの病態と治療—病像の変貌と今後の課題 (宿題報告) 第100回日本内科学会, 福岡, 4月1日—3日, 2003

7) 千葉麻子, 橋本博史, 山村 隆, 三宅幸子 NKT細胞を標的とした自己免疫疾患制御法の開発 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

8) 金子礼志, 李 鍾碩, 松下雅和, 小笠原均, 関川 巖, 橋本博史 全身性エリテマト

ーテスの疾患活動性にともなったCD8陽性T細胞の量的 質的変動 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

9) 松山直美, 戸叶嘉明, 天野浩文, 森本真司, 橋本博史 ループス腎炎患者に対するシクロフォスファミド大量静注療法の長期予後 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

10) 阿部香織, 橋本博史 全身性エリテマトーテス (SLE) 合併妊娠における抗リン脂質抗体症候群 (APS) の妊娠管理の検討 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

11) 森本真司, 鈴木 淳, 満尾晶子, 名切裕, 戸叶嘉明, 橋本博史 全身性エリテマトーテスにおけるIL-13, IL18の役割 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

12) 戸叶嘉明, 名切 裕, 満尾晶子, 鈴木淳, 森本真司, 橋本博史 急性期SLE患者におけるTh1/Th2バランス IL-13の細胞内染色による検討 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

13) 堀内博志, 若林真司, 中島滋郎, 深沢徹, 津田裕士, 橋本博史, 縄田昌司, 小林千益, 高岡邦夫 特発性大腿骨頭壊死症におけるクルココルチコイト受容体の遺伝子多型解析 第47回日本リウマチ学会総会, 東京, 4月24日—26日, 2003

14) 橋本博史 全身性エリテマトーテスの予後の変貌とその要因 (シンポジウム) 日皮会誌 113 1918-1919, 2003

H 知的財産権の出願 登録状況

1 特許取得

特になし

2 実用新案登録

特になし

3 その他

特になし

〔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、金井 美紀、
萩山 裕之、針谷 正祥、原 まさ子、槇野 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カイトラインの作成を最終目標とする共同研究では、班員の施設より①間質性肺炎（IP）457例、②肺高血圧症（PH）94例、③その他の肺合併症32例を集計した。膠原病としては①SLE、②SSc、③PM/DM、④MCTD、⑤血管炎などを取りあげ、①病態、②治療とその反応性、③予後について集計した。

IPではステロイドに反応して改善する症例が33%で、PSL41mg以上の投与で改善率が高かった。しかし、死亡例では免疫抑制薬を含むステロイド大量療法にもかかわらず死亡した。AMDに伴うIPはこれにあたり3ヶ月以内に死亡した。膠原病PHではIPや血栓塞栓症を合併する症例が多い。治療薬として血管拡張薬、抗凝固薬のほかにステロイド、免疫抑制薬が用いられる。予後からみたLogistic回帰分析から、Ca拮抗薬と免疫抑制薬の有用性が示唆された。しかし、IPの合併は予後悪化因子とならないことが明らかになった。

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。肺病変の病態ごとの治療薬の実態とその反応性及び予後との関連を解析して、治療カイトラインの作成の際の基礎資料とする。

B 研究方法

班員の施設に過去5年間で肺病変（IP、PH、及び肺出血、縦隔気腫）ありと診断された膠原病症例について調査票を用いて調査した。膠原病の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、予後を調査した。

（倫理面への配慮）

個人調査票は匿名化し、個人情報可能な限り制限して集計した。集計された試料の管理は厳重に行った。

C 研究結果

1 膠原病合併IP

1) 集計症例のプロファイル 457例（男性132、女性324）の調査票が集計された。基礎疾患ではPM/DMが143例と最も多く、このうち筋症状のないDM（AMD）が25例を占め、SSc131例、MCTD48例、Overlap症候群33例の順であった。平均年齢は50歳代であった。IPの重症度を胸部X線上的間質陰影の範囲てみると、下肺野に限局する

症例か280例 (61.3%) を占め、全肺野に拡がる重症例は55例であった。急速進行性の症例はAMDの72%に認められた。

2) 合併症 PHの合併は33例 (7.2%) に認められた。基礎疾患ではSScで36.4%、MCTDで33.3%と高率に合併した。ANCA関連血管炎は血管炎の74.2%を占めたほか、Overlap症候群で5例 (1.4%) と比較的高率であった。

3) 治療と反応性 ステロイドは最も高頻度で用いられた。基礎疾患では特にSLEの全例、PM/DM、AMD、血管炎に合併したIPには90%以上の症例に使用され、これらの疾患ではステロイドパルス療法も30%以上に行われた。治療反応性を主治医の判定によって集計した (図1)。改善と判定された153例では56%がプレトニソロン (PSL) 41mg以上投与されていた。不変例、悪化例では投与量が少なく、パルス療法の頻度も低かった。一方、39例の死亡例では41mg以上が71%と高頻度で、パルス療法の頻度が高かった。ステロイド治療に反応しないIP例の存在が示された。免疫抑制薬としてはシクロホスファミド (CYC) とシクロスポリン (CYA) がAMD (80%)、とPM/DM (31%) で主に併用されていた。これらに合併するIPが重症であることを示唆された。治療反応性で見るとステロイドと同様で、改善例と死亡例で併用頻度が高

かった。

4) 予後、生命表を用いて診断後の生存率を基礎疾患ごとに図2で示した。AMDが最も低く、全例3ヶ月以内で急激に死亡した。次に血管炎とPM/DMで、SLEなどの予後は良好であった。

2 膠原病合併PH

1) 集計症例のプロファイル 94症例 (男性5、女性89) が集計された。MCTDが27例と最も多く、SLE (21例)、SSc (18例) の順で続いた。

2) 肺合併症 IPが49例 (52%) に合併した。%VCでみると70%以下が53%であった。その基礎疾患による分布を図3に示す。IPの合併はMCTD,SScに多く、SLEで少ない。肺血栓塞栓症は肺血流シンチグラフィを行った53例で見ると15例が区域に一致し

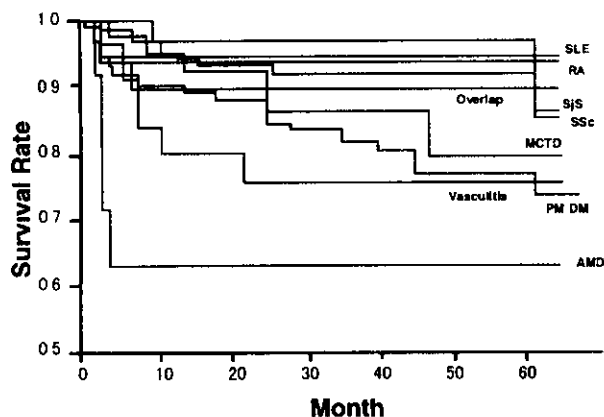


図2 間質性肺炎の疾患別生存率

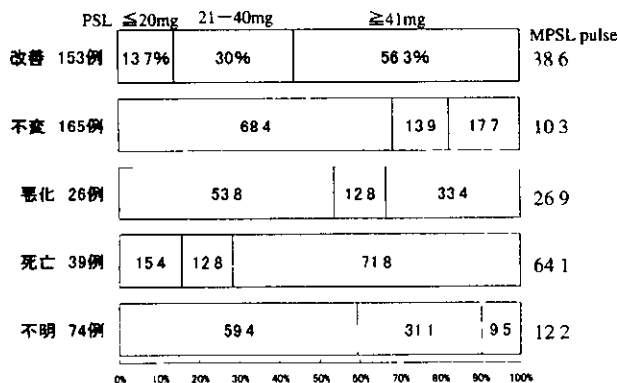


図1 治療反応性とステロイド療法

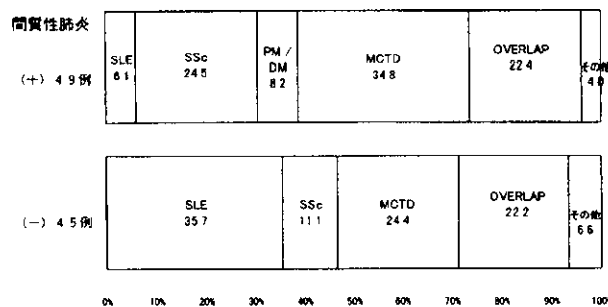


図3 肺高血圧症と間質性肺炎の合併

て、13例が区域に一致せずに欠損が認められた。25例では所見なしであった。

3) 治療と反応性 治療薬ではステロイドが66%、免疫抑制薬が21%、PGI₂が57%、Ca拮抗薬が22%、ワルファリンが49%で、在宅酸素療法導入が38%であった。これらの治療反応性は、主治医に判定よると有効19%、やや有効31%であった。IPの有無で治療反応性に差異は見られなかった。

4) 予後 死亡例は24例(26%)で、Overlap症候群で15例中死亡1例と良かった以外では基礎疾患による差異はなかった。予後に関与する危険因子25項目を検討項目としてLogistic 回帰分析(Wald法)で検討した。表1に示すように有意な項目として5項目が抽出された。診断時のNYHA Class分類では予想に一致してClassの高いものほど死亡の危険度は高まった。しかし、IPの合併は逆に予後に良い因子として抽出された。治療薬としては免疫抑制薬とCa拮抗薬が予後を改善する因子として抽出された。

3 その他の肺合併症

1) 肺出血 23症例が集積された。基礎疾患では血管炎が10例でそのうち7例はMPO-ANCAが陽性でANCA関連血管炎にともなう肺出血と考えられた。次にSLEが9例あ

り、MPO-ANCA陽性は1例のみで免疫複合体の関与が推定された。いずれも予後不良な合併症であった。

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。SLE、SSc、PM/DM、MCTD、血管炎、などに合併する肺病変としてはIPと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。

今回の457例という多数のIP合併例の調査によりわが国の専門施設における治療の実態が明らかになった。治療薬としてパルス療法を含むステロイドと免疫抑制薬がIPに有効である可能性が示唆された。ステロイド量では比較的大量投与が有効であることか治療反応性から示された。一方、これらの免疫療法に反応せず死亡する症例があることも明らかになった。とくに急性間質性肺炎(AIP)を呈するAMDが治療上重要な課題である。AMD合併IPの全てではないが、ステロイドパルス療法、CYAの併用療法でも無効な症例が少なくない。このタ

表1 肺高血圧症の予後に対する危険因子の検討

	Estimate	Standard Error	Wald Chi-square	P-value	Risk Ratio	95% Confidence Limits	
						Lower	Upper
間質性肺炎	-1.863	0.65	8.229	0.004	0.155	0.043	0.554
NYHA 診断時Class	0.682	0.348	3.833	0.05	1.978	0.999	3.915
免疫抑制薬	-2.307	1.075	4.603	0.032	0.1	0.012	0.819
Ca拮抗薬	-3.271	1.02	10.285	0.001	0.038	0.005	0.28
治療反応性	-0.995	0.315	9.974	0.002	0.37	0.199	0.686

IPのAIPの治療カイトラインが必要である。

PHに関しては、近年PPHを中心にPGI₂製剤やエント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PGI₂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ヘラプロストナトリウム、エントセリン受容体拮抗薬のホセンタンで効果が示されている。膠原病合併PHではステロイド薬や免疫抑制薬が投与される実態が明らかになった。その有効性を示す成績も得られた。予後に関連する因子のLogistic分析ではCa拮抗薬と免疫抑制薬が有意な治療薬として抽出された。一方、膠原病PHではIPの合併頻度が高い。しかし、意外にもIPの合併は良い予後を示

す因子として抽出された。

以上、これらの免疫療法がどのような基礎疾患に伴うPHに有効なのかも確立していない。今後の検討課題である。

E 結論

膠原病に合併する肺病変(IP、PHなど)の病態、治療薬とその反応性、予後を調査票により班内で調査した。ステロイドなど免疫療法の有用性を示唆する成績が得られた。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

2. 腎病変に関する小委員会報告

ANCA関連血管炎に対す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結果

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 内分泌代謝内科学 教授)
研究協力者 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)
渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究科 免疫病態内科学 講師)
金井 美紀 (順天堂大学医学部 膠原病内科 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)
山崎 康司 (岡山大学付属病院 腎臓 糖尿病 内分泌内科 講師)
佐田 憲映 (同上医師)

研究要旨

MPO-ANCA関連血管炎に対する治療におけるシクロフォスファミド間歇静注療法 (IVCY) の現況を明らかにするために本研究班協力施設14施設に対してアンケート調査を行った。IVCYは腎臓を含む臓器障害が進行性の場合に治療初期から選択されることか多かった。二次アンケート調査では、IVCY実施例29例 (男 女=11 18) の回答があった。平均年齢68歳。治療前のBVASスコアは平均17で肺、腎障害の頻度および活動性が高かった。IVCYの平均投与量は 545 ± 128 mg (369 ± 58.3 mg/m²)、投与回数は1-3回か15例、4-8回か12例であった。併用プレトニン初期量は 42 ± 12 mg (0.8 ± 0.2 mg/kg) で血漿交換療法3例に施行していた。最終転帰では死亡6例 (生存率79%) (うち1例は治療開始後1年以降の死亡) 腎死 1例 (腎生存率96%) 透析導入5例 (全例離脱、うち1例は再導入) であった。経過中に5例(17%)に再燃が認められた。感染症の合併は14例であった。疾患に対する有効性が認められるか、同時に十分な感染対策が必要であると考えられた。

A 研究目的

本邦における中小型血管炎の特徴はMPO-ANCA陽性血管炎の頻度が高いことである。MPO-ANCA陽性血管炎は高齢者に好発すること、肺、腎障害の頻度が高く、とくに急速進行性腎炎を呈することか多い。治療としては大量のステロイド療法、シクロフォスファミド (CY) が一般的に持ちいらられるか、未だ予後不良の疾患である。本疾患の死因の第1位は感染症であり、疾

患の重篤性から十分な免疫抑制薬の投与が必要であるか、副作用としての感染症に対する対策が必要である。CYの副作用を軽減する方法として間歇静注療法 (IVCY) は連日内服投与 (POCY) に比較してほぼ同等の有効性を持ちながら、かつ感染症の危険が低いことが報告されている。今回は本邦における血管炎治療におけるIVCYの現況を明らかにするためにリウマチ 膠原病専門施設に対してアンケート調査を行った。

B 研究方法

本調査研究班協力施設にアンケート方式で調査を行った。まず一次調査として、血管炎治療におけるCYの適応や使用方法に関する考え方について調査を行った。次に顕微鏡的血管炎患者に対してIVCYを実施した症例について二次アンケート調査を行った。調査項目としてはIVCYを含む治療方法、併用療法、診断時の症状、臓器障害、検査成績とともに疾患活動性としてBVAS、治療経過、合併症、転帰、感染症に対する予防薬の有無など調査票を用いて調査を行った。

(倫理面への配慮)

調査票では個人が特定できないように独

自なケース番号を用いるよう配慮した。

C 研究結果

1) 一次アンケート調査

MPO-ANCA陽性血管炎に対して9施設(64%)で治療初期からシクロフォスファミド(CY)を併用、4施設(29%)で臓器障害、年齢、炎症反応の程度を考慮して併用するとしている(図1)。IVCYの適応としては、腎障害その他の臓器障害か進行性の場合かもっとも多く施設で第一選択とされており、感染症のリスクが高い場合やステロイド減量目的にも用いる施設が多く、より積極的にIVCYを選択していると考えられた(表1)。再発のリスクの高い場

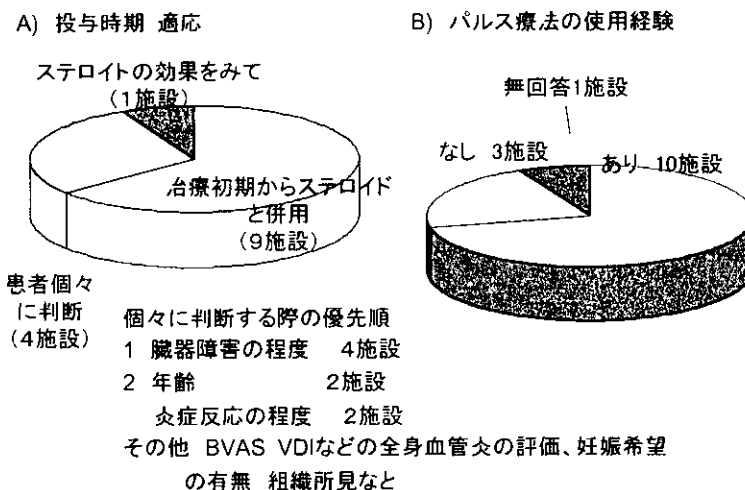


図1 MPO-ANCA陽性血管炎治療の際のシクロフォスファミド投与方法

表1 一次アンケート集計結果～状況別治療選択～

1) 高度の炎症が持続している	4) ステロイド剤の副作用かつよくステロイド減量のため
CYPパルス 6施設	CYPパルス 7施設
ステロイドのみ 3施設	連日投与 4施設
連日投与 2施設	他の免疫抑制剤 2施設
2) 腎障害か進行性で高度である	5) 感染症のリスクが高い
CYPパルス 9施設	CYPパルス 4施設
連日投与 2施設	ステロイドのみ 3施設
ステロイドのみ 1施設	他の免疫抑制剤 2施設
3) 腎以外の臓器障害か進行性で高度	連日投与 1施設
CYPパルス 9施設	6) 再発のリスクが高い
連日投与 2施設	CYPパルス 5施設
ステロイドのみ 1施設	連日投与 4施設
他の免疫抑制剤 1施設	他の免疫抑制剤 2施設

合には連日投与とほぼ同数であった。IVCYは10施設(71%)で使用経験があり、投与量は400-600 mg/m² (500-1000 mg/個体)、投与回数は1-12回と施設間に隔たりあり(表2)。水分補給は全施設で行っているが、制吐薬の使用については施設間で隔たりがあった。

2) 二次アンケート結果

5施設29症例の回答があった。29症例の内訳は男性11例、女性18例で平均年齢68歳と高齢者が主体であった(表3)。

26例がMPO-ANCA陽性、3例がPR3-ANCA陽性、1例がいずれも陰性であった。BVASを用いた疾患活動性の評価では総合点17.7±6.7で全身の炎症反応、腎障害が高度であった(表4)。

治療内容については、IVCYの平均投与量は545±128 mg (369±58.3 mg/m²)、投与回数は1-3回が15例、4-8回が12例であった(表5)。ステロイド薬は、プレトニン初期投与量は42±12mg (0.8±0.2mg/kg)であった。メチルプレトニソロンパルス併用19例/29例(66%) 5例は治療初期に血液透析施行、3例が血漿交換を併用していた。

臨床経過ではCRPは治療開始後約2週間の経過でほぼ正常まで改善していた(図2)。腎機能も全例で改善し、血液透析に導入さ

表3 二次アンケート報告～プロフィール～

症例数	29例 (男性11例/女性18例)	
年齢	67.1±7.9歳	
治療前検査成績		
Cr	2.91±3.62	mg/dl
CRP	7.54±5.32	mg/dl
MPO-ANCA陽性	26/28例(340.3±269.0)	
PR3-ANCA陽性	3/23例(単独陽性2例)	
両者陰性	1例	

表4 二次アンケート～BVAS (治療開始時)～

Total score(0-63)	17.7±6.7	陽性率
Systemic(0-3)	2.2±1.0	(25/27)
Cutaneous(0-6)	0.2±0.6	(2/27)
Mucous membranes/Eyes(0-6)	0.5±1.6	(3/27)
ENT(0-6)	0.5±1.4	(4/27)
Chest(0-6)	2.2±2.2	(15/27)
Cardiovascular(0-6)	0	(0/27)
Abdominal(0-9)	0.3±1.7	(1/27)
Renal(0-12)	9.7±3.9	(24/27)
Nervous system(0-9)	2.2±3.7	(7/27)

表5 二次アンケート～治療法～

1) IVCY

投与量 545±128 (200-750)mg/body
369±58.3 (160-524)mg/m²

回数 1-3回 16症例、 4-8回 12症例

初回施行時期 治療開始後 0-3週 21症例
4週以降 6症例

2) ステロイド

経口PSL42±12mg/day (0.8±0.2mg/kg)

≤40mg/day 16例
>40mg/day 10例

(≤0.8mg/kg 15例 >0.8mg/kg 11例)

M-PSLパルス 19例/29例(66%)

投与量 500-1000mg/body
施行回数 1.94±1.73クール

3) 血液浄化療法

透析導入 5 / 29 例(全例離脱 うち1例は再導入)

血漿交換 3 / 29 例

表2 一次アンケート集計結果

～MPO-ANCA関連血管炎に対するシクロフォスファミド間歇静注療法の経験および投与量 投与回数～

投与量		個体	
体表面積			
400mg/m ²	1施設	500mg/body	4施設
500mg/m ²	2施設	750mg/body	2施設
500-600mg/m ²	1施設	1000mg/body	1施設
投与回数			
1-3回 (3施設)	4-6回 (4施設)	7-12回 (2施設)	
補液 水分補給について		制吐剤の投与について	
必ず補液をする	3施設	行う	5施設
飲水を指示する	1施設	メトクロプラミド	1施設
両者	6施設	5-HT3拮抗薬	4施設
しない	0施設	行わない	5施設

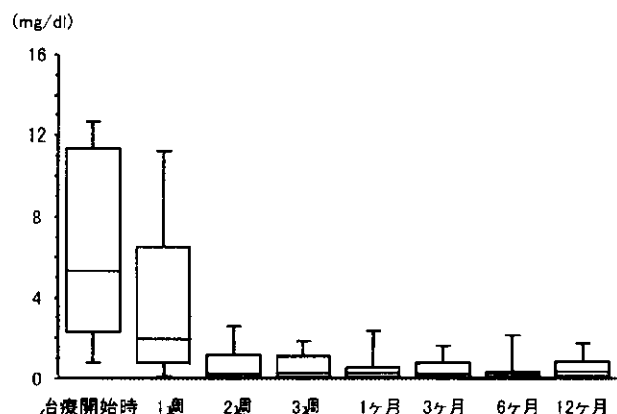


図2 二次アンケート結果～CRPの推移～

れた5例ともに血液透析を離脱した。その後1例のみ再導入されたが、他の生存例では腎機能は安定もしくは改善した(図3)。

出血合併症としては9例に認められたか(図4)、その中では肺胞出血が最も多く4例にみられ、いずれも治療早期にみられた。転帰は6ヶ月での死亡3例(生存率90%)腎死0例(腎生存率100%)最終観察時点では死亡6例(生存率79%)(うち1例は治療開始後1年以降の死亡)腎死1例(腎生存率96%)透析導入5例(全例離脱、うち1例は再導入)であった。経過中に5例(17%)に再燃があり再発時期8±11ヶ月であった。

感染症に対する予防投与と経過中に認められた感染症を表7に示すか、ST合剤、抗真菌剤、抗結核薬が用いられていた。感染症には細菌感染症が最も多いか、カリニ肺炎、真菌感染やサイトメガロ感染などの日和見感染が見られた(図5)。カリニ感染患者ではいずれもST合剤の投与がなされていた。死因として肺感染症、中毒性巨大結腸症、肺病変増悪後腹膜出血、外因死がそれぞれ1例であった。

肺胞出血 4例
出血性潰瘍 1例
鼻出血 1例
クモ膜下出血 1例
後腹膜出血 1例
左下腿血栓症 1例

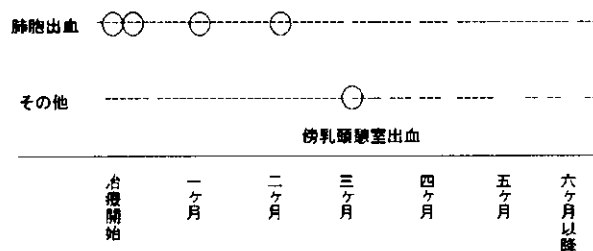


図4 二次アンケート結果～出血合併症と出現時期～

表6 二次アンケート報告～転帰～

転帰	
6ヶ月 死亡 3例 生存率 90%	腎死0例 腎生存率 100%
最終 死亡 6例 生存率 79%	(うち1例は治療開始後1年以降の死亡)
腎死 1例 腎生存率 96%	
透析導入 5 / 29 例(全例離脱、うち1例は再導入)	
再燃 あり 5例(17%)	
再発時期 8±11ヶ月(1-28M)	

表7 二次アンケート報告～予防投与および感染症～

予防投与	感染症
抗結核薬	細菌性気管支炎 肺炎 6例
INH 6例	カリニ肺炎 3例
抗真菌薬	クリプトコッカス髄膜炎 1例
イトリゾール 1例	サイトメガロ肺炎 1例
ジフルカン 4例	ヘルペス角膜炎 1例
ST合剤	カテーテル感染 1例
バクタ 14例(48%)	尿路感染 1例

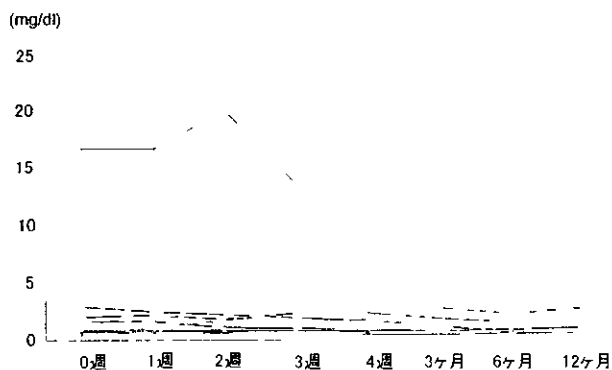


図3 二次アンケート中間報告～Crの推移～

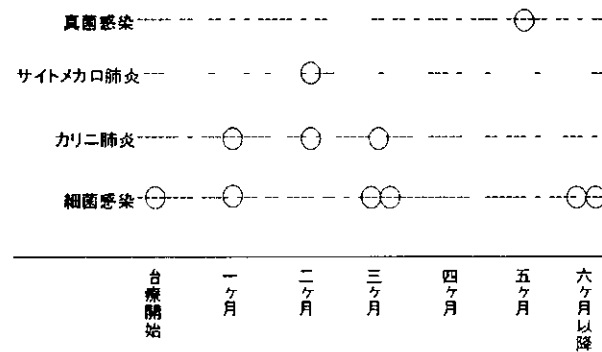


図5 二次アンケート結果～感染症と出現時期～