

略語一覽

ACCP	American College of Chest Physicians
ACR	American College of Rheumatology	米国リウマチ学会
BAP	bone specific alkaline phosphatase	血清骨型アルカリフォスファターゼ
BGP	bone Gla protein(osteocalcin)	骨グラ蛋白質(オステオカルシン)
Bis	bisphosphonate	ビスホスホネート
BMD	bone mineral density	骨密度
BPS	beraprost sodium	ベラプロストナトリウム
CNS	central nervous system	中枢神経系
CSF	cerebrospinal fluid	脳脊髄液
CMV	cytomegalovirus	サイトメガロウイルス
DLco	carbon oxide diffusing capacity of the lungs	肺拡散能力
DM	dermatomyositis	皮膚筋炎
Dpd	deoxypyridinoline	デオキシピリジノリン
DXA	dual-energy X-ray absorptiometry	二重エネルギーX線吸収測定法
INR	international normalized ratio
IL-6	interleukin 6	インターロイキン6
NTX	type I collagen cross-linked N-telopeptide	I型コラーゲンN末端テロペプチド
MCTD	mixed connective tissue disease	混合性結合組織病
MRA	malignant rheumatoid arthritis	悪性関節リウマチ
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴映像
MTX	methotrexate	メトトレキサート
NSAIDs	nonsteroidal anti-inflammatory agents	非ステロイド性抗炎症薬
NYHA	New York Heart Association
PA	pulmonary artery	肺動脈
PAH	pulmonary arterial hypertension	肺動脈性肺高血圧
PGI ₂	prostaglandin I ₂	プロスタグランジンI ₂
PH	pulmonary hypertension	肺高血圧
PM	polymyositis	多発性筋炎
PPH	primary pulmonary hypertension	原発性肺高血圧
PSL	prednisolone	プレドニゾン
QOL	quality of life	日常生活の質
RA	rheumatoid arthritis	関節リウマチ
RCT	random control study	無作為比較試験
ROC	receiveroperating characteristics	受信者動作特性
SD	standard deviation	標準偏差
SMX	sulfamethoxazole	スルファメトキサゾール
SLE	systemic lupus erythematosus	全身性エリテマトーデス
SPECT	single photon emission computed tomography	単一光子放出型コンピュータ断層撮影法
SSc	systemic sclerosis	全身性硬化症
TMP	trimethoprim	トリメトプリム
VC	vital capacity	肺活量
WHO	World Health Organization	世界保健機構
YAM	young adult mean	若年成人平均値

膠原病合併肺高血圧症

1. はじめに

膠原病に伴う肺高血圧症（PH）は、しばしば難治性で予後不良の転帰をとるが、いまだ確立された治療のガイドラインがない。そこで、当研究班では全国調査の結果をもとに検討し、治療ガイドライン作成を行った。

2. 合併頻度

我が国の調査では、各種膠原病の中でも、特に混合性結合組織病（MCTD）でPHが最も合併しやすいことが1998年厚生省特定疾患調査研究班（混合性結合組織病班、疫学班）によりMCTD、全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症（SSc）、多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）を対象疾患として行われた全国調査で明らかにされた¹⁾。結果を表1に示す。

表1 各種膠原病におけるPHの頻度（1998年）¹⁾

疾患	全患者数	PH患者数	PH頻度(%)
MCTD	1651	83	5.02 %
SLE	9015	82	0.90
SSc	3778	100	2.64
PM/DM	3349	19	0.56

3. 病態の分類

a. 各種膠原病に合併するPHの病態

膠原病合併PHの病態は表2に示すように、原発性肺高血圧（PPH）と同様の肺動脈性PH（PAH）の病態を示す例が多いが、他に間質性肺病変、肺血栓塞栓症など二次性のPHも認められる。一人の症例に2つ以上の病態が存在することもある。

膠原病の中で頻度が高いMCTDでは高度の間質性肺病変が少ないことから、その主な病態はPAHとされる。SScでは高度の間質性肺病変とPHを認める症例がある。PHの病態に高度の間

質性肺病変の関与がどの程度あるかを評価することは困難である。呼吸機能検査で%VCに比べ%DLcoの著しい低下がPAHの存在を示唆する。SScのほとんどの例でPAHの関与があることは確実である。SLEでは肺動脈末梢の血管炎によるPHと抗リン脂質抗体症候群による慢性肺血栓塞栓症によるPHの可能性がある。

表2 膠原病合併PHの病態からみた分類

-
- ①肺動脈性PH (PAH) : 肺動脈の末梢での内腔の狭窄
閉塞によるもの
膠原病性PHの主要病態
 - ②間質性肺病変によるPH : SScでみられる
 - ③慢性肺血栓塞栓症によるPH :
慢性マクロ肺血栓塞栓症 ; 区域肺動脈以上を閉塞
慢性ミクロ肺血栓閉塞症 ; 筋性肺動脈以下を閉塞
 - ④肺動脈末梢の血管炎によるPH
-

b. PHの臨床所見

PHの初発症状は、労作時呼吸困難が最も多く、次いで顔面・下肢の浮腫など右心不全の徴候、さらに失神発作などが見られる。

PHは肺動脈圧の上昇から右室の負荷をきたす疾患であり、第2肺動脈音の亢進、胸骨左縁収縮期性拍動が見られる。右室ははじめ肥大し、ついで拡張するが、代償出来なくなると右室不全に陥る。肺動脈弁の閉鎖不全のため肺動脈弁拡張期雑音を聴取する。また右室の拡張は三尖弁閉鎖不全を起こし、心尖部、Erb領域(第4肋間胸骨左縁)で全収縮期性雑音を聴取する様になる。卵円孔の再開が起これば、動脈血 O_2 分圧は著明に低下する。

c. 検査所見

- ①胸部単純X線検査: 右肺動脈近位部の拡大とその末梢側の蛇行と急激な狭小化。
- ②心電図: 右室肥大の所見。初期には V_5 の深いS ($Sv_5 \geq 7\text{mm}$ or $R/Sv_5 \leq 1$)あるいは右軸偏位($\geq 100^\circ$)。重症になるにつれて、 V_1 の高いR ($Rv_1 \geq 5\text{mm}$ 以上 or $R/Sv_1 \geq 1$)。
- ③心エコー: 断層法による右室の拡大による左室の圧排所見など。三尖弁閉鎖不全のある症例では、カラードプラ法と連続波ドプラ法とを併用して、三尖弁収縮期圧較差(ΔP)の増大(40mmHg以上²⁾)。

d. 診断の進め方

- ①肺血流シンチグラムを施行して、肺血栓塞栓性の原因による二次性のPHを正しく鑑別する必要がある

る。マクロの慢性血栓塞栓性 PH では、多発性の血流欠損が見られる。これに対していわゆる原因不明の PH (PPH) では、肺血流分布は正常、あるいはまだら模様と表現される多発性の血流の減少である。とくに高度進行例では、高度のまだら模様が見られマクロの慢性血栓塞栓性との鑑別が困難な症例もある。

②胸部 X 線で間質性肺病変の程度により、二次性 PH と PAH を分類する必要がある。呼吸機能検査で%VC に比べ%DLco の低下が著しい例 (例えば%VC/%DLco>1.4³⁾) では PAH の可能性が高い。

e. 診断基準

①PH とは、右心カテーテル法を行い、安静時の肺動脈平均圧が 25mmHg を超える病態と定義される (WHO)。

②厚生省混合性結合組織病調査研究班による MCTD の PH の診断の手引き⁴⁾がある。この診断の手引きは、MCTD の PH に対して感度 92%、特異度は PH のない MCTD に対して 100%と報告された。

また PH のない他の膠原病に対する特異度は 99%とされ、極めて信頼度の高い基準と考えられる。この基準を膠原病合併 PH の臨床診断にも応用する。

表 3 MCTD 肺高血圧症診断の手引き⁴⁾ (厚生省 MCTD 調査研究班)

I. 臨床および検査所見

1. 労作時の息切れ
2. 胸骨左縁収縮期性拍動
3. 第 II 肺動脈音の亢進
4. 胸部 X 線像で肺動脈本幹部の拡大あるいは左第 2 弓突出
5. 心電図上右室肥大あるいは右室負荷
6. 心エコー上右室拡大あるいは右室負荷

II. 肺動脈圧測定

1. 右心カテーテルで肺動脈平均圧が 25mmHg 以上
2. 超音波心ドプラ法による右心系の圧が右心カテーテルの肺動脈平均圧 25mmHg 以上に相当

診断: MCTD の診断基準を満たし、I の 4 項目以上が陽性、あるいは

II のいずれかの項目が陽性の場合、肺高血圧症ありとする

I の 3 項目陽性の場合、肺高血圧症疑いとする

除外項目 : 1) 先天性心疾患
2) 後天性心疾患
3) 換気障害性肺性心

f. 重症度、予後

PHは肺動脈圧が高いものほど重症といえるが、心拍出量との兼ね合いから肺血管抵抗の高いものほど重症といえる。表4の原発性PHの重症度基準案⁵⁾が参考になる。またその予後はきわめて不良であるが、特に心肺所見のあるもの、筋炎所見のあるものは予後が不良である⁶⁾。

表4 原発性PHの重症度基準案 (1998年)⁵⁾

stage1	NYHA 心機能分類	I度
stage2		II度
stage3		III度+平均PA圧55mmHg未満
stage4		III度+平均PA圧55mmHg以上
stage5		IV度

ただしCTR \geq 60%以上や右心不全の既往者はstageを1ランク上げる。

4. 治療指針

a. 基本的な考え方

慢性マクロ血栓塞栓性PHには内科的治療は無効であるが、外科的適応があるものは、積極的に肺血栓内膜除去術を行う。抗リン脂質抗体症候群に伴う慢性血栓塞栓性PHには抗凝固療法による進展予防が重要である。SScにみられる高度の間質性肺病変に伴う二次性PHには間質性肺病変の治療が優先されるが、PAHも併存していると考えられるので、PAHの治療も併用する。血管炎によるPHがあるとなれば免疫療法の適応となる。

大部分を占める肺動脈性PH (PAH) について、治療の基本的考え方を以下に示す。なお、2004年に膠原病合併PAHを含むPAHに対しACCP Evidence-based clinical practice guidelinesが報告され⁷⁾、参考となる。

①酸素や抗凝固薬を用いる。

②右心負荷の軽減のため、有効な肺血管拡張薬を用いる。

③ステロイド薬や免疫抑制薬は、PAH以外の膠原病の臓器病変、活動性がある症例では、それを改善するために通常量で必要に応じて用いられる。これらの治療薬を必要とする病変が無い症例でもPAHに有効な場合がある。そこで、PAH早期例には試みる価値がある。とくに、SLEなどで有効症例が報告され⁸⁾、肺血管炎による可能性があれば積極的に用いる。

b. 日常生活指導

表5 PHを伴う膠原病の生活指導の原則

- ①安静
- ②減塩ならびに水分摂取の制限
- ③過労は禁物
- ④その他、喫煙、感染症、発熱、寒冷暴露を避ける

c. 薬物療法

(1) 膠原病合併肺動脈性PH (PAH) の治療ガイドライン

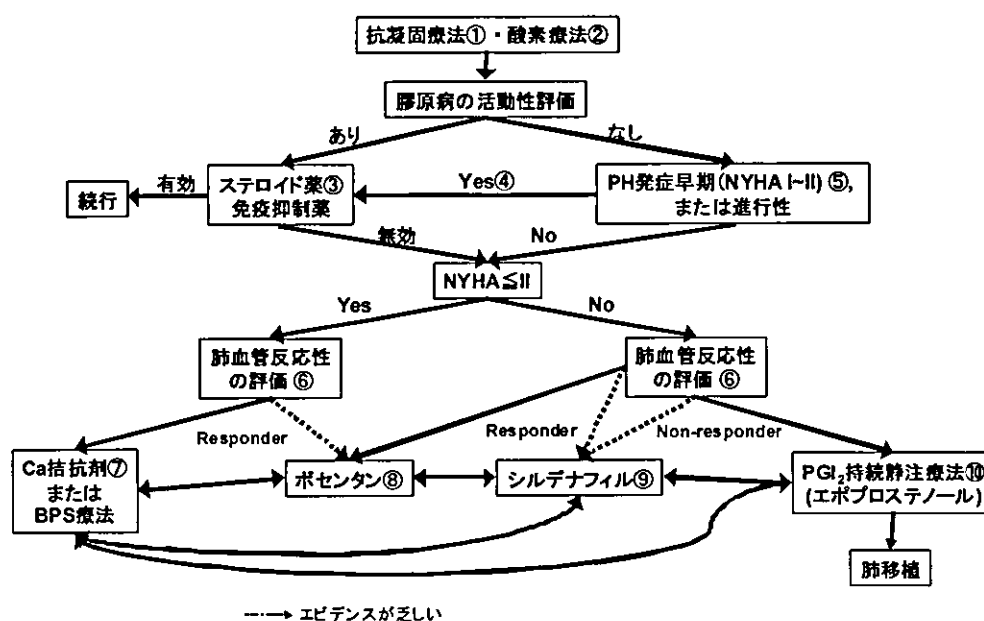


図1 膠原病合併肺動脈性PH (PAH) の治療ガイドライン樹系図

注)

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。高用量のエボprostanoールの投与時には出血を増強する可能性がある。

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：膠原病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。プレドニゾロン (PSL) を中等量以上、30~60mg/日で投与するが、その有効性にエビデンスが乏しいので、効果がないと判断すれば減量、中止する。

④エビデンスは乏しいが、一度試みる価値がある。

⑤PHの早期進行例；定義はないが、NYHA I度（～II度）で、可能であればPHの臨床症状が出現する以前であること。

⑥血管反応性の評価：可能であれば行うことが望ましいが、必須ではない。

⑦Ca拮抗薬、ベラプロスト（BPS）：Ca拮抗薬は肺血管反応性がある場合に選択する。ベラプロストは肺血管反応性がみられない場合でも、有効な症例がある。

ニフェジピン（アダラートL[®]）40mg/日（分2）

ベラプロストナトリウム（ドルナー[®]、プロサイリン[®]）60～180 μ g/日（分3）

⑧ボセンタン[®]：現在厚生省に申請、審査中。NYHA I、II度の症例でも使用を考慮する場合がある。

⑨シルденаフィル（バイアグラ[®]）¹⁰：PHに対する有効性に関する明らかなエビデンスはなく、保険の適応症ではない。肺血管反応性の有無にかかわらず、使用できるとされている。他の薬剤と併用する場合もある。

シルденаフィル（バイアグラ[®]）50mg/日（分2）

⑩エポプロステノール¹¹：在宅を含め保険適応症になった。持続点滴で注入するので、在宅での管理には専門的な知識・経験を要する。使用法は難しいが、効果は最も強力である⁷

エポプロステノール（フローラン[®]）漸増する。

(2) 肺高血圧症の進展防止の指針

①抗凝固薬および抗血小板薬を単独、あるいは併用する。

②ワルファリンは、プロトロンビン時間を20%以下あるいはINR 1.5～2.0程度で調節管理する。

③ワルファリンはNSAIDsの併用で作用が増強する。消化管出血に注意。

④抗血小板薬にはアスピリン、塩酸チクロピジン（パナルジン[®]）、シロスタゾール（プレタール[®]）などがあるが、効果は証明されていない。

(3) 右心不全期の治療

右心不全期の治療では、入院治療が要望され、在宅酸素療法が適応となる。

慢性右心不全期の薬物療法；

①ジギタリス薬；ジゴキシン0.25mg/日

②経ループ利尿薬；フロセミド40～80mg/日（分1）

③カリウム補給薬；塩化カリウム600mg/日（分1）

右心不全の急性増悪の治療；

急激な肺血管抵抗の上昇から突然死をきすことがあり、入院治療は必須である。右心不全急性増悪時にはカテコラミンによる一般的な心不全の治療をする。

このガイドラインは、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)と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班(主任研究者橋本博史)が協議のもと合同で作成された。

参考文献

1. 東條毅、秋谷久美子、鳥飼勝隆、他：膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書、3-6、1999
2. Murata I, Takenaka K, Yoshinoya S, et al: Clinical evaluation of pulmonary hypertension in systemic sclerosis and related disorders. *Chest* 111:36-43, 1997
3. Steen V, Medsger TA Jr: Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 48:516-522, 2003
4. 東條毅：混合性結合組織病診断の手引き(1996年改訂版)。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成7年度報告書、1-3、1996
5. 岡田修、田辺信宏、巽浩一郎、他：重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班 平成10年度呼吸不全調査研究報告書、130-133、1999
6. 鳥飼勝隆、深谷修作、松本美富士、他：肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会 平成10年度研究報告書、20-23、1999
7. Badesch DB, Abman SH, Ahearn GS, et al: Medical therapy for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 126(Suppl):35S-62S, 2004
8. Tanaka E, Harigaya M, Tanaka M, et al: Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus: evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* 29:282-287, 2002
9. Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 358:1119-1123, 2001
10. Sastry BKS, Narasimhan C, Reddy NK, et al: Clinical efficacy of sildenafil in primary pulmonary hypertension. A randomized, placebo-controlled, double-blind, crossover study. *J AM Coll Cardiol* 43: 1149-1153, 2004
11. Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 132:425-434, 2000

ループス精神病の分類基準

1. はじめに

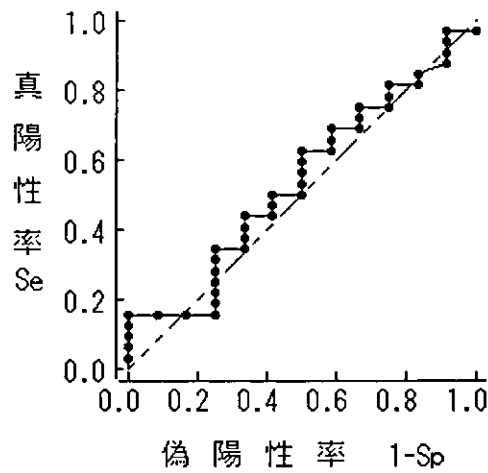
全身性エリテマトーデス (SLE) において見られる中枢神経病変 (CNS ループス) は SLE の難治性病態の 1 つで、今なおその診断には苦慮することが少なくない。これはひいては治療方針の決定にあたって影響を及ぼしている。SLE においては多彩な中枢神経症状が認められる。アメリカリウマチ学会 (ACR) は 1999 年に中枢神経症状の nomenclature と definition を発表した¹⁾。それによると、SLE に起因する中枢神経症状は、神経症状と精神症状 (ループス精神病) とに大別される。しかし、この基準は各々の症候の定義・判定基準に終始しており、各々の症候が SLE に起因するのか、それ以外の原因に基づくものかの鑑別方法を示しておらず、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。本研究においては、SLE に起因する中枢神経症状の中で特にループス精神病の分類基準を作成することを目的とした。

2. Retrospective study によるループス精神病診断上の各種臨床検査の有用性についての検討とループス精神病の分類基準の策定

ループス精神病の診断の方法・治療の方針は施設間でもかなりの違いが認められる。そこで、まず複数の施設で過去 10 年間に診療されて、ある程度その経過および転帰が判明している症例を集積した。これらの症例を、ループス精神病と診断された症例と SLE でありながらループス精神病以外の中枢神経症状を呈したと判定される症例に分類した上で、この 2 群を鑑別するための各種臨床検査の有用性について解析を行った。

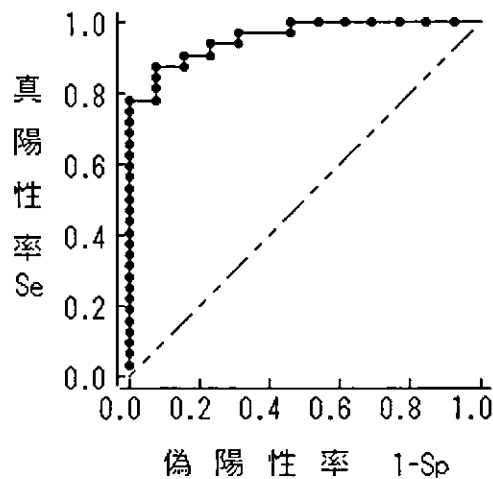
各施設に調査票を配布し、1993 年から 2000 年までに各施設で診療され転帰が確認された 199 症例 (12 施設) を集積した。この 199 症例のうち髄液 (CSF) IgG index と CSF IL-6 のデータが記載されているものは 81 症例であった。小委員会で複数の委員により調査票を再度検討し、72 症例について診断を確認することができた。

72 症例中、精神症状 (ACR の nomenclature の “Diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes”) を示したのは 45 症例、神経症状 (ACR の nomenclature の “neurologic syndromes”) を示したものは 27 症例であり、SLE に起因すると判定されたものは各々 32 症例、18 症例ずつであった。精神症状を示した患者について、SLE に起因するもの (ループス精神病) とそうでないものを鑑別する上での検査の有用性を検討したところ、CSF IgG index は鑑別上の有用性を示さなかった (図 1)。



判別率が最大となる値(1) \leq .79
 (感度 0.844 特異度 0.167)

図1 CSF IgG index とループス精神病



判別率が最大となる値(1) \geq 4.3
 (感度 0.875 特異度 0.923)

図2 CSF IL-6 (pg/ml) とループス精神病

一方、CSF IL-6 は SLE による精神症状（ループス精神病）とそれ以外の精神症状の鑑別に有用であり、カットオフ値を 4.3 pg/ml とした時の感度が 87.5%、特異度が 92.3%であった（図2）。MRI、脳波、SPECT の臨床検査としての感度・特異度を、これらのデータが記載されている症例について CSF IgG index と CSF IL-6 と同様に ROC 解析を用いて検討した。表 1 に示すように、これらの臨床検査はいずれも CSF IL-6 に比し劣っていた。

表1 ループス精神病診断における各種検査の感度と特異度

	n	感度	特異度
SPECT	38	80.8 %	50.0 %
脳波	62	87.1 %	51.6 %
MRI	67	34.4 %	65.7 %
CSF IL-6	81	87.5 %	92.3 %
CSF IgG index	81	84.4 %	16.7 %

そこで、CSF IL-6 を臨床検査として含めた上で、ループス精神病の分類基準案（表2）を作成し、prospective studyにより、この妥当性を検討することとなった。

表2 ループス精神病の分類基準（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に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(急性混迷状態)
 - Anxiety disorder(不安障害)
 - Cognitive dysfunction(認知障害)
 - Mood disorder(気分障害)
 - Psychosis(精神病性症状)
 - 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
-

3. Prospective studyによるループス精神病分類基準の妥当性の検討

作成された分類基準を用いて、その妥当性の検討を prospective に行った。

2003年より2004年まで研究班の内外の施設（表3）でこの分類基準をもとにして診療された

精神症状を伴った SLE の症例につき、調査票によるアンケート調査を行った。集計した 62 症例について、小委員会で複数の委員により調査票の再検討を行ない、最終診断を決定し、分類基準の妥当性の検討を行なった。62 症例中、ループス精神病と最終的に診断されたものは 37 症例、ループス精神病以外の精神神経病変と診断されたのは 18 症例、判定不能例は 7 症例であった。この判定不能とされた 7 症例のうち、2 症例においては合併する脳梗塞と感染症（髄膜炎）のため治療経過からは診断の確定が困難であり、また別の 2 症例においては向精神薬が併用されていたために病状の判定を困難にしていた。残りの 3 症例のうち 2 症例は追跡不能のため最終転帰の確認ができず、1 症例は CSF IL-6 の検査時期が治療開始後となっていたため除外された。

ループス精神病と最終的に診断された 37 症例のうち、3 症例は表 2 に示す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最終的に診断された 18 症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の 3 症例では CSF IL-6 がいずれも 4.3 pg/ml 以下の値を示していた。したがって、全 55 症例のうち 52 症例（94.5%と）において表 2 の分類基準による診断が妥当であるという結果となった。

4. 考察

以上の prospective study の結果は、retrospective study における CSF IL-6 の 4.3 pg/ml をカットオフとした場合の感度 87.5%、特異度 92.3%という結果と一致している。従って、これによって、SLE に起因する精神症状（ループス精神病）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、CSF 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。しかし、この分類基準においては、CSF IL-6 が 4.3 pg/ml に達しない一部のループス精神病の症例がもれてしまう点には十分注意しておく必要がある。また、CSF IL-6 は中枢神経系の感染症や脳血管障害が合併している場合も上昇する^{2,3)}。今回作成した分類基準においては、これらを除外項目として除いてあるものの、これらの合併症とループス精神病が合併する場合には、これらの合併症の治療をまず行い、経過を観察する必要があるため、ループス精神病の診断がやや遅れることになってしまう。従って、より精度の高い診断基準を策定するためには、CSF IL-6 といった炎症一般を反映するマーカーよりもループス精神病により特異的なマーカーを追求してゆくことが将来的な課題であろう。

一方、ループス精神病患者 14 症例について治療後の追跡調査を行った結果、いずれの症例においてもステロイドや免疫抑制剤による治療により精神症状が軽快した時点で CSF IL-6 の有意な低下を認めていたことから、CSF IL-6 は治療のマーカーとしても有用である可能性が示唆された。

今回の検討はすべて精神症状をきたした SLE 症例について行われた。これまでに精神症状を欠く SLE 症例においても、脳波・SPECT・MRI はもとより、CSF IL-6 の上昇が認められることがあ

ることが報告されている⁴⁾。このことは、SLE においては中枢神経において潜在性の病変が存在していても、必ずしもそれが精神症状には直結しないことを示唆している。種々の精神症状の発現においては、特に海馬が重要な役割を果たすことが注目されていることから⁵⁾、今後このような点についても注意してゆく必要があると考えられる。

参考文献

1. ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. *Arthritis Rheum* 42: 599-608, 1999
2. Chavanet P, et al. : High concentrations of intrathecal interleukin-6 in human bacterial and nonbacterial meningitis. *J Infect Dis* 166: 428-431, 1992
3. Tarkowski E, et al. : Intrathecal release of pro- and anti-inflammatory cytokines during stroke. *Clin Exp Immunol* 10: 492-499, 1997
4. 勝又康弘、他 : CNS ループスの診断と治療. 第 48 回日本リウマチ学会総会・学術集会 抄録集、140、2003
5. Petit CK, et al. : Hippocampal injury and alterations neuronal chemokine co-receptor expression in patients with AIDS. *J Neuropathol Exp Neuro* 60: 377-385, 2001

表3 Prospective study に参画していただいた施設

順天堂大学医学部膠原病・リウマチ内科
北里大学医学部内科学V
北海道大学大学院医学系研究科病態内科学講座（第二内科）
産業医科大学医学部第一内科
埼玉医科大学総合医療センター第二内科
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（第三内科）
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（膠原病・リウマチ内科）
都立駒込病院アレルギー膠原病科
神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学（免疫内科）
慶應義塾大学医学部内科
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
帝京大学医学部内科

東京大学医学系研究科生体防御腫瘍内科学（アレルギーリウマチ内科）
兵庫医科大学リウマチ膠原病内科
昭和大学医学部リウマチ膠原病内科
埼玉医科大学リウマチ膠原病内科
虎ノ門病院腎センター
東北厚生年金病院内科
国立国際医療センター膠原病内科
札幌医科大学第一内科
国立病院機構相模原病院リウマチ科
北柏クリニック

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

1. はじめに

免疫疾患の重要な合併症に感染症があげられ、特にニューモシスティス肺炎が予後不良な感染症として重視される。

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 10%（954/10,290、13 施設）に見られ、その 40%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、か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判明したが、一方今日ではニューモシスティス肺炎は予防・治療可能な疾患となってきている。

そこで、当班の研究結果をもとに、ニューモシスティス肺炎合併の危険因子とともに予防基準の作成を試みた。

2. 免疫疾患に合併したニューモシスティス肺炎症例の検討

a. 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 10,290 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、ニューモシスティス肺炎が直接死因とされたのは 10 例であった。

b. 予防薬投与の有効性

ニューモシスティス肺炎治療薬の予防投与量を基礎疾患に対する治療とほぼ平行して投与（一次予防）されたか、ニューモシスティ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）されたか、を調査した。

一次及び二次予防の有無と転帰との関連を検討すると、いずれの予防投与も、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 ニューモシスティス肺炎に対する予防投与と転帰

	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	

c. 背景因子

(1) 基礎疾患

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、通常強力な免疫抑制治療が行われる疾患が多かった。

(2) 基礎疾患に対する治療

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ニューモシスティ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。患者の体重を 50kg 程度と想定すると、ステロイド剤の最高用量はプレドニゾン換算 (PSL) 1.2mg/kg/日以上が 61.5%、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。ステロイド剤が PSL0.4mg/kg/日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 例はメトトレキサート (MTX) 療法を受けていた。

ニューモシスティス肺炎発症時、ステロイド量は PSL0.4mg/kg/日以上が 81.5%、免疫抑制剤の使用は 20.3%であった。発症時のステロイド量が PSL0.8mg/kg/日以下であったのは 28 例であったが、その半数の 14 例は免疫抑制剤を使用されていた。

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。他の抗リウマチ剤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。通常は必ずしも強力な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。

表2 原病に対する治療のステロイド剤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

(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)で、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、0~2,289/ μ L、平均 566 ± 426 / μ L($n=65$)。500/ μ L以下が55.2%、1,000/ 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 $1,375 \pm 2,252$ 、 554 ± 397 / μ Lで、発症時に有意な減少を認めた($p=0.0095$)。

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 (44~1,096)/ μ Lであった。

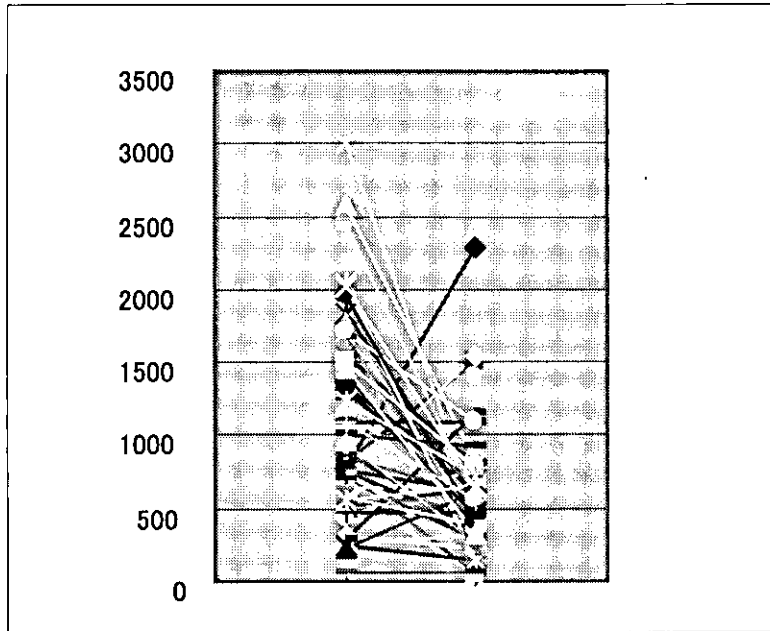


図1 原病治療開始時とニューモシスティス肺炎発症時の末梢血リンパ球数

3. 免疫疾患におけるニューモシスティス肺炎予防基準

基礎疾患に対する治療の無いままニューモシスティス肺炎を発症した例はなく、以上の結果をふまえて、免疫疾患治療におけるニューモシスティス肺炎の予防基準を表3のごとく提唱する。予防開始は基準に該当した場合とする。

表3 免疫疾患におけるニューモシテイス肺炎予防基準

一次予防	
●年齢	50歳以上
●ステロイド剤投与例	PSL1. 2mg/kg/日以上 あるいは PSL0. 8mg/kg/日以上で免疫抑制剤併用 中止基準 PSL0. 4mg/kg/日以下
●免疫抑制剤投与例	PSL0. 8mg/kg/日以上併用 あるいは 末梢血リンパ球数 500/ μ L 以下 中止基準 PSL0. 4mg/kg/日以下併用 あるいは 安定して末梢血リンパ球数 500/ μ L 以上
二次予防	
●発症例全例	
中止基準	一次予防と同じ

この基準案で、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た。

「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。

ニューモシテイス肺炎は、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。しかし、予防は保険適応ではなく、副作用も多く、投薬は本来必要最低限が望ましい。よって予後不良となり易い「50歳以上」を加えて過剰医療を防ぐことは妥当と考えられた。

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したい。

予防法

標準的予防法を下記に記す。

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

② イセチオン酸ペンタミジン吸入 300mg/月 ~ 300mg/2週

参考文献

1. Sepkowitz KA, et al. Pneumocystis carinii pneumonia without acquired immunodeficiency syndrome. More patients, same risk. Arch Intern Med, 1995; 155:1125-1128
2. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factor for pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic erythematosus. J Reumatol, 1996; 23: 1186-1188
3. Okada J, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. Kansenshogaku Zasshi, 1999; 73: 1123-1129
4. 田中良哉ほか. 膠原病に於ける日和見感染症とその対策. 日内会誌, 2004; 93: 1654-1659