

APS 群にわけて比較した。ここで APS 群とは、抗リン脂質抗体陽性のものと、梅毒反応擬陽性のもの、APTT が延長しているもの、習慣流産や胎盤梗塞がみられたものなどを含めた。さらに、抗リン脂質抗体の有無と種類、選択された治療方法による生産率を検討した。抗リン脂質抗体は、LAC、抗カルジオリピン抗体(IgG)、抗 β 2GP1 複合体抗体を測定した。

C. 研究結果

1) 妊娠転帰

1999～2003 年に当施設で妊娠した SLE 患者の 85 回の妊娠転帰を、APS 群、非 APS 群で比較した(表 1)。人工流産のうち、非 APS 群で 2 例が SLE の増悪による治療目的の人工流産であったが、他は社会的理由によるものであり、非 APS 群で 8 例、APS 群で 3 例であった。自然流産は、APS 群で 15.6%、非 APS 群 1.9%と APS 群に多かった。子宮内胎児死亡の 1 例は、APS に対して低容量アスピリン、血漿交換療法に加えて、低分子ヘパリンの持続注入を行うことにより、その後生児を得ている。早産、満期産の割合は、両群で大きな差がなかった。APS 群で生産率は 85.9%、非 APS 群で 79.0%であった。社会的理由による人工流産を除くと、APS 群で生産率は 82.8%、非 APS 群で 93.3%であった。

2) 治療法の検討

妊娠中の APS に対する治療として、低容量アスピリン、血漿交換療法、ヘパリンや低分子ヘパリンが使用され

ていた。流産や子宮内胎児死亡の既往がある症例に対して、これらの併用療法が行われていた(表 2)。低容量アスピリンで生児が得られないが、血漿交換療法やヘパリン投与を追加することにより、生児が得られる症例がある反面、依然生産率は低かった(アスピリン単独群; 71%、アスピリンと血漿交換療法群; 88%、アスピリンと血漿交換療法とヘパリン群; 67%)。

3) 抗リン脂質抗体の種類による妊娠予後の検討

子宮内胎児死亡の既往は、LAC 陽性群で 50%と高く、生産率は 37%と低かった。抗カルジオリピン抗体単独陽性群では、子宮内胎児死亡の既往は、21%、生産率は 71%であった(表 3)。

4) 既往症による妊娠転帰の比較

抗リン脂質抗体による既往症として、子宮内胎児死亡、習慣流産、臓器梗塞について、その生産率を比較した(表 4)。臓器梗塞の既往を有する症例では、生産率 33%と著明に低く、子宮内胎児死亡の既往で 71%、習慣流産の既往で 67%であった。

D. 考察

今回の SLE 合併妊娠 85 例の調査から、SLE における不育症の原因として、抗リン脂質抗体の存在が大きく、妊娠予後を左右する因子として重要であることがわかった。予想に反して、早産の割合は APS 群、非 APS 群に差がなかった。しかし、早期に流産をくりかえす症例や子宮内胎児死亡の既往がある症例に、ヘパリンや血漿交換療法

などを積極的に導入することにより、早産の時期にターミネーション可能となる症例があり、今後不育症に対する積極的治療を行う症例が増えれば、早産の割合は APS 群で増加すると考えられる。APS 群の生産率は、社会的理由による人工流産を除くと、82.8%であり、非 APS 群の 93.3%に比べると低い。ヘパリンや血漿交換療法を併用しても生児が得られない症例に対して、今後どのような治療を選択していくかが課題である。

抗リン脂質抗体の種類における検討では、LAC 陽性者で子宮内胎児死亡が多いといえたが、抗カルジオリピン抗体単独陽性者でも、子宮内胎児死亡の既往が 21%みられ、約 30%が生児を得られていない。今後症例を増やしたさらなる検討が必要と思うが、現時点で、抗リン脂質抗体の種類によって治療法を選択することは危険と考えられる。

一方、既往による検討では、臓器梗塞の既往を持つ症例では生産率が 33%と極めて低くなり、APS 合併妊娠の大きな危険因子であると考えられた。

E. 結論

1. SLE 合併妊娠の妊娠予後増悪因子として、抗リン脂質抗体が重要であった。LAC 陽性の症例で子宮内胎児死亡が多い傾向がみられたが、今後症例を増やした検討が必要である。
2. 抗リン脂質抗体陽性で臓器梗塞の既往が妊娠にハイリスクと考えられた。
3. ハイリスクと考えられる症例には、妊娠早期からの積極的な治療の併用が必要と考えられた。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

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

表1 1999～2003年APS合併85例の妊娠転帰

転帰	SLE(例数)	非APS	APS
人工流産	13(15.3%)	10(18.9%)	3(9.4%)
自然流産 (<12週)	6(7.1%)	1(1.9%)	5(15.6%)
子宮内胎児死亡 (≥12週)	1(1.2%)	0	1(3.1%)
早産	20(23.5%)	13(24.5%)	7(21.9%)
満期産	46(54.1%)	29(54.7%)	17(53.1%)
計	85	53	32

APS群の生産率 85.9%
 非APS群の生産率 79.0%

表2 治療法と妊娠予後の検討

抗凝固療法	妊娠数(症例数)	IUFD既往	生児	IUFD
Asp	7(7)	0	5(71%)	0
Asp+血漿交換	8(8)	4(50%)	7(88%)	1(13%)
Asp+Hep+血漿交換	3(3)	3(100%)	2(67%)	0

Asp: Aspirin, Hep: Heparin
 IUFD: intrauterine fetal death

表3 抗リン脂質の種類による妊娠予後の検討

LAC単独陽性の妊娠8回 (6例)		
IUFDの既往	4	(50%)
生児	3	(37%)
抗カルジオリピン抗体単独陽性の妊娠14回 (12例)		
IUFDの既往	3	(21%)
生児	10	(71%)
抗カルジオリピン抗体と抗 β 2GP1抗体陽性妊娠1回 (1例)		
IUFDの既往	0	
生児	1	(100%)
LACと抗カルジオリピン抗体と抗 β 2GP1抗体陽性妊娠2回 (2例)		
IUFDの既往	0	
生児	2	(100%)

表4 既往による妊娠転帰

既往	妊娠数 (症例数)	生児 (%)
子宮内胎児死亡	7 (6)	5 (71%)
習慣流産	3 (3)	2 (67%)
臓器梗塞	3 (3)	1 (33%)

1 1. 膠原病に合併する悪性腫瘍に関する研究

主任研究者 橋本 博史 (順天堂大学医学部 膠原病内科 教授)
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 戸叶 嘉明 (順天堂大学医学部 膠原病内科 非常勤講師)
野澤 和久 (順天堂大学医学部 膠原病内科 助手)

研究要旨

膠原病に悪性腫瘍を合併した患者 205 例の解析を行い、本邦における悪性腫瘍の発生と比較検討した。悪性腫瘍は、肺癌が 31 例と最も多く、次いで大腸癌 24 例、胃癌 22 例、悪性リンパ腫 19 例、子宮癌 18 例、乳癌および頭頸部癌 15 例の順であった。膠原病では悪性腫瘍の発生頻度は高率であった。悪性腫瘍の診断年齢は強皮症、関節リウマチで高齢であった。重複癌の症例は 22 例に認められた。死亡例は 54 例で、悪性腫瘍の診断より死亡まで平均 2.3 年、最長 19 年であった。免疫抑制剤との因果関係を解析することはできなかったが、免疫抑制剤の使用は 49 例で、未使用例と比較すると胃、乳、頭頸部、膀胱癌および悪性リンパ腫の割合が多かった。

A. 研究目的

悪性腫瘍は、膠原病疾患の予後に関わる病態として、重要な合併症である。膠原病の診断や治療が少しずつ確立され、高齢化が進む上で、悪性腫瘍の合併も多くなることが予測される。そこで膠原病の各疾患における悪性腫瘍の合併に関して解析を行い、本邦における悪性腫瘍の発生と比較検討を行った。

B. 研究方法

当科に 1994 年 11 月より 2004 年 10 月までに入院した膠原病患者 5,635 例のうち、悪性腫瘍を合併した 205 例を対象とした。

膠原病発症年齢は平均 50.46 歳、悪性腫瘍と診断された年齢は平均 58.67 歳であつ

た。悪性腫瘍と診断された年代別でも 50 歳代がもっとも多く (30.7%)、60 歳以上は 49.8%、70 歳以上は 22.9% と高齢者の割合が多くなっていた。

(倫理面への配慮)

すべて後ろ向き研究であり、個々に特定できないようにしている。

C. 研究結果

膠原病発症より悪性腫瘍診断までの期間(先行発症例を除く)は 1 年未満が 15%、5 年未満で 36%、10 年未満で 57% であり、最長は 41 年であった (図 1)。

膠原病疾患の内訳 (重複を含む) は関節リウマチ (RA) 78 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 37 例、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 22 例、強皮症 (SSc) 13 例、

シェーグレン症候群 (SjS) 42 例、混合性結合組織病 (MCTD) 9 例、血管炎症候群 15 例、原発性抗リン脂質抗体症候群 4 例、原発性クリオグロブリン血症 2 例、他のリウマチ性疾患 10 例、その他不明熱などが 17 例であった。

悪性腫瘍の内訳は肺癌が 31 例 (14%) と最も多く、次いで大腸癌 24 例 (11%)、胃癌 22 例 (10%)、悪性リンパ腫 19 例 (9%)、子宮癌 18 例 (8%)、乳癌および頭頸部癌 15 例 (7%) の順であり、原発不明も 1 例みられた (図 2)。

入院患者でみた悪性腫瘍の発症率 (人口 10 万対) は、日本人全体の発症に比較し高率であった (図 3)。

膠原病疾患別での悪性腫瘍の発症率 (疾患別入院患者数に対する) は PM/DM が 8.15% と最も高率で、次いで RA が 5.36% であった。最も低かったのは SLE で 2.12% であった (図 4)。

膠原病疾患別で悪性腫瘍と診断された年齢は、SSc が平均 63.3 歳で最も高齢で、次いで RA が平均 62.8 歳であった。最も低かったのは SLE で平均 49.8 歳であった。

合併が多くみられた悪性腫瘍は、RA では肺癌 (14%) が最も多く、次いで大腸癌 (14%)、胃癌、乳癌、悪性リンパ腫 (11%) であった。SLE では子宮癌 (29%) が最も多かった。SjS では頭頸部癌 (14%)、血液腫瘍が多くみられた。PM/DM では、乳癌、頭頸部癌 (13%) の他に全体的にみられた。SSc では肺癌 (29%) が最も多く、次いで胃癌 (21%)、大腸癌 (14%) であった。MCTD では肺癌 (33%) が最も多かった。血管炎症候群では胃癌 (21%) が最も多かった。

免疫抑制剤の使用の有無で比較したところ、使用例では胃癌、乳癌、頭頸部癌、膀胱癌および悪性リンパ腫の割合が多く、未使用例では肺癌、大腸癌、子宮癌の割合が多かった。薬剤別では、シクロフォスファミドは膀胱癌、メトトレキサートは悪性リンパ腫、胃癌、乳癌、頭頸部癌が多かった。しかし投与量、投与期間などの調査ができなかったため、発症の因果関係を明らかにすることはできなかった。

悪性腫瘍の重複例は 22 例 (10.7%) にみられた。

死亡例は 54 例 (26.34%) にみられ、のべ入院患者数の 0.96% に相当した。悪性腫瘍が診断されてから死亡するまで平均 2.3 年、膠原病が発症してからは平均 11.28 年であった。膠原病疾患別の全死亡例に対する悪性腫瘍合併死亡例の割合で最も高かったのは RA (34.1%)、次いで MCTD (30%) であった (図 5)。

最後に、不明熱で入院された患者の約 10% に悪性腫瘍の存在が認められた。

D. 考察

膠原病疾患の種々の合併症の中で、悪性腫瘍も予後に関わる病態として注目すべきである。

悪性腫瘍は本邦において死因の第一位となっており、膠原病疾患でも発症率が高いと考えられ、原疾患の治療のみならず、悪性腫瘍の早期発見、早期治療が重要である。

特に、多発性筋炎/皮膚筋炎では以前より悪性腫瘍の合併が知られているが、臓器病変の合併があまり多くみられない関節リウマチでは、悪性腫瘍の診断年齢は高齢

で、合併例も比較的多く、また悪性腫瘍合併死亡例の割合が高いことより、悪性腫瘍の定期的な全身的検査が必要である。

免疫抑制剤の使用による悪性腫瘍発症の因果関係を明らかにできなかったが、薬剤による発生部位の特異性が考えられ、検討を要すると考えられた。

E. 結論

膠原病疾患では、悪性腫瘍を合併症の一つとして、念頭に入れる必要がある。

膠原病疾患の診断および治療が確立される中で、今後さらに高齢化することにより、悪性腫瘍が予後の規定に重要となってくると考えられた。

F. 健康危険情報
特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿予定。

2. 学会発表

第49回日本リウマチ学会総会発表予定。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし。

2. 実用新案登録

なし。

3. その他

なし。

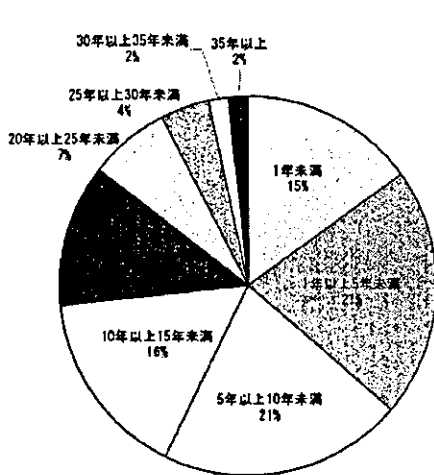


図1 膠原病発症より悪性腫瘍診断までの期間（年）

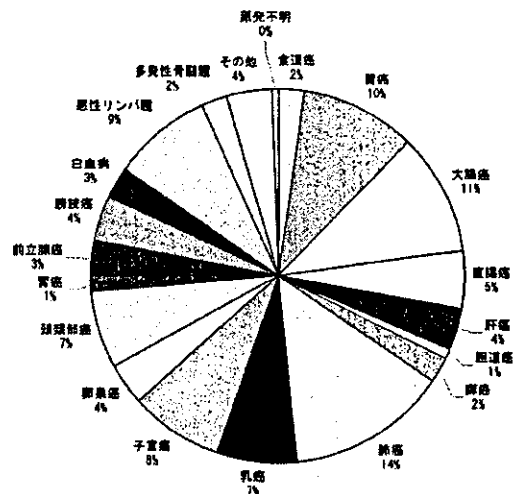


図2 悪性腫瘍の内訳

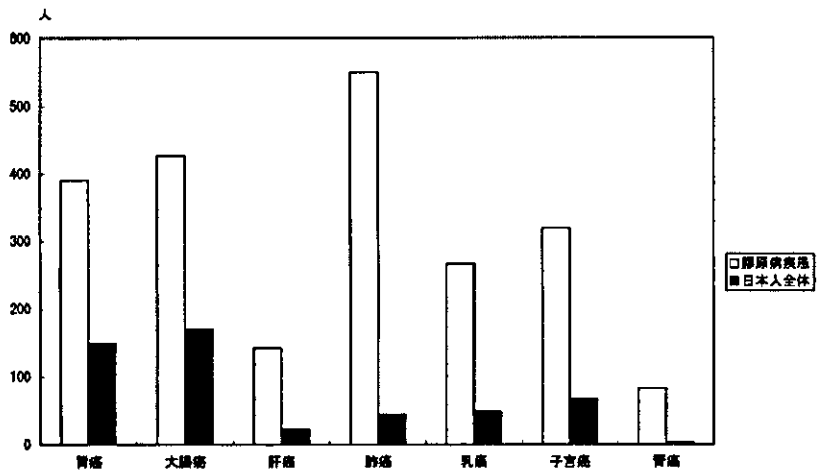


図3 悪性腫瘍の発症率の比較 (人口10万対)

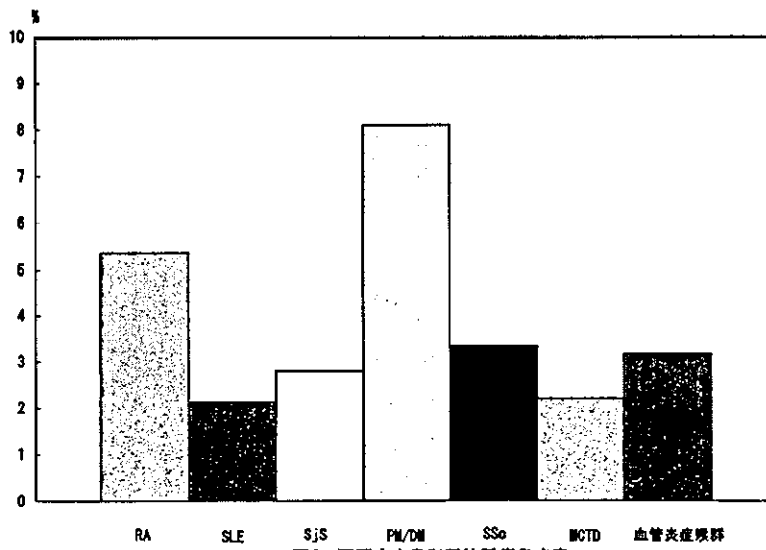


図4 膠原病疾患別悪性腫瘍発症率

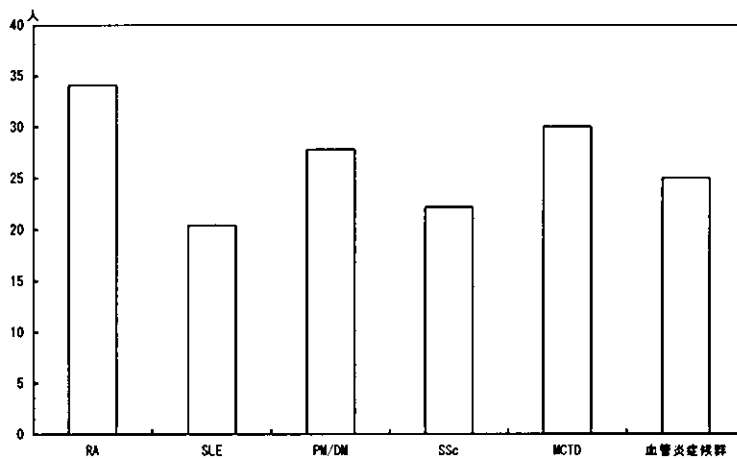


図5 悪性腫瘍合併死亡数/全死亡数

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

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 ステロイド長期投与中の膠原病患者について脂質代謝異常の有無を調べ、骨塩量との関連を検索した。骨塩量を低下させるリスク因子としてHDL コレステロール高値が示唆された。膠原病と高脂血症との相関も認め、ステロイド大量投与による高脂血症や動脈硬化が骨粗鬆症と関連する可能性もあるが、より大規模の検討が必要である。

A. 研究目的

ステロイドの長期使用は骨粗鬆症、骨折を誘発するリスクとして広く知られている。プレドニソロンを5~7.5mg/日以上使用すると年間3-5%骨塩量が減少することが報告されている¹⁾。我々の観察でもステロイドを長期使用中の患者の多くは骨塩量の低下を認めるが、同様の治療をしても骨塩量がほとんど低下しない患者が存在することを認めている²⁾。

SLEやRA患者では臓器障害や生命予後における心血管病変の重要性が示され、ステロイドの長期使用との関連が示唆されている³⁾。

本研究班の調査で、閉経後のステロイド大量使用患者では骨折は骨密度と相関するが、閉経前の患者では骨密度が保たれているにも拘わらず骨折を起こす例が多いことを報告した⁴⁾。また、ビスホスホネートの骨粗鬆症予防効果のRCTで、骨粗鬆症と関連する因子として高脂血症が抽出された⁵⁾。

このような観点から、大量ステロイド使用患者における骨粗鬆症および臓器障害のリスクファクターとして高脂血症や動脈硬化を想定し、その関連を明らかにするための調査を行った。

B. 研究方法

神戸大学免疫内科の239人の膠原病患者について、脂質、腰椎骨塩量、動脈硬化の進展度の評価を行い、年齢、性、閉経の有無、血圧等の既知のリスクファクターについて調整のうえ、これらの因子の相互作用について検討を加えた。

43人のステロイド長期服用中の患者についてDXAによる骨塩量の測定を行い、脊椎圧迫骨折の有無を調査し、ステロイド投与量や期間との関係、さらに骨折の有無やBMIや閉経などとの関係を調査した。21人について両側のPulse Wave Velocity (PWV)、Arterial Brachial Index (ABI)、頸動脈エコーによる頸部頰脈壁厚 (IMT) の測定を行った。PWVについては上腕-足首動脈で測定を行った。

また、神戸大学医学部検査部、循環器科と共同で心血管系の新たなリスクファクターとして検索中であるAtherogenic Lipoprotein Fraction (ALF)についても検討した。

解析には、STATA ver.9を用いた。腰椎骨塩量、PWV、ABI、IMTを従属変数として、ステップワイズ法による多変量線形回帰分析を行った。既知のリスクファクター

全てを含むフルモデルから、LR テストなどを通じて検定し、最も有意かつ予測精度の高い組み合わせの予測モデルを選択した。

C. 研究結果

① SLE と T-Cholesterol の相関

線形回帰分析の結果からは、年齢調整を行った場合に、SLE 患者の総コレステロール値は、他の膠原病患者に比して有意に高値であった。(p<0.001) (表1)。

② 腰椎骨塩量と HDL-Cholesterol

ビスホスホネート製剤服用群においては、骨塩量が有意に低値であったが、これは、骨塩量減少者に選択的にビスホスホネート製剤が投与された結果と考えられたため、ビスホスホネート製剤非服用群について解析を行った。

年齢調整を行った場合には、骨塩量と HDL コレステロール値は、負の相関を示した。(p=0.04) 他の因子については、年齢以外には有意差を認めなかった。(表2)

③ IMT と脂質に関する多変量解析

多変量解析によると、頸部動脈壁厚に関しては、年齢以外に有意な相関を認める因子を認めなかった。(表3)

④ PWV と 脂質に関する多変量解析

年齢調整を行った場合には、PWV と総コレステロール値は、正の相関を示した。(p=0.013) (表4)

多変量解析によると、総コレステロール、VLF、年齢が有意に正の相関を示した。(それぞれ、p=0.002, 0.004, 0.005) HDL コレステロールについては負の相関を示した。(p=0.0018) (表5)

⑤ ABI と脂質に関する多変量解析

LDL コレステロール、VLF、年齢が有意に

負の相関を示した。(それぞれ、p=0.0005, 0.0048, 0.0087) HDL コレステロールについては正の相関を示した (p=0.0008) (表6)

D. 考察

SLE 患者では臓器障害や生命予後における心血管病変の重要性が示され、ステロイドの長期使用との関連が示唆されている³⁾。また、関節リウマチも心血管系のリスクが調整標準化死亡率で、1.7 倍になり、有病率も高いことが指摘されている⁶⁾。

RA においては、サイトカインによる、炎症経路を通じて、脂質代謝異常と血管内皮の機能異常が、動脈硬化の促進を起していることが、示唆されている⁷⁾。

本研究を通じて、膠原病患者では、脂質異常が動脈硬化の進展、骨粗鬆症の両病態のリスクファクターとなっている可能性が示唆された。

SLE 患者の総コレステロール値が、他の膠原病患者に比較して高いことは、一般に SLE 患者の病勢のコントロールに比較的高用量のステロイドが必要とされることから、膠原病患者では、ステロイド使用量の増大により高脂血症のリスクが高まることを反映した現象と推測される。

腰椎骨塩量については、ビスホスホネート製剤非服用群においては、HDL コレステロールの増加に伴い、骨塩量が減少していることが示された。このことはステロイド骨粗鬆症の発症に関して、HDL コレステロールの増加が必ずしも動脈硬化に対するように、予防的には働かず、寧ろリスクとなる可能性を示唆しており、興味深い結果である。

PWV（脈波伝播速度）は $PWV = \text{Distance}(D) / \text{Time delay}$ m/se の式で表され、脈拍速度 $2 = (\text{動脈弾性率} \times \text{血管壁厚}) / 2 \times \text{血管径} \times \text{血液密度}$ であることから、PWV は弾性率が高いほど、血管壁が厚いほど、血管内腔が狭いほど、速くなる。このことから APWV は動脈硬化進展に関連した指標として広く提唱されている⁸⁾。PWV に影響する因子としては、性差、年齢、血圧、血糖、高脂血症、喫煙、hs-CRP が知られている。本研究では、膠原病患者においても、総コレステロールの上昇が、PWV の上昇のリスクとなっていることを示している。また HDL コレステロールが、PWV 減少作用を示すことから動脈硬化に対し防護的に働いていると考えられた。

ABI については、多枝病変ほど PWV は速く、ABI は低いことから、ABI の低下が、心血管疾患リスクの増大につながることを示唆されている⁹⁾。LDL コレステロール、ALF、年齢が有意に負の相関を示した。HDL コレステロールについては正の相関を示したことから、高脂血症は、ABI による評価によっても、膠原病患者における動脈硬化の進展のリスクとなっていることが示唆された。

Vldl-Ldl Lipoprotein Fraction (VLF) は、VLDL と LDL の中間に現れる脂質分画であり、心疾患を有する患者群において高値であることが指摘されている¹⁰⁾。本研究における分析でも、動脈硬化進展のリスクとの相関が示唆された。

以上、本研究の結果からは、膠原病患者において、LDL コレステロールが動脈硬化進展のリスクであり、HDL コレステロールは対照的に、防護的に働くことが、示唆さ

れた。

しかし、本研究は膠原病患者のみを検討の対象にした予備的研究であり、健常者と比較した高脂血症のリスクの程度を、明らかにする必要がある。

また、近年 HMG-CoA 阻害剤は、脂質の低下のみならず、炎症経路の抑制作用を有することが指摘されている¹¹⁾。（この作用については、接着分子発現、白血球によるサイトカイン放出、MHC class II の発現、白血球とマクロファージの同族相互作用などの抑制を通じて起こっていると考えられている¹²⁾。この抗炎症作用に注目して、HMG-CoA 阻害剤を RA の治療に応用する臨床試験が行われ、一定の効果が証明されている¹³⁾。

これらの事実から、高脂血症と膠原病患者の心血管系のリスクに関する研究は、重要であると思われる。

今後、高脂血症の予防、特に若年膠原病患者についての予防的介入が、動脈硬化の進展、骨粗鬆症の予防に有効か否かを明らかにするために、健常者との比較による症例対照研究を行うことが、重要と考えられる。

膠原病患者に於いて、高脂血症が独立したリスクファクターであるのか、ステロイド誘発による二次性の病態であり、ステロイドが交絡因子として作用しているかについては、今後症例数を増やし、ステロイド投与量との相関、経年変化の検討により明らかにしていく予定である

このような研究の成果は、ステロイド骨粗鬆症に於いて、個々の患者に応じた効果的な治療や予防法の確立に結びつくものと確信している。

E. 結論

神戸大学免疫内科の239人の膠原病患者について、脂質、腰椎骨塩量、PWVによる動脈硬化の進展度の評価を行った。結果として

1) SLE患者に関しては、TCのレベルが有意に高かった。

2) 骨塩量を低下させるリスク因子としてHDLコレステロール高値が示唆された

3) PWVを増加させる要因として、TC高値が有意であった。更に多変量解析からは、TC、HDL、ALFC、年齢と相関を認めた。ABIについても年齢とVLFCの相関を認めた。

以上の所見から、ステロイドの大量使用後の骨粗鬆症の発症に関連する因子として、高脂血症が示唆された。高脂血症は同時に、膠原病患者の動脈硬化の進展のリスクの可能性がある。今後より大規模な臨床研究による検討が必要である。

引用論文：

1) American Collage of Rheumatolgy Ad Hoc Comitte on glucocorticoid-induced osteoporosis: Recommendations for the prevention and treatment of glucocorticoid induced osteoporosis. 2001 update. Arthritis Rheum, 2001; 44: 1496-1503

2) 中村知子ほか：ステロイド骨粗鬆症における腰椎骨密度の維持・増加にはエチドロネート 400mg 投与が有用である。リウマ, 2002; 42: 666-675

3) Fischer LM, Schlienger RG, Matter C, Jick H, Meier CR. Effect of rheumatoid arthritis or systemic lupus erythematosus on the risk of first-time

acute myocardial infarction Am J Cardiol. 2004 Jan 15;93(2):198-200

4) Kumagai SH, Kawano SE. Analysis of vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. J Rheumatol, in press

5) 熊谷俊一 ほか:ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療、厚生省ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会研究会報告 2004

6) Van Doornum S, McColl G, Wicks IP. Accelerated atherosclerosis: an extraarticular feature of rheumatoid arthritis? Arthritis Rheum, 2002; 46: 862-873

7) Sattar N, McInnes IB. Explaining how "high-grade" systemic inflammation accelerates vascular risk in rheumatoid arthritis. Circulation, 2003; 108: 2957-2963

8) London GM, Cohn JN. Prognostic application of arterial stiffness: task forces. Am J Hypertens, 2002 Aug; 15(8): 754-758

9) Panamichael CM, Lekakis JP et al. Ankle-brachial index as a predictor of the extent of coronary atherosclerosis and cardiovascular events in patients with coronary artery disease. Am J Cardiol, 2000; 86: 615-618

10) Sato IT, Taniguchi TA et al. The Lipoprotein fraction between VLDL and LDL detected by biphasic agarose gel electrophoretogram effects serum remnant lipoprotein and Lp(a)

concentration. J Athero Thrombo, in printing

11) Blake GJ, Are statins anti-inflammatory? Curr Control Trials Cardiovasc Med, 2000; 1: 161-165

12) Plainiski W, Napoli C. Unraveling pleiotropic effects of statins on plaque rupture. Arterioscler Tromb Vasc Biol 2002;22:1754-50.

13) David MC, et al. Trials of Atrovastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomized placebo controlled trial. Lancet, 2004; 363: 2015-2020

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Kageyama, Kawano S, Kanagawa S, Kondo S, Sugita M, Nakanishi T, Shimizu A, Kumagai S. Effect of mutated transporters associated with antigen processing 2 on characteristic major histocompatibility complex binding peptides, an analysis of Electrospray Ionization-Tandem Mass Spectrometry. Rapid Commun Mass SP, 2004; 18: 995-1000

2) Kumagai S, Komada F, Kita T, Morinobu A, Ozaki S, Ishida H, Sano H, Matsubara T, Okumura K. N-acetyltransferase 2 genotype-related efficacy of sulfasalazine in patients with rheumatoid arthritis. Pharm Res, 2004; 21(2): 324-329

3) Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H. Analysis of vertebral fractures and bone mineral density in patients receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. J Rheumatol, in press

4) 熊谷俊一、河野誠司、橋本博史. 大量ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折. 厚生労働省研究班での調査研究. Osteoporosis Japan、印刷中

2. 学会発表

1) 河野誠司, 熊谷俊一, 渥美達也, 猪熊茂子, 岡田洋右, 金井美紀, 鏡木淳一, 亀田秀人, 近藤啓文, 諏訪昭, 萩山裕之, 原まさ子, 広畑俊成, 槇野博史, 吉田雅治, 橋本博史. 免疫疾患治療に伴うステロイド骨粗鬆症の実態調査報告(厚生省:免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班). 第48回日本リウマチ学会総会, 2004.03 岡山

2) 熊谷俊一. ステロイド骨粗鬆症の診断と治療(シンポジウム) 大量ステロイド使用患者における骨粗鬆症と骨折 厚生労働省研究班での調査. 第22回日本骨代謝学会学術集会, 2004.08 大阪

3) 河野誠司. ステロイド誘発性骨粗鬆症の特徴について(シンポジウム)、厚生労働省ステロイド誘発性骨粗鬆症に関する小委員会アンケート調査結果を中心に. 第14回日本リウマチ学会近畿支部学術集会, 2004.09 大阪

4) 熊谷俊一. ステロイド性骨粗鬆症:病態と治療のUpdate(シンポジウム)、大量

ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折 -厚生労働省研究班での調査研究- 第6回日本骨粗鬆症学会, 2004. 11
大宮

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. Estimated coefficients, standard errors, t-scores, two-tailed p-values and 95% confidence intervals for a multivariate linear regression model with dependent variable=bone mineral density for lumber spine (n=43)

Variable	Coeff.	Std. Err.	t	P> t	95%CI
AGE	-.003283	0.001318	-2.49	0.017	-.005947, -.000618
HDL-cho	-.002252	0.001063	-2.12	0.040	-.004401, -.000102

表 2. Estimated Coefficients, Standard Errors, t-Scores, Two-tailed p-values and 95% Confidence Intervals for a Multivariate Linear Regression Model with dependent Variable=Total Cholesterol (n=239)

Variable	Coeff.	Std. Err.	t	P> t	95%CI
SLE	37.891	7.3066	5.19	<0.001	23.4861, 52.29597
AGE	0.8447	0.1994	4.24	<0.001	0.4515531, 1.237846

表 3. Estimated Coefficients, Standard Errors, t-Scores and Two-tailed p-values for a Multivariate Linear Regression Model with dependent Variable=Mean IMT (n=21)

Variable	Coeff.	Std. Err.	t	P> t
Total Cho	0.000224	0.0007534	-0.30	0.775
HDL-Cho	-0.000121	0.0010823	0.11	0.914
LDL-cho	0.000024	0.0006401	-0.04	0.971
AGE	0.002854	0.001033	2.76	0.028

表 4. Estimated Coefficients, Standard Errors, t-Scores, Two-tailed p-values and 95% Confidence Intervals for a Multivariate Linear Regression Model with dependent Variable=Pulse Wave Velocity (n=21)

Variable	Coeff.	Std. Err.	t	P> t	95%CI
AGE	14.14923	3.9445	3.59	0.001	6.0254, 22.2731
Total Cho	3.029866	1.136324	2.67	0.013	68956, 5.37017

表 5. Estimated Coefficients, Standard Errors, t-Scores, Two-tailed p-values for a Multivariate Linear Regression Model with dependent Variable=Pulse Wave Velocity (n=21)

Variable	Coeff.	Std. Err.	t	P> t
Total-cho	25.676	5.508	4.66	0.002
HDL-cho	-22.080	7.481	-2.95	0.018
VLF-cho	136.13	33.807	-4.03	0.004
AGE	14.80	3.626	-3.79	0.005

表 6. Estimated Coefficients, Standard Errors, t-Scores, Two-tailed p-values for a Multivariate Linear Regression Model with dependent Variable=Mean IMT (n=21)

Variable	Coeff.	Std. Err.	t	P> t
AGE	-.0031199	0.0008794	3.55	0.004
VLF	-.0121375	0.004822	-2.52	0.027
HDL-cho	.0014021	0.0008793	1.59	0.137
LDL-cho	-.000957	0.0005039	-1.90	0.082

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

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 膠原病患者に対して中等量以上ステロイドを投与した際の骨粗鬆症の進展や圧迫骨折の実態と、エチドロネートを中心とした予防療法の効果を検討した。閉経後女性患者の過半数に椎体圧迫骨折を生じ、4椎体以上に及ぶ多発骨折が多かった。腰椎骨密度でTスコアが-1.5以下であることが、ステロイド療法後1年以内の椎体圧迫骨折の高リスクであることが明らかとなった。エチドロネート 200 mg/日では効果不十分であり、より強力な骨吸収の抑制が必要であると考えられた。また、ビタミンD3 併用が骨密度の保持には有用である可能性が示唆された。

A. 研究目的

膠原病の活動性病変に対して今なお多くの場合に第一選択薬である副腎皮質ステロイドの副作用の中で、骨粗鬆症は高頻度で重篤なものである。従来のステロイド骨粗鬆症に関する研究のほとんどは、症例数の多い関節リウマチに対する少量ステロイド療法を中心に行われており、全身性エリテマトーデスをはじめとした他の膠原病に対する中等量以上 (プレドニゾン換算 0.5 mg/kg/日以上) のステロイド投与を行った場合の骨粗鬆症の発現や進展の実態、それに伴う椎体圧迫骨折の頻度や危険因子の解析はほとんど行われていない。

そこで本研究では、原発性骨粗鬆症に対して有用性が確立されたビスホスフォネート製剤を中心とした治療が、こうした膠原病に対する中等量以上のステロイド療法による骨粗鬆症に予防効果を有するか、さらにビタミンD3 (D3) やビタミンK2 (K2) との併用療法がより有用であるかを明らかにするため、中等量以上のステロイドを投与さ

れた膠原病患者をエチドロネート単独群、D3 併用群、K2 併用群に分けていずれかの予防投与を行う無作為前向き試験を施行し、治療の有用性の比較並びに椎体圧迫骨折の実態と危険因子の解明を目的とした。

B. 研究方法

当科で加療中の膠原病患者で、プレドニゾン換算で30 mg/日以上に相当するステロイドによる治療 (内服あるいは点滴静注) を2カ月以内に受けた患者を対象とした。

方法:

- 1) カルテ番号末尾が2桁を3で除した余数が0ならエチドロネート (EHDP) 単独群、1ならEHDP+D3群、2ならEHDP+K2群とする。
- 2) EHDPは200 mg/日、分1、朝食間 (あるいは就寝前) の服用とし、14日間継続後10-12週間休薬、これを1クールとする。計8クール施行する。D3は0.75 μ g/日、K2は45 mg/日で、いずれも分3、毎食後で連日内服とする。なお3群のいずれであっても全例、十分量のCa補給のためCa製剤

を投与する。

3) 胸・腰椎X-P (2方向)、腰椎骨塩定量 (DEXA法、2方向)、骨形成マーカー (血清 osteocalcin) および尿中の骨吸収マーカー (尿I型コラーゲンN末端架橋テロペプチドNTx)、血清および尿中Ca・Pを経時的に調べる。

(倫理面への配慮)

無作為割り付けのため、本学の倫理委員会の承認を得ており、患者に十分な説明を行い同意を得た。

C. 研究結果

EHDP単独群18例、D3併用群12例、K2併用群15例であり、SLEとPM/DMが大部分を占めた。いずれの治療群においてもPSL換算で平均約50 mg/日のステロイドが投与されていた。1年間での骨密度の変化は、D3併用群の正面で有意な低下を認めなかったが、その他の群では正面で約7%、側面で約11%の低下が見られた。尿中NTx濃度はいずれの群でも半減した。新規椎体圧迫骨折はEHDP単独群2例、D3併用群3例、K2併用群6例と計11例に認められ、73%が4椎体におよぶ重篤なものであった(図1)。中等量以上のステロイド投与1年以内に椎体圧迫骨折を生じる危険因子を検討したところ、閉経前の女性が11例中8例を占めた。多変量解析による検討では、既存の圧迫骨折の存在と試験開始前の骨密度低値(腰椎正面)が独立した危険因子として抽出された。1年以内の骨折を予測する骨密度の値は腰椎正面で0.85 g/cm³以下(Tスコアで-1.5以下)であると考えられた(図3)。

D. 考察

今回の検討で、中等量以上のステロイドを投与された膠原病患者においては、原発性骨粗鬆症や少量ステロイド投与の場合とは全く異なり、EHDP 200 mg/日の投与では骨密度が大幅に低下し、多発性の椎体圧迫骨折が発生するのを阻止できないことが明らかとなった。またD3やK2併用の効果も限定的であった。閉経前女性患者22例を対象を限定すると、新規椎体圧迫骨折を生じたのは長時間作用型のベタメサゾン投与された2例のみであった。従って、閉経前女性にPSLを投与する場合は、短期的には骨折を生じないが、長期的には本研究で示された骨密度の低下に伴い、骨折のリスクが増大すると考えられた。一方、閉経後女性をはじめとした既に骨密度の低下した患者では、今回のステロイド療法の結果として1年以内に椎体圧迫骨折を生じるリスクが高いことが明らかとなった。従って、かかる患者への中等量以上のステロイド投与は特に慎重を要することは言うまでもないが、可能な限り免疫抑制薬なども考慮すべきである。しかし、やむをえず中等量以上のステロイドを投与する場合は、EHDP 400 mg/日の周期的投与あるいは第3世代ビスホスフォネート製剤の投与が望ましいと考えられた。

E. 結論

活動性膠原病に対する中等量以上のステロイド投与により、新規椎体圧迫骨折は24%の患者に認め(うち73%が閉経後女性)、男性患者の13%、閉経前女性患者の9%、閉経後女性患者の53%に発生した。多変量解析で既存椎体骨折の存在と低骨密度が独立した危

險因子として抽出され、ビタミンD3あるいはK2併用による予防効果の相違は認められなかった。従って、腰椎正面骨密度でTスコア -1.5以下の患者に中等量以上のステロイドをやむをえず投与する場合は、EHP 400 mg/日の周期的投与あるいは第3世代ビスホスフォネート製剤の投与が望ましいと考えられた。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) 亀田秀人, 竹内勤: 膠原病肺病変に対するシクロスポリン. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢実, 大田健 編 Annual Review 呼吸器 2004. 中外医学社, 東京, 234-239, 2004

2) 亀田秀人, 竹内勤: 全身性エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎. 名和田新編 ステロイド性骨粗鬆症治療の実際. ライフサイエンス出版, 東京, 52-58, 2004.

3) 亀田秀人, 竹内勤: 多発性筋炎/皮膚筋炎. 小池隆夫, 住田孝之 編. GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか. 診断と治療社, 東京, 50-57, 2005

4) Mori T, Kameda H, Ogawa H, Iizuka A, Sekiguchi N, Takei H, Nagasawa H, Tokuhira M, Tanaka T, Saito Y, Amano K, Abe T, Takeuchi T. Incidence of cytomegalovirus reactivation in patients with inflammatory connective tissue diseases who are under immunosuppressive therapy. J Rheumatol

31:1349-51, 2004

5) 鏑木淳一, 桑名正隆, 亀田秀人, 竹内勤, 岡田純, 片山雅夫, 吉田俊治, 池田康夫: SLE・SLE 疑診例におけるループスアンチコアグラント測定の臨床的意義. 日本醫事新報 4208:25-28, 2004.

6) 亀田秀人, 竹内勤: 膠原病肺病変に対するシクロスポリン療法. 呼吸 23(1):47-51, 2004

7) 亀田秀人, 長澤逸人, 竹内勤. 膠原病関連間質性肺炎の治療. 分子呼吸器病 8(2):132-138, 2004

8) 亀田秀人: シクロホスファミド一古くて新しい免疫抑制薬. 医学のあゆみ 210(13):1040-1043, 2004.

2. 学会発表

1) 河野誠司, 熊谷俊一, 渥美達也, 猪熊茂子, 岡田洋右, 金井美紀, 鏑木淳一, 亀田秀人, 近藤啓文, 諏訪加昭, 萩山裕之, 原まさ子, 広畑俊成, 槇野博史, 吉田雅治, 橋本博史: 免疫疾患治療に伴うステロイド骨粗鬆症の実態調査報告 (厚生省: 免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班). 第48回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2004年4月, 岡山

2) 亀田秀人, 天野宏一, 長澤逸人, 小川祥江, 関口直哉, 武井博文, 竹内勤: 膠原病患者におけるステロイド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. 第101回日本内科学会講演会, 2004年4月, 横浜

3) Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Nemoto T, Takeuchi T. High-dose glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with collagen diseases. Annual European

Congress of Rheumatology EULAR 2004,
2004年6月, ベルリン

4) 鎌木淳一、桑名正隆、亀田秀人、竹内勤、岡田純、片山雅夫、吉田俊治、池田康夫 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体 (PS-PT) 抗体の抗リン脂質抗体症候群 (APS) に対する臨床的意義. 第32回日本臨床免疫学会総会, 2004年10月, 東京

5) 亀田秀人、小川祥江、竹内勤: 免疫抑制薬 第48回日本リウマチ学会総会、2004年4月, 岡山

6) 亀田秀人 PM/DM、特に間質性肺炎について. 第54回日本アレルギー学会(シンポジウム), 2004年11月, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定含む。)

1. 特許取得

無し

2. 実用新案登録

無し

3. その他

特に無し

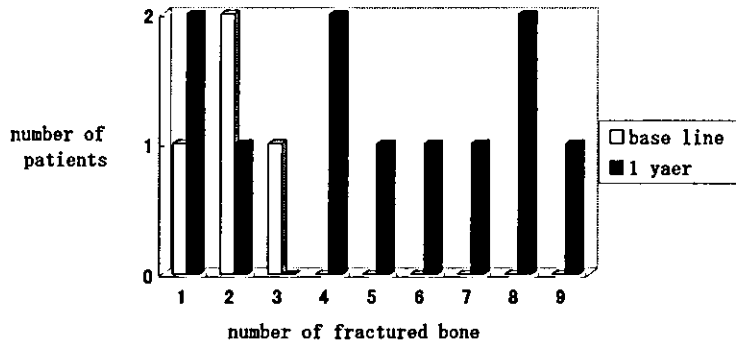


図1. 椎体圧迫骨折患者数と骨折椎体数の1年間での増加

	圧迫骨折なし	圧迫骨折あり	
症例数、()内は閉経後女性数	34例(7)	11例(8)	(p<0.01)
年齢(歳)	40.6±17.3	54.7±16.8	N. S.
試験開始2か月以内の最大PSL投与量(mg/日)	49.6±11.5	47.3±13.5	N. S.
上記期間中のパルス療法例	5例(15%)	2例(18%)	N. S.
試験開始後1年間の平均PSL投与量(mg/日)	18.5±4.6	19.0±4.4	N. S.
試験開始時圧迫骨折の存在	0例(0%)	4例(36%)	p<0.01
試験開始前の骨密度(L2-4, 正面; g/cm ²)	1.000±0.121	0.779±0.135	p<0.0001
1年間での正面骨密度の低下率(%)	7.1±4.6	3.7±9.6	N. S.
試験開始前の骨密度(L2-4, 側面; g/cm ²)	0.724±0.102	0.605±0.101	(p<0.01)
1年間での側面骨密度の低下率(%)	10.8±9.3	7.8±9.0	N. S.
試験開始前の尿中NTx(nmol/mmol Cr)	86.7±44.7	137.2±90.1	N. S.

図2. 試験開始1年後の新規椎体圧迫骨折の有無による比較

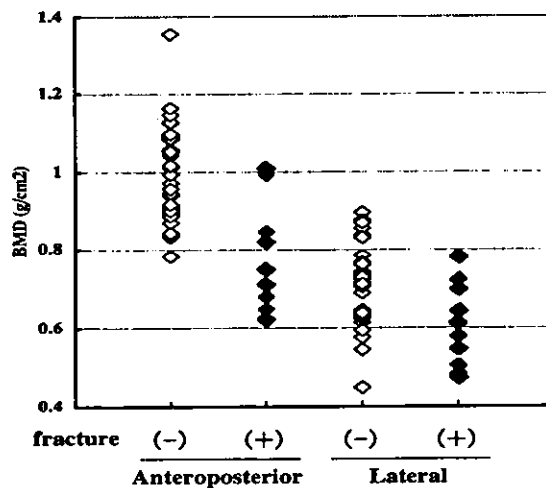


図3. 試験開始時の骨密度と1年後の新規椎体圧迫骨折との関連