

200400723A

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16年度総括研究報告書

平成17年（2005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1
主任研究者 橋本 博史 (順天堂大学医学部 膠原病内科 教授)

II. 小委員会報告

1. 肺病変に関する小委員会報告9
近藤 啓文 (北里大学医学部 内科 診療教授)
2. 腎病変に関する小委員会
MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコールの
有用性を明らかにする前向き臨床試験(案) 13
槇野 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)
3. ループス精神病の分類予備基準作成に関する小委員会報告 19
広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)
4. 感染症に関する小委員会報告
免疫疾患に合併するニューモシテイス肺炎の予防規準 24
猪熊 茂子 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科 部長)
5. 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会報告 30
籾木 淳一 (東京電力病院 内科 科長)
6. ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会報告 33
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)

III. 分担研究報告

1. 膠原病性肺動脈性肺高血圧症における肺循環動態と「ステロイド治療の有効性」
に関する研究 39
近藤 啓文 (北里大学医学部 内科 診療教授)
2. 慢性期全身性エリテマトーデス患者におけるインスリン抵抗性に関する患者対照研究 42
槇野 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)
3. 血管内皮細胞活性化が関わる病態への血清フラクタルカイン測定
および NF- κ B 阻害剤投与の応用 46
窪田 哲朗 (東京医科歯科大学大学院保健衛生学研究科 生体防御検査学分野 助教授)
4. 中枢神経系 (CNS) ループスの診断における臨床検査の有用性に関する研究 49
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)

5. ループス精神病における髄液抗リボソーム P 蛋白抗体の検討に関する研究	52
広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)	
6. 免疫疾患に合併したサイトメガロウイルス感染症の解析	56
猪熊 茂子 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科 部長)	
7. ANCA 関連血管炎及びアスペルギルス感染症の標的治療として ST 合剤は有用である	60
吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科 助教授)	
8. 全身性エリテマトーデスにおける遷延する血小板減少症の病態	65
鍋木 淳一 (東京電力病院 内科 科長)	
9. 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	70
渥美 達也 (北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座 講師)	
10. 膠原病合併妊娠における抗リン脂質抗体陽性者の妊娠管理の検討	74
金井 美紀 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)	
11. 膠原病に合併する悪性腫瘍に関する研究	79
橋本 博史 (順天堂大学医学部 膠原病内科 教授)	
12. ステロイド誘発性骨粗鬆症と高脂血症、動脈硬化の研究	83
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)	
13. 膠原病患者におけるステロイド性骨粗鬆症に対する ビスホスフォネート製剤とビタミン D3 または K2 併用療法に関する研究	90
亀田 秀人 (埼玉医科大学総合医療センター 第2内科 講師)	
14. ステロイド性骨粗鬆症におけるビスホスフォネートによる一次予防の有用性の検討	95
岡田 洋右 (産業医科大学医学部 第一内科 講師)	
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 (3年間の長期投与の検討)	99
諏訪 昭 (慶應義塾大学医学部 内科 助手)	
IV. 平成 16 年度業績目録	105
V. 平成 16 年度構成員名簿、小委員会構成者表	117
VI. 平成 16 年度第一回班会議 小委員会合同会議プログラム	119
VII. 平成 16 年度第二回班会議 研究報告会プログラム	125

〔 I 〕
総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総括研究報告書

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

膠原病に合併する間質性肺炎の予後と病態、その治療の実際を調査し解析した。膠原病に合併する肺高血圧症の実態調査をもとに、治療のガイドラインを作成した。

2. 腎病変に関する小委員会

顕微鏡的多発血管炎に対するシクロフォスファミドパルス療法の実態調査を行った。SLE患者の急性期(腎症)の高血圧と腎症との関連を明らかにする。慢性期SLE患者の高血圧とインスリン抵抗性および抗リン脂質抗体との関連を多施設で調査を行う。

3. ループス精神病の診断予備基準作成小委員会

昨年度新たに作成したループス精神病の分類予備基準を用いて、ループス精神病であったと判定される症例、SLEでありながらループス精神病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 prospective に解析を行った。

4. 感染症に関する小委員会

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を行い、発症患者の共通所見、予防の有効性を抽出し、予防基準を考案した。

5. 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会

SLE に関し危険因子と病態、各種治療の有用性などについて検討した。また播種性血管内凝固症候群、血球貪食症候群、血栓性血小板減少性紫斑病の臨床像を分析した。von Willebrand 因子切断酵素活性の測定を行った。

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/kg/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。大量ステロイド服用患者の骨粗鬆症の予防に関するビタミンD3 とビスフォスフォネートの比較試験 (RCT) 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が、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ないのが実情であり、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、窪田、原、槇野、各委員）

(1) 膠原病に合併する間質性肺炎の予後と病態、その治療の実際を調査し解析した。

(2) 膠原病に合併する肺高血圧症の実態調査をもとに、治療のガイドライン(案)を難治性疾患克服研究事業；混合性結合組織病に関する研究班(主任研究者：近藤啓文)、免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業；全身性自己免疫疾患におけ

る難治性病態の診断と治療法に関する研究班（主任研究者：三森経世）と共同で提案する。

2. 腎病変に関する小委員会（槇野委員、渥美、亀田、金井、吉田、各委員）

(1) 顕微鏡的多発血管炎に対するシクロフォスファミドパルス（IVCY）療法の調査を行う。MPO-ANCA 関連顕微鏡的血管炎に対する前向き臨床研究を難治性血管炎調査研究班（主任研究者：尾崎承一）、進行性腎障害調査研究班（主任研究者：富野康日己）と共同で行う。

(2) SLE 患者の急性期(腎症)の高血圧と腎症との関連を明らかにする。慢性期 SLE 患者の高血圧とインスリン抵抗性および抗リン脂質抗体との関連を多施設で行う。

3. ループス精神病の診断予備基準作成小委員会（広畑委員長、金井、窪田、原、各委員）

昨年度新たに作成したループス精神病の分類予備基準を用いて、ループス精神病であったと判定される症例、SLE でありながらループス精神病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 prospective 解析を行い、その妥当性の検討を行なった。

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、広畑、吉田、各委員）

膠原病に合併するニューモシスティス肺炎の診断と治療、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を行い、発症患者の共通所見、予防の有効性を抽出し、予防基準を考案した。

5. 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会（鍋木委員長、渥美、猪熊、熊谷、近

藤、金井、各委員)

血栓症を合併した免疫疾患、特に、SLEにおいて、従来明らかにされていない他の検査所見として、IgG ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体、VWF 分解酵素 (VWF-CP、ADAMTS13) の活性の臨床的意義を明らかにした。

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

(1) ステロイド治療を行う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、ステロイド大量 (PSL 0.5mg/kg/日以上) を1ヶ月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) 大量ステロイド服用患者の骨粗鬆症の予防に関するビタミンD3 とビスフォスフォネートの比較試験 (RCT) 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ゲ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、基礎疾患は SSc 33.0%、PM/DM 30.2% (外に AMD26 例、5.7%)、MCTD 10.5%、Overlap 症候群 8.1% の順であ

った。予後に関しては死亡例が 69 例、全体の 15.1% を占め、①男性、②強皮症でない、③AMD、④急性、⑤進行性、⑥肺の縮小、⑦診断時 DLco 低値、⑧診断時低酸素血症、が死亡群に有意に多かった。

(2) 肺高血圧 (PH) : 94 例集計され、MCTD、SLE、SSc が多かった。予後不良であるが、IP と肺血栓症の存在有無による予後に有意の差はなかった。既に報告した混合性結合組織病に合併する肺高血圧症の治療ガイドライン (案) を骨子として膠原病合併肺高血圧症の治療ガイドライン (案) を 3 班共同で検討して提案する。

2. 腎病変に関する小委員会

(1) 多施設の調査で、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が多かった。二次調査では IVCY 実施は 29 例で、治療前の肺、腎障害の頻度および活動性が高かった。死亡 6 例 (生存率 79%)、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。

MPO-ANCA 関連頭微鏡的血管炎に対する前向き臨床研究に関して、3 班合同での重症度別治療プロトコールによる有効性を検討するための臨床試験プロトコール案を作成した。

(2) 急性期 SLE 患者の臨床病理学的検討を行い、急性期高血圧は糸球体腎炎の活動性と強く相関していた。慢性期 SLE 患者では対象群に比較して有意にインスリン抵抗性が認められ、臨床的には高血圧と関連していた。インスリン抵抗性群で

は非抵抗性群に比較して有意にアディポネクチンが低値で、抗リン脂質抗体陽性患者が多い傾向にあった。この成績をもとに多施設で慢性期SLE患者のインスリン抵抗性と抗リン脂質抗体の関与を検討している。

3. ループス精神病の診断予備基準作成に関する小委員会

ループス精神病と診断された41例のうち5例はループス精神病の分類予備基準を満たしていなかった。ループス精神病でないと診断された17例はいずれもループス精神病の分類予備基準を満たしていなかった。分類予備基準を満たさなかったループス精神病5例では髄液IL-6がいずれも低値を示していた。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の測定を組み込んだ分類予備基準が有用であることが示された。

4. 感染症に関する小委員会

ニューモシスティス肺炎の一次予防規準は、50歳以上で、①プレドニゾン換算(PSL)で1.2mg/kg/日以上使用、②PSL0.8mg/kg/日以上と免疫抑制剤使用、③免疫抑制剤使用中末梢血リンパ球数500/ μ L以下。中止規準は、(a)PSL0.4mg/kg/日以下、(b)免疫抑制剤使用中末梢血リンパ球数が安定して500/ μ L以上。二次予防規準は、発症例全例で、一次予防の中止規準をみたままで、とした。

5. 免疫疾患に合併する血栓症などの小委員会

多施設間研究において、IgGホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体は、SLE、SLE疑診、合計122例中35例(29%)

に陽性であった。動静脈血栓症は、IgGホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体陽性35例中24例(69%)に認められた。これは、本抗体陰性87例中26例(30%)に比べ、有意に($p < 0.005$)高率であった。

6. ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会

PSL換算で0.5mg/kg/日以上を1カ月以上にわたり使用した女性187例の解析で、脊椎圧迫骨折(+)群42症例の平均骨密度(BMD; L2-4)は0.791mg/ cm^2 で圧迫骨折(-)群145症例の平均骨密度は0.898mg/ cm^2 で有意差を認めた。骨折の危険因子として高脂血症が抽出された。VitD3とビスホスホネートの比較試験(RCT)では、6ヶ月の時点では、BMDはD3群では前値に比し減少したのに対しD3+ビス群では増加していた。12ヶ月経過時点のBMDは、ビス群ではD3群に比し有意に増加していた。

D. 考察

1. 肺病変に関する小委員会

予後に関連する因子として、IPの急性発症、診断時の肺機能を含む重症度が重要であることが半明し、予後不良症例の初期治療の重要性が示唆された。

膠原病合併PAHに対する治療ガイドライン(案)を3班共同で作成し、また新たな治療として塩酸サルポグレラートの臨床試験を計画し、実施することとなった。

2. 腎病変に関する小委員会

MPO-ANCA関連顕微鏡的血管炎に対する疾患重症度別の標準的治療プロトコールを作成した。多施設共同で治療経過を前向きに追跡する事で、標準的治療法の有用性を

明らかにする事が可能であると考えられる。

インスリン抵抗性と尿蛋白の関連が見られたことから、腎障害によってアディポネクチンが高値となる可能性が考えられる。

3. ループス精神病の診断予備基準作成に関する小委員会

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 の測定を組み込んだ分類予備基準が有用であることが示された。しかし、髄液 IL-6 の上昇を示さないループス精神病の症例が約 10%程度見られたことから、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いく価値があると考えられる。

4. 感染症に関する小委員会

ニューモシスティス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。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

ホスファチジルセリンとプロトロンビンの複合物を認識するホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体、あるいは抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体は、血栓症に関連することが報告され、本研究でも多施設間の検討において、血栓症の新しい標識抗体になりうる事が明らかにされた。

TIP を合併した SLE、および個別研究において、劇症型 APS では、ADAMTS13 活性の低下がみられた。

6. ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員

会

ステロイド大量投与は多くの若い女性に圧迫骨折をもたらし、骨塩量が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するかどうか 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

1) 膠原病に合併した IP の治療反応性と予後を規定する因子を抽出した。

2) 肺高血圧症の新しい治療薬として、塩酸サルポグレラートの臨床研究を班で行うこととなり、そのプロトコールを作成し、臨床研究を開始した。

3) 膠原病合併 PH の治療ガイドライン(案)を 3 班で共同提案した。

2. 腎病変に関する小委員会

MPO-ANCA 陽性顕微鏡的多発血管炎に対する 3 班合同前向き研究の標準的治療プロトコール (案) を作成した。

慢性 SLE 患者でインスリン抵抗性が高いこと、インスリン抵抗性が高血圧や腎障害と強く関連している事が示唆された。また、インスリン抵抗性に、アディポネクチンが関与している可能性が考えられた。この結果は慢性期 SLE 患者において問題となっている動脈硬化の進展にインスリン抵抗性が強く関与する可能性を示唆するものであり、SLE 患者のインスリン抵抗性機序の解明はさらなる患者の生命予後の改善につながるものと考えられる。

3. ループス精神病の診断予備基準作成に関する小委員会

髄液 IL-6 4.3pg/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。

4. 感染症に関する小委員会

ニューモシスティス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

免疫疾患における血栓症の病態に関連する新しい検査所見として、IgG ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体が示され、ADAMTS13 活性の低下が示唆されたが、今後、これらの臨床的意義を明確にするために、さらに多施設間での追跡研究が必要である。

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ガイド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) Kondo H, Abe T, Hashimoto H, Uchida S, Irimajiri S, Hara M, Sugawara S. Efficacy and safety of tacrolimus (FK506) in treatment of rheumatoid arthritis: A randomized, double blind, placebo controlled dose-finding study. J Rheum, 2004; 31(2): 243-251

2) Matsushita M, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Matsudaira R, Hashimoto H. Autoimmune response to proteasome activator 28 α in patients with connective tissue diseases. J Rheum, 2004; 31(2): 252-259

3) Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg C G M, Hashimoto H, Yabe T, Tokunaga K. Molecular genetic analyses of human NKG2C (KLRC2) gene deletion. Inter Immunol, 2004; 16(1): 163-168

4) Chiba A, Oki S, Miyamoto K, Hashimoto H, Yamamura T, Miyake S. Suppression of collagen-induced arthritis by natural killer T cell activation with OCH, a sphingosine-truncated analog of α -galactosylceramide. Arthritis Rheum, 2004; 50(1): 305-313

5) Hara M, Kinoshita M, Saito E, Hashimoto H, Miyasaka N, Yoshida T, Ichikawa Y, Koike T, Ichiakwa Y, Okada J, Kashiwazaki S. Prospective study of high-dose intravenous immunoglobulin for the treatment of steroid-resistant polymyositis and dermatomyositis. Mod Rheumatol, 2004; 13: 319-325

6) Takasaki Y, Kaneda K, matsushita M, Yamada H, Nawata M, Matsudaira R, Asano M, Mineki R, Shind N, Hashimoto H. Glyceraldehyde 3-phosphate dehydrogenase is a novel autoantigen leading autoimmune responses to proliferating cell nuclear antigen multiprotein complexes in lupus patients. Inter Immunol, 2004; 16(9):

1295-1304

- 7) Murashima A, Fukazawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Oonishi M, Niijima S, Yamashiro Y, Yamataka A, Miyano T, Hashimoto H. Long term prognosis of children born to lupus patients. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63(1): 50-53
- 8) Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, Matsushita M, Yamada H, Nawata M, Matsudaira R, Ikeda K, Kaneda K, Hashimoto H. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol*, 2004; 14: 367-375
- 9) Kaneda K, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Nawata M, Matsushita M, Matsudaira R, Ikeda K, Yamanaka K, Hashimoto H. Autoimmune response to proteins of proliferating cell nuclear antigen multiprotein complexes in patients with connective tissue diseases. *J Rheum*, 2004; 31(11): 2142-2150
- 10) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Ohashi J, Suzuki T, Kyogoku C, Fukazawa T, Bejrachandra S, Siriboonrit U, Chandanayingyong D, Suthioinittharm P, Tsao B P, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. CD72 polymorphisms associated with alternative splicing modify susceptibility to human systemic lupus erythematosus through epistatic interaction with FCGR2B. *Human Molecular Genetics*, 2004; 13(23): 2907-2917
- 11) Matsumoto T, Morizane T, Aoki Y, Yamasaki S, Nakajima M, Enomoto N, Kobayashi S, Hashimoto H. Autoimmune

hepatitis in primary Sjögren's syndrome: Pathological study of the livers and labial salivary glands in 17 patients with primary Sjögren's syndrome. *Pathol Inter*, 2005; 55: 70-76

2. 学会発表

- 1) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Chandanayingyong D, Suthioinittharm P, Tsao BP, Hashimoto H, Honda Z, Tokunaga K. Epistatic interaction between CD72 and FCGR2B polymorphisms in conferring susceptibility to human systemic lupus erythematosus(SLE). American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Oct, 2004
- 2) Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Morita T, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H. Genomic screening with high density microsatellite markers for systemic lupus erythematosus on chromosome 1. American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas, Oct, 2004
- 3) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Matsuda K, Murakami Y, Hashimoto H, Tokunaga K. APRIL(TNFSF13) polymorphisms: in systemic lupus erythematosus: independent confirmation of association with susceptibility and new association with clinical characteristics. American College of Rheumatology 68th Annual Scientific Meeting, San Antonio, Texas,

Oct, 2004

4) 阿部香織、松平 蘭、高崎芳成、橋本博史. 抗SS-A抗体陽性膠原病患者50例の妊娠予後と児の予後の検討. 第48回日本リウマチ学会総会、岡山、4月15～17日、2004

5) 片桐 彰、名切 裕、鈴木 淳、満尾晶子、森本真司、戸叶嘉明、橋本博史. 膠原病間質性肺炎におけるT細胞上のCD25、CD28の発現の検討. 第48回日本リウマチ学会総会、岡山、4月15～17日、2004

6) 田村直人、李 鐘碩、戸叶嘉明、小林茂人、橋本博史. リウマチ性疾患治療中のニューモシスティス・カリニ肺炎合併例についての検討. 第48回日本リウマチ学会総会、岡山、4月15～17日、2004

7) 森本真司、今井 環、片桐 彰、名切 裕、満尾晶子、鈴木 淳、戸叶嘉明、橋本博史. 膠原病の間質性肺炎におけるTh1/Th2バランス. 第48回日本リウマチ学会総会、岡山、4月15～17日、2004

8) 瀬田範行、田嶋美智子、小林茂人、橋本博史、桑名正隆. 血管炎におけるmyeloperoxidase (MPO) と反応するT細胞の解析. 第48回日本リウマチ学会総会、岡山、4月15～17日、2004

9) 宮下リサ、土屋尚之、屋部登志雄、小林茂人、橋本博史、尾崎承一、徳永勝土. KIR遺伝子多型と顕微鏡的多発血管炎(MPA)との関連の検討. 第34回日本免疫学会総会、札幌、12月1～3日、2004

3. その他

特になし

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

〔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 (都立駒込病院 アレルギー膠原病科 部長)
亀田 秀人 (埼玉医科大学総合医療センター 第二内科 講師)
金井 美紀 (順天堂大学医学部 膠原病内科 講師)
窪田 哲朗 (東京医科歯科大学大学院 保健衛生学研究科 助教授)
原 まさ子 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター 教授)
楨野 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)

研究要旨 膠原病合併間質性肺炎の調査票 457 例を予後に関連する因子を中心に解析した。その結果、基礎膠原病が AMD、IP の急性発症と、進行性、肺野の縮小、診断時 DLCO 低値、低酸素血症、そして免疫療法を行う、などが予後悪化因子であることが判明した。膠原病合併肺高血圧症に対するセロトニン拮抗薬塩酸サルボグレラートの有効性と安全性を検討する臨床試験プロトコールを作成し、治療研究班を組織した。膠原病合併肺高血圧症治療ガイドライン(案)を厚生労働省関連の他の研究班と共同で提案した。

A. 研究目的

- 1) 膠原病に合併する間質性肺炎 (IP) の予後と病態、その治療法の実際との関連を班員の施設の症例を集積して解析し、治療指針作成に役立てる。
- 2) 膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症 (PAH) に対してセロトニンの 5-HT₂ レセプター拮抗作用により抗血小板作用と傷害血管の収縮を抑制する作用を持つ塩酸サルボグレラートの有用性と安全性を探索的臨床研究で検討する。
- 3) 膠原病合併肺高血圧症治療ガイドライン(案)を難治性疾患克服研究事業；混合性結合組織病に関する研究班(主任研究者:近藤啓文)、免疫・アレルギー疾患予防・治療研究事業；全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班(主

任研究者：三森経世) と共同で提案する。

B. 研究方法

- 1) IP 症例の解析：班員の 10 施設で過去 5 年間 (1997～2002 年) において、IP と新たに診断した膠原病症例を調査票に基づいて収集した。症例の調査票からデータをファイルメーカーに入力し、解析した。解析可能症例は 457 例であった。死亡例 69 例と生存例 388 例に分け、予後に関連する因子を病態、臨床像、治療法について検討した。統計は SPSS を用いて Kaplan-Meire 生存分析、カイ二乗検定を行った。
- 2) PAH の新しい治療薬の開発研究：膠原病に伴う PAH 患者を対象に塩酸サルボグレラート 1 日 300mg を 12 週間投与し、有効性と安全性を検討する多施設共同研究を計

画した。

3) 膠原病合併肺高血圧症治療ガイドライン(案)を上記の3班で協議した上でEBMに基づいて共同で作成する。

(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。集計された試料の保管、管理は厳重に行ない、プライバシーの保護につとめた。

C : 結果

1) 間質性肺炎 (IP) と治療、予後 ;

(1) 457 例 (男性 133、女性 324) を集計した。基礎疾患は、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 30.2%、無筋症候性皮膚筋炎 (AMD) 5.7%、強皮症 (SSc) 28.7%、混合性結合組織病 (MCTD) 10.5%、Overlap 症候群 7.2%、血管炎 5.9%、SLE 4.6% の順であった。

(2) 予後 : 457 例のうち死亡例が 69 例、15.1% を占めた。基礎疾患による死亡率の比較では、表の如く、AMD、PM/DM、血管炎の順でわが国独特の疾患分布を示した。

(3) 治療反応性 ; ステロイドなどの治療反応性を疾患ごとに臨床的に判定すると、SLE の IP が最も改善例が多く、血管炎がこれに続いた。MCTD、Overlap 症候群、SSc は不変例が 50% 以上であった。治療反応性が悪い死亡例、悪化例は AMD、PM/DM に多かった。

(4) 予後不良に関連する因子 : χ^2 検定で有意に死亡に関連する因子を抽出した。① 男性、② 基礎膠原病 AMD、③ IP の急性発症、④ IP の進行性、⑤ IP の重症度、⑥ 肺野の縮小、⑦ 診断時 DLCO 低値、⑧ 診断時低酸素血症、⑨ ステロイド量、⑩ メチルプレドニゾン・パルス療法、⑪ シクロホスファミド療法、が死亡群に有意に多かった。一方、

予後の良好と関連する因子として、① SSc が挙げられた。Kaplan-Meire 生存分析によっても、ステロイド療法やシクロホスファミド使用、免疫抑制薬の使用は当然のことながら有意に低い生存率を示した。

表 : IP の予後

基礎疾患	症例数	死亡率 (%)	平均観察期間 (月)
SLE	21	4.8	33.5 ± 26.6
SSc	131	9.2	42.6 ± 46.6
PWDM	118	20.3	36.1 ± 29.1
AMD	25	36.0	19.2 ± 18.4
MCTD	48	14.6	35.8 ± 36.4
Overlap	33	9.1	42.8 ± 51.6
血管炎	27	25.9	37.7 ± 36.6
SjS	32	12.5	41.7 ± 25.8
その他	22	9.1	
計	457	15.1	

2) 膠原病合併 PAH に対する治療薬開発 ; PAH の進展に 5-HT (セロトニン) が強く関与するとの報告に基づき、その拮抗作用を持つ塩酸サルボグレラートの有効性と安全性を検討する臨床試験プロトコルを作成し、班員の施設を中心にして治療研究班を組織した。対象は膠原病に合併した PAH 例 (WHO 分類 I ~ III) とし、検索的研究である。用量は塩酸サルボグレレート 300mg/日、分 3 で 12 週間の投与期間で評価する。評価項目は、① 6 分間歩行距離、② WHO 機能分類、③ 呼吸困難指数 (Borg scale)、④ 患者による全般的評価、⑤ 心エコー検査による推定収縮期肺動脈圧、そして⑥ BNP 値の 6 項目で、治療終了時に開始時からの変化を用いて評価する。安全性の評価は個々の施設で行うが、全体の安全性は安全性評価委員会で評価する。患者データは連結可能匿名化して中央で集計する。このプロトコルは倫理

審査委員会で承認された。

3) 膠原病合併肺高血圧症の治療ガイドライン(案)を上記の3班共同で検討して提案する。既に報告した混合性結合組織病に合併する肺高血圧症の治療ガイドライン(案)を骨子として作成した。エビデンスは少ないが、ステロイド、免疫抑制薬を現病が活動期にあるだけでなく、肺高血圧症早期には投与してもよいとする点が特色である。PAHの治療ガイドラインを図に示す。

D. 考察

膠原病に合併IPの治療、予後に関連する457例のデータベースを作成した。それを用いて、基礎膠原病とIP、治療薬、治療反応性、予後と関連する因子を解析した。基礎膠原病ではAMD、PM/DMが全体の1/3以上を占め、SScよりも多数であった。これはわが国での独特な疾患分布で、欧米とは明らかに異なっていた。しかも、AMD、PM/DMのIPは重症例が多く、予後が悪いことが確認された。IP治療はステロイド、免疫抑制薬で行われていることが判明したが、治療が予後改善に寄与している証拠は確認できなかった。強力な免疫療法が行なわれた症例の予後が結果として悪かったためである。予後に関連する因子として、IPの急性発症、診断時の肺機能を含む重症度が重要であることが判明し、予後不良症例の初期治療の重要性が示唆された。

膠原病に合併するPHはその病態は多様で、PAH以外に慢性血栓塞栓性PH、高度の間質性肺病変に伴う二次性PHがあるが、大部分を占めるのはPAHである。その基本的治療法には、①酸素や抗凝固薬、②右心負荷の軽減のため、有効な肺血管拡張薬、③

ステロイド薬や免疫抑制薬を用いる。ステロイドが膠原病合併PAHの有効性についてのエビデンスは少ないが、早期例には試みる価値があると考えられる。

PAHに用いられる血管拡張薬は使用法が複雑、副作用のため使い方が難しいなど問題点が多い。PAHの肺動脈にセロトニンが存在することから、拮抗作用のある塩酸サルボグレートの臨床試験を研究班が中心となって計画した。プロトコールを作成し、施設の倫理委員会の許可が得られた施設で臨床研究が開始された。現在のPAH治療薬に新しい薬物を加えることになる可能性がある。

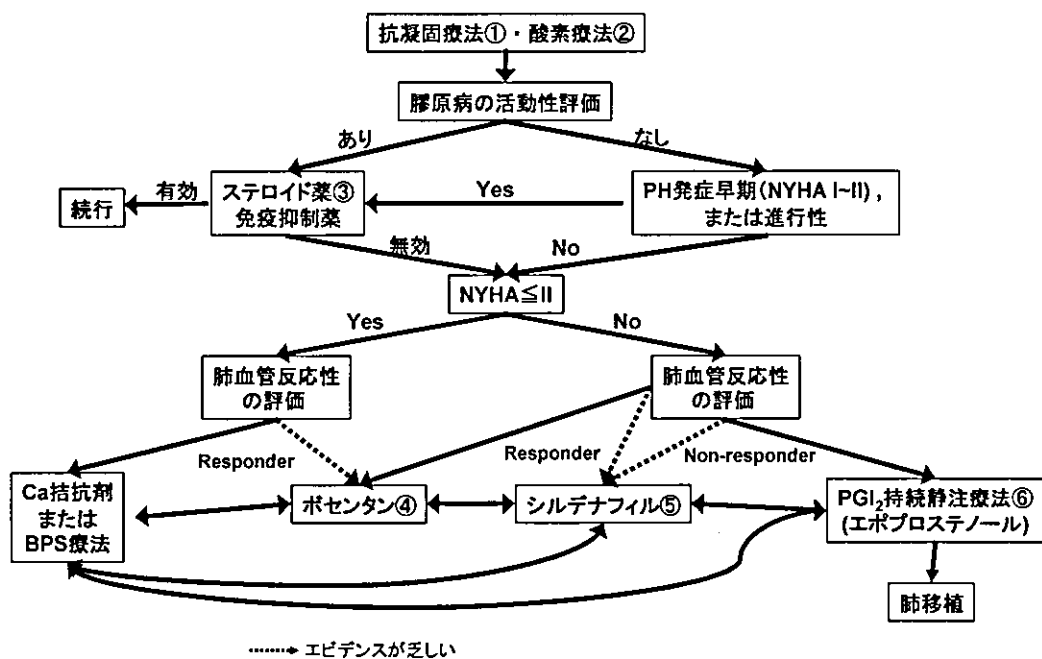
E. 結論

- 1) 膠原病に合併したIPの治療反応性と予後を規定する因子を抽出した。
- 2) 肺高血圧症の新しい治療薬として、塩酸サルボグレートの臨床研究を班で行うこととなり、そのプロトコールを作成し、臨床研究を開始した。
- 3) 膠原病合併PHの治療ガイドライン(案)を3班で共同提案した。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表 なし

H. 知的財産権 なし



57

- ① 抗凝固療法：消化管に潰瘍が無いことを確かめてから投与することが望ましい。抗リン脂質抗体症候群併存例で、アスピリンの服用にもかかわらずPHを呈する例は適応。
- ② 酸素吸入：低酸素血症が肺血管を収縮し、PHを増強するので酸素飽和度が90%以下になるおそれがある症例に適応。
- ③ ステロイド薬、免疫抑制薬：MCTDに活動性が無くても、PHの発生機序に免疫異常を想定して、早期例にはステロイドを投与することがある。
- ④ ボセンタン：厚労省に申請、承認。
- ⑤ シルデナフィル（バイアグラ）：PHに対する有効性に関する明らかなエビデンスはない。
- ⑥ エポプロステノール：持続点滴で注入する。

2. 腎病変に関する小委員会

MPO-ANCA 関連血管炎に対する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床試験(案)

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)

吉田 雅治 (東京医科大学八王子医療センター 腎臓内科 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 講師)

研究協力者 山崎 康司

(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 講師)

佐田 憲映

(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 研究生)

研究要旨 本邦で増加傾向にある MPO-ANCA 関連血管炎に対する標準的治療法を確立するために、難治性血管炎に関する調査研究班(主任研究者:尾崎承一)、厚生労働省難治性疾患克服事業 進行性腎障害に関する調査研究班(主任研究者:富野康日己)との共同で、重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き研究案を作成した。標準的治療プロトコールとしては難治性血管炎班ガイドラインに従い、メチルプレドニゾロンパルス療法、プレドニゾロン内服、シクロフォスファミドの併用療法を基本として、重症例、最重症例、軽症例などの重症度により初期治療の組合せを決定する。急速進行性腎炎を合併する例では、進行性腎障害調査研究班ガイドラインから提唱された年齢、腎機能、肺病変の有無、CRP の 4 項目からなる臨床的重症度によりシクロフォスファミドの適応や投与量を調整する。観察期間は 18 ヶ月で、疾患活動性評価として BVAS、合併症評価として VDI、QOL 評価として SF-36 をもちい、定期的に評価する。一次評価項目として寛解導入率、生存率、腎生存率を治療別に評価して、より有効で安全な治療法の確立をめざす。

A. 研究目的

MPO-ANCA 関連血管炎は本邦における全身性血管炎の中で最も頻度の高い疾患である。高齢者に好発する事、腎障害の頻度が高く、重症例では肺泡出血などの肺合併症が高頻度に見られる事が特徴で、一般的に予後不良の疾患である。本邦では難治性血

管炎に対する調査研究班(橋本博史班長)より ANCA 関連血管炎の治療指針(2001 年)、進行性腎障害に関する調査研究班(堺秀人班長)より MPO-ANCA 型急速進行性腎炎症候群の治療指針(2002 年)が出されている。今回は 2 研究班にくわえ本研究班の 3 班共同の前向き臨床研究を行うための共通の治療

指針を作成する事を目標とした。

B. 研究方法

各研究班から選出された委員からなるワーキンググループが構成され、共通な治療指針作成にむけての課題の抽出、基本的な原案作成を行った。尚当研究班からは吉田雅治委員(東京医科大学八王寺医療センター)、亀田秀人委員(埼玉医科大学)、山崎康司委員(岡山大学)が参加した。共通な治療指針の基本的合意事項は、3班の主任研究者会議での合意に基づいて作成された。治療指針原案は各研究班主任研究者、分科会および小委員会責任者、ワーキンググループ代表からなる会議にて原案が一部訂正され、3班研究者の合同会議にて最終的に討議された。

(倫理面への配慮)

前向き臨床試験の作成にあたっては、患者のプライバシーを含め、患者の不利益にならないよう十分に配慮した。

C. 研究結果

1. 対象患者

(1) 選択基準: MPO-ANCA 陽性であり、かつ以下の診断基準のいずれかを満たす患者を対象とする。厚労省難治性血管炎研究班による顕微鏡的多発血管炎の診断基準、厚労省難治性血管炎研究班による結節性多発動脈炎の診断基準、厚労省進行性腎障害班による特発性急速進行性腎炎の診断基準。

(2) 除外基準: (a) 診断時年齢 80 歳以上 (b) 活動性の感染症を有する患者、(c) 治療前白血球数 $< 4000/\text{mm}^3$ 未満、(d) 血小板数 $< 120,000/\text{mm}^3$ 未満、(e) 末期腎不全で透析療法中の患者、(f) 高度の呼吸不全の患者

(PaO₂ $< 60\text{Torr}$)、(g) 肝硬変症を有する患者、(h) 5 年以内に悪性腫瘍の診断を受けている患者、(i) 妊娠中の患者、(j) 過去にシクロホスファミドの投与をうけその総量が 10g を越える患者

2. 標準的治療プロトコール(案)

A. 顕微鏡的多発血管炎 (MPO・ANCA 関連血管炎) の初期治療(表 1)

3~6 ヶ月を要して治療する。

1) 重症例

全身性血管炎型 (3 臓器以上の障害)

肺腎型 (限局性肺出血又は広範囲間質性肺炎と腎炎の合併)

メチルプレドニゾロン (M-PSL) パルス (0.5~1.0g/日) 療法×3日間、あるいはプレドニゾロン (PSL) 0.6~1.0mg/kg/日 (40~60mg/日) 経口を投与する。又、4週間以内にシクロホスファミド大量、静注療法 (IVCY) 0.5~0.75g/m² 又はシクロホスファミド (CY) 0.5~2.0mg/kg/日 (50~100mg/日) の経口投与を開始し、併用療法を行う。尚、腎機能障害 (血清 Cr $\geq 1.8\text{ml/dl}$) 時や 60 歳以上の患者では、IVCY、CY の投与量を 75%~50% に減量する。パルス後の PSL 投与量は PSL の経口投与量に準ずる。PSL 40~60mg/日の初期投与量を 1 ヶ月以上続け、以後病状に応じて漸減する。投与開始後 2 ヶ月以内に PSL 20mg/日以下への減量を目指す。IVCY の投与間隔は、1×/3~4 週間とする。IVCY の総投与回数は 3~6 回とする。症例により 12 回迄可とする。尚、IVCY 投与 2 週間後の WBC 数が 3500/ μ l 以上を保つように、投与量は調節する。経口 CY 投与は 3~6 ヶ月間とする。CY を服用できない症例ではアザチオプリン (AZP) を 1.0~2.5mg/kg/日 (50~150mg/日)

投与する。投与期間は6ヵ月以上とする。消化管出血には内視鏡的及び外科的処置を施行する。

■ 上記治療期間は感染症リスクが高いため、ST合剤2g/日を週2日又は1g/日を連日予防的に投与する。腎機能障害度により投与量および間隔を調整して安全性に配慮した投与が望ましい。

また上記2病型では大半がRPGNを合併するので、治療法の選択にはRPGN型の治療法を参考に投与量・投与法の調節を行う。

2) 最重症例

び慢性肺出血型

腸管穿孔型、脾炎型

脳出血型

抗基底膜抗体併存陽性例

重症例の治療抵抗性症例

重症例と同様に、IVCY/CYとPSL治療を施行する。それと共に血漿交換を行う。血漿交換は、2.0～3.0L×3日間を1クールとして施行する。血漿交換時には、感染症リスクが高くなるので、ST合剤2T/日を週2日又は1T/日を連日予防的に投与する。

3) 軽症例

腎限局型 (RPGN型は除外)

肺線維症型 (肺出血型は除外)

その他型 (筋・関節型、軽症全身型、末梢神経炎型など)

PSL0.3～0.6mg/kg/日 (15～30mg/日) 経口投与する。

免疫抑制薬のCY又はアザチオプリン(AZP)は0.5～1.5mg/kg/日 (25～100mg/日)を適宜併用する。

B. RPGN型 (MPO-ANCA関連血管炎)の初期治療

臨床学的重症度分類

進行性腎障害調査研究班急速進行性腎炎分科会からのアンケートより、診断時の血清クレアチニン値、CRP、肺病変の有無、年齢が独立した予後因子であることが示されている。その事実に基づき以下の「臨床学的重症度分類」を治療指針のための指標に用いる。

なお以下の高齢者とは70歳以上とするが、実際の暦年齢ではなく、実年齢を重視する

1) 臨床学的重症度I～II、かつ非高齢者・非透析患者

重症型の初期治療に準じる。なお症例によりCY投与を行わずPSL単独での治療を行うこともある。ステロイドの後療法として0.9mg/kg以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。

2) 臨床学的重症度I～II、かつ高齢者・透析患者

PSL 0.6～0.8 mg/kg/日を投与する。

3) 臨床学的重症度III～IV、かつ非高齢者・非透析患者

重症型の初期治療に準じる。CYの投与量は腎機能障害の程度にあわせて減量する。ステロイドの後療法として0.9mg/kg以上の初期投与を行った群でそれ以下の投与で開始した群に比較して予後不良であったという成績が進行性腎障害班アンケート調査で示されており、腎機能障害の程度など個々の症例でリスクを評価して初期投与量を設定することが必要である。

4) 臨床学的重症度III～IV、かつ高齢者・透析患者