

200400723B

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14～16年度総合研究報告書

平成17年（2005年）3月

主任研究者 橋 本 博 史

目 次

総合研究報告

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)	
免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究 「診療ガイドライン」	17~49
免疫疾患に合併する血栓症などの診療ガイドライン	51
平成 14 年度 研究成果の刊行に関する一覧表 (書籍)	54
平成 14 年度 研究成果 (原著、総説)	57
平成 15 年度 研究成果の刊行に関する一覧表 (書籍)	64
平成 15 年度 研究成果 (原著、総説)	68
平成 16 年度 研究成果の刊行に関する一覧表 (書籍)	76
平成 16 年度 研究成果 (原著、総説)	79

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）
総合研究報告書

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

膠原病の重篤な病変・合併症に焦点を合わせ、6つの小委員会を組織し、重点課題の研究を進めた。

1. 肺病変

膠原病に合併する間質性肺炎(IP)、肺高血圧症(PH)、肺出血、縦隔気腫について調査を行った。特にIP、PHの病態、治療とその結果、予後についての実態調査より、457例のIP患者で進行例と非進行例は半数ずつで、治療改善例は33%、PSL41mg以上の投与で改善率が高かった。

94例のPH患者でIPや血栓塞栓症の合併が多く、死亡例は26%にみられた。治療として免疫抑制薬とCa拮抗薬が予後を改善させていた。PHに対する新たな治療としてセロトニン受容体拮抗薬塩酸サルポグレラートの臨床試験を開始した。ま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を骨子として、膠原病合併PHに対する治療ガイドラインを作成した。

2. 腎病変

MPO-ANCA陽性急速進行性腎炎(RPGN)、難治性ループス腎炎について調査を行った。MPO-ANCA関連血管炎に対するシクロフォスファミド間歇静注療法(IVCY)を施行された29例の調査では、臓器障害が進行性である活動性の症例に施行されていた。最終転帰は生存率79%、腎生存率96%、透析導入は5例、再燃は5例であった。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、進行性腎障害に関する調査研究班との共同で、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。

37例の慢性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ことが示唆された。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。

3. 精神神経病変

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を解析した。両者を鑑別する上で、脳波、MRI、SPECT、髄液IgG indexは有用性を示さなかった。一方、髄液IL-6は鑑別に有用であり、カットオフ値を4.3pg/mlとした時の感度が87.5%、特異度92.3%であった。

髄液IL-6を組み込んだループス精神病の分類基準を作成し、有用性を検討した。集計した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基準を満たしていなかった。分類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はいずれも低値を示していた。これにより十分有用性を持った診断基準であると確認された。

4. 感染症

膠原病10,290症例のうち、ニューモシスティス肺炎を合併した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。ステロイド剤はプレドニゾン換算で40mg/日以上が73.4%に、30mg/日以上が89.1%に、免疫抑制剤は61.8%に投与されていた。ニューモシスティス肺炎発症時の末梢血リンパ球数1000/ μ L以下が85%、CD4陽性細胞数200/ μ L以下が50%であった。これらの結果をもとに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作成した。

5. 血液病変

免疫疾患、とくにSLEに合併した血栓症について調査を行った。動脈血栓症を合併したSLEの臨床的特徴として、血栓症あるいは自然流産の既往、IgG抗カルジオリピン抗体(aCL)陽性、IgG β_2 -GPI依存性aCL陽性、APTT延長、ループスアンチコアグラント(LA)陽性、高血圧症、高コレステロール血症が見出された。また静脈血栓症を合併したSLEの臨床的特徴として、IgGaCL陽性、IgG β_2 -GPI aCL陽性、APTT延長、LA陽性が見出された。

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)の臨床像を分析した。DIC、HPS、TTPの予後不良を推定する因子として、50歳代以上の高齢者がみられた。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。

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、von Willebrand因子分解酵素(VWF-CP、ADAMTS13)活性の低下が示唆された。

調査結果をもとに免疫疾患に合併する血栓症など診療ガイドラインを作成した。

6. ステロイド性骨粗鬆症

プレドニゾン(PSL)0.5mg/Kg/日以上を1ヶ月間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調査を行った。ステロイド大量投与症例187例の解析結果で、脊椎圧迫骨折(+)群42症例の平均骨密度(L2-4)は0.791mg/cm²で、圧迫骨折(-)群145症例の平均骨密度は0.898mg/cm²に比べて、有意の低下を認めた。閉経後の患者については、圧迫骨折の有無で骨密度に有意差を認めたが、閉経前で骨折を認めた患者16例中7例は、Tスコアが-1SD以上あるにも関わらず骨折していた。圧迫骨折に対する腰椎骨密度の閾値は、0.79mg/cm²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0.79mg/cm²であったのに対し、閉経前患者では0.84mg/cm²と高かった。骨折のリスクファクターとして、高脂血症が見いだされた。

ステロイド剤大量服用患者の骨粗鬆症の予防に関するビタミンD3とビスホスホネート(Bis)の比較試験(RCT)を行った。12ヶ月の時点の骨密度は、D3群では登録時と比べ1.4%減少していたのに対し

して、Bis+D3 群では登録時と比べ1.5%増加していた。ビタミンD3 と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。

これらの結果より、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を作成した。

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い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

6つの重点課題に対して小委員会において研究を進めた。

1. 肺病変

- (1) 膠原病に合併する間質性肺炎 (IP) の予後と病態、その治療の調査を行い解析した。
- (2) 膠原病に合併する肺高血圧症 (PH) の調査を行い、治療ガイドライン(案)を提案した。

2. 腎病変

- (1) 顕微鏡的多発血管炎 (MPA) に対するシクロフォスファミドパルス (IVCY) 療法の調査を行い解析した。ミエロペルオキダーゼ (MPO) 陽性抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連 MPA 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) 難治性ループス腎炎に対して調査し解析した。全身性エリテマトーデス (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. 精神神経病変

SLE の中枢神経病変の調査を行い解析した。髄液 IL-6 を組み入れたループス精神病の分類基準を作成し、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った。

4. 感染症

膠原病に合併する感染症の調査を行い解析した。そのなかで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. 血液病変

免疫疾患に合併した血栓症、特に 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調査し解析した。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) の臨床像を分析した。von Willebrand 因子 (VWF) 切斷酵素活性の測定を行った。

6. ステロイド性骨粗鬆症

- (1) ステロイド治療を必要とする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、ステロイド剤大量 (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調査を行い解析した。

(2) 大量ステロイド剤服用患者の骨粗鬆症の予防に関するビタミンD3 とビスホスホネートの比較試験 (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

(1) 間質性肺炎 (IP) : 457 例の IP 患者を集計した。基礎疾患は強皮症 (SSc) 33.0%、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 30.2% (他に無筋症候性皮膚筋炎 (AMD) 26 例、5.7%)、混合性結合組織病 (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。

予後不良とされる (Ⅲ) 急性間質性肺炎合併 DM で、ステロイド、シクロスポリン、IVCY による免疫抑制療法の強化により予後が改善した症例がみられた (亀田分担研究者)。

(2) 肺高血圧 (PH) : PH は 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) と共同で提案した。

PM/DM に合併した間質性肺病変 (ILD) が PH の合併に及ぼす影響が少ないこと、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明らかとなった (近藤分担研究者)。

膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症の肺循環動態とステロイドまたは免疫抑制薬、および血管拡張剤による治療効果の関連性を検討した。ベラプロストナトリウムは、急性肺血管拡張試験において有意に肺血管抵抗および肺動脈圧を改善し、機能的重症度および予後を改善した。また、ステロイドまたは免疫抑制薬による治療効果の予測因子となる可能性が示された (近藤分担研究者)。

膠原病に伴う肺高血圧症は発症早期より積極的に免疫抑制療法を行うことで、その予後を改善しようと考えられた (原分担研究者)。

2. 腎病変

(1) 14 施設からの調査で、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 MPA 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関連していた。慢性期 SLE 患者では対象群と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 (榎野分担研究者)。

インスリン抵抗性群では非抵抗性群と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 (榎野分担研究者)。

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。

腎機能がある程度保持されたループス腎炎患者においては、シクロスポリン A 療法を免疫抑制療法の第一選択として早期より積極的に投与すべきと考えられた (亀田分担研究者)。

3. 精神神経病変

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基準を満たしていなかった。分類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。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基準が有用であることが示された。

ループス精神病においては、髄液中の抗リボソーム P0 抗体の上昇が病態に深く関与するものと考えられた (広畑分担研究者)。

神経症状を発現した中枢神経 (CNS) ループスで髄液検査が、精神症状を発現した CNS ループスでは画像検査が診断に有用であった (戸叶分担研究者)。

CNS ループスや肺高血圧症など、病変部における血管内皮細胞の活性化が関わりと考えられる病態に関して、血清中のフラクタルカインを測定することが早期診断や病勢の評価に役立つ可能性が示唆された。また、炎症性サイトカインによる血管内皮細胞の活性化を NF- κ B 阻害剤によって治療できる可能性が示唆された (窪田分担研究者)。

CNS ループスの診断において、MRI と脳波の組み合わせで陽性・陰性子測値が上昇し、各検査を組み合わせることにより有用性が高まると考えられた (原分担研究者)。

4. 感染症

ニューモシステイス肺炎の一次予防規準は、50 歳以上で、①プレドニゾン (PSL) 換算で 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で、とした。

免疫疾患に合併するニューモシステイス肺炎の画像的特徴を検討し、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、嚢胞はみられないなど、後天性免疫不全症候群とは異なる特徴が明らかとなった (猪熊分担研究者)。

免疫疾患に合併するサイトメガロウイルス感染症は、高度の免疫抑制状態と考えられる例に発症し、消化管および肺に感染症が生じる例が多かった (猪熊分担研究者)。

免疫抑制療法下の膠原病患者で、ステロイドの初期投与量が多い例、免疫抑制剤併用例、IP 合併例、治療後の IgG 低下例がニューモシステイス肺炎を合併しやすいことが判明した (長坂

分担研究者)。

ネブライザーをかけて採取する誘発喀痰を検体としたニューモシスティス感染症のDNA診断を確立し、それに基づく1次予防基準を検討し、ST合剤服用あるいはペンタミジン吸入による一次予防を施行したところ、ニューモシスティス肺炎の発症は完全に抑止し得た(岡田分担研究者)。

ステロイド剤大量療法に合併するニューモシスティス肺炎は、ST合剤の予防投与により発症を有意に抑制した(萩山分担研究者)。

ANCA関連血管炎に対する免疫抑制療法中のニューモシスティス肺炎の予知、ST合剤の予防、標的治療の予後予測の指標としてβグルカンに対する抗体が臨床上有用と考えられた(吉田分担研究者)。

膠原病治療中のニューモシスティス肺炎の一次予防投与の適応に関しては、ステロイド投与量、免疫抑制薬併用の有無、年齢、肺合併症の有無等を考慮することが必要と考えられた(金井分担研究者)。

ANCA関連血管炎に対するST合剤は血管炎に対する免疫抑制療法及びアスペルギルス感染症の標的治療の一つとして有効と考えられた(吉田分担研究者)。

5. 血液病変

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抗カルジオリピン抗体陽性、IgGβ₂-GPI依存性抗カルジオリピン抗体陽性、APTT延長、ループスアンチコアグラント陽性、高血圧症、高コレステロール血症がみられた。静脈血栓症を合併したSLEの臨床特徴として、IgG抗カルジオリピン抗体陽性、IgGβ₂-GPI依存性抗カルジオリピン抗体陽性、APTT延長、ループスアンチコアグラント陽性が認められた。VWF切斷酵素活性低下例が

見い出され、膠原病における血栓症、TTP、動脈硬化とVWF切斷酵素活性との関連を検討する必要性を明らかにした。

血清リポ蛋白(a)濃度測定は、SLEおよびSLE疑診例における動脈血栓を予知するために重要であると考えられた(鎌木分担研究者)。

CD40Lに対する自己抗体はSLE、原発性APS、特発性血小板減少性紫斑病患者の血清中に検出され、血小板減少と強く関連した。抗CD40L自己抗体は活性化血小板膜上への結合を介して、血小板クリアランスを亢進させる可能性が考えられた(鎌木分担研究者)。

SLEに伴う血小板減少症の病態は多様であったが、抗GPIIb/IIIa抗体と抗c-Mpl抗体の測定が病型分類に有用なことが示された(鎌木分担研究者)。

SSc患者では、血管内皮細胞活性化マーカーである血漿VWF値が著明な上昇を認め、プラバスタチンの投与により有意に低下し、末梢循環障害の改善に有用であると考えられた(渥美分担研究者)。

マクロファージ遊走阻止因子(MIF)の制御が組織因子を産生する単球系細胞、血管内皮細胞の不適切な活性化を抑制し、抗MIF抗体療法が血栓傾向の治療戦略のひとつとなる可能性を示した(渥美分担研究者)。

SLE合併妊娠85例の妊娠予後について検討し、妊娠予後を規定する因子として、抗リン脂質抗体が重要であると考えられた(金井分担研究者)。

6. ステロイド性骨粗鬆症

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/cm²で圧迫骨折(-)群145症例の平均骨密度は0.898mg/cm²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。

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(熊谷分担研究者)。

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。

ステロイド長期投与中のSLE患者についてIL-6、COL1A1およびTGF- β 1遺伝子の多型性を調べ、骨塩量との関連を検索した。TGF- β 1 promoter -509 C/Cが抵抗性の、IL-6 -634 Gが感受性遺伝子の可能性が考えられた(熊谷分担研究者)。

腰椎骨密度でTスコアが-1.5以下であることが、PSL30mg/dl以上のステロイド療法後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(亀田分担研究者)。

ステロイド性骨粗鬆症は、ステロイド剤3ヶ月以上の使用により必発で、大量療法開始と同時にビタミンDとビスホスホネートの併用療法を開始することにより、骨量減少を抑制することが可能である(岡田分担研究者)。

膠原病患者の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3年間長期投与の有効性および安全性が示唆された(諏訪分担研究者)。

7. その他の合併症

ステロイド性大腿骨頭壊死の危険因子として、ステロイドパルス療法を含むステロイド最大投与量が抽出された。ワーファリンによる抗凝固療法が発症を抑える可能性が考えられた(針谷分担研究者)。

73例のSLE病理剖検例より臨床像や病理所見の解析を行った。1979年以前と1980年以降と

比較し、死因として尿毒症および感染症の割合が減少し、治療による改善が考えられた(橋本主任研究者)。

10年間で悪性腫瘍を合併した膠原病入院患者205例について、膠原病の基礎疾患、発症率、悪性腫瘍の発生部位などの解析を行った。本邦における悪性腫瘍の発生と比較し、高率であった(橋本主任研究者)。

D. 考察

1. 肺病変

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ボ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

MPO-ANCA関連MPAに対する疾患重症度に合わせた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. 精神神経病変

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

ニューモシスティス肺炎の背景としては、ステロイド剤中等量以上の投与、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。一次予防および二次予防と予後については、特に二次予防の有無と予後とは、明らかな関連をみられた。

5. 血液病変

膠原病における血栓症、TTP、動脈硬化とVWF切斷酵素活性との関連を検討する必要性を明らかにした。

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、50歳代以上の高齢者がみられたが、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が、今後の研究課題として残された。

6. ステロイド性骨粗鬆症

ステロイド剤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、ステロイド剤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しうるかどうかがRCTにより明らかにする。

E. 結論

1. 肺病変

- (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) PHの新しい治療薬として、塩酸サルポ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。

2. 腎病変

MPO-ANCA陽性MPA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. 精神神経病変

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

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. 血液病変

血栓症を合併した免疫疾患に対する実態が判明し、今後VWF切斷酵素活性などについて、検討する予定である。

6. ステロイド性骨粗鬆症

閉経前女性についてはTスコアが-1SD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) Hirokawa K, Takasaki Y, Takeuchi K, Kaneda K, Ikeda K, Hashimoto H. Anti-TS1-RNA: Characterization of novel antibodies against sequence-specific RNA by random RNA selection in patients with Sjögren's syndrome. *J Rheum*, 2002; 29: 931-937
- 2) Tamura N, Kobayashi S, Hashimoto H. Anticardiolipin antibodies in patients with post-streptococcal reactive arthritis. *Annals of the rheumatic diseases*, 2002; 61: 374
- 3) Yano T, Takasaki Y, Takeuchi K, Hirokawa K, Yamanaka K, Hashimoto H. Anti-Ki antibodies recognize an epitope homologous with SV40 nuclear localization signal: clinical significance and reactivities in various immunoassays. *Mod Rheum*, 2002; 12: 50-55
- 4) Kyogoku C, Dijstelbloem H M, Tuchiya N, Hatta Y, Kato H, Yamaguchi A, Fukazawa T, Jansen M D, Hashimoto H, van de Winkle J G J, Kallenberg C G M, Tokunaga K. Fc γ receptor gene polymorphisms in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 1242-1254
- 5) Miura-Shimura Y, Nakamura K, Ohtsuji M, Tomita K, Tomita H, Jiang Y, Abe M, Zhang D, Hamano Y, Tsuda H, Hashimoto H, Nishimura H, Taki S, Shirai T, Hirose S. C1q regulatory region polymorphism down-regulating murine C1q protein levels with linkage to lupus nephritis. *J Immunol*, 2002; 169: 1335-1339
- 6) Koike M, Sekigawa I, Okada M, Matsumoto M, Iida N, Hashimoto H, Oshimi K. Relationship

- between CD4⁺/CD8⁺ T cell ratio and T cell activation in multiple myeloma: reference to IL-16. *Leukemia Research*, 2002; 26: 705-711
- 7) Sugimoto K, Morimoto S, Kaneko H, Nozawa K, Tokano Y, Takasaki Y, Hashimoto H. Decreased IL-4 producing CD4⁺ T cells in patients with active systemic lupus erythematosus—relation to IL-12R expression. *Autoimmunity*, 2002; 35(6): 381-387
 - 8) Takasaki Y, Ando S, Matsumoto K, Yamada H, Ikeda K, Masuyuki N, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Takeuchi K, Tokano Y, Hashimoto H. Activated peripheral blood mononuclear cells detected in lupus patients using cDNA coding for proliferating cell nuclear antigen. *Mod Rheum*, 2002; 12: 239-245
 - 9) Kuroki K, Tsuchiya N, Tsao BP, Grossman JM, Fukuzawa T, Hagiwara K, Kano H, Takazoe M, Iwata T, Hashimoto H, Tokunaga K. Polymorphisms of human CD19 gene: possible association with susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. *Genes and Immunity*, 2002; 3: S21-S30
 - 10) Kobayashi S, Tamura N, Ichikawa G, Hashimoto H. Infection related arthritis induced by tonsillar chlamydia trachomatis and streptococcal infection. *Clin Exp Rheum*, 2002; 20: 732
 - 11) Haruta K, Kobayashi S, Tajima M, Yui R, Tamura N, Nagoka I, Hashimoto H. Lysenin, a sphingomyelin-binding protein: its role in the activation of platelets. *Biomedical Research*, 2002; 23(3): 153-159
 - 12) Kawasaki A, Tsuchiya N, Fukazawa T, Hashimoto H, Tokunaga K. Analysis on the

- association of human BLYS (BAFF, TNFSF13B) polymorphisms with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Genes Immunity*, 2002; 3: 424-429
- 13) Kanagawa S, Morinobu A, Koshiha M, Kageyama G, Hayashi N, Yoshino S, Tokano Y, Hashimoto H, Kumagai S Association of the TAP2*8ky2 allele with presence of SS- A/Ro and other autoantibodies in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus*, 2003; 12: 258-265
- 14) Yamada M, Yagita H, Inoue H, Takanashi T, Matsuda H, Munechika E, Kanamaru Y, Shirato I, Tomino Y, Matushima K, Okumura K, Hashimoto H. Selective accumulation of CCR4+ T lymphocytes into renal tissue of patients with lupus nephritis. *Arthritis Rheum*, 2003; 46: 735-740
- 15) Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, Fujii T, Kaneko H, Tamura N, Yano T, Hirokawa K, Fukazawa T, Murashima A, Kobayashi S, Sekigawa I, Takasaki Y, Iida N, Hashimoto H. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*, 2003; 12: 305-310
- 16) Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto. Uveitis in adult patients with poststreptococcal reactive arthritis: the first two cases reported associated with uveitis. *H Clin Rheum*, 2003; 21: 533-535
- 17) Kogure T, Takasaki Y, Takeuchi K, Yamada H, Nawata M, Ikeda K, Matsushita M, Matsudaira R, Kaneda K, Terasawa K, Hashimoto H. Autoimmune responses to proliferating cell nuclear antigen multiprotein complexes involved in cell proliferation are strongly associated with their structure and biologic function in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum*, 2003; 46: 2946-2956
- 18) Bando H, Tamura N, Kobayashi S, Ohyanagi M, Ichimura Y, Tajima M, Haruta K, Hashimoto H. Endothelial cell-binding antibodies in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, 2003; 13: 44-49
- 19) Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Yamaji C, Takai S, Takasaki Y, Hashimoto H. A case of inclusion body myositis with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 2003; 13: 87-89
- 20) Ikeda K, Takasaki Y, Hirokawa K, Takeuchi K, Hashimoto H. Clinical significance of antibodies to TSI-RNA in patients with mixed connective tissue disease. *J Rheum*, 2003; 30: 998-1005
- 21) Ichikawa Y, Kamatani N, Goto M, Kondo H, Saito T, Suzuki Y, Torikai K, Hashimoto H, Miyasaka N, Yamanaka H, Yamamoto K, Fukao A, Mizushima Y. Phase II dose ranging study of leflunomide in Japan. *新薬と臨床 J New Rem & Clin*, 2003; 52: 891-931
- 22) Kobayashi S, Yano T, Matsumoto Y, Numano F, Nakajima N, Yasuda K, Yutani C, Nakayama T, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y, Inaba Y, Hashimoto H. Clinical and epidemiologic analysis of giant cell (temporal) arteritis from a nationwide survey in 1998 in Japan: The first government-supported nationwide survey. *Arthritis Rheum*, 2003; 49: 594-598
- 23) Tsuchiya N, Kobayashi S, Kawasaki A, Kyogoku C, Arimura Y, Yoshida M, Tokunaga K,

- Hashimoto H. Genetic background of Japanese patients with antineutrophil Cytoplasmic antibody-associated vasculitis: association of HLA-DRB1*0901 with microscopic polyangiitis. *J Rheum*, 2003; 30: 1534-1539
- 24) Nakiri Y, Kaneko H, Morimoto S, Suzuki J, Tokano Y, Hashimoto H. Expression of NKB1 on peripheral T cells in patients with rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol*, 2003; 22: 305-308
- 25) Takaya M, Tamura N, Kato K, Kobayashi S, Haruta K, Tajima M, Hara M, Yang K, Tsuda H, Hashimoto H. CD154 expression and mRNA stability of activated CD4-positive T cells in patients with systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol*, 2003; 13: 220-226
- 26) Kobayashi S, Yano T, Inaba Y, Hashimoto H, Matsumoto Y, Tamakoshi A, Kawamura T, Ohno Y. Ocular involvements of Japanese patients with giant cell arteritis from the first nation-wide survey. (letter)
- 27) Kobayashi S, Tamura N, Ikeda M, Harua K, Zhong B, Akimoto T, Tanaka M, Matsumoto T, Kawano T, Sakuraba K, Ichikawa G, Hashimoto H. Poststreptococcal reactive arthritis and tonsillitis induced reactive arthritis. *International Congress Series*, 2003; 1257: 151-154
- 28) Kobayashi S, Tamura N, Makoto I, Haruta K, Tanaka M, Kawano T, Takaya M, Zhong B, Akimoto T, Sakuraba K, Matsumoto T, Hashimoto H. Anterior uveitis and poststreptococcal reactive arthritis. *International Congress Series*, 2003; 1257: 231-234
- 29) Bando H, Kobayashi S, Matsumoto T, Tamura N, Yamanaka K, Yamaji C, Takasaki C, Takasaki Y, Hashimoto H. Acute acalculous cholecystitis induced by mesenteric Inflammatory veno-occlusive disease (MIVOD) in systemic lupus erythematosus. *Clin Rheumatol*, 2003; 22: 447-449
- 30) Kobayashi S, Ishizuka S, Tamura N, Takaya M, Kaneda K, Hashimoto H. Churg-Stauss syndrome (CSS) in a patient receiving pranlukast. *Clin Rheumatol*, 2003; 22: 491-492
- 31) Matsudaira R, Takeuchi K, Takasaki Y, Yano T, Matsushita M, Hashimoto H. Relationships between autoantibody responses to deletion mutants of ki antigen and clinical manifestations of lupus. *J Rheum*, 2003; 30: 1208-1214
- 32) 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
- 33) 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
- 34) 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
- 35) 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
- 36) 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
- 37) 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
- 38) Murashima A, Fukazawa T, Hirashima M, Takasaki Y, Onishi 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
- 39) 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 Rneumatol*, 2004; 14: 367-375
- 40) 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
- 41) 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
- 42) 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) Matsushita M, Takasaki Y, Takeuchi K, Mastudaira R, Yamada H, Kaneda K, Ikeda K, Nawata M, Hashimoto H: Anti-PA28 α antibody is a novel anticytoplasmic antibody in patients with systemic lupus erythematosus and Sjögren's syndrome. ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003
- 2) Abe K, Hashimoto H: Pregnancy in systemic lupus erythematosus. ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003
- 3) Kusaoi M, Fukazawa T, Hirashima M, Morita Y, Okamoto K, Ikuta T, Tamiya G, Tsuchiya N, Tokunaga K, Inoko H, Hashimoto H: Genome-wide association study of systemic lupus erythematosus on chromosome 1. ACR, Orlando,

Florida, Oct, 2003

4) Miyashita R, Tsuchiya N, Hikami K, Kuroki K, Fukazawa T, Bijl M, Kallenberg C G M, Hashimoto H: Molecular genetic analyses of human NKG2C gene deletion. ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

5) Akimoto T, Kobayashi S, Zhong B, Matsumoto T, Hashimoto H: What is the better treatment for relapsing polychondritis? Analysis of 99 Japanese case. ACR, Orlando, Florida, Oct, 2003

6) Hitomi Y, Tsuchiya N, Kawasaki A, Kyogoku C, Ohashi J, Suzuki T, Fukazawa T, Bejrachandra S, Chandanayingyong D, Suthioinittharm P, Tsao B P, 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

7) 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

8) 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

9) 橋本博史 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. Jpn J Clin Immun, 2002; 25: 40-45

10) 竹内 勤、鱈田武志、西本憲弘、広瀬幸子、松下 祥、宮坂信之、石津明洋、江口勝美、加藤智啓、佐々木 毅、篠原隆司、菅井 進、田中良哉、徳永勝士、西村孝司、橋本博史、原まさ子、平形道人、松浦栄次、篠田清次、三村俊英. 自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する研究. 日臨免会誌、2002; 24: 347-354

11) 橋本博史、吉木 敬、鈴木和男、徳永勝士、有村義宏、吉田雅治、沼野藤夫、安田慶秀、中林公正、小林茂人、居石克夫、津坂憲政、中島伸之、重松 宏、小林 靖、由谷親夫、能瀬真人、尾崎承一、金井芳之、濱野慶朋、鈴木 登、松岡康夫、吉田俊治、川崎富夫、森下竜一、東みゆき、西村泰治、稲葉 裕、福原俊一. 厚生労働省厚生科学特定疾患・難治性血管炎に関する調査研究報告. 日臨免会誌、2002; 24: 336-346

12) 高崎芳成、池田圭吾、縄田益之、松下雅和、山田浩史、松平 蘭、官川 薫、金田和彦、竹内 健、山中健次郎、戸叶嘉明、橋本博史. 中枢神経(CNS)ループスと抗リボソーム P 抗体—Ribosomal P ELISA ki (MBL 社) の有用性の検討. 医学と薬学、2002; 48(1): 121-127

13) 橋本博史. 全身性エリテマトーデスの病態と治療-病像の変貌と今後の課題 (宿題報告) 第100回日本内科学会、福岡、4月1日-3日、2003

14) 千葉麻子、橋本博史、山村 隆、三宅幸子. NKT細胞を標的とした自己免疫疾患制御法の開発. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003

- 15) 金子礼志、李 鍾碩、松下雅和、小笠原 均、関川 巖、橋本博史. 全身性エリテマトーデスの疾患活動性にともなったCD8陽性T細胞の量的・質的変動. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003
- 16) 松山直美、戸叶嘉明、天野浩文、森本真司、橋本博史. ループス腎炎患者に対するシクロフォスファミド大量静注療法の長期予後. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003
- 17) 阿部香織、橋本博史. 全身性エリテマトーデス(SLE)合併妊娠における抗リン脂質抗体症候群(APS)の妊娠管理の検討. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003
- 18) 森本真司、鈴木 淳、満尾晶子、名切 裕、戸叶嘉明、橋本博史. 全身性エリテマトーデスにおけるIL-13、IL18の役割. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003
- 19) 戸叶嘉明、名切 裕、満尾晶子、鈴木 淳、森本真司、橋本博史. 急性期SLE患者におけるTh1/Th2バランス: IL-13の細胞内染色による検討. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003
- 20) 堀内博志、若林真司、中島滋郎、深沢 徹、津田裕士、橋本博史、縄田昌司、小林千益、高岡邦夫. 特発性大腿骨頭壊死症におけるグルココルチコイド受容体の遺伝子多型解析. 第47回日本リウマチ学会総会、東京、4月24日-26日、2003
- 21) 橋本博史. 全身性エリテマトーデスの予後の変貌とその要因. (シンポジウム) 日皮会誌 113: 1918-1919、2003
- 22) 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
- 23) 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
- 24) 田村直人、李 鍾碩、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イス・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
- 25) 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
- 26) 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
- 27) 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

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

特こなし

2. 実用新案登録

特こなし

3. その他

特こなし

免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究

「 診 療 ガ イ ド ラ イ ン 」

1. 膠原病合併肺高血圧症
2. ループス精神病の分類基準
3. 免疫疾患に合併する

ニューモシスティス肺炎の予防基準

4. ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療

2005年3月

厚生労働科学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

主任研究者：橋 本 博 史

発刊にあたって

2005年3月をもって厚生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」は3年目の区切りを迎えました。

当研究班では、免疫疾患、特に膠原病における難治性の合併症を取り上げ、それぞれ小委員会を構成しその委員会を中心として研究を進めてきました。それらは「肺病変に関する小委員会」(近藤啓文委員長)、腎病変に関する小委員会(楨野博史委員長)、血液病変に関する小委員会(錦木淳一委員長)、精神神経病変に関する小委員会(広畑俊成委員長)、感染症に関する小委員会(猪熊茂子委員長)、ステロイド性骨粗鬆症に関する小委員会(熊谷俊一委員長)です。各小委員会では、臨床上最も重要で急を要する課題についてガイドライン作成に向けてから検討を進めてきました。その中で目標に達することが出来た課題について小冊子としてまとめることといたしました。それらは、膠原病合併肺高血圧症の診療指針、ループス精神病の分類基準、免疫疾患に合併するニューモシスチス肺炎の予防基準、ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療です。いずれも作成に至るまでの経緯と検討方法についても併記してありますので、利用する際に理解しやすいのではないかと思います。膠原病合併肺高血圧症の診療指針は、厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業混合性結合組織病研究班(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)ならびに当研究班、3班の共同研究によるものです。

これらの合併症に関するガイドラインは、今後、症例の集積により妥当性が検証され、さらには、病態の解明、新たな診断法や特異的な治療法などが見出されたときには改訂される可能性があります。これらの点をふまえて活用していただければ幸いです。

2005年3月

厚生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
主任研究者 橋本博史

目 次

膠原病合併肺高血圧症.....	22
ループス精神病の分類基準.....	29
免疫疾患に合併するニューモシスティス肺炎の予防基準.....	35
ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療.....	41
平成 14 年度～16 年度構成員.....	48