

表8 二次アンケート報告～死亡症例の検討～

	年齢	性別	死因	治療開始から死亡まで	血液透析
Case1	70	F	感染症(肺)	2ヶ月	なし
Case2	84	M	肺病変増悪	5ヶ月	なし
Case3	75	M	中毒性巨大結腸症	33ヶ月	なし
Case4	71	M	外因死	9ヶ月	なし
Case5	66	F	後腹膜出血	1ヶ月	なし

	Cr	MPO-ANCA	BVAS (total)	BVAS (chest)	BVAS (renal)
Case1	1.67	<10	18	4	12
Case2	2.97	155	21	6	12
Case3	2.4	288	23	0	12
Case4	0.9	326	9	0	8
Case5	0.5	743	14	0	12

	poPSL (mg/kg)	pulsePSL	CY (mg/m2)	ST合剤	抗真菌剤
Case1	1.0	なし	351×1	なし	なし
Case2	0.9	あり	313×2	なし	あり
Case3	0.8	なし	363×4	あり	なし
Case4	なし	なし	370×8	あり(再燃時)	なし
Case5	0.9	あり	370×2	あり	あり

	合併症	
Case1	カリニ肺炎	サイトメガロ肺炎
Case2	カリニ肺炎	カテーテル感染
Case3	肺炎	中毒性巨大結腸症
Case5	後腹膜出血	

D 考察

今回のアンケート調査は本調査研究班協力施設を対象としており多少の偏りはあると考えられるもののIVCYがANCA関連血管炎の治療としてその有用性が評価されていると考えられた。適応として臓器障害が進行性である場合に従来のPOCYよりIVCYを選択するという施設が多く、またステロイド減量目的や感染症のリスクの高い患者にも選択するという傾向があり、有効性や安全性の面で従来のPOCYとの違いがあることか考えられた。

IVCYの投与方法としてはEUVASを中心に行われている2-3週ごとに繰り返す方法ではなく、4週間毎に使用される場合が多く、投与量は平均545mg/個体(369mg/m²)とループス腎炎等で用いられる投与量よりも少ない量で行われていた。投与量に関しては対象症例が高齢者かつ腎機能障害を高率に有する場合が多く、そのための安全な使用量として調整されていると考えられる。有効性に関しては、6ヶ月での生存率90%、最終観察時点では生存率79%、という成績は症例の抽出にバイアスがある可能性もあるものの、従来の報告に比較して良

好と考えられる。とくに腎障害に対する治療効果は6ヶ月腎生存率100%(最終腎生存率96%)で5例の血液透析患者が全例離脱したことから有効性がうかがわれる。合併症としての感染症は約半数に多彩な感染症が認められており、十分な感染対策の必要性については従来と同様と考えられた。

今回のアンケート調査から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と考えられ、これも基にした多施設での前向き研究のプロトコール作成の参考となりうるものと期待される。

E 結論

IVCYは本邦の特徴であるMPO-ANCA関連血管炎の治療と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効性が期待される治療法であると考えられる。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

- 1 論文発表
予定している
- 2 学会発表
特になし

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

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

分担研究者 広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)
金井 美紀 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)
戸叶 嘉明 (順天堂大学医学部 膠原病内科 非常勤講師)
針谷 正祥 (東京医科歯科大学 臨床試験管理センター 助教授)
原 まさ子 (東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター 教授)

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、小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、髄液免疫検査のある81例について病歴をレビューした上で、72例について最終診断を決定した。72例中精神症状を示したものは45例で、そのうち32例がSLEに起因するものであった。SLEによる精神症状とそうでないものの鑑別の上で、CSF IgGインデックスは有用性を示さなかったが、髄液IL-6は有用であり、カットオフ値を4.3pg/mlとした時の感度が87.5%、特異度が92.3%であった。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。

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か少なくない。これはひいては治療方針の決定にあたっても影響を及ぼしている。アメリカリウマチ学会 (ACR) は1999年にSLEの精神神経症状のnomenclatureとdefinitionを発表した。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 調査票の配布と回収

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とき、平成15年1月末日を締切として回収した。今回は、髄液免疫検査データのある81例を対象とした。

② 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1999年ACRのnomenclatureのいずれに該当するかについて決定した。

CNS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った。

（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。

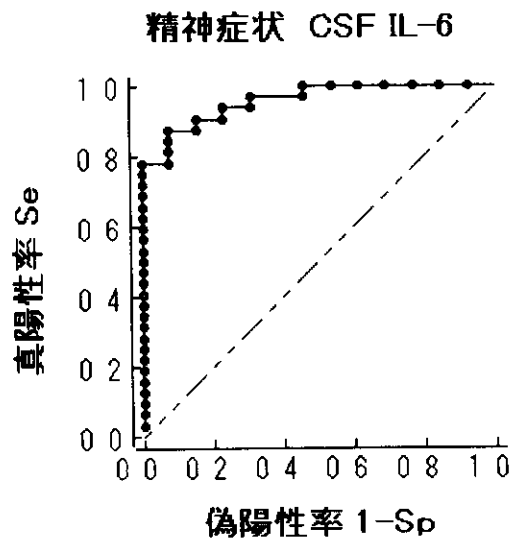
C 研究結果

72例中精神症状（Diffuse type）を示したのは45例、神経症状（Focal type）を示したものは27例であり、SLEに起因すると判定されたものはそれぞれ32例、18例ずつであった。精神症状を示した患者について、

SLEに起因するものとそうでないものを鑑別する上での検査の有用性を検討したところ、脳波 MRI・SPECTおよびCSF IgG indexは鑑別上の有用性を示さなかった。一方、髄液IL-6はSLEによる精神症状とそれ以外の精神症状の鑑別に有用であり、カットオフ値を4.3pg/mlとした時の感度が87.5%、特異度が92.3%であった（図1）。そこで、CSF IL-6を含む最終診断基準案（表1）を作成した。この基準を用いたプロスペクティブスタディーを施行し、平成15年12月現在18症例が集積しており妥当性が確認されている。

D 考察

本研究によって、SLEに起因する精神症状とそれ以外の精神症状（特にステロイド精神病）の鑑別診断の上で、髄液IL-6の測定が有用であることが示された。しかし、髄液IL-6は感染性髄膜脳炎や新鮮な脳血管障害で上昇するので、この両者については除外診断として設定する必要がある。脳血管障害については、急性期を避けて、少な



判別率が最大となる値(1) ≥ 4.3
 (感度 0.875 特異度 0.923)

図1 ループス精神病の診断における髄液IL-6のROC解析

ループス精神病の分類予備基準（最終案）

- I 1982年ARAのSLE診断基準（1997年一部改訂）の4項目以上を満たす
 - II 1999年ACRのnomenclatureに示されている以下の精神症状の1項目以上を示す
 - Acute confusional state
 - Anxiety disorder
 - Cognitive dysfunction
 - Mood disorder (depression)
 - Psychosis
 - III CSF IL-6の上昇（4.3 pg/ml以上）
- I、II、IIIすべてを満たすものをループス精神病（SLEに起因する精神病変）とする

除外基準

- 1. 新たに発生した脳血管障害
- 2. 感染性脳脊髄膜炎

表1 診断基準最終案

くとも1~2週間経過した後に髄液検査を行うことで対応できることも考えられる。髄液IL-6を用いた場合感度が87.5%であることから、SLEによる精神症状を示す患者の8人に1人は髄液IL-6が上昇しないということになる。この点を改善するためには、今後髄液中のほかのサイトカイン（IFN- α 、IL-8）や抗神経細胞抗体を加えることについても検討してゆく価値があると考えられる。

E 結論

1982年のACRのSLEの診断基準を満たす患者で、1999年のACRのnomenclatureに示される精神症状の出現した場合、髄液IL-6 4.3 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ゆく必要がある。

F 健康危険情報

特になし

G 研究発表

1 論文発表

- 1) Shibuya H, Nagai T, Ishii A, Yamamoto K, Hirohata S Differential regulation of Th1 responses and CD154 expression in human CD4+ T cells by IFN- α Clin Exp Immunol 132 216-224, 2003
- 2) Takizawa K, Takeuchi F, Nabeta H, Hirohata S, Takeuchi A, Matsumura Y, Yamamoto K Association of transporter associated with antigen processing genes with Behçet's disease in Japanese Autoimmunity 36 161-165, 2003
- 3) Iwai M, Harada Y, Ishii M, Tanaka S, Muramatsu A, Mori T, Nakashima T, Okanoue T, Hirohata S Autoimmune hepatitis in a patient with systemic lupus erythematosus Clin Rheumatol 22 234-236, 2003
- 4) Takayanagi M, Haraoka H, Kikuchi H, Hirohata S Myocardial infarction caused by rheumatoid vasculitis histological evidence of the involvement of T lymphocytes

Rheumatol Int 23 315-318, 2003

5) 広畑俊成 免疫血清検査の最新情報と、輸血過誤防止および輸血の最新情報 第4章 自己免疫疾患検査の最新情報 4 膠原病の検査—特に最近の進歩を中心として 臨床病理レビュー 124 76-80, 2003

6) 広畑俊成 解説ACRより新たに提唱されたSLEの精神神経症状の分類リウマチ科 30 171-173, 2003

7) 広畑俊成 特集 膠原病を疑ったら適切な診断と治療法の選択 推薦処方とその解説 中枢神経症状を伴った全身性エリテマトーテス 今月の治療 11 44-46, 2003

8) 広畑俊成 臓器病変からリウマチ・膠原病へのアプローチ5 精神神経病変とリウマチ・膠原病 臨床医 29 2074-2077, 2003

9) 広畑俊成 特集 肺血管炎の診断と治療 膠原病の肺血管炎 (ヘーチェット病を含む) 呼吸器科 4 501-504, 2003

10) 広畑俊成 痴呆症学 (2) —高齢社会と脳科学の進歩— 臨床編 —各論— IV 一般身体新刊による痴呆 リウマチ性疾患 (膠原病 血管炎症候群) Systemic lupus erythematosus 日本臨床増刊号 62 増刊号1 429-434, 2004

11) 広畑俊成 第10章膠原病類縁疾患の治療 1 Behçet病「先端医療シリーズ19 アレルキー リウマチ 膠原病」アレルキー・リウマチ 膠原病の最新医療 狩野庄吾、中川武正 編集主幹、先端医療技術研究所 pp 341-346, 2003

12) 広畑俊成 「今日の臨床検査」河合忠、水島裕 監修、櫻林郁之介、中川武正、星恵子、板橋明、広畑俊成、伊藤要一 編集、南江堂 2003

13) 広畑俊成 治療薬ハントフック 喘息 アレルキー リウマチ疾患 森田寛、永倉俊和、廣畑俊成 編集、メディカルレ

ビュー社 2003

14) 広畑俊成 各論 骨・関節疾患 1 骨粗鬆症 2 関節リウマチ 3 変形関節症「薬物療法学」石崎高志、鎌滝哲也、望月真弓 編集、南江堂 205-219, 2003

2 学会発表

1) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, Hashimoto H, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ progenitor cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis The 6th Korea-Japan combined Meeting of Rheumatology, p 39, 2003 Seoul Korea

2) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, Hashimoto H, Yoshikawa H, Mori T, Ochi T Enhanced generation of VEGF and soluble VCAM-1 from CD34+ progenitor cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis 67th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Orlando, Arthritis Rheum (Suppl) S341, 2003

3) Aramaki K, Kikuchi H, Hoshino E, Haraoka H, Hirose N, Takeuchi A, Hashimoto T, Hirohata S Preliminary criteria for the evaluation of the severity of Behçet's disease 67th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Orlando, Arthritis Rheum (Suppl) S386, 2003

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

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

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)
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班

渥美 達也、広畑 俊成、橋本 博史、萩山 裕之、
原 まさ子、吉田 雅治、諏訪 昭、亀田 秀人、
近藤 啓文、熊谷 俊一、楨野 博史、岡田 洋右、
金井 美紀

研究要旨

13施設に過去5年間に入院した膠原病10290症例のうち、カリニ肺炎を合併した68例につき、背景、臨床徴候、検査所見、治療と予後を検索した。68例の年齢は51.6±17.7歳。原病は全身性エリテマトーデスが29例で最多。原病治療に、症例の9割でPSL30mg/日以上ステロイド、6割で免疫抑制剤が投与されていた。原病治療のためのPSL投与量が30mg/日に満たない7例では、5例に免疫抑制剤が投与されていた。呼吸器症状 検査所見などは、総じて既にAIDSで報告されているものと同様であったが、①急性の進行、②末梢血のリンパ球数およびCD4陽性細胞数が保たれている例のあること、③上肺野優位の分布が目立つこと、④胸水を伴う例の見られること、⑤嚢胞、気胸の少ないこと、などは、AIDSにおけるカリニ肺炎とは異なる所見であった。死亡23例のうち一次予防のなされていたのは1例のみ。完全に寛解した32例のうち28例で2次予防がされていた。

A 研究目的

免疫疾患の合併症としての感染症は、頻度が高いこと、予後不良の原因となり得ること、原病治療にも影響を与えることから、最も注意を要する。

中でも肺炎罹患は、昨年度の調査では、12病院8818入院例中354例で、主だった感染症中最も多数であった。特にカリニ肺炎(pneumocystis carinii肺炎 PCP)は最重症のひとつである。そこで、今年度は、膠原病に合併したPCPにつきアンケート調査から、背景、臨床徴候、検査所見、治療と

予後を検索し、早期発見、早期治療、予後改善を期すことを目的とした。また、HIV/AIDSに合併するそれとの差異も検討した。

B 研究方法

当班に参加したのは、14施設。ここにカリニ肺炎に関するアンケート用紙(図1)を送付し、1997～2001年度(1997年4月1日～2002年3月31日)の5年間の膠原病入院例でPCPを合併したものにつき、回答を求めた。13施設で症例を経験していた。

主な検討項目は、①患者背景（性、年齢、原病の診断と罹患年数）②原病治療 ③発症時検査所見（白血球数、リンパ球数、CD4陽性細胞数、 β -D-グルカン）④カリニ肺炎治療 ⑤一次予防、二次予防 などである。

また、PCP合併例の胸部レ線フィルム、あるいはコピーを集めて、画像について検討を加えた。これは、別に報告する。

Table 1 Underlying CVDs in patients with PCP

	diagnosis	n
Major diagnosis	SLE	29
	RA/MRA	9
	vasculitis	8
	DM	7
	MCTD	4
	SSc	3
	PM	2
	AOSD	2
	Behçet	2
	overlap	1
	RP	1
Complication	SjS	6
	APS	2
Total		68

（倫理面への配慮）

全て後向き検討であり、患者の個人特定は出来ない形での検索である。

C 研究結果

13施設年間の延べ入院数は10290例。カリニ肺炎数は68例（女47、男21、不明1例）。原病は主病名を表1に纏めた。

背景

原病の治療年数は 6.08 ± 7.84 年（0~40年、 $n=65$ ）。原病の治療には、ステロイドはプレトニソロン換算で40mg/日以上か73.4%（47/64）に、30mg/日以上が89.1%（57/64）に、免疫抑制剤は61.8%に投与されていた。30mg/日以下のステロイドしか投与されていなかった7例では4例にメソトレキサート、1例にサイクロスポリンが投与されていた。PCP発症時の原病治療については、プレトニソロンか40mg/日未満のみの投与であった28例中、免疫抑制剤の投与は14例であったか、それ以前の治療でもプレトニソロン40mg/日未満かつ免疫抑制剤なしは、1例のみであった。肺疾患の合併は無し25例、間質性肺疾患21例（うち肺高血圧

Table 2 Laboratory data at the onset of PCP complicated with CVDs

	mean \pm SD	range	n
WBC (/ μ L)	7832 \pm 3509	200~19700	66
Neutrophile (/ μ L)	7111 \pm 3270	200~18518	63
Lymphocyte (/ μ L)	566 \pm 426	0~2289	65
CD4 (/ μ L)	266 \pm 243	40~738	14
LDH (U/L)	714 \pm 599	226~3579	66
β -D-glucan (pg/mL)	1103 \pm 3607	4~21030	59
IgG (mg/dL)	948 \pm 404	244~2240	60
IgA (mg/dL)	232 \pm 131	14~586	56
IgM (mg/dL)	110 \pm 86	4~420	56

症合併2)、肺高血圧症4例(うち間質性肺疾患合併2)、陳旧性肺結核3例、その他4例。

自覚症状と他覚所見

発症時の症状は、呼吸苦53例、発熱45例、咳嗽5例。聴診でfine crackle 29例、coarse crackle 6例であった。

検査所見

白血球数は 7832 ± 3509 (200~19700) / μL (n=66)、好中球数は 7111 ± 3270 (200~18518) / μL (n=63)、リンパ球数は 566 ± 426 (0~2289) / μL (n=65)、CD4陽性細胞数は 266 ± 243 (40~738) / μL (n=14)。1000 / μL 以上のリンパ球数、200 / μL 以上のCD4陽性細胞数を示したのは、夫々10、7例であった。LDH、 β -D-クルカン、免疫クロフリン値は表2に示した。

治療および予後

全例にST合剤あるいはペンタミシンイセシアネイトの標準的治療かなされていた。

治癒33例、障害残存12例、死亡23例。夫々の群の治療期間は、治癒群で 2.81 ± 0.91 週(31例)、障害残存群で 3.67 ± 1.97 週(12例)、死亡群で 2.54 ± 1.28 週(19例)、有意差なし。

人工呼吸かなされた29例では17例が死亡。なされなかった38例では死亡は6例にとどまった。PCP治療中に合併感染症をみた30例では17例が死亡、みななかった27例では死亡は6例であった。

予防投与

一次予防および二次予防と予後を表3に纏めた。特に二次予防の有無と予後とは、明らかな関連をみた。

画像

別に個別研究報告に詳細を記すが、急性の進行、上肺野優位の分布が目立つこと、胸水を伴う例の見られること、嚢胞、気胸の少ないこと、か認められた。

D 考察

免疫異常を伴う疾病あるいは膠原病の合併症には、I 原病による病態の一つと考えられるもの(肺高血圧症など)、II 原病による免疫不全などの病態を基として新たに合併するもの(帯状疱疹など)、III 原病の長期罹患により誘発されると想定されるもの(アミロイトーシスなど)、IV 薬剤等の治療によって惹起もしくは誘発されるもの、などか考えられる。

Table 3 Primary and secondary prophylaxis and outcome in PCP complicated with CVDs

Outcome	Primary		Secondary	
	+	-	+	-
died	1	22	3	10
defect	4	8	10	2
recovery	2	30	28	4
total	7	60	41	16
p	<0.05		<0.001	

感染症は、主としてⅡ、Ⅳによると考えられかちであるものの、Ⅲの機序によるものとして、皮下結節や関節変形による皮膚感染症もある。とまれ、感染症は頻度と重症度から、合併症の第一に挙げられる。

本年度は、合併感染症中最も高頻度(12病院5年間の延べ8818入院例中354例、40%)である肺炎のうち、カリニ肺炎のアンケート調査を解析した。カリニ肺炎は当班感染症委員会の調査では、同一の原因微生物による日和見肺感染症としては最も多いものであった。しかし一施設であれば数例までの経験に留まるであろうが、班組織に参加した14施設中13施設より68例が集積された。10290入院例の0.66%に相当する。

原病には、きつい免疫抑制療法を用いることとなる疾病か挙げられたか、実際ほぼ9割の例では、プレトニソロン換算で0.6~0.8mg/kg/日以上ステロイドが投与されていた。ステロイド投与量がこれ以下に留まった例について、併用された免疫抑制剤を調べると、メソトレキサートが目立つ。カリニ肺炎の背景としてはきつい治療は重要な要因と考えられた。

さて、カリニ肺炎はHIV感染症(AIDS)に合併する日和見感染症として有名で、HIV/AIDSにあってカリニ肺炎発症例は、多くの症例は末梢血CD4陽性細胞数が200/ μ L以下、殆どは100/ μ L以下、またリンパ球数は500/ μ L以下とされている。このたびの膠原病合併例では、8割以上でリンパ球数は確かに1000/ μ L以下と減少をみたか、十数%では1000/ μ Lを超え、CD4陽性細胞数は200/ μ Lを超えていた例が半数であった。これはHIV/AIDSと異なる所見である。残存するCD4陽性細胞数の機能の問題など、検索すべき課題が提示された。

予防投与には一次予防と二次予防がある。調査対象年の1997~2001年にあっては、未だ両者とも、特に一次予防はあまり行われていなかった。しかし、今回の結果を見

ると、一次予防かなされなかった60例の37%が不幸な転帰であったに比し、なされた7例では1例の死亡に留まっていた。二次予防については更に明確な差を見、あり群73%、無し群62.5%の死亡率であった。

E 結論

13施設5年間の入院10290症例中68例にカリニ肺炎の合併をみた。発症例はきつい免疫抑制療法を受けた例であり、カリニ肺炎発症時の末梢血リンパ球数、CD4陽性細胞数は1000/ μ L以下、200/ μ L以下が85%、50%で、全例ではなかった。一次予防、二次予防とも予後には大きな影響を与えていた。

以上より、膠原病にきつい免疫抑制治療を行う場合は、ある条件の下では一次予防を考慮すべきで、リンパ球数に著しい減少が無くとも急性の発症に注意し、一定の条件に達するまでは二次予防を考慮すべきと考えられた。

F 健康危険情報

上記

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

特記なし

5. 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会報告

分担研究者 鏑木 淳一 (東京電力病院 内科 科長)

研究要旨

血栓症を合併した免疫疾患、並びに、播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血球貪食症候群 (HPS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) を合併した免疫疾患についてのアンケート調査を行い、これら合併症の実態を把握した。これにより、各々の合併症の臨床特徴、治療方法を明らかにすることを目的とした。動静脈血栓症を合併したSLEでは、女性が多く、その平均年齢は、約40歳と若年であった。血栓症を合併していないSLEと比較すると、その臨床特徴として、血栓症あるいは自然流産の既往があること、IgG抗カルノオリピン抗体陽性、IgG β_2 -GPI依存性抗カルノオリピン抗体陽性、ループスアンチコアクラント陽性などが見出された。SLEに合併したTTPでは、血小板減少症、抗リン脂質抗体陽性などかみられ、劇症型抗リン脂質抗体症候群との異同について検討する必要性が残された。

A 研究目的

全身性エリテマトーテス (SLE) をはしめとする免疫疾患の合併症として、血栓症は、血小板減少症とともに、生活の質、予後に影響する因子として重要である。本研究では、多施設における症例を集積し、かかる病態の臨床特徴および治療方法を明らかにすることを目的とした。また、免疫疾患に合併した播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血球貪食症候群 (HPS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) は症例数が少ないため、それらの臨床所見 有効な治療方法などには不明の点が多い。このため、本研究では、これらの合併症について、アンケート調査を行い、これら合併症の臨床特徴および治療方法を明らかにすることを目的とした。

B 研究方法

1 血栓症を合併した免疫疾患

血栓症を合併した免疫疾患、特に、SLEの臨床所見、検査所見、治療方法、予後について履歴調査用紙を、各分担研究者に配布し回収した。血栓症を合併したSLEの臨床像を、血栓症を合併していないSLEの臨床像と比較検討した。

2 免疫疾患に合併した播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血球貪食症候群 (HPS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

免疫疾患に合併した播種性血管内凝固症候群 (DIC)、血球貪食症候群 (HPS)、血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) の臨床所見、検査所見、治療方法、予後に関する調査用紙を作成し、各分担研究者に配布し、回収した。これら合併症の臨床像について検討した。

C 研究結果

1 動脈血栓症を合併したSLE

動脈血栓症を合併したSLE 16例では、男女比が17と女性が多く、その平均年齢は40.6±8.8歳と若年であった。脳梗塞が14例と多く認められた。血栓症を合併しないSLE 50例の臨床像と比較すると、動脈血栓症を合併したSLEの臨床特徴として、血栓症あるいは自然流産の既往、IgG抗カルシオリピン抗体陽性、IgG β_2 -GPI依存性抗カルシオリピン抗体陽性、APTT延長、ループスアンチコアクラント陽性、高血圧症、高コレステロール血症が見出された。特に、IgG β_2 -GPI依存性抗カルシオリピン抗体とループスアンチコアクラントが同時に陽性になることは、血栓症を合併しないSLEでは認められなかったか、動脈血栓症を合併したSLEでは、19%に見出され、これは、有意に ($p < 0.025$) 高率であった。治療として、抗血小板療法と抗凝固療法の併用により、最長7年8月まで、血栓症の再発はみられなかった。

2 静脈血栓症を合併したSLE

静脈血栓症を合併したSLE 14例では、男女比が311と女性が多く、その平均年齢は34.4±14.3歳と若年であった。深部静脈血栓症が7例にみられ、肺梗塞が5例に認められた。血栓症を合併しないSLE 50例の臨床像と比較すると、静脈血栓症を合併したSLEの臨床特徴として、IgG抗カルシオリピン抗体陽性、IgG β_2 -GPI依存性抗カルシオリピン抗体陽性、APTT延長、ループスアンチコアクラント陽性が見出された。特に、IgG β_2 -GPI依存性抗カルシオリピン抗体とループスアンチコアクラントが同時に陽性になることは、血栓症を合併しないSLEでは認められなかったか、静脈血栓症を合併したSLEでは、36%に見出され、これは、有意に ($p < 0.005$) 高率であった。治療として、抗凝固療法により、最長8年まで、血栓症の再発はみられなかった。

3 免疫疾患に合併したDIC

SLEに合併したDIC 24例が集積された。これらは、生存9例と死亡15例に分けられた。生存例と死亡例との間において、誘因としての感染症の頻度、DIC診断基準の点数に、有意の差はみられなかった。しかし、平均年齢は、生存例で43.8±18.4歳、死亡例で56.7±12.9歳であり、死亡例は、高齢であった。また、治療方法として、低分子ヘパリンと蛋白分解酵素阻害剤の併用療法が有効である症例が見出された。

4 免疫疾患に合併したHPS

SLEに合併したHPS 19例が報告された。これらは、生存17例と死亡2例に分けられた。生存例の平均年齢は、37.1±10.7歳であり、死亡した2例の59歳、58歳に比べ、若年であった。治療方法として、ステロイドパルス療法、あるいはステロイドパルス療法と免疫抑制剤の併用療法が有効であることが示唆された。

5 免疫疾患に合併したTTP

SLEに合併したTTP 33例が回答された。これらは、生存18例と死亡15例に分けられた。その平均年齢は、生存例では38.3±9.1歳であったか、死亡例では50.9±18.1歳であり、死亡例は、生存例に比べ、有意に ($p < 0.05$) 高齢であった。さらに、血小板数が3万/ μ l以下となる血小板減少症の頻度は、生存例で33%であることに対して、死亡例では、80%にみられ、これは、有意に ($p < 0.05$) 高率であった。治療方法として、ステロイドパルス療法あるいはプレトニソロン 60mg/日以上ステロイド大量投与、および血漿交換療法あるいはFFP輸注の併用療法が有効である症例が見出された。さらに、全例において、IgG β_2 -GPI依存性抗カルシオリピン抗体が2例、ループスアンチコアクラントが2例に陽性であった。

D 考案

今回の多施設における調査成績から、動脈血栓症を合併したSLEは、女性に多く、40歳代以下の若年にみられ、脳梗塞が多くみられることが明らかにされた。これらの所見は、近年、その疾患概念が確立されてきた抗リン脂質抗体症候群の臨床像に一致することが考えられた。特に、いわゆる抗リン脂質抗体として、IgG β_2 -GPI依存性抗カルシオリピン抗体とループスアンチコアクラントの臨床的意義が明らかにされた。さらに、臨床的に、高血圧症と高コレステロール血症か、危険因子になりうることを示され、これらの治療も必要であることが考えられた。また抗血小板療法と抗凝固療法の有用性が示された。

静脈血栓症を合併したSLEでも、動脈血栓症を合併したSLEとほぼ同様の臨床像がみられ、深部静脈血栓症が多く認められた。

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、年齢、すなわち、50歳台以上の高齢者がみられたか、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か、今後の研究課題として残された。さらに、免疫疾患に合併したTTPでは、抗リン脂質抗体陽性例が見出

され、また、その予後不良を示す因子として、血小板減少症が認められた。今後、かかる症例と劇症型抗リン脂質抗体症候群との異同を検討することか必要であることが考えられた。次年度、TTPの病態に関与するvWF切断酵素活性などについて、血栓症を合併した免疫疾患においても検討する予定である。

E 結論

動静脈血栓症を合併したSLEの臨床特徴、治療方法が明らかにされた。また、DIC、HPS、TTPを合併したSLEの臨床像が示された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

1 論文発表

なし

2 学会発表

なし

H 知的所有権の出願 登録状況

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

アンケート調査から、ステロイド長期大量服用患者では、原発性骨粗鬆症患者と比べて、圧迫骨折を起こしやすいと考えられた。ステロイド大量服用患者では、骨折の閾値を腰椎骨塩量 0.79 mg/cm^2 と、原発性骨粗鬆症より高く設定すへきてある。また、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。

A 研究目的

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、骨粗鬆症や骨折を誘発し、QOLを著しく阻害している。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、プレトニソロン 5 mg/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VitD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。

膠原病に対するステロイド大量使用かどの程度の骨粗鬆症や骨折を引き起こすか明らかにすること、ステロイド大量使用による骨粗鬆症や骨折に対するビスホスホネートの予防効果の有無をRCTで明らかにすること、ステロイド大量投与による骨折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、以下の研究を行っている。

B 研究方法

1 ステロイド性骨粗鬆症の現状調査

プレトニソロン換算で 0.5 mg/kg/day 以上を1月間以上にわたり、過去5年以内に使用し骨折を来した症例（RAを除く膠原病）について、アンケートによる現況調査を行った。対象として、同量以上のステロイドを使用したにも関わらず骨折を認めなかった患者と同一病名でほとんどステロイドを使用しない症例も調査した（横断的検査）。

DXAによる骨塩量検査（腰椎L2-L4、大腿骨頸部、橈骨遠位1/3）と全胸椎全腰椎のX線による骨折の有無の記載を依頼し、ステロイド治療歴、閉経、糖尿病や高血圧などの合併症の有無、骨粗鬆症の治療歴など調査した。

この第1回調査は平成15年4月30日に締め切り、ステロイド大量投与症例237例（女性207例、男性30例）の回答を得た。平成15年11月から平成16年3月を目処に第1回調査症例について、第2回調査（縦断的継続調査を行っている。平成16年1月末の時点で、第1回調査の解析対象症例187例中、42例の回答を得ている。

2 ステロイド性骨粗鬆症に対するヒ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+ヒ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(誕生日での割り付けによるRCT)を行っている。このRCT実施にあたっては、各施設で倫理委員会あるいは臨床研究審査委員会などに計画案を提出し、審査を受けた。平成15年9月までに9施設で研究が承認された。審査に時間を要した施設も多かったため、当初のエントリー締め切りの平成15年10月末の時点では、ヒスホスホネート群22例、対象のVitD3群38例と目標症例数に達しなかったため、締め切りを平成16年3月まで延長した。平成16年3月以降に解析に入る予定である。

(倫理面への配慮)

アンケート調査においては、匿名化やコート化することにより個人が特定できなくなるなど、プライバシーに配慮して行っている。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、承認を得て行っている。予防服薬のための薬剤も研究費で購入している。

C 研究結果

1 大量ステロイド誘発性骨粗鬆症の現状調査(横断調査)

237例(女性207例、男性30例)の報告を頂き、そのうちデータに不備のある症例や圧迫骨折のため腰椎の骨塩量が測定出来ない症例などを除いた女性患者187例を対照として解析した。骨塩量は年齢と有意の逆相関を示した($R=-0.466$, $P<0.001$) (図1)。

脊椎圧迫骨折(+)群42症例の平均骨密度(L2-4)は 0.791 (mg/cm^3)で、圧迫骨折(-)群145症例の平均骨密度は 0.898 に比べて、有意の低下を認めた($p=0.0005$) (図2a)。両群で総投与量、最大投与量に有意差は認めなかったが、平均ステロイド使用量は骨折群で多い傾向を認めた($p<0.1$)。

閉経後患者については、圧迫骨折の有無で骨密度に有意差を認めたか($p<0.001$)、閉経前患者では骨折群と非骨折群の骨塩量に有意差を認めなかった。驚くべきことに閉経前で骨折を認めた患者16例中7例は、Tスコアが -1 以上あるにも関わらず骨折していた。

そこで脊椎の圧迫骨折を起こす骨塩量の閾値を求めるために、骨折者42例と非骨折者147例を対象として、ROC解析を行った。図3に示すように圧迫骨折に対する腰椎骨

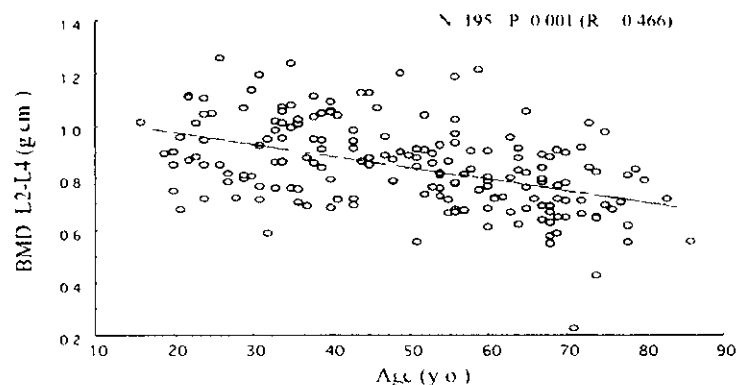


図1 長期大量ステロイド服用患者の年齢と骨塩量との関係

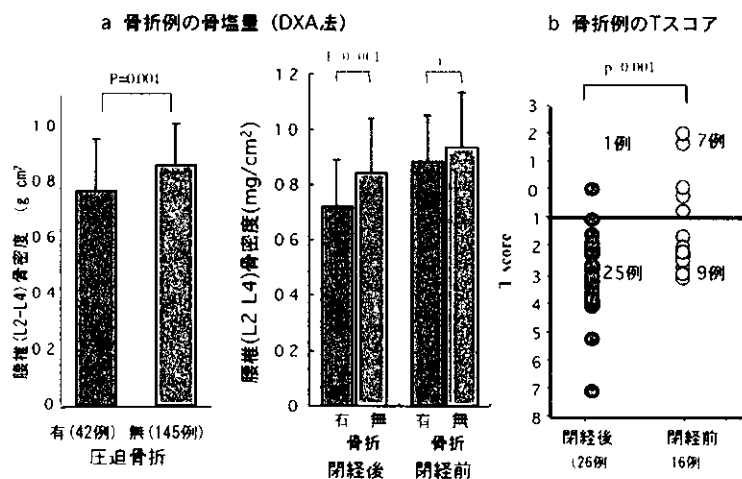


図2 骨折と骨塩量（閉経との関係）

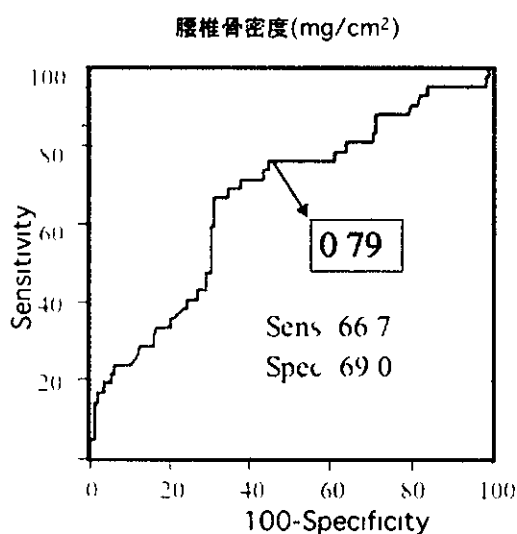


図3 ROC解析による骨折閾値の算定

密度の閾値は、 $0.79\text{mg}/\text{cm}^2$ と計算された。閉経の前後に分けて解析したところ、閉経後患者では $0.79\text{mg}/\text{cm}^2$ であったのに対し、閉経前患者では $0.84\text{mg}/\text{cm}^2$ と高かった。

2 大量ステロイド誘発性骨粗鬆症の継続的調査

第1次調査で解析の対象とした187例の患者さんについて第2次調査を行った。現在までに41例の回答を得ている。この41例の平均観察期間は26.6ヶ月で、この観察期間中に5例か新たな骨折を起こしていた。こ

の5例を含む16例の第1回測定時の腰椎骨密度は、骨折歴を認めない患者に比べ有意に低下していた。

この観察期間中の治療との関係を調べると、ヒスホスホネート非服用群の骨密度は平均 $0.033\text{mg}/\text{cm}^2$ 低下していたのに対し、服用群の骨密度は平均 $0.008\text{mg}/\text{cm}^2$ 増加していた。両者の差は有意（ 0.019 ）であり、この調査からもヒスホスホネートの骨塩量増加効果が確認された。

D 考察

ステロイド服用中の患者が骨粗鬆症に罹患し、容易に骨折を起こしうるとは、数多くの調査や報告がある。プレトニソロン換算で $5\text{mg}/\text{日}$ を3ヶ月以上服用すると、骨塩減少症（Tスコア <-1 ）になるとの報告があり、米国リウマチ学会はこれらの患者に対してヒスホスホネートなどの予防投与を行うことを勧めている。我が国においては医療システムの問題があり、ステロイドの大量投与を必要とする患者であっても、予防投薬を行うことはできない。

本研究で明らかになったことは、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

めたことである。そのため、ROC解析による骨折の閾値は、患者全体あるいは閉経後患者では0.79 mg/cm²に対して、0.84 mg/cm²と計算された。なぜ閉経前患者で骨密度が比較的保たれているのに骨折例が多いかについては、今後の検討課題であるが、ステロイドパルス療法の併用や、高脂血症や血管炎などの合併なども考えられる。

これらの患者の骨折に対してビスホスホネートか予防しうるかどうかはRCTにより明らかにしたいと考えている。妊娠を希望する女性に対してビスホスホネートの投与は慎重であらねばならないか、予防投与の要否も含め、検討する必要があると考えている。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が必要である。

E 結論

ステロイド長期大量投与患者では、原発性骨粗鬆症患者と比べて、圧迫骨折を起こ

しやすいと考えられる。原発性骨粗鬆症では骨折の閾値を0.73から0.76mg/cm²とする報告があるか、ステロイド大量投与者ではより高く0.79 mg/cm²と設定すべきである。また、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。

継続的調査と前向き比較試験を実施することにより、長期大量ステロイド誘発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 研究発表

(第2回班会議 (H15 12 24) での発表)

- 1) 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 (2年間の長期投与による検討)
- 2) 熊谷俊一 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

〔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

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)
坂井 美保 (北里大学医学部 内科 助手)
岡田 純 (北里大学医学部 内科 助教授)

研究要旨

本研究では肺高血圧 (Pulmonary Hypertension PH) の合併が稀たとされる多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM Polymyositis/Dermatomyositis) を対象として取り上げ、間質性肺病変 (Interstitial Lung Disease ILD) が肺動脈圧におよぼす影響を検討した。その結果、ILDを有するPM/DM患者38例のうち3例 (8%) にPHがみられ、ILDの程度とPHの合併に関係は認められなかった。右心カテーテル検査を施行された膠原病合併PH患者18例のうち、10例に軽度のILDが認められた。しかし、膠原病合併PH患者においてもILDは肺動脈圧に影響を及ぼさなかった。これらのことより、膠原病合併PHの診断はILDの有無にかかわらず下すことが許され、その病態の本質は原発性PHと同じく血管病変に基つくものであると推測された。

A 研究目的

膠原病に合併するPHを診断する際には、ILDの有無や程度を検討することか求められる。しかし、実際にILDが肺動脈圧におよぼす影響を検討した報告は少ない。本研究では、従来PHの合併が稀たとされるPM/DMを対象として取り上げ、ILDの肺動脈圧に及ぼす影響を検討した。そして、膠原病合併PHの診断時でのILDの取り扱い、PHの病態を解明することを試みた。

B 研究対象および研究方法

対象患者

当科に入院歴を有する患者のうち、ILD合併PM/DM患者38例、膠原病合併PH例で右心カテーテルを施行された18例 (強皮

症8例、全身性エリテマトーテス7例、混合性結合組織病3例) を対象とした。

ILDの評価

ILDの範囲は、胸部レントゲン写真およびCT断層写真を用いて評価した。無いものをG(0)とし、軽度のものG(1)から全肺野のものをG(4)と4段階に定めて評価した。呼吸機能の評価には動脈血液酸素分圧 (PaO₂)、一酸化炭素拡散能 (DLCO) を用いた。

肺動脈圧の評価

ILD合併PM/DM例では心エコー検査を用いて肺動脈圧の推定し、40mmHg以上をPHとした。膠原病合併PH例では、右心カ

テーテルを用いて肺動脈圧を評価した。

以上の基準を用い、ILD合併PM/DM患者群ではILDとPHの合併について、膠原病合併PH患者群では、ILDと肺動脈圧との関係を検討した。

C 研究結果

ILD合併PM/DM患者群

ILD合併PM/DM患者群において、ILDの範囲はG(1)10例、G(2)13例、G(3)5例、G(4)10例であった。予側値に対するDLCOのパーセントは60.5±18.8%であり、PaO₂は74.4±10.5 Torr (平均±標準偏差)であった。我々の定めたILDの範囲のGradeは、PaO₂とDLCOと各々の間に有意な負の相関が認められた (図1)。

PHは3例(8%)に認めた (表1)。ILDの範囲とその合併に関連がみられなかった。

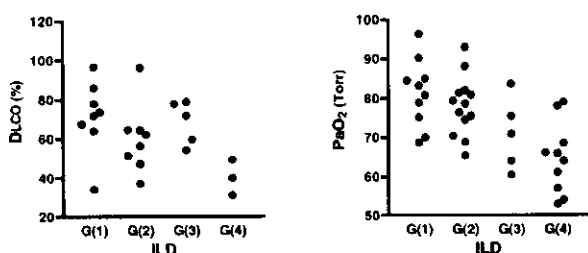


図1 ILD合併PM/DM患者群におけるILD範囲の評価と呼吸機能の関係 (DLCO p=0.0274, PaO₂ p<0.0001, Spearman's rank test)

表1 ILD合併PM/DM患者群におけるPH合併率

ILDの範囲	PH	
G(1)	0 / 10	(0%)
G(2)	1 / 13	(8%)
G(3)	1 / 5	(20%)
G(4)	1 / 10	(10%)
合計	3 / 38	(8%)

膠原病合併PH患者群

膠原病合併PH患者群の患者は、心臓カテーテル検査をPH診断時 (16例) および診断後5年未満 (2例) に行われた。平均肺動脈圧は44.5±11.0 mmHg、肺血管抵抗は9.54±5.58 mmHg L⁻¹ min⁻¹であった。この時、WHO報告による機能評価はclass II (3例)、class III (11例)、class IV (4例)であった。ILDを合併しないG(0)患者は8例(44%)を占め、ILDを合併する患者10例(56%)は、G(1)2例、G(2)1例、G(3)1例、G(4)2例であった。PaO₂は72.8±9.1 Torrであった。

平均肺動脈圧はILD合併患者群 (44.96±12.12 mmHg) と非合併患者群 (44.17±10.69 mmHg) の間で有意差を認められなかった。さらに、ILD合併患者群の中での検討では、ILDの範囲と平均肺動脈圧とは関連は認められなかった (図2)。

D 考察

本研究より、PM/DMに合併したILDかPHの合併に及ぼす影響が小さいこと、膠原病合併PHにおいてはILDの有無や範囲の程度が平均肺動脈圧に影響しないことがわかった。

PM/DM患者のILDの範囲を、レントゲン写真を参考にして行ったGrade化は、低酸素血症とよい相関を示した。このことから、ILD範囲の増加に伴いPH合併率の増加

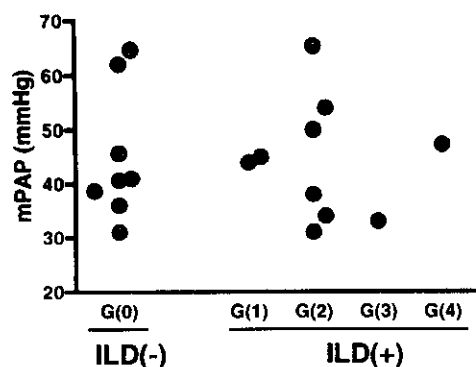


図2 膠原病合併PH患者群におけるILDと平均肺動脈圧 (mPAP) との関係

か推測された。しかし、PHが認められた3症例では、ILD範囲に偏りは認められず、GradeとPH合併頻度に特別な傾向はみられなかった。この結果は、ILDが肺動脈圧に及ぼす影響が少ないこと示し、PM/DMに合併したPHにおいても血管病変が主病変であるとする間接的な根拠と思われた。今回、ILD合併PM/DMにおけるPHの合併は8%程度であった。ILD合併PM/DM患者を抽出したこと、対象患者が少数であったこと、エコーを用いてPHを診断したことなどによるバイアスが含まれるので、PM/DMにおけるPHの合併頻度については更なる検討が必要である。

今回検討した膠原病合併PHの56%(10/18症例)にILDが認められたことは、原発性PHにはみられない特徴だと考えられた。ILDの範囲はGrade(2)以下、すなわち肺野の5割以下にILDを占める症例が8例と大部分を占めていた。この点を考慮し、症例の更なる蓄積と検討が必要ではあるが、ILD合併および非合併群で肺動脈圧に差がみら

れなかったこと、ILDを有する膠原病合併PH患者10例の検討においてILD範囲が肺動脈圧に影響を及ぼさなかったことは、膠原病に合併したPHも原発性PHと同様に、血管病変が主病変である根拠であると思われた。

E 結論

以上の考察から、膠原病合併PHの診断はILDの有無にかかわらず下すことか許され、その病態の本質は原発性PHと同じく血管病変に基づくものであると推測された。

F 健康危険情報

なし

G 研究発表

なし

H 知的財産権の出願 登録状況

なし