

## 2. 膠原病に合併した肺高血圧症の治療

分担研究者 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)

研究協力者 田中 栄一 (東京女子医科大学附属 膠原病リウマチ痛風センター 助手)

### 研究要旨

膠原病に伴う肺高血圧症 (CTD-PH) は、患者の生命予後に関与する重要な臓器病変であり、治療法の確立が望まれている。当院におけるPH症例を基に治療反応性の検討を行ったところ、CTD-PHにおいては、発症早期であれば、積極的に免疫抑制療法を行うことにより、その予後を改善しうると考えられた。

### A 研究目的

膠原病に伴う肺高血圧症 (connective tissue diseases - associated pulmonary hypertension CTD-PH) は、患者の生命予後に関与する重要な臓器病変である。PH発症からの平均生存期間は1~4年程度であり、治療法の確立が望まれている。そこで、当院におけるPH症例を基に、PHの早期診断や治療反応性の検討を行った。

### B 研究方法

対象は1992-2002年までに当院に入院となった膠原病患者。心臓超音波検査により右室収縮期圧 (Right ventricular systolic pressure RVSP) が40mmHg以上のものと定義した。膠原病各疾患別のPH合併頻度を算出した。得られたPH症例から、CTD-PH例を抽出し、retrospectiveに、各CTD-PH症例につき、RVSP値 自覚症状の変化から治療反応性を、既報 (Tanaka E, et al J Rheumatol 2002,29 282-7) に従って評価した。

### C 研究結果

PH合併症例は60例であった。PH合併頻

度はSLE 5.1%、SSc 9.8%、PM/DM 7.4%、MCTD 14.3%、overlap症候群 18.6%。心疾患や肺線維症による2次性PHは21例。右心不全症状を伴わない無症候性PHは15例 (平均RVSP値 44.1mmHg)。24例が右心不全症状を伴ったCTD-PH (平均RVSP値 65.2mmHg、平均年齢 43.5歳) で、内訳はSLE 6、SSc 7、MCTD 4、DM 1、SLE+SSc 5、SSc+DM 1例。

2/24例は抗凝固療法及び右心不全に対する治療で軽快。残り22例のCTD-PHに免疫抑制療法を施行。[A群] 経口ステロイド剤 (経口ス剤) のみ6例、[B群] 経口ス剤+ス剤パルス8例、[C群] 経口ス剤+シクロフォスファミト (CY、経口または点滴静注IVCY) 7例、[D群] CYのみ1例。A群の判定不能症例2例を除く20例のうち16例に有効以上の効果を認めた。CTD-PH診断より免疫抑制療法を開始するまでの期間は、有効以上の効果を認めた群で平均5.4か月、3例のやや有効以下の平均13.3か月と比較してより早期であった。

治療後RVSP値の25%以上の悪化を認め、右心不全に対する基礎的治療効果が得られなかったものをCTD-PHの再燃とした。ス

剤のみのA+B群では9/14例が再燃した（うち1例は2次治療前に死亡）のに対し、CY使用群（C+D群）では2/8例と少ない傾向であった（ $p=0.12$ ）。CTD-PH再燃までの期間は平均8か月。再燃例に対する2次治療は、ス剤パルス 2例、IVCY 6例、ス剤パルス+IVCY 2例であったか、有効以上は2例のみで治療抵抗性であった。

長期予後は、無症候性PHは全例が生存、2次性PHは6/21例が死亡、CTD-PHは平均44か月の観察期間で8/24例が死亡した。

#### D 考察

今回の調査において、1998年の厚生省や膠原病専門施設の疫学調査と比較してもPH合併を高率に認めたか、これは、自覚症状の有無に関わらずRVSP 40mmHg以上のものをPHと定義したことが一因であろう。

CTD-PHの免疫抑制療法による初回治療反応性は、ス剤群、CY群ともに、とりわけ発症早期のCTD-PHにおいて良好であった。このことは、発症早期であれば、可逆性の肺血管病変が残存し治療に反応する可能性かあると考えられる。

また、初回免疫抑制療法としてCYを併用した方がス剤のみに比へ、PHの再燃率がより低く、長期予後もよい傾向があった。CY併用群の初回治療有効例に対するCY治療継続期間の検討は今後の課題である。

しかしながら、いったんCTD-PHが再燃した場合、CYを用いても、免疫抑制療法による2次治療の有効性は低く、今後は、新たなCTD-PHの治療法としてPGI<sub>2</sub>持続点滴静注療法やエントセリン受容体拮抗剤な

となどの新規薬剤の効果か期待されるが、これら薬剤のCTD-PH症例における適応症例選択と導入時期についても今後の検討課題である。

#### E 結論

CTD-PHの予後の改善のためには、心臓超音波検査などによるPHの早期発見に努め、発症早期から積極的に免疫抑制療法を行うことにより、その予後を改善しうると考えられた。

#### F 研究発表

##### 1 論文発表

1) Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, Kawaguchi Y, Hara M, and Kamatani N. Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 29:282-7, 2002

##### 2 学会発表

1) 田中栄一ら 膠原病合併肺高血圧症の臨床的特徴と治療反応性の検討、第43回日本リウマチ学会総会（1999 6月、札幌）

2) E Tanaka et al Pulmonary hypertension in connective tissue diseases: Evaluation of clinical characteristics and response to treatments. 63rd ACR Annual Scientific Meeting（1999 11月, Boston）

3) 田中栄一ら 膠原病の難治性病態の早期診断と治療-膠原病の肺高血圧症、第47回日本リウマチ学会シンポジウム（2003 4月、東京）

### 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

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 講師）

#### 研究要旨

皮膚筋炎に合併する（亜）急性間質性肺炎は従来の治療に抵抗性で発症から数カ月以内に死亡する例が多い。かかる例は筋炎所見が軽度で手掌の血管炎様紅斑が特徴的に見られた。診断後直ちにステロイドとシクロスポリンおよびシクロホスファミトパルス静注を併用した強力な免疫抑制療法を施行したところ、生存率は従来の25%から50%に改善したが、より強力な治療を要する例の存在も明らかとなった。

#### A 研究目的

皮膚筋炎（DM）、特に筋炎所見の軽微なclinically amyopathic DM（c-ADM）に合併する（亜）急性間質性肺炎（AIP）は治療抵抗性で高率に致命的である。そこでこれまでの症例の臨床特徴と治療経過を解析し、予後不良例を早期に抽出することと、かかる症例に対して強力な免疫抑制療法を施行することにより予後を改善させることを目的とした。そこでAIP合併DM例にステロイド・cyclosporin A（CsA）cyclophosphamideパルス静注（IVCY）の3剤併用前向き試験を行い、適応と有用性を検討した。

#### B 研究方法

DMは厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班の1992年の基準に従い診断、AIPは3カ月以内の自・他覚的所見あるいは画像所見の進行と胸部CT像により診断した。2000年10月までに経験した症例を診療録より解析し、2000年11月以後にAIP合併DMと診断された症例に対しては、直ちに大量

ステロイド療法にcyclosporin A（CsA）2.3 mg/kg/日経口投与とcyclophosphamideパルス静注（IVCY）10-30 mg/kgの2-4週毎投与を併用して治療した。

（倫理面への配慮）

投与開始前に治療計画について予想される効果や副作用も含めて他の治療選択肢も提示しながら十分に説明し、いずれの治療を選択しても一切の利益・不利益が生じないことを理解されたうえで本療法を選択した患者のみを対象とした。また患者プライハシーの保護には十分な注意が払われている。

#### C 研究結果

まずAIP合併DM 22例を他のDM 53例と比較すると、AIP合併DM例は血清CKが比較的low値で、筋電図・筋生検での筋炎所見が軽度であるc-ADMの臨床特徴に加えて、皮疹、特に逆Gottron徴候（手指・手掌の鉄棒のまめ様紅斑）が高頻度で、発熱もあり、免疫血清学的所見に乏しかった。2000年10月までには12例のAIP合併DMが診断

され、全例にステロイド大量療法が施行、9例に免疫抑制薬が併用された。ステロイド単独、CsA併用、cyclophosphamide併用に各1例ずつが反応し軽快したが、残りの9例（75%）が数カ月以内に死亡していた。そこで2000年11月から2002年12月までにAIP合併DM（9例がc-ADMに合致）と診断された10例全てに大量ステロイド+CsA+IVCYの3剤併用療法を施行した。5例が3カ月以内にAIPの増悪による呼吸不全で死亡したか、残りの5例は現在まで18-35カ月間経過良好である。本療法開始時の胸部CT画像所見の検討では、生存例・死亡例ともに胸膜直下のconsolidationやlinear/reticular opacityが初期病変として多く見られ、治療反応性の事前予測は困難であった。しかし3剤併用療法開始前後での末梢血白血球数の推移を見ると、末梢血白血球数（/ $\mu\text{L}$ ）は3剤併用開始時に生存例の7220 $\pm$ 1850（平均 $\pm$ 標準偏差）に比較して、死亡例では4160 $\pm$ 1365と低下していた（ $p<0.05$ ）。治療開始2週目のIVCYによるnadirの時期に、生存例では治療後/治療前の比が平均0.48と低下していたか、死亡例では0.99と不変で異なる反応性を示した（ $p<0.01$ ）。本療法の結果生存しえた5例中3例に組織の脆弱性や感染による有害事象が見られ、食道粘膜解離は内視鏡的手術、上行結腸憩室出血と膵周囲膿瘍は開腹手術を要した。

#### D 考察

本研究によりAIPはPM/DMの中で血管炎の存在を示唆する皮疹を有し、筋力低下や血清CK値の上昇が軽度で、抗核抗体や抗Jo-1抗体陰性のDMに生じやすい極めて予後不良の病態であることが明らかとなった。従ってかかる臨床特徴を有するDM患者は診断時に肺病変がなくても特に慎重にモニターする必要かあると考えられた。治療面で本研究は生命予後の改善を最大限にすることを目的としたため、CsAとIVCYの

有用性の比較を行わずに併用療法を行った。近年本症に対するCsAの有効性の症例報告が散見されるが、否定的な報告も同様に見られ、本研究からもCsAが有効と考えられる症例はごく一部に過ぎなかった。むしろ併用療法の有効例の解析から、IVCYに対する反応と考えられる治療後の白血球数の低下が肺病変の改善例に見られたことから、IVCYがより有用であり、感受性が個々の患者で異なるために白血球数を半分以下まで低下させる投与量か必要である可能性か考えられた。

#### E 結論

AIP合併DMの中には免疫抑制療法の強化により予後が改善した。しかしなおも短期間で致命的な経過をとる例が少なからず存在し、かかる症例にはさらに強力な免疫抑制療法を施行する必要かあると考えられた。

#### F 健康危険情報

特になし。

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

- 1) 亀田秀人, 竹内勤 代謝拮抗薬（免疫抑制薬として）（イムラン、フレティニン、メソトレキセート） 内科医が使う薬の副作用 相互作用, 医学書院, 304-306, 2002
- 2) 亀田秀人, 竹内勤 膠原病に伴う難治性血球減少症 今月の治療, 11（11） 50-52, 2003
- 3) 亀田秀人 膠原病検査の進歩と診断・治療への応用 補体 日本内科学会雑誌, 92（10） 1956-1962, 2003

##### 2 学会発表

- 1) Kameda H, Amano K, Ogawa H, Nagasawa H, Iizuka A, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Tokuhira M, Takeuchi T The combination therapy with corticosteroids,

cyclosporin A and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonitis in patients with dermatomyositis 第47回日本リウマチ学会総会（国際ワークショップ）, 2003年4月, 東京

2) Kameda H, Amano K, Izuka A, Takei H, Sekiguchi N, Ogawa H, Nagasawa H, Tsuzaka K, Abe T, Takeuchi T Combined immunosuppressive therapy with cyclosporin A and pulse cyclophosphamide for fatal subacute interstitial pneumonitis in clinically amyopathic dermatomyositis

Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2003, 2003年6月, リスボン

3) 亀田秀人、天野宏一、小川祥江、長澤逸人、飯塚篤、関口直哉、武井博文、津坂憲政、得平道英、竹内勤 皮膚筋炎の（中）急性間質性肺炎に対する免疫抑制薬併用療法の有用性の検討 第100回日本内科学会総会, 2003年3月, 福岡

H 知的財産権の出願 登録  
無し

表1 (中) 急性間質性肺炎を認めたDM例の臨床特徴

	A/SIP (n=22)	Chronic or no IP (n=53)	
male	27%	30%	N S
muscle weakness	74%	76%	N S
serum CK $\geq 2 \times$ upper limit	41%	86%	p<0.001
serum CK (IU/L)	429	4109	N S
positive EMG	55%	91%	p<0.01
positive muscle biopsy	32%	81%	p<0.001
Heliotrope rash	68%	36%	p<0.05
Gottron's papules/sign	91%	76%	N S
palmar vasculitic erythema	64%	4%	p<0.0001
fever $\geq 38^\circ\text{C}$	59%	34%	p<0.05
ANA $\geq \times 160$	41%	73%	p<0.05
anti-Jo-1 positive	0%	10%	N S

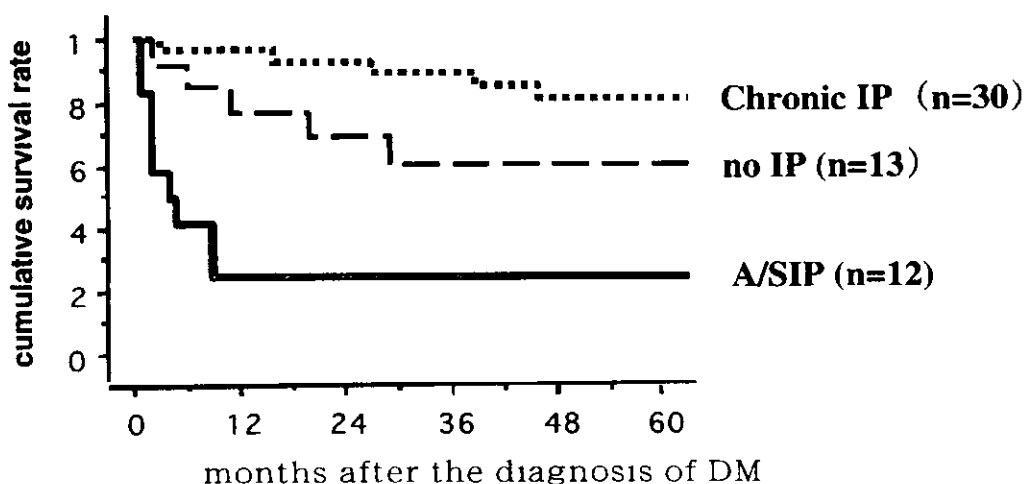


図1 間質性肺病変の病型によるDMの生命予後の相違

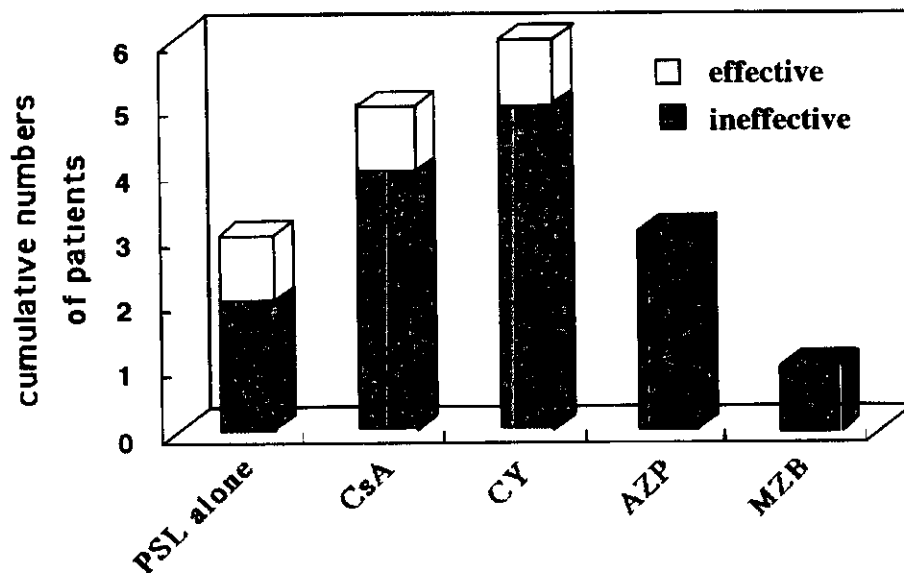


図2 2000年10月以前のDMの合併した（亜）急性間質性肺炎の治療と有効性

表2 DMに合併した（亜）急性間質性肺炎に対するPSL+CsA+IVCY併用療法の治療成績

<u>Surviving</u>													
Patient	Age/Sex	Muscle weakness	pneumo-mediastinum	CK (IU/L)	PaO2 (Torr)	LDH (IU/L)	KL 6 (U/mL)	PSL (mg/day)	Steroid pulse	IVCY (mg)	CsA trough (ng/ml)	A/SAIP Tx (days)	Tx-outcome (days)
HA	55/M	(+)	(+)	235	90.6	230	2710	60	( )	750 x 3	98-244	8	810
KH	33/F	(-)	( )	987	94.0	436	308	60	1g	1500, 1000 x 11	101-178	5	662
IK	45/F	(+)	(-)	219	86.1	267	885	50	1g	1000 x 5	119-449	11	401
TR	34/M	( )	( )	81	88.3	208	465	60	( )	1500 x 3	113-227	43	392
KO	68/F	( )	(-)	133	79.6	238	580	30	( )	500 x 5, 700 x 2, 1000 x 5	86-201	45	367

<u>Dead</u>													
Patient	Age/Sex	Muscle weakness	pneumo-mediastinum	CK (IU/L)	PaO2 (Torr)	LDH (IU/L)	KL 6 (U/mL)	PSL (mg/day)	Steroid pulse	IVCY (mg)	CsA trough (ng/ml)	A/SAIP Tx (days)	Tx-outcome (days)
MM	50/F	(+)	( )	103	63.0	419	1160	60	1g x 2	500 x 2, 1000	40-59	8	55
TO	29/F	(+)	(+)	1052	(10 L)	1450	4900	100	1g x 4, 2g	750 x 2, 100 x 11	86-121	13	48
FK	66/F	(-)	( )	411	72.2	296	773	60	1g	1000 x 2	18-391	34	53
NN	58/F	(-)	(+)	298	(3 L)	491	803	50	1g x 2	1000 x 4, 100 x 11	75-293	19	52
CF	47/F	(+)	(+)	338	84.4	306	431	45	1g x 2	900 x 3	151-348	4	67

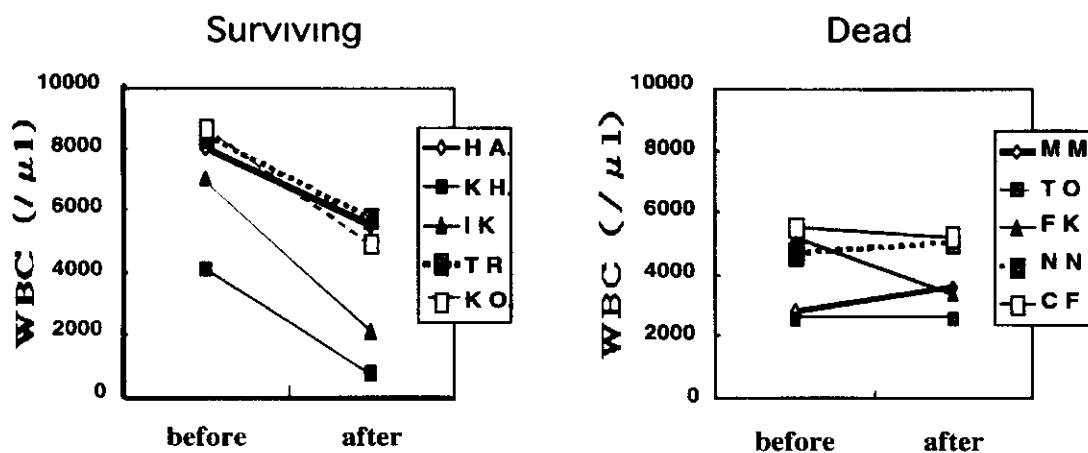


図3 生存例と死亡例における治療開始前後での末梢血白血球数の推移

## 4. 慢性期全身性エリテマトーデス患者における高血圧の検討

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 山崎 康司 (同上 講師)  
佐田 憲映 (同上 研究生)

### 研究要旨

当科外来通院中のSLE患者67名に対して血圧レベルと、SLE発症からの期間、BMI、高脂血症、腎症の既往、腎障害の有無、併用薬剤、SLEの免疫学的活動性について比較検討した。高血圧患者30/67名(45%)、腎症の既往を持つ患者35/67名(52%)であった。高血圧群、非高血圧群の比較では、腎症の既往や腎機能障害の程度、BMI、降圧剤以外の併用薬剤には有意差を認めなかった。腎症の既往の有無によって2群に分類すると、腎症既往群では血圧は逆に低い傾向にあったが、BMIが有意に高く高脂血症の頻度が高い傾向にあった。腎機能障害に有意差はなかったが、尿蛋白の陽性率が高かった。また腎症既往群で2種類以上の降圧剤を処方されている患者の割合が高く、使用されている降圧剤としてはアンジオテンニン変換酵素阻害薬/アンジオテンニン受容体拮抗薬が最も頻度が高かった(63%)。降圧剤の服用により、服用なし、1剤服用、2剤以上服用に分けると、2剤以上の降圧剤服用患者で腎症の既往の頻度が増加し、かつBMIが高かった。当科外来における慢性期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。

### A 研究目的

ループス腎炎患者の発症時の高血圧かループス腎炎の活動性に強く関連することを昨年報告した。近年免疫抑制療法の進歩に伴い全身性エリテマトーデス(SLE)の死因はSLE固有の病態から感染症や心血管合併症に移行してきている。心血管合併症をきたす動脈硬化の危険因子として慢性期のSLE患者における高血圧に関する検討は十分に行われていない。

### B 研究方法

当科外来通院中のSLE患者67名に対して

血圧レベルと、SLE発症からの期間、BMI、高脂血症、腎症の既往、腎障害の有無、併用薬剤、SLEの免疫学的活動性について比較検討した。高血圧の基準として外来受診時で連続した3回の血圧の平均値が140/90mmHg以上もしくは高血圧の既往があつて降圧剤を服用中とした。  
(倫理面への配慮)

研究への参加意思は同意書を作成して確認した。研究結果については研究会学会での発表を行うか、匿名で行い患者か特定できないように配慮した。

### C 研究結果

67名のプロフィールを表1に示す。男性6名女性61名で平均年齢42.4±15.1歳で平均罹病期間8年であった。腎症の既往は35名(52%)であった。血圧の分布を図1に示す。高血圧と診断された患者は30/67名(45%)で約半数と多かったが、平均血圧121/75mmHgとコントロール良好な患者が大多数であった。降圧剤の服用数や降圧剤の種類では2種類以上の降圧剤を服用している患者が38%いた。降圧剤の種類ではアンジオテンシン変換酵素阻害剤(ACEI)、アンジオテンシン1型受容体拮抗薬(ARB)、カルシウム阻害薬が主体であった(図2)。高血圧群、非高血圧群の比較では、腎症の既往や腎機能障害の程度、BMI、降圧剤以

表1 対象患者プロフィール

年齢	42.4±15.1歳
性別	男性6名(9%) 女性61名(91%)
罹病期間	8±7年
腎症の既往あり	35名(52%)
高脂血症	26(39%)
糖尿病	7(10%)
大腿骨頭壊死	7(10%)
喫煙	7(10%)
BMI	21.9±3.3
収縮期血圧	121.5±15.8mmHg
拡張期血圧	75.0±9.7mmHg
現在の検尿異常	
尿蛋白陽性	15(22%)
尿潜血陽性	26(39%)
CCr	88.9±25.3ml/min
CH50	36.9±11.0U/ml

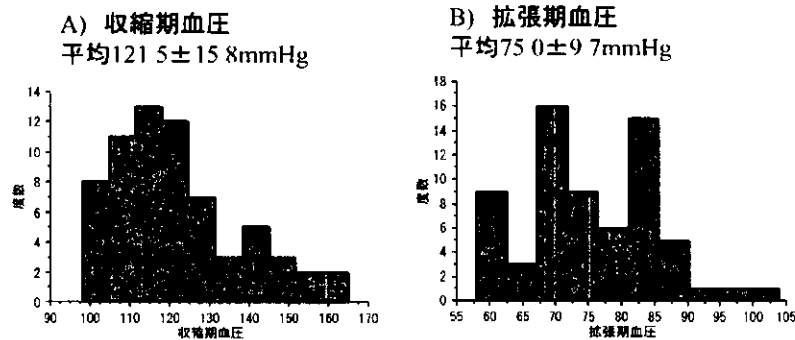


図1 外来SLE患者の血圧測定値の分布

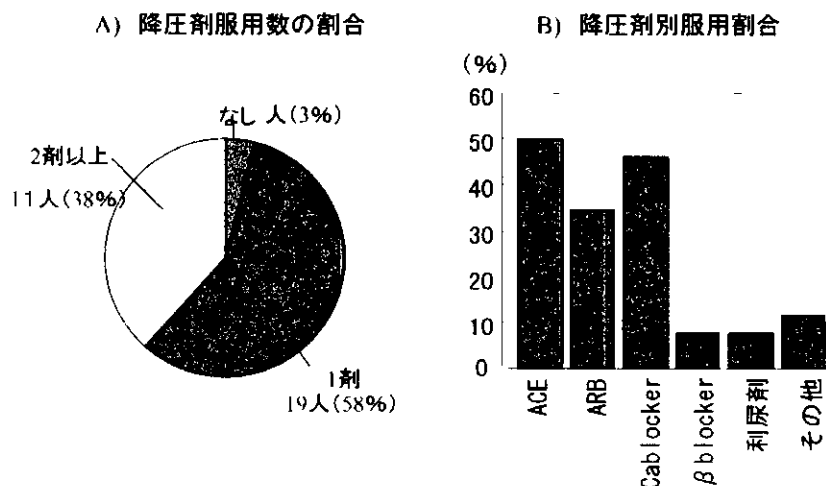


図2 高血圧患者における降圧剤の内服状況



外の併用薬剤には有意差を認めなかった。また免疫学的活動性においても有意な差は認めなかった(表2)。腎症の既往の有無によって2群に分類すると、腎症既往群では血圧は逆に低い傾向にあったか、BMIが有意に高く高脂血症の頻度が高い傾向にあった。腎機能障害に有意差はなかったか、尿蛋白の陽性率が高かった。また腎症既往群で2種類以上の降圧剤を処方されている患

者の割合が高く、使用されている降圧剤としてはACEI/ARBが最も頻度が高かった(63%)。全体に血圧コントロールが良好であり、高血圧の重症度を降圧剤の服用数において検討した(表3)。降圧剤の服用数により、服用なし、1剤服用、2剤以上服用に分けると、2剤以上の降圧剤服用患者で腎症の既往の頻度か有意に増加し、かつ2剤以上降圧剤を服用している群では

表2 高血圧の有無による患者背景の比較

高血圧	あり	なし	
人数	26	41	
年齢	43.2±15.1	41.9±15.2	
性別 M	3	3	
F	23	38	
罹病期間	8.4±6.3	9.1±7.4	
腎症既往あり	16(61.5%)	19(46.3%)	
高脂血症	9(34.6%)	17(41.5%)	
糖尿病	4(15.4%)	3(7.3%)	
喫煙	2(7.7%)	5(12.2%)	
BMI	22.6±3.7	21.5±3.1	
血圧	131/80	114/71	p<0.05
現在の検尿異常			
尿蛋白	7(26.9%)	8(19.5%)	
尿潜血	12(46.1%)	14(34.1%)	
CCr	87.3±27.4	90.0±26.7	
CH50	39.2±9.3	35.5±11.9	
ds-DNA抗体	23.1±26.6	64.4±110.2	
PSL	8.9±5.3	9.1±3.8	

表3 降圧剤量による分類による比較のまとめ

降圧剤	なし	1剤	2剤以上	有意差
人数	37	19	11	
年齢	40.6	46	42.5	
性別M/F	3/34	1/18	2/9	
罹病期間	8.0±6.1	9.5±8.1	9.5±6.2	
腎症既往	15(40.5%)	11(57.9%)	9(81.8%)	**
高脂血症	14(37.8%)	6(31.6%)	6(54.5%)	
糖尿病	3(8.1%)	4(21.1%)	0(0%)	
喫煙	3(8.3%)	3(15.8%)	1(9.0%)	
BMI	21.6±3.1	21.0±2.5	24.7±4.2	***
血圧	115/72	130/78	126/79	*
Ccr	92.4	87.8	79.3	
検尿異常				
尿蛋白	6(16.2%)	4(21.1%)	5(45.5%)	
尿潜血	13(35.1%)	6(31.6%)	7(63.6%)	
CH50	35.3	36.4	42.8	
PSL維持量	9.2±5.3	8.9±4.5	8.3±3.2	

\* なしvs1剤 \*\* なしvs1剤vs2剤以上 \*\*\* なし、1剤vs2剤以上 p<0.05

他の群に比較してBMIが有意に高かった。2剤以上服用群では腎症既往のみならず現在の尿異常の陽性率が上昇する傾向が認められた (図3、4)。

#### D 考察

SLE患者の生命予後は病態に則した免疫抑制療法により著明に改善している。しかし長期生存にともない死因として感染症や心血管合併症の割合が増加している。今回われわれは心血管合併症の危険因子である高血圧に着目して慢性期SLE患者の高血圧

について検討した。降圧剤の服用歴と外来受診時の血圧値をもとに高血圧の診断を行ったが、その基準で比較すると両群間では血圧以外に有意なパラメーターは認められなかった。この原因として腎症を有する患者では血圧によらずACEI/ARBなどのアンジオテンシン阻害薬が投与されている可能性があり、より高血圧の重症度を半円すると考えられる降圧剤服用数により分類比較すると、明らかに複数の降圧剤を服用している患者では腎炎の既往や現在の腎症の陽性率が有意に増加していることが明らかに

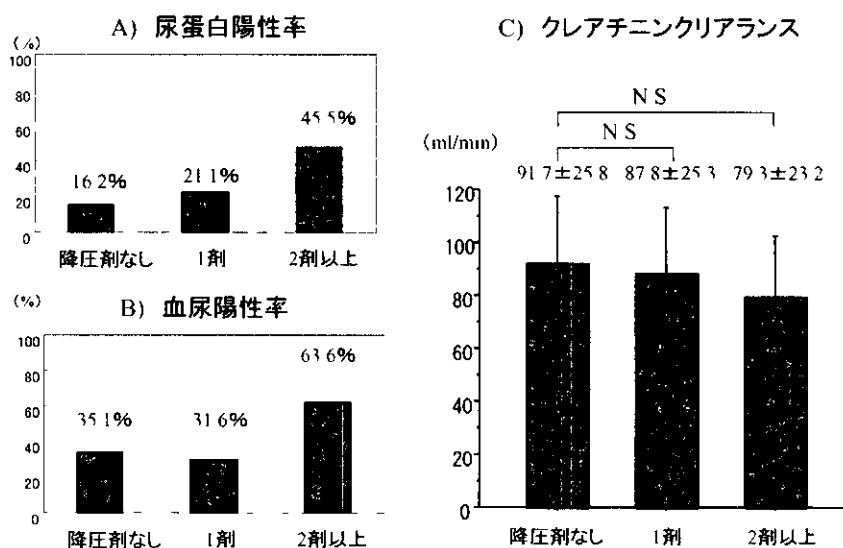


図3 降圧剤量による分類からみた腎障害の比較

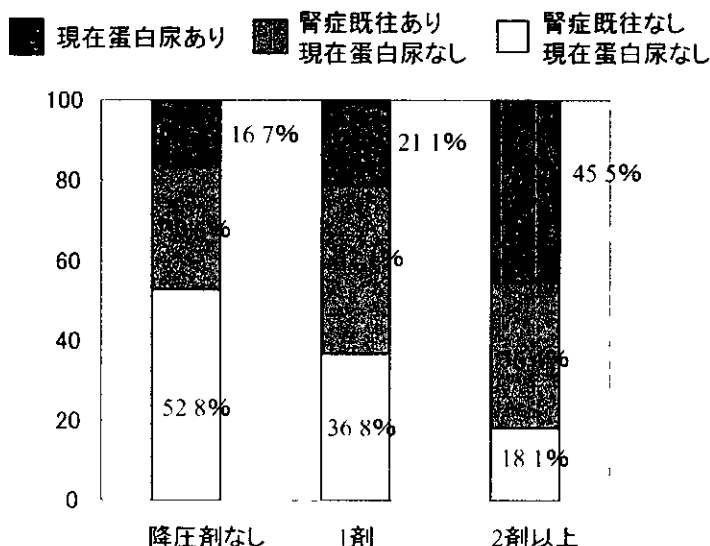


図4 降圧剤服用からみた腎炎治療の既往と現在の腎症

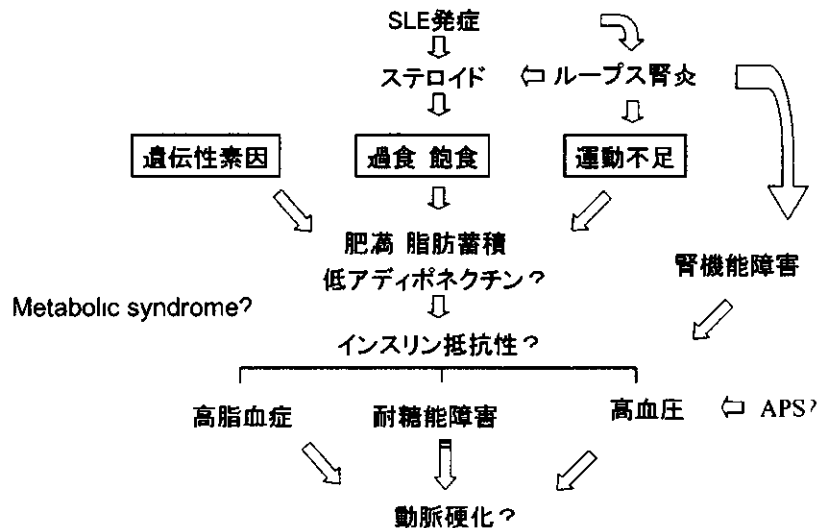


図5 慢性期SLEにみられる高血圧の病態

なった。これはループス腎炎による腎障害か食塩感受性を亢進し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。またBMIが有意に上昇しており、過食や運動不足などの生活習慣病的側面が影響している可能性が示唆された（図5）。SLEの心血管合併症については動脈硬化病変が有意に進行することか報告され、その危険因子として従来からの動脈硬化危険因子に加えSLE固有の因子が関与するとされている。われわれは高血圧や肥満、代謝障害の原因として低アディポネクチン血症やインスリン抵抗性が関与している可能性に着目して今後検討していく予定である。

#### E 結論

当科外来における慢性期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。

#### 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

第47回日本腎臓学会学術総会（平成16年5月27～29日、茨城）にて発表予定

## 5. CNSループスにおける髄液抗神経細胞抗体の対応エピトープに関する研究

分担研究者 広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)  
研究協力者 菊地 弘敏 (帝京大学医学部 内科 助手)

### 研究要旨

CNSループス、とりわけループス精神病においては、血清中抗リホソームP抗体（抗P）と髄液中の抗神経細胞抗体の上昇が見られる。一方、抗神経細胞抗体の測定に用いる神経芽細胞腫SK-N-MCの表面にはリホソームPエピトープが発現していることか知られているか、ループス精神病患者の髄液中には抗Pの上昇はみられないとされている。今回我々は、ループス精神病患者の髄液中の抗リホソームP（C末端22ペプチド）抗体（抗P）だけでなく、抗リホソームP0（38kd蛋白）抗体（抗P0）について検討を行なった。その結果、ループス精神病患者においては、Focal型CNSループス患者および対照群に比し髄液抗リホソームP0抗体が有意に上昇していた。ループス精神病患者においては、対照群に比し抗リホソームP（C末端22ペプチド）抗体の有意な上昇を認めなかったか、Focal型との間では差がなかった。以上の結果より、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。本抗体と抗神経細胞抗体との異同につき今後検討してゆく必要がある。

### A 研究目的

CNSループス、とりわけループス精神病においては、血清中抗リホソームP抗体と髄液中の抗神経細胞抗体の上昇が見られる。これまで抗神経細胞抗体の認識するエピトープについてはいくつかの研究がなされてきたか、未だ同定されるには至っていない。一方、抗神経細胞抗体の測定に用いる神経芽細胞腫SK-N-MCの表面にはリホソームPエピトープが発現していることか知られている。しかしながら、これまでの報告では、ループス精神病患者の髄液中には抗リホソームP抗体の上昇はみられないとされている。今回我々は、ループス精神病患者の髄液中の抗リホソームP（C末端22

ペプチド）抗体（抗P）だけでなく抗リホソームP0（38kd蛋白）抗体（抗P0）について検討を行なった。

### B 研究方法

ループス精神病患者28例、Focal型CNSループス患者11例、さらに対照群として非炎症性神経疾患患者24例の髄液中の抗P、抗P0をELISA法にて測定した。これらの抗体測定のELISAにおいては、抗Pはヒト血清アルブミンにリホソームPペプチド（C末端22ペプチド）をconjugateしたものの、抗P0はArotec社の精製仔ウニリホソームP抗原を固相化し、サントイノチ法にて測定した。ヒト血清アルブミンあるいはPBSの

みて処理したウェルに対する反応を非特異反応としてSubtractした値を実測値として採用した。

(倫理面への配慮)

血液髄液提供者に対しては、研究目的と方法を説明した上で文書によるインフォームトコンセントを得た。また患者のプライバシーが保護されるように十分配慮する。

### C 研究結果

ループス精神病患者 (Lupus psychosis) においては、Focal型 (Focal CNS-SLE) および対照群 (Control) に比し髄液抗リホソームP0抗体が有意に上昇していた(図1)。ループス精神病患者においては、対照群に比し抗リホソームP (C末端22ペプチド) 抗体の有意な上昇を認められたか、Focal型との間では差がなかった (図2)。ループス精

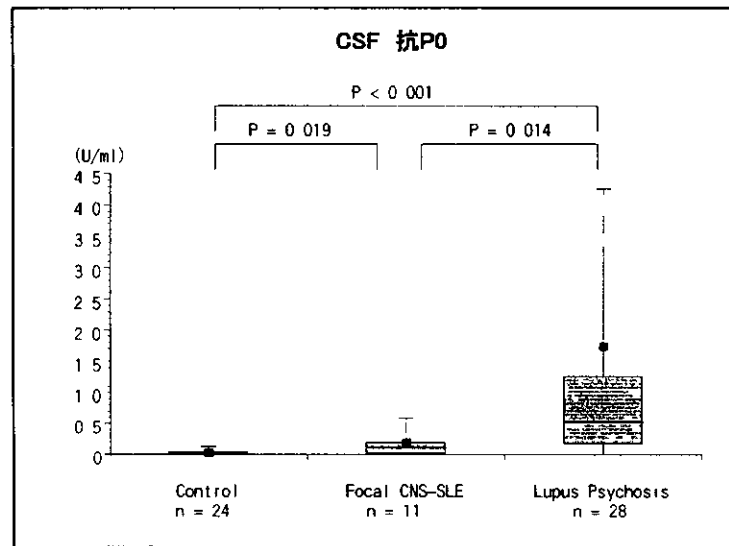


図1 髄液中の抗リボソームP0抗体 ループス精神病患者においては、Focal CNS-SLEおよび対照群に比し抗P0が有意に上昇していた。

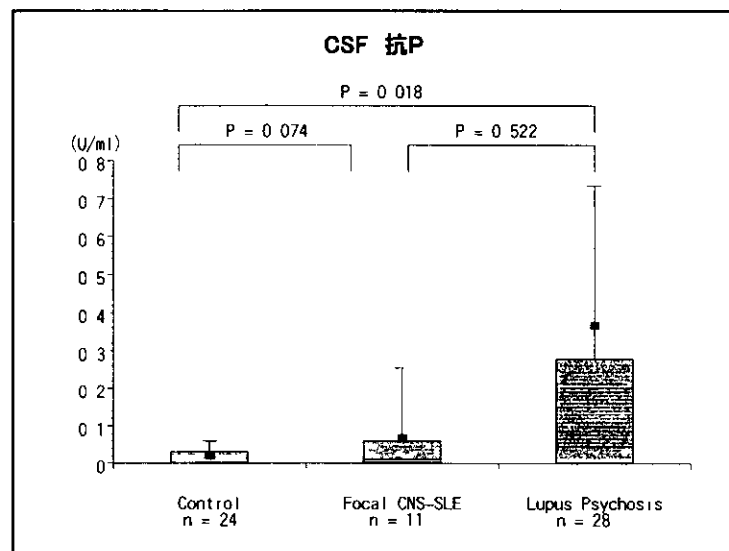


図2 髄液中の抗リボソームP (C末端22ペプチド) 抗体 ループス精神病患者においては、対照群に比し抗Pが有意に上昇していた。

神病患者のうち、血清抗P陽性群では陰性群に比し、髄液中抗Pおよび抗P0の有意の上昇を認められたか、抗P0より抗Pを差し引いた値については両群間に有意差はなかった。

#### D 考察

抗P抗体はループス精神病患者の血清中には高率に出現するか、髄液中では検出されない。一方、ループス精神病患者の髄液中には抗神経細胞抗体が高頻度に上昇しており、病態形成にあたって重要な役割を果たしているものと考えられる。本研究においては、ループス精神病患者の髄液中の抗P抗体と抗P0抗体について検討を行なった。その結果、少なくともこれらの患者髄液中には抗P抗体は存在しなくても抗P0抗体が存在することを確認された。つまりリホソームP蛋白の中のC末端22ペプチドを認識する抗P以外に、リホソームP蛋白上の別のエピトープを認識する自己抗体がSLE患者に出現すること、さらにこの自己抗体が髄液中に存在することからループス精神病患者の病態形成上重要な役割を果たすことが確認された。

神経芽細胞腫細胞の表面にも抗P抗体の認識するエピトープが存在することはよく知られている。ウェスタンブロットによる解析で、この細胞表面に発現しているのは38KdのリホソームP0蛋白であることが証明されている。従って、本研究の結果は、ループス精神病患者の髄液中に出現する抗神経細胞抗体の少なくとも一部は、リホソームP0蛋白のC末端22ペプチド以外の部分をエピトープとして認識していることを示している。

#### E 結論

以上の結果より、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。

この抗リホソームP0抗体の認識するエピトープはリホソームP0蛋白の中の、C末端22アミノ酸以外の部分に存在すると考えられる。今後、本抗体の認識するエピトープ以外に、抗神経細胞抗体が認識するエピトープを洞停止、臨床症状との関係について検討してゆくことが必要である。

#### 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- $\alpha$  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) 一高齢社会  
と脳科学の進歩一 臨床編 一各論一 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 6<sup>th</sup>  
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) Aramakı 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

## 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

主任研究者 橋本 博史 (順天堂大学医学部 膠原病内科 教授)  
分担研究者 金井 美紀 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)  
研究協力者 山路 健 (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)  
今 高之 (順天堂大学医学部 膠原病内科 大学院)  
松本 俊治 (順天堂大学医学部 病理学 I 助教授)

### 研究要旨

73例の全身性エリテマトーデス病理剖検症例を死亡時期と診断後死亡までの期間で分類して臨床像や病理所見の解析を行った。診断後死亡までの期間は1979年以前で28.5ヶ月、1980年以降88.3ヶ月と予後が改善し、治療経過の長期化を認める。主な死因としては、尿毒症が1979年以前では44.4%であったのに対し、1980年以降では10.1%と減少した。近年では脳血管障害、消化管出血、肺出血、間質性肺炎、肝不全、自殺、心筋梗塞と死因の多様化を認めた。病理所見における有病率は腎病変100%、肺病変68.5%、脳病変61.2%、心病変54.8%、感染症63.0%であった。ループス腎炎では88.5%がWHO分類のIV型で、なかでもIVb型(39.3%)が最も多かった。経過が短い群(5年以内)ではwire loop lesion(57.8%)、crescent(28.9%)、fibrinoid necrosis(24.4%)が多く、経過が長い群(15年以上)ではsclerosisが77.8%と最も多かった。心病変においては経過が短い群で心内膜炎、心外膜炎(33.3%)が多く、心筋梗塞(11.1%)が少ない傾向にあり、経過が長い群では心内膜炎、心外膜炎(11.1%)が減少し、心筋梗塞(22.2%)が増加した。脳病変においては経過が短い群で脳血管障害が27.6%、脈絡叢病変6.9%であったのに対し、経過が長い群では脳血管障害が57.1%と増加し、脈絡叢病変は認められなかった。感染症では経過が短い群で22.4%であった日和見感染が経過の長い群では55.6%と増加し、なかでもMRSA、真菌感染、カリニ肺炎の頻度が増加した。近年、原疾患にともなう臓器病変が直接死因となることは少なくなり予後は著明に改善したか、一方で経過の長期化により、動脈硬化性病変や日和見感染など加齢や長期加療の影響による合併症が認められ、予後を規定する重要な因子となっている。

### A 研究目的

全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus SLE)は腎病変や中枢神経病変に代表される様々な臓器病変を

伴う全身性疾患である。近年の診断・治療の進歩により予後は著明に改善した。一方で治療経過の長期化により、加齢や長期加療の影響と考えられる病像の多様化がみら



れる。ここでは剖検症例の臨床像や病理所見を解析し重篤な臓器病変や合併症の発症について検討した。

## B 研究方法

1960年から2001年の約40年間に当院入院加療中に死亡したSLE患者177例のうち病理解剖を行った96例で、そのうち病歴が明らかでない73例の病理所見を解析した。なお、脳解剖を施行したのはこのうち49例であった。病理像の評価は当大学の専門医が行った。これらの症例について (i) 剖検時期で1979年以前 (36例) と1980年以降 (37例) の2群、または (ii) 診断後死亡までの期間が5年以内 (45例)、6~14年 (19例)、15年以上 (9例) の3群にそれぞれ分けて予後の変遷や主な死因、各臓器別の有病率、臓器病変の種類などについて比較検討した。対象となった剖検例は男女比1.63、発症時年齢7~70 (28.9±12.5) 歳、診断時年齢14~70 (31.8±13.3) 歳、死亡時年齢16~70 (36.8±13.3) 歳で臨床診断はループス腎炎60例 (85.7%)、CNSループス10例 (13.7%)、間質性肺炎10例 (13.7%)、肺高血圧症3例 (4.1%) などであった。

## C 研究結果

SLEの診断後死亡までの期間は全症例で平均58.8ヶ月、1979年以前の症例では平均28.5ヶ月、1980年以降で平均88.3ヶ月と近年、著明に予後が改善し、治療経過の長期化を認めた。主な死因としては1979年以前では尿毒症が44.4%、感染症が38.9%と多かったのに対し、1980年以降では尿毒症が10.8%、感染症が27.0%と減少し、そのほか脳血管障害、消化管出血、肺出血、間質性肺炎、肝不全、自殺、心筋梗塞と死因の多様化を認めた。病理所見における各臓器の有病率 (剖検全症例のうち病理所見を有する割合) は腎病変が73例全例 (100%)、肺病変が73例中50例 (68.5%)、脳病変が49

例中30例 (61.2%)、心病変が73例中40例 (54.8%)、感染症が73例中46例 (63.0%) であった。

腎病変ではループス腎炎71例 (97.3%)、腎膿瘍1例 (1.4%)、動脈硬化性病変1例 (1.4%) であった。ループス腎炎では54例 (88.5%) がWHO分類のIV型で、なかでもIVb型24例 (39.3%) が最も多かった。経過が短い群 (診断後5年以内に死亡) ではwire loop lesionが57.8%、crescentが28.9%、fibrinoid necrosisが24.4%と多く、経過が長い群 (15年以上) ではsclerosisが77.8%と最も多かった。

肺病変に関しては間質性肺炎と肺炎 気管支炎が各々17例 (23.3%) と多く、その他では肺出血8例 (11.0%)、肺膿瘍が6例 (8.2%) であった。間質性肺炎は1979年以前では13.9%であったが、1980年以降では32.4%と増加する傾向を示した。

脳病変では脳血管障害が17例 (34.7%) と最も多く、次いで脳浮腫7例 (14.3%)、脈絡叢病変4例 (8.2%)、髄膜炎3例 (6.1%)、他の合併症は5例 (10.2%) であった。脳血管障害は近年、増加する傾向にあり、また経過が短い群では27.6%であったのに対し、経過が長い群では57.1%と多く、臨床経過の長期化の影響が考えられる。一方で脈絡叢病変や髄膜炎は15年以上と経過が長い群では1例も認められなかった。

心病変においては心肥大が16例 (21.9%) と最も多く、次いで心筋梗塞が10例 (13.7%)、心内膜炎、心外膜炎が各々9例 (12.3%)、他の合併症が2例 (2.7%) であった。経過が短い群で心内膜炎 心外膜炎は5年以内で33.3%、6~14年で31.6%と多く、15年以降では11.1%と減少するのに対して心筋梗塞は経過が長くなるにつれて増加し15年以上の群では22.2%に認めた。

感染症に関しては一般細菌が20.5%、日和見感染が31.5%であった。一般菌感染が経過の長短にかかわらずほぼ同じ頻度で認

められたのに対し、日和見感染は経過か短い群で22.4%であったのに比し、経過の長い群では55.6%と増加し、なかでもMRSA、真菌感染、カリニ肺炎の頻度が増加した。

壊死性動脈炎は12例（16.4%）にみられ、多臓器に認められた症例は3例（4.1%）、肝臓に7例（9.6%）、腎臓、卵巣に各1例（1.4%）認められた。

悪性腫瘍は3例（2.7%）みられ、子宮扁平上皮癌か2例（2.7%）、肝細胞癌か1例（1.4%）であった。

#### D 考察

近年の診断技術の進歩や治療法の改善によりSLEの生命予後は著しく改善している。本研究でも1979年以前と比較して1980年以降の症例で著明な予後の改善を認めた。1971年以降、アメリカリウマチ学会より診断基準が提唱され、早期診断や軽症不全型症例の診断が可能になったことも予後の改善に影響を与えている。治療法の改善としては1970年以降の血液透析の導入や1976年以降のステロイドパルス療法、1984年以降のシクロフォスファミド間欠大量静注の導入が影響していると考えられる。ループス腎炎の進展抑制や腎機能維持に対するステロイド剤と免疫抑制剤の効果はエビデンスとして示されているか、死因としての尿毒症の著明な減少については血液透析の導入の貢献度は大きい。死因の多様化については治療の改善により典型的な症例が減少し、修飾像を呈する症例が増加したこ

とも要因の一つと考えられる。また、生命予後の改善により経過が長期化することで長期加療や加齢による影響が大きくなり、動脈硬化性病変や日和見感染の増加などの新たな問題点も提起された。

#### E 結論

原疾患の臓器病変に対する治療の進歩で予後の改善を認めているか、一方で長期加療・加齢の影響による合併症の発症が増加している。これらの病態の早期診断と予防、治療などの対策に努めることか、今後のSLEの生命予後やQOLの改善に不可欠である。

#### F 健康危険情報

特記事項なし

#### G 研究発表

##### 1 論文発表

1) 投稿準備中

##### 2 学会発表

1) 第47回日本腎臓学会総会にて発表予定

#### H 知的財産権の出願 登録状況

##### 1 特許取得

特記事項なし

##### 2 実用新案登録

特記事項なし

##### 3 その他

特記事項なし

## 7. 免疫疾患に合併したカリニ肺炎の画像的特徴

分担研究者 田中 良明、猪熊 茂子、庄田 宏文、矢嶋 宣幸、  
瀬戸口京吾（都立駒込病院 アレルギー膠原病科）

免疫疾患の合併症とその治療に関する研究班

渥美 達也、岡田 洋右、金井 美紀、鏑木 淳一、  
亀田 秀人、熊谷 俊一、近藤 啓文、諏訪 昭、  
萩山 裕之、原 まさ子、広畑 俊成、榎野 博史、  
吉田 雅治、橋本 博史

### 研究要旨

免疫疾患に合併したカリニ肺炎の画像的特徴を明らかにする目的で、胸部単純写真および胸部CTについて検討を行った。

1997年4月から2003年9月の間にカリニ肺炎と診断された免疫疾患例のうち、画像が提供され評価可能な例。カリニ肺炎発症時の画像を中心に評価した。評価項目は、発症から極期に至る期間、発症時の陰影の分布および性状、胸水の有無、治癒後の所見（気胸、嚢胞の有無）とした。

症例は女性30例、男性11例。平均年齢は54.9±15.4歳。原疾患は全身性エリテマトーテス17例、皮膚筋炎5例等。胸部単純写真の評価可能な34例中、病変の分布は上肺野および全肺野であるものか28例で、中肺野および下肺野優位に分布するもの6例に比へ多数を占めた。陰影の性状では、スリカラス影か主体、スリカラス影と浸潤影の混合かそれぞれ16例ずつ（各47.1%）で、浸潤影主体は2例（5.7%）と少数。胸部CTの評価可能な39例。病変分布は、中心性分布12例（30.7%）、ひまん性/斑状分布25例（64.1%）で末梢性分布は2例（5.1%）。陰影の性状では、スリカラス影主体25例、スリカラス影と浸潤影混合12例で、浸潤影か主に見られたものはなし。胸水は12例（30.7%）に見られた。嚢胞、気胸の遺残はなし。

HIV/AIDSに合併するカリニ肺炎と異なり進行が急速で、下肺野優位よりも上肺野優位が多く、胸水合併例がみられ、気胸、嚢胞はみられなかった。

### A 研究目的

感染症は免疫疾患の合併症のなかでも患者の予後を左右する重大な問題である。とりわけカリニ肺炎は、急速進行性の呼吸不全を来し得る重症感染症である<sup>1</sup>。患者の予後改善にとっては、適切な一次予防が最も重要であると考えられるか、カリニ肺炎

が一旦発症した後は早期診断、早期治療にかかっていると考えられる。発症早期の鑑別診断に関わる検査のなかでも画像診断は、非常に重要な役割を担っており鍵となり得る。しかし、現在明らかになっているカリニ肺炎の画像的特徴は、主にHIV/AIDS例、血液悪性腫瘍等で集積され

てきたものであり、免疫疾患例でのカリニ肺炎の画像的特徴がそれと一致するか否かを明らかにすることは大きな意義かあると考えられる。このため、我々は、免疫疾患に合併したカリニ肺炎の胸部単純写真および胸部CTにおける画像的特徴について検討を行った。

## B 研究方法

1997年4月から2003年9月の間に「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班」の各施設にて免疫疾患例に合併したカリニ肺炎と診断された症例で、胸部単純写真、胸部CTいずれかか本研究に供され、評価可能な例について検討を行った。カリニ肺炎発症時の胸部単純写真、胸部CT画像を中心に内科医2名、放射線科医1名により読影を行い、合議により所見を記載した。胸部単純写真の評価項目は、発症から極期に至る期間、陰影の分布（両側肺か片側肺か、上肺野優位か下肺野優位か全肺野か）、陰影の性状（スリカラス影主体か浸潤影か）とした。胸部CTでは、陰影の分布（肺門中心か末梢中心か、外套部の病変が比較的強い peripheral sparingか、斑状かひまん性か）、陰影の性状（浸潤影かスリカラス

表1 カリニ肺炎患者背景

症例数	41	
女性 男性	30 11	
年齢	54.9±15.4 歳	
原疾患		
SLE	17	(41.5%)
DM	5	(12.2%)
MCTD	4	(9.8%)
MPA	4	(9.8%)
RA	3	(7.3%)
MRA	2	(4.9%)
AOSD	2	(4.9%)
不明	3	(7.3%)

SLE 全身性エリテマトーデス DM 皮膚筋炎  
MCTD 混合性結合組織病 MPA 顕微鏡的多発動脈炎  
RA 関節リウマチ MRA 悪性関節リウマチ  
AOSD 成人発症ステイル病

表2 画像によるカリニ肺炎患者の既存肺病変

症例数	41	
既存の肺病変	14	(34.1%)
間質性肺炎	8	
間質性肺炎+肺気腫	3	
間質性肺炎+気胸	1	
肺気腫	2	

影か、および以下の各所見の有無。モザイクパターン 斑状の低吸収域か、高吸収域と対照的に見られるもの、小葉間隔壁の肥厚、線状影) 胸水の有無、治癒後の所見を評価項目とした。

(倫理面への配慮)

個人情報漏洩が生じないように留意した。

## C 研究結果

症例数は女性30例、男性11例の41例(表1)。平均年齢は54.9±15.4歳であった。原疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)か17例(41.5%)、皮膚筋炎か5例(12.2%)、混合性結合組織病と顕微鏡的多発動脈炎かそれぞれ4例ずつ(各9.8%)、関節リウマチか3例(7.3%)で、以上の5疾患で全症例の80%を占めた。既存の肺病変は14例(34.1%)に見られ、うち12例か間質性肺炎(肺気腫合併例3例と気胸合併例1例を含む)であった(表2)。

胸部単純写真で発症から極期に至る期間か評価してきたものは14例あり、2日から10日に分布しており、平均5.3±2.8日であった。

胸部単純写真の所見か評価可能であったのは34例で、陰影の分布は1例を除き、全てか両肺にみられた(表3)。また、上肺野および全肺野に分布するものか28例と中肺野および下肺野優位に分布するものか6例に