

ステロイドパルス療法:M-PSLパルス 500～1000mg/日×3日間連続に引き続き PSL 0.6～0.8 mg/kg/日の投与を行う。疾患活動性が高度でCYを併用する場合は年齢、腎機能などリスクを評価して少量から開始する。

■ 追加治療（初期治療でコントロール不能の場合）

ステロイドパルス療法をさらに数クール繰り返す。あるいは、後療法にシクロフォスファミド(CY) 経口 25～100mg/日あるいはCY 静注療法 (IVCY) M-PSLパルス後4週間以内に0.25～0.75 g/m²を併用する。ステロイド抵抗性の病態と判断された場合は安全性に充分配慮の上可及的早期に免疫抑制剤の投与が望ましい。

■ なお、治療期間中はすべての治療法において、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。

抗血小板薬・抗凝固薬

全身状態等を勘案し、出血症状などに注意しながら投与を行う。ヘパリン(5000～10000 単位/日)やジピリダモール(300mg/日)などを使用する。

3. 評価項目

疾患活動性の評価は、欧州で用いられているBVAS-2を用いる。

疾患転帰としての障害度分類は、欧州で用いられているVDIを用い、難治性血管炎調査研究班、進行性腎障害調査研究班の病型分類、重症度分類も併用する。

QOLの指標として日本語版SF-36 v2を用いる。

一次評価項目

- 寛解導入率
- 死亡率
- 末期腎不全移行率

二次評価項目

- 有効性の評価
 1. 全期間を通じてのBVAS
 2. 寛解までの期間
 3. 寛解導入から再燃までの期間
 4. 再燃率
 5. 6ヶ月毎のVDI
- 安全性の評価
 1. 治療開始後の有害事象
 2. 治療薬と有害事象との因果関係
- 生活の質評価： 6ヶ月毎の日本語版SF-36 v2を用いる。

三次評価項目

- 検査所見
 1. MPO-ANCA 値
 2. 感染症マーカー
 3. ジーンチップを用いたトランスクリプトーム発現パターン
(難治性血管炎の病態解析研究で既に倫理委員会承認済み)
- プレドニゾン累積投与量

4. 観察および検査項目

治療開始前、6週、12週、6ヶ月で評価、以降3ヶ月ごとに6ヶ月、計12ヶ月経過を追跡する。

D. 考察

重篤で適切な治療を行わなければ予後不良の疾患であり、コントロールをおいた無作為対照試験は倫理的な観点から非常に難しいと考えられる。本研究では現時点での疾患重症度に合わせた治療のコンセンサスを重視して標準的治療プロトコールを作成した。希少な疾患であり多施設共同で多数の患者の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。

E. 結論

本邦に好発する 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。

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

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。

表1 初期治療法の選択

- ① メチルプレドニゾン (M-PSL) パルス (0.5~1.0g/日) 療法×3日間
- ② プレドニゾン (PSL) 0.6~1.0mg/kg/日経口
- ③ シクロホスファミド大量、静注療法 (IVCY) 0.5~0.75g/m²またはシクロホスファミド (CY) 0.5~2.0mg/kg/日 (50~100mg/日)

病型	治療法	①	②	③
血管炎	重症例(注1)	●	●	●(注3)
	最重症例	本文参照		
	軽症例	本文参照		
R	RPGN I, II 非高齢、非透析	●	●(注2)	△(注3)
P	RPGN I, II 高齢、透析(注4)	△	●(注2)	△(注3)
G	RPGN III, IV 非高齢、非透析	●	●(注2)	●(注3)
N	RPGN III, IV 高齢、透析(注4)	●	●(注2)	△(注3)

● 施行すべき治療法
△ 症例により選択する治療法

注1 重症例の大半がRPGNを合併する。RPGNを合併した場合には、RPGNの治療法を参考に投与量・投与法の調節を行うことが必要である。

注2 ステロイドの経口投与量として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。

注3 腎機能障害 (血清Cr \geq 1.8mg/dl) 時、60歳以上の患者ではIVCY, CYの投与量を75%~50%に減量する。

注4 高齢者とは70歳以上をいう。透析とは維持透析療法中もしくは透析からの離脱が困難と予測される患者を指す

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

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)
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)
窪田 哲朗 (東京医科歯科大学大学院 保健衛生学 助教授)

研究要旨 本研究においては、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 に解析を行い、その妥当性の検討を行なうことを目的とする。ループス精神病の分類予備基準及び症例調査表の原案を作成し、研究班の内外の各施設に配布した。集まった 63 例について最終診断を決定し、診断基準の妥当性を検討した。63 例中、ループス精神病と最終的に診断されたものは 41 例、ループス精神病以外の精神神経病変と診断されたのは 17 例、判定不能例は 5 例であった。ループス精神病と最終的に診断された 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。一方、ループス精神病でないとして最終的に診断された 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。以上より、1982 年の ACR の SLE の診断基準を満たす患者で、1997 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 prospective study によって確認された。

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が少なくない。これはひいては治療方針の決定にあたって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、やや繁雑で、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、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 prospective に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解析し、その妥当性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

研究班内外の各施設に配布した上で、平成15年1月～平成16年10月の間に表1に示す分類予備基準によりループス精神病と診断されて治療を行われた症例とループス精神病ではないと診断されて治療を行われた 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もらい、平成16年10月末日を締切として回収した。

② 委員会による調査票の評価

調査票のレビューを行い、特に、各々の調査票症例の退院時の最終診断(ループス精神病か否か)、ループス精神病分類予備基準試案による診断が妥当であったか否かについて検討を行なった。

(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。回収された調査票は施錠された書庫内で保存されている。

C. 研究結果(表2)

63 例中、ループス精神病と最終的に診断されたものは41 例、ループス精神病以外の精神神経病変と診断されたのは17 例、判定不能例は5 例であった。ループス精神病と最終的に診断された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。一方、ループス精神病でないとして最終的に診断された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。ループス精神病患者14 例での追跡調査の結果では、いずれも症状軽快時に髄液 IL-6

の低下を認めた。

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。

表1 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. 1997年ACRのnomenclature(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2 Prospective study によるループス精神病(LP)の分類予備基準の妥当性の検討

	総計	判定 不能例	判定 可能例	妥当である		妥当でない	
				LP	非LP	LP	非LP
順天堂大学	20	1	19	10	9	0	0
北里大学	2	0	2	1	1	0	0
北海道大学	2	0	2	1	1	0	0
産業医科大学	1	0	1	1	0	0	0
埼玉医科大学	1	0	1	1	0	0	0
岡山大学	2	1	1	0	0	1	0
東京医科歯科大学	2	0	2	2	0	0	0
都立駒込病院	1	0	1	0	1	0	0
神戸大学	2	0	2	2	0	0	0
慶応大学	1	0	1	1	0	0	0
東京女子医科大学	2	1	1	0	0	1	0
帝京大学	4	0	4	3	1	0	0
班員外施設	22	4	18	12	5	1	0
合計	62	7	55	34	18	3	0

E. 結論

1982年のACRのSLEの診断基準を満たす患者で、1997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 prospective study によって確認された。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kikuchi H, Isshi K, Hirohata S. Inhibitory effects of bucillamine on the expression of vascular cell adhesion molecule-1 in human umbilical vein endothelial cells. *Int Immunopharm*, 2004; 4: 119-126
- 2) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, et al. Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: possible role in synovial neovascularization. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3888-3896
- 3) 広畑俊成、菊地弘敏. <難治性病態の治療戦略> 腸管 Behçet 病. *内科*, 2004; 93: 309-311
- 4) 大島信治、広畑俊成. 成人発症 Still 病と肺病変. *呼吸器科*, 2004; 5: 242-246
- 5) 広畑俊成. 抗リボソーム抗体と全身性エリテマトーデス. *炎症と免疫*, 2004; 12: 293-299
- 6) 広畑俊成. 関節リウマチにおける B 細胞の関与 — 抗原特異的 B 細胞活性化. *医学のあゆみ*, 2004; 209: 796-800
- 7) 広畑俊成、菊地弘敏. 中枢神経系に血管炎をきたす疾患. *リウマチ科*, 2004; 31: 447-451
- 8) 広畑俊成. 膠原病の難治性病態 中枢神経病変. *日本臨床免疫学会会誌*, 2004;

27:109-117

2. 学会発表

- 1) Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions of Behçet's Disease. XI International Congress on Behçet's Disease, Turkey, p.S131, 2004.
- 2) Aramaki K, Arinuma Y, Kikuchi H, et al. Evaluation of the severity of Behçet's disease. XI International Congress on Behçet's Disease, Turkey, p.S87, 2004.
- 3) Kikuchi H, Hirohata S. Histopathological analysis of intestinal involvement in Behçet's disease. The 11th APLAR Congress, Jeju, Korea, 2004.
- 4) Aramaki K, Kikuchi H, Hoshino E, et al. Preliminary criteria for the evaluation of the severity of Behçet's disease. The 11th APLAR Congress, Jeju, Korea, 2004.
- 5) Hirohata S, Yanagida T, Kunugiza Y, et al. Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: its possible role in synovial neovascularizations. 68th Annual Scientific Meeting, ACR, San Antonio, *Arthritis Rheum* 50(Suppl.): S1349, 2004.
- 6) 柳田たみ子、永井立夫、越智隆弘、他. 関節リウマチ患者骨髄 CD34 陽性細胞の SDF-1 α 産生能. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会(岡山)、p.274、2004.
- 7) 広畑俊成、柳田たみ子、南平昭豪、他.

関節リウマチ骨髄 CD34+細胞からの血管内皮細胞の分化:関節滑膜増殖との関連. 第 25 回日本炎症・再生医学会(東京)、p. 438、2004.

8) 柳田たみ子、橋本英雄、富田哲也、他. 関節リウマチ患者骨髄 CD34 陽性細胞からの fibroblast 様細胞分化に対する bucillamine と methotrexate の作用. 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会(札幌)、p. 168、2004.

9) 有沼良幸、荒巻芸、永井立夫、菊地弘敏、柳田たみ子、広畑俊成. ループス精神病患者血清中にはリボソーム P 蛋白の C 末端 22 アミノ酸以外の抗原決定基に対する抗体が認められる. 第 34 回日本免疫学会総会・学術集会(札幌)、p. 283、2004.

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 免疫疾患に合併するニューモシスティス肺炎の予防規準

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)
岡田 洋右 (産業医科大学 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)
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 助手)
広畑 俊成 (帝京大学医学部 内科 助教授)
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)

研究要旨 当班感染症委員会の3年間の研究結果を基として、免疫疾患に合併するニューモシスティス肺炎の予防規準を提出した。予後不良例を出さないことを目的とした。一次予防規準は、50歳以上で①プレドニゾロン換算(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すまで、とした。

A. 研究目的

免疫疾患の合併症には、①原病自体の病態の一部であるが時に「合併症」とされるもの、②原病と強い関連をもって発症するもの、③治療によるもの、④これらのいずれか或はいくつかを背景として合併し易くなるもの、などがある。④の代表が感染症である。

特定の感染症(肺炎、敗血症、皮膚軟部組織感染症、結核、非定型抗酸菌症、深在性真菌症、ニューモシスティス肺炎、CMV感染症)の頻度を当研究班参加施設の入院例で調べてみると、合計で約1割(954/10290、13施設)に見られ、その4割近くが一般細菌による肺炎であった

(354/954)。954例中86例が不幸な転帰をとったが、24例はニューモシスティス肺炎後のものであった。一定の頻度で発症し、且つ予後不良な合併感染症としてニューモシスティス肺炎は重要であることが半明したが、一方今日ではニューモシスティス肺炎は予防・治療可能となってきている。

そこで、当班の研究結果をもとに、予防規準の作成を試みた。

B. 研究方法

当班参加の13施設に1997年4月から2001年3月までの5年間に入院した10290例の免疫疾患症例のうち、この期間にニューモシスティス肺炎を発症した例につき、

頻度、年齢、原病の診断、罹病期間および治療、ニューモシステイス肺炎発症時の末梢血リンパ球数、ニューモシステイス肺炎に対する予防薬投与の有無と転帰、を検索した。ニューモシステイス肺炎発症例の、特に免疫抑制に影響する治療と、予後に関連する因子を中心に検討した。

日和見感染症の背景として寄与する原病治療について、①ステロイド剤の最高用量および免疫抑制剤の種類、②ニューモシステイス肺炎発症時のステロイド剤の用量および免疫抑制剤の種類を調査した。

(倫理面への配慮)

後ろ向き研究である。そのまま個人が特定できる資料はなく、群として検討した。

C. 研究結果

頻度

当班参加の13施設に1997年4月から2001年3月までの5年間に入院した10290例の免疫疾患症例のうち、この期間にニューモシステイス肺炎を発症したのは69例(女47例、男22例)(平均年齢は51.6歳(17~84歳))であった。死亡は24例、ニューモシステイス肺炎が直接死因とされたのは10例であった。

予防薬投与の有効性

ニューモシステイス肺炎治療薬の予防投与量を原病治療とほぼ平行して投与(一次予防)されたのは7例、ニューモシステイス肺炎に対する治療に一旦反応した後予防量を投与(二次予防)されたのは41例であった(表1)。

代表的予防法は、

TMP / SMX 1g/日 ~ 4g/週 (2g/回)
~ 8g/週 (4g/回)

ペンタミジンイソシアネート吸入 300mg/月 ~ 300mg/2週
であった。

一次及び二次予防の有無と転帰との関連を検討すると、どちらの予防投与も、統計学的有意差は認めなかったものの、それを行った群の方に死亡例は少なかった。転帰を全治、障害後遺、死亡の3群に分けて検討すると、両予防とも予防投与の転帰に対する有意な影響が見られた(表1)。

背景

(1) 原病診断

原疾患は全身性エリテマトーデス(SLE)29例、関節リウマチ(RA)および悪性関節リウマチ10例、皮膚筋炎及び多発性筋炎10例、血管炎症候群8例、など、通常きつい治療が行われることが多かった。

(2) 原病治療

患者の体重を50kg程度と想定すると、ステロイドの最高用量はプレドニゾン換算(PSL)1.2mg/kg/日以上が61.8%、0.8mg/kg/日以上が75.4%を占めた。何らかの免疫抑制剤が投与されたのは、66.2%であった。ステロイドがPSL0.4mg/kg/日程度以下しか投与されていなかった7例のうち5例は免疫抑制剤が投与されており、4例はメソトレキサート(MTX)療法を受けていた(表2)。

ニューモシステイス肺炎発症時、ステロイド量はPSL0.4mg/kg/日程度以上が81.5%、免疫抑制剤使用は20.3%であった。発症時のステロイド量がPSL0.8mg/kg/日程度以下であったのは28例であったが、その半数14例は免疫抑制剤を使用中であった。

RA/MRA10例のうち、6例はMTX療法を受

けており、特にステロイド投与量が PSL10mg/日に満たない3例は全てこの中に含まれていた。他の抗リウマチ薬が単独でニューモシスティス肺炎発症の背景となったと想定される例はなかった。

(3) 年齢、原病罹病期間

年齢は17~84歳、平均52.0±17.7歳。罹病期間は0.1~40年、平均6.1±7.8年。いずれも幅広く分布していた。

年齢と転帰の関連をみると、生存44例では48.5±18.0歳、死亡24例では59.4±15.5歳で、後者は有意に高齢であった ($p=0.0154$)。

(4) 末梢血リンパ球数

ニューモシスティス肺炎発症時の末梢血リンパ球数は、0~2289/ μ L、平均566±426/ μ L ($n=65$)。500/ μ L以下が55.2%。1000/ μ L以上は10例であった。

発症前後で測定値を比較できたのは59例であったが、夫々1375±2252、554±397/ μ Lで、発症時に有意な減少を認めた ($p=0.0095$) (図)。

末梢血CD4陽性T細胞数は測定された14例で40~738/ μ L、平均266±243/ μ L、7例で200/ μ L以下であった。

通常末梢血リンパ球数低下を伴いにくいRA/MRA10例のニューモシスティス肺炎発症時のリンパ球数は、432±327 (44~1096) / μ Lであった。

免疫疾患におけるニューモシスティス肺炎予防規準案

以上を踏まえて、免疫疾患におけるニューモシスティス肺炎の予防規準を表3のように作成した。予防開始は基準に該当した場合とする。

この規準案で、69例のうちどの程度の割合が予防投薬の対象となるかを検証してみた。

年齢を無視すると、「PSL1.2mg/kg/日以上」が75.4%、これに「PSL0.8mg/kg/日以上で免疫抑制剤併用」を加えると91%、更に「免疫抑制剤投与で末梢血リンパ球数500/ μ L以下」を加えると97.1%であった。

ニューモシスティス肺炎は、現在では、早期に発見し適切に治療が行われれば治癒し得る疾病である。よって予後不良となり易い「50歳以上」を加えた。

なお、RAに対するMTX療法は背景因子となり得るが、実際非常に多くの例がこの療法を受けている。末梢血リンパ球数への注意を喚起をしたい。

D. 考察

最近、pneumocystis cariniiはヒトには感染しないとされ、ヒトに感染する種は、pneumocystis jiroveciであるという。従来の「カリニ肺炎」という呼称は適切ではなく、「ニューモシスティス肺炎」が提唱されるに至っている。

免疫疾患に合併する感染症で、一定の頻度で発症が見られ、予後に影響し得る病態で、且つ、予防、早期発見と治療で予後を改善し得るものは、ニューモシスティス肺炎である。

日和見感染症であって、細胞性免疫の抑制状態にあつて罹患することが知られている。AIDSでの合併が最も有名であるが、これまでの当班で研究では、臨床像がAIDS合併例とはやや異なることを明らかにした。

今回の研究では、原病にたいするステロイドか免疫抑制療法のないままに発症した

例はない。免疫疾患治療におけるニューモシスティス肺炎の予防規準と言ってもよい。きつい治療がされ、また末梢血リンパ球数は治療前後で全体としては減少していた。通常は必ずしもきつい免疫抑制療法の対象とはならないRAにおいて、MTX療法はニューモシスティス肺炎の危険因子になり得る事を示唆するものと思われた。

呈示した規準で、実際のニューモシスティス肺炎発症69例を見てみると、年齢を無視すれば90数%が予防の対象となる。しかし、予防は保険適応ではないこと、副作用が多いこと、投薬は本来必要最低限が望ましいこと、早期治療で治癒せしめ得ること、などから、予後不良例が针对性的に多かった50歳以上を規準に加えた。過剰医療を防ぐことは妥当と考えられる。

E. 結論

一次予防規準は、50歳以上で、①プレドニゾロン換算(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すまで、とした。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿準備中。

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む)

特記なし。

文献

1. Sepkowitz KA, Brown AE, Armstrong D. Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. Arch Intern Med, 1995; 155: 1125-1128
2. Okada J, Kadoya A, Rana M, Ishikawa A, Iikuni Y, Kondo H. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. Kansenshogaku Zasshi, 1999; 73: 1123-1129
3. 田中良哉 齋藤和義 膠原病に於ける日和見感染症とその対策. 日本内科学会雑誌 2004; 93: 1654-1659
4. Sowden E, Carmichael AJ. Autoimmune inflammatory disorders, systemic corticosteroids and pneumocystis pneumonia: a strategy for prevention. BMC Infect Dis, 2004; 16: 42

表1 ニューモシスティス肺炎に対する防投与と転帰

	一次予防		二次予防	
	あり	なし	あり	なし
死亡	1	22	3	10
障害	4	8	10	2
全治	2	30	28	4
	$p < 0.05$		$p < 0.001$	

表2 原病に対する治療のステロイド最高用量および免疫抑制剤

steroid	n	immunosuppressive	n
mPSL-P 1g	18	IVCY	15
mPSL-P 0.5g	13	CY-po	10
PSL 100mg/day	1	MTX	9
PSL 70mg/day	1	CyA	6
PSL 60mg/day	7	others	3
PSL 50mg/day	4	none	22
PSL 40mg/day	4	NA	4
PSL 30mg/day	10	IVCY: intra-venous cyclophosphamide	
PSL 22.5mg/day	1	CY-po: oral cyclophosphamide	
PSL 10mg/day	2	MTX: methotrexate	
PSL 7.5mg/day	1	CyA: cyclosporin A	
PSL 5mg/day	1	NA: not available	
none	2		
NA	4		

mPSL-P: pulsed methylprednisolone
 PSL: prednisolone
 NA: not available

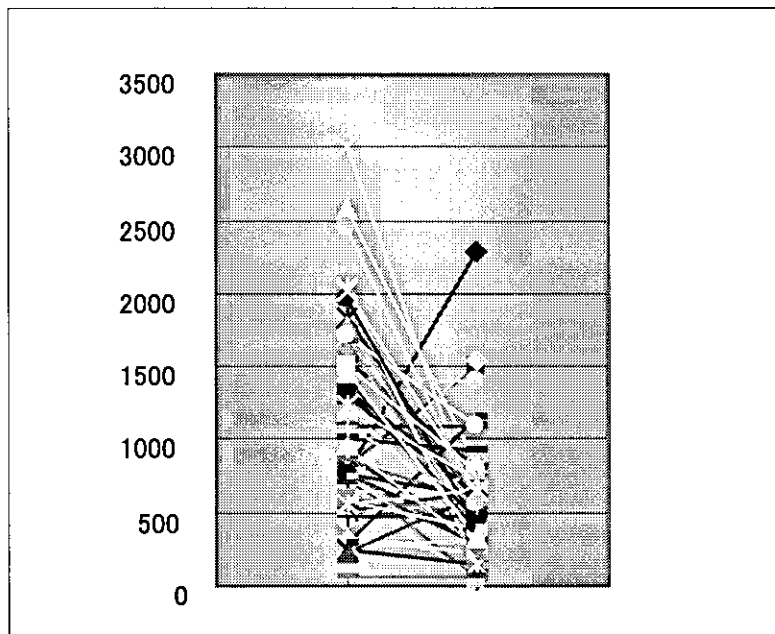


図1 原病治療開始時とニューモシスティス肺炎発症時の末梢血リンパ球数

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 鎌木 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、特に、全身性エリテマトーデス (SLE) の臨床特徴を明らかにし、新しい検査所見を追加した。また、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) を合併した免疫疾患の臨床像に関する実態調査を行った。昨年までのアンケート調査成績に加え、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。多発する動脈血栓症を呈し、TTP を合併した SLE、あるいは劇症型抗リン脂質抗体症候群と考えられる SLE では、VWF 分解酵素 (VWF-CP、ADAMTS13) の活性が低下している症例が見出された。IgG ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体、ADAMTS13 活性の臨床的意義をさらに追究するとともに、血栓症を合併した SLE、特に、抗リン脂質抗体症候群の治療についての追跡研究を行うことが、今後の検討課題として残された。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) をはじめとする免疫疾患の血液学的合併症として、血栓症は、血小板減少症とともに、生活の質、生命予後に関連する臨床所見として重要である。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現時点での治療方法を明らかにし、平成 15 年度総括研究報告書で発表した。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) についても、多施設における症例を集積し、その臨床特徴および現時点での有効と考えられる治療方法を明らかにし、平成 15 年度総括研究報告書で発表し

た。今年度は、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することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

免疫疾患として、SLE、SLE 疑診、関節リウマチ (RA)、強皮症 (SSc)、多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM)、混合性結合組織病 (MCTD)、抗リン脂質抗体症候群 (APS) などについて、血清、血漿、臨床経過に関する調査用紙を依頼した。IgG ホスフ

ァチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体については、研究班以外の施設を含め5施設、計122例、ADAMTS13については、5施設、計85例を対象とした。

2. 測定方法

IgG ホスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の測定は、ホスファチジルセリンとプロトロンビンの複合体を抗原とした酵素免疫測定法 (ELISA) によった。

ADAMTS13 の測定は、ヒト VWF を用いた FRETS-VWF73 によった。

C. 研究結果

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、計122例 (男女比=8:114、平均年齢=43.6±12.9歳) 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。また、本抗体陽性で血栓症を呈した24例において、動脈側と静脈側の血栓症が2例、動脈血栓症が10例、静脈血栓症が12例にみられた。

ADAMTS13 活性は、SLE63例、RA3例、SSc1例、PM/DM1例、MCTD5例、APS3例などを含む免疫疾患85例 (男女比=11:74、平均年齢=45.4±14.6歳) を対象として測定した。これら免疫疾患におけるADAMTS 活性は、99.0±22.7%であり、健康人と有意の差はなかった。ADAMTS13 活性は、動脈血栓症の有無で有意の差は認められず、血小板数との間で相関 ($r =$

0.274) が示唆された。これらの結果は、採血時期と血栓症を生じた時期が一致していないためと考えられたが、発熱、精神症状、腎機能障害、溶血性貧血、血小板数減少が認められ、TTP の合併が考えられたSLEの1例において、ADAMTS13 活性は、38.3%と軽度低下していた。また、個別研究において、劇症型APSと考えられた1例で、ADAMTS13 活性は、発症時、検出限界以下であった。

D. 考案

平成15年度までの研究において、免疫疾患、特に、SLEにおける動静脈血栓症に関連する因子として、IgG β_2 -GPI 依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントといった抗リン脂質抗体の臨床的意義を明らかにしてきた。この結果は、APSの疾患概念の基礎となりえると考えられる。しかし、いわゆる抗リン脂質抗体の特異性は多様であり、特に、リン脂質に結合する血漿蛋白質に対する抗体が、プロテインCなどの機能に影響し、血栓症の病態に関連することが推定される。このため、ほかの特異性がある抗リン脂質抗体の臨床的意義を調べる必要がある。プロトロンビンに対する抗体の測定方法として、放射線処理したマイクロタイタープレートにプロトロンビンをすることによるELISAの測定結果は、一定の評価が得られていない。しかし、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た。本研究でも、多施設間の検討において、本抗体が、血栓症の新しい標識抗体になりうることが明らかにされた。すなわち、APS の診断基準において、血清学的特徴の改訂、一定の診断基準によった APS の治療指針について、多施設間での追跡研究により明らかにすることが、今後の検討課題として残された。

後天性 TTP では、ADAMTS13 活性の低下により、超高分子 VWF マルチマーが出現し、血小板の粘着および凝集が生じることが知られている。本研究で、免疫疾患では、ADAMTS13 活性の低下が、多数例の検討において、動脈血栓症に関連しなかった。これは、血漿の採取時期が、血栓症の発症時期と異なり、すでに、血漿製剤および副腎皮質ステロイド剤などで治療を受けた後の測定であったためと考えられる。実際、TTP 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。血栓症が発症し、未治療の時期における ADAMTS13 活性の測定により、その臨床的意義を求めることが、今後の検討課題として残された。

E. 結論

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。

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 大量ステロイド長期服用患者では、原発性骨粗鬆症患者やステロイド少量服用者と比べて、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例が多数あることから、より厳格な管理が必要であり、その面からの提言を行った。

A. 研究目的

SLE や血管炎などの膠原病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ため、骨粗鬆症や骨折を誘発し患者さんのQOLを著しく障害している。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」改訂し、プレドニソロン5mg/日を昨年度までの調査研究で、大量のステロイドを使用する膠原病患者における骨折を予防するためには、骨粗鬆症を早期発見し、より厳しい予防や治療を行うことが重要であることが示唆された。ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会では、膠原病患者に対する大量ステロイドの長期間使用がどの程度の骨粗鬆症や骨折を引き起こすかを明らかにし、ビスホスホネートの予防効果を無作為割り付け比較対照試験(RCT)で明らかにすることを目的として以下の研究を行ってきた。骨折の閾値を求めた。これらの結果に基づき、〈副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言 2004〉を作成することを目的とした。

B. 研究方法

1. 大量ステロイド長期服用者の骨粗鬆症の現状調査（横断研究）

プレドニソロン換算で 0.5 mg/kg/day 以上を1カ月間以上にわたり、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、研究班の構成員の施設にアンケートによる現況調査を行った。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。

2. 経年的調査（縦断調査）

第1回調査で回答を得た症例について、骨粗鬆症や骨折の有無、治療歴、ステロイド治療の継続の有無など初回調査と同様の項目について、継続調査を行った。

3. 大量ステロイド長期服用患者の骨粗鬆症に対するビスホスホネートの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+ビ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）を行った。倫理委員会の審査と症例数の関係から、エントリーの締め切りを平成 16 年 3 月まで延長したため、最終の解析（12 ヶ月）は平成 17 年 3 月以降となった。

（倫理面への配慮）

アンケート調査においては、匿名化やコード化することにより個人が特定できなくするなど、プライバシーに配慮している。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、承認が得られた 9 施設（北海道大学、埼玉医大、順天堂大学、慶応大学、東京女子医大、帝京大学、岡山大学、神戸大学、産業医大）で実施した。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. 横断調査

215 例（女性 185 例、男性 30 例）の症例が集計され、疾患は SLE が 96 例と多く、筋炎 28 例、シェーグレン症候群 20 例などが次いで多かった。このうちデータに不備の無かった女性患者 162 例を対象として腰椎（L2-4）の骨密度を解析したところ、腰椎骨密度は年齢と有意の負の相関を示した（ $p < 0.001$ ）。脊椎圧迫骨折を有する患者は各年齢に分布していたが、年齢に比し骨密度低値例が多いように見えた。

骨密度を圧迫骨折の有無により分けて検討したところ、骨折あり群 36 症例の平均骨密度（L2-4）は $0.781 \text{ (mg/cm}^3\text{)}$ 、圧迫骨折なし群 126 症例の平均骨密度 0.871 に比べ、有意に低下していた（ $p = 0.004$ ）。閉

経後患者の骨折例のほとんどは骨密度が低値で圧迫骨折の有無で骨密度に有意差を認めたが（ $p < 0.001$ ）、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。

2. 圧迫骨折を分ける骨密度の閾値

ROC 解析を行い、骨折あり群と骨折なし群とを分離できる骨密度の閾値を求めた。圧迫骨折に対する骨密度の閾値は、 0.79 g/cm^3 と計算されたが、感度 66.7%、特異度 69.0% であった。閉経前患者 99 例に限るとカットオフ値は 0.84 g/cm^3 と高かったが、感度は 56.2% と低く、これ以上の骨密度を有する患者においてもかなりの数の骨折者が存在することを示している。

3. 骨折のリスクファクター

ステロイドの使用期間、総使用量、あるいは最大投与量と骨折との関連は認められなかった。1 日平均使用量は圧迫骨折群と骨折歴を有する群において、多い傾向を認めた（ $p = 0.10$ と $p = 0.08$ ）。閉経前患者 99 例中骨折は 16 例（16.6%）に対し、閉経後患者 88 例では骨折者が 26 例（29.5%）と多く、閉経もやはりステロイド性骨粗鬆症による骨折のリスクファクターの一つと考えられるが、症例の選択が無作為ではないため相対危険度は出せない。

糖尿病や高血圧の有無と骨密度や骨折との関係は認めなかったが、高脂血症ありの患者 95 例の腰椎骨密度は $0.834 \pm 0.163 \text{ g/cm}^3$ と経過中高脂血症を認めなかった患者 65 例の骨密度 $0.876 \pm 0.173 \text{ g/cm}^3$ に比べて有意に低下していた。そこ

で経過中血清コレステロールの最高値が 280 mg/dl を超えた症例 44 例（高脂血症群）と 220 mg/dl を超えなかった症例（非高脂血症群）46 例について、骨密度や骨折率を比較した。図 1 に示すように、高脂血症群の骨密度は非高脂血症群に比べて有意に低いのみならず、高脂血症群では骨折率が有意に高かった（32% 対 13%: 相対危険率 3.11; $p=0.032$ ）。

4. 経年的調査（縦断調査）。

初回アンケート調査例のうち 41 例が、平均 26.6 ヶ月の期間において骨密度を再検査され、この間にうち 5 例において新たな骨折を生じた。この 5 例の初回測定時の骨密度平均は $0.743\text{g}/\text{cm}^2$ と新たな骨折を起こさなかった 35 例の初回骨密度平均 $0.835\text{g}/\text{cm}^2$ に比し、有意に低かった ($p=0.02$)。

5. 骨粗鬆症と骨折の予防効果に関するビスホスホネートの無作為比較試験 (RCT)。

9 施設から 80 症例 (D3 群 38 例、Bis+D3 群 42 例) がエントリーされ、試験は 2005 年 3 月末で終了予定である。現時点 (2004 年 11 月) でのまとめでは、12 ヶ月の時点の骨密度は D3 群では登録時に比べ 1.4% 減少していたのに対して、Bis+D3 群では登録時に比べ 12 ヶ月時には 1.5% 増加していた。ビスホスホネートの併用により骨密度が維持される可能性が示唆されたが、データ数がまだ少ないため両群の差は有意ではなかった ($p=0.082$)。ステップワイズ法による多変量線形解析を行うと、開始時の尿中 NTX、P、Ca、血清 Cr が高値、糖尿病とともに高脂血症が骨塩量減少のリスクとして有意であり、血

中 BAP、血清 Ca 高値は防御的であること示された。しかしながら現時点ですでに、D3 群で 2 例の骨折者に対して Bis+D3 群でも 3 例の骨折者が報告され、その 3 例の骨密度はいずれも正常であった。

D. 考察

現在まで欧米において、ステロイドは少量であっても長期使用患者においては、骨粗鬆症を来し骨折のリスクが高くなることが報告され、その予防と治療のためのガイドラインが提示されている。我が国においても、2004 年日本骨代謝学会がステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン案 (2004 年度版) を示している。しかしながら SLE などの膠原病は、大量のステロイド薬を長期にわたって使用する点や比較的若い女性に多発する点など、関節リウマチ (RA) とは異なった側面を有することから、大量ステロイド使用者においては独自の骨粗鬆症や骨折予防のガイドラインの必要性を考えた。

今回の小委員会の調査研究で、大量ステロイドを長期間にわたって使用する患者に対する骨折予防のためには、原発性骨粗鬆症に比べてより厳格な管理が必要であることが示された。特に閉経前女性においては、骨密度が正常に保たれているにもかかわらず骨折をおこす症例が多数存在することが明らかとなった。ステロイド使用者では骨密度が骨折の予測因子とならない可能性も示唆されており、このような理由から骨折を引き起こす骨密度の閾値を設定することは困難であった。ROC 解析により一応カットオフ値は $0.79\text{g}/\text{cm}^2$ と計算されたが、感度 66.7%、