

200500736A

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

# 免疫疾患の既存治療法の評価と その合併症に関する研究

平成17年度 総括・分担研究報告書

平成18年3月

主任研究者 田中 良哉

## 【目 次】

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究 田中 良哉（産業医科大学 医学部 第一内科学講座）	3
III. 分担研究報告	
1. 膠原病に伴う呼吸器障害（間質性肺炎、肺高血圧症）への既存治療法の評価・対策（小委員会報告） 近藤 啓文（北里大学 医学部 膠原病・感染内科）	15
2. 当院における膠原病に合併した肺高血圧症 74 症例の臨床像に関する研究 近藤 啓文（北里大学 医学部 膠原病・感染内科）	20
3. 多発性筋炎／皮膚筋炎の病型と予後における間質性肺炎の意義とその治療に関する研究 亀田 秀人（埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科）	23
4. ループス精神病の既存治療の評価に関する研究（小委員会報告） 広畑 俊成（帝京大学 医学部 内科学）	27
5. 全身性エリテマトーデスにおけるステロイド精神病の臨床的特徴と病態に関する研究 原 まさ子（東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター）	32
6. 精神神経 SLE に対する既存治療の評価と合併症に関する研究 田中 良哉（産業医科大学 医学部 第一内科学講座）	34
7. 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の治療ガイドライン作成のための比較試験（小委員会報告） 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座）	38
8. 抗リン脂質抗体症候群における補体の役割に関する研究 渥美 達也（北海道大学大学院医学研究科 病態内科学講座）	41
9. 免疫疾患に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究（小委員会報告） 猪熊 茂子（都立駒込病院 アレルギー膠原病内科）	45
10. 膠原病・リウマチ性疾患の治療中に併発する日和見感染症の早期診断と 1 次予防基準の作成に関する研究 齋藤 和義（産業医科大学 医学部 第一内科学講座）	51
11. 中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症に関する前向きコホート多施設研究（小委員会報告） 熊谷 俊一（神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態免疫学講座）	55
12. 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有効性に関する研究（7 年間長期投与による検討） 平形 道人（慶應義塾大学 医学部 内科学）	59
13. 膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究 金井 美紀（順天堂大学 医学部 膠原病内科）	65
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	69
V. 研究成果の刊行物・別刷	79

## 【 I 】 構成員名簿

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）

「免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究」構成員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	田中 良哉	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	教 授
分担研究者	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
	猪熊 茂子	都立駒込病院 アレルギー膠原病内科	部 長
	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 リウマチ・膠原病内科	講 師
	熊谷 俊一	神戸大学大学院医学系研究科 臨床病態免疫学講座	教 授
	近藤 啓文	北里大学 医学部 膠原病・感染内科	教 授
	齋藤 和義	産業医科大学 医学部 第一内科学講座	助教授
	原 まさ子	東京女子医科大学 膠原病リウマチ痛風センター	教 授
	平形 道人	慶應義塾大学 医学部 内科	講 師
	広畑 俊成	帝京大学 医学部 内科学	助教授

平成17年度 小委員会構成

(敬称略、五十音順)

1. 膠原病に伴う呼吸器障害（間質性肺炎、肺高血圧症）への既存治療法の評価・対策

委員長 近藤啓文  
委員 原まさ子 齋藤和義 猪熊茂子 亀田秀人  
平形道人 金井美紀

2. ループス精神病の既存治療の評価に関する研究

委員長 広畑俊成  
委員 熊谷俊一 近藤啓文 原まさ子 齋藤和義  
猪熊茂子 渥美達也 亀田秀人 金井美紀

3. 血液障害に関する小委員会（抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の治療ガイドライン作成のための比較試験）

委員長 渥美達也  
委員 熊谷俊一 近藤啓文 猪熊茂子 齋藤和義  
平形道人 金井美紀

4. 免疫疾患に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究

委員長 猪熊茂子  
委員 渥美達也 金井美紀 亀田秀人 熊谷俊一  
近藤啓文 齋藤和義 原まさ子 平形道人 広畑俊成

5. 中大量ステロイド投与膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症に関する前向きコホート多施設研究

委員長 熊谷俊一  
委員 原まさ子 猪熊茂子 近藤啓文 広畑俊成  
亀田秀人 渥美達也 平形道人 金井美紀

## 【Ⅱ】総括研究報告

免疫疾患の既存治療法の評価とその合併症に関する研究（H17-免疫 012）

主任研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

分担研究者	渥美達也	北海道大学大学院医学系研究科病態内科学 講師
	猪熊茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病内科 部長
	金井美紀	順天堂大学医学部膠原病内科 講師
	亀田秀人	埼玉医大総合医療センターリウマチ・膠原病内科 講師
	熊谷俊一	神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学講座 教授
	近藤啓文	北里大学医学部膠原病・感染内科 教授
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 助教授
	原 まさ子	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授
	平形道人	慶応義塾大学医学部内科学講座 講師
	広畑俊成	帝京大学医学部内科学 助教授
研究協力者	卜部貴夫	順天堂大学医学部神経内科 講師
	岡田 純	北里大学医学部膠原病感染内科 助教授
	岡田洋右	産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
	笠間 毅	昭和大学医学部第1内科学 講師
	河野誠司	神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学講座 講師
	沢田哲治	東京大学大学院アレルギー・リウマチ内科学 助手
	田中住明	北里大学医学部膠原病感染内科 講師
	西村勝治	東京女子医科大学神経精神科
	西村邦宏	神戸大学大学院医学系研究科立証検査医学講座 講師
	山崎雅英	金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学講座 講師

### 研究要旨

全身性自己免疫疾患の治療は、ステロイド薬等の副作用の多い非特異的免疫療法が中心で、既存治療法による合併症は、生命予後を決定する重要因子である。そこで、免疫疾患の既存治療法を、(1)呼吸器障害、(2)中枢神経障害、(3)血液障害に焦点を絞って、有効性や副作用の発現を評価し、弱点を克服すべく新規治療ガイドラインを作成する。既存治療法による合併症として(1)日和見感染症、(2)ステロイド骨粗鬆症に焦点を絞り、診断、治療法、予防法に関してガイドラインの作成を行う。平成 17 年度までには、多施設間の多数症例の臨床成績を収集し、一部はその解析に着手している。

(1) 膠原病に伴う呼吸器障害への既存治療法の評価に関する研究 膠原病に伴う間質性肺炎 303 例のレトロスペクティブな解析では、ステロイド投与群の予後は非投与群と比べ有意に悪く、免疫療法の有効性を示すことができなかった。投与症例選択に於けるバイアスに依存すると考えられ、新規 74 症例の登録を開始し、既存治療薬の prospective な評価を開始した。膠原病に伴う肺高血圧症 79 例については、Kaplan-Meier 法による生命予後比較ではステロイド投与の有無で有意差はなかったが、プレドニゾン 40mg 以上群(30 例)

に限定すると Wilcoxon 検定では有意に予後が改善した。更に、既存治療薬の評価を prospective に行う必要があると考え、新しい症例の登録を開始し、14 症例を登録した。

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究 ステロイド単独治療 11 例、+ステロイドパルス 21 例、+シクロホスファミドパルス(IV-CY) 14 例が集積した。IV-CY 群は、ステロイド初期開始量が少ないにも拘らず治療開始後 2 年後の予後と寛解維持率が高い傾向を示した。死亡例と再発例は、ステロイドパルス群で 25%程度見られたのに対し、IV-CY 群では 15%程度と最も少なかった。副作用は、3 群間で差がなかった。

(3) 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価に関する研究 SLE に伴う TTP に対する既存治療の評価では、2275 症例中 18 例に TTP の発症を認め、5 例が死亡し、12 例が改善。シクロホスファミドパルス療法(IV-CY) 施行群では全例生存し、VAS による改善効果は、IV-CY と血漿交換で高く、ステロイドでは低かった。抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価については、アスピリン+ワーファリン群、アスピリン+シロスタゾール/チクロピジン の 2 群に振り分け、2 年間の脳梗塞スコアの推移を比較し、施設内倫理委員会で承認されたところでは登録を開始した。

(4) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究 免疫疾患に合併した CMV 感染症若しくはその疑い例は、125 例が提出された。全例でステロイド治療がされ、約半数でパルス療法がなされていた。パルスを除いた PSL 換算平均用量は 53mg/日と高用量であった。8 割の例に免疫抑制剤が併用されていた。47 例(37.6%)では、感染臓器を特定され、肺、骨髄、消化管の順に多かった。この群は平均年齢 50 歳とむしろ若い。死亡は全体で 22.4%、後遺症外を含めると 25.6%で、重症な病態であることが再確認された。

(5) 大量ステロイド長期使用による骨粗鬆症と骨折の予防に関する研究 前向き無作為割り付け試験では、ビスホスフォネート+VD3 群 43 例、VD3 群 48 例について 12 ヶ月目までの集計で評価可能症例数はビスホスフォネート群 17 例(骨折 1 例)、対照群 20 例(骨折 2 例)で、腰椎骨密度は、アルファカルシドール群-1.4%、ビスホスフォネート併用群+1.5%であったが、骨折率には標準偏差が大きく有意差は得られなかった。そこで、ステロイド大量治療時に、ビスホスフォネートは圧迫骨折の合併を予防できるかを明らかにするために、新たに前向きコホート多施設研究を実施し、骨折の頻度、骨折閾値、リスクファクター(ステロイド量やパルス療法、高脂血症や糖尿、肥満ややせ、閉経の有無など)、骨代謝マーカーの有用性などを検討する。

## A. 研究目的

膠原病は多臓器病変を特徴とし、長期に亘り生活に著しい支障をきたすが、治療は、ステロイド薬、免疫抑制薬等の副作用の多い非特異的免疫療法が中心で、これら既存治療法による合併症は、生命予後を決定する重要な因子である。しかし、既存治療法の評価や合併症対策は、各施設の裁量に委ねられ、エビデンスの少ない治療法を選択しているのが現状である。これら多岐に亘る課題を解決するために、多施設間での共同臨床研究を介して多数症例を集積し、疾患制御、臓器障害、長期予後、QOL 向上などの観点から解析する必要がある。

### 1. 膠原病への既存治療法の評価 (生命予後に直結する臓器障害に焦点を絞る)

(1) 呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、肺高血圧症)

(2) 中枢神経系障害(ループス精神病)

(3) 血液障害(抗リン脂質抗体症候群)

膠原病に対する既存治療法に関して、生命予後に直結する臓器合併症である(1)呼吸器障害、(2)中枢神経障害、(3)血液障害に焦点を絞り、再評価を行う。その際、多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、既存治療法の有効性や副作用の発現を評価し、最終的には、既存治療法の弱点を克服すべく新たな治療ガイドライ



ンを作成し検証する。

## 2. 既存治療法による合併症の早期診断、予防、治療のためのガイドライン策定

### (1) 日和見感染症(ニューモシス肺炎、サイトメガロウイルス感染症)

#### (2) ステロイド骨粗鬆症

既存治療法による合併症に関しては、(1)日和見感染症、(2)ステロイド骨粗鬆症に焦点を絞り、診断、治療法、予防法に関してガイドラインの作成を行う。日和見感染症は膠原病の主要死因で、免疫抑制を目的とした既存治療薬による主要な合併症である。殊に、サイトメガロウイルス感染症は、診断と治療の確立が急務である。また、ステロイド骨粗鬆症は必発の合併症で、それに伴う脆弱性骨折の発症頻度は高い。ステロイド長期大量治療による骨折率を明らかにし、治療と予防のガイドライン策定を行う。

## **B. 研究方法**

本研究では、分担研究者が各テーマに沿って5～10名の研究協力者を配備した小委員会を組織し、効率的、有機的な研究の実践を行う。一部は、「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」班(平成14～16年度、主任研究者橋本博史)を継続し、同班の成果を最大限有効利用し、更なる発展を目指す。また、他の研究班、日本リウマチ学会などとの横断的連携を介して実現性の高い研究とその普及に心掛ける。

### (1) 膠原病に伴う呼吸器障害への既存治療法の評価に関する研究(近藤啓文委員長)

膠原病に伴う呼吸器障害(間質性肺炎と肺高血圧症例)に対する既存治療法に関して、平成14年度「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班」集計症例を、各分担研究者施設で平成17年度にretrospectiveに再調査し、再評価する。さらに、平成17年度から呼吸器障害と新しく診断された患者を登録し、標準化されたプロトコールに従ってprospectiveに、臨床所見、検査の経過を追跡して、既存治療法の有効性を明らかにし、弱点を克服すべく新たな治療ガイドラインを作成する。

### (2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

### (広畑俊成委員長)

平成14年度～16年度の「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」班で収集されたループス精神病例に関して、既存治療(ステロイド単独治療、+ステロイドパルス、+シクロホスファミドパルスの3群)の予後及び副作用の発現などについて評価した。

### (3) 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価に関する研究(渥美達也委員長)

膠原病に併発する血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)の全国調査では、過去3年間のSLEおよび他の膠原病に合併するTTP症例をサーベイした。発症率を調べるため、この間の各施設の受診患者数を調査し、予後増悪因子の抽出と共に、既存治療の効果判定に、主治医のVASを導入した。

20歳以上の抗リン脂質抗体症候群分類基準(Sapporo Criteria)を満たし、動脈血栓の存在が証明される患者を対象とし、アスピリン+ワーファリン群、アスピリン+シロスタゾール/チクロピジン(任意選択)の2群に振り分け、2年間の脳梗塞スコアの推移を比較する。

### (4) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究(猪熊茂子委員長)

当班に参加した12施設にアンケート調査を行った。アンケート対象症例は、2000年4月から2005年3月に免疫疾患入院患者でCMV感染症を合併した症例、及びCMV抗原血症陽性症例。各施設でCMV感染症合併と診断された症例に関して、調査票を用いて後ろ向きに解析・評価し、診断基準の確立を目指す。

### (5) 大量ステロイド長期使用による骨粗鬆症と骨折の予防に関する研究(熊谷俊一委員長)

前向き無作為比較試験の最終集計 対象は、参加9施設にて膠原病およびその類縁疾患(RA および MRA を除く)でのステロイド初回治療例とし、ステロイド投与開始1カ月以内に試験を開始する。プレドニソン換算で0.5mg/kg/日以上を1カ月間以上使用し、その後も5mg/日以上を6カ月以上使用する患者を生年月日の末尾で割り付け(奇数日はビスホスフォネート+ビタミンD、偶数日はビタミンDの単独投与)、経過観察1年までの集計を行った。さらに、膠原病に対するステロイド大量療法を行う症例に対し、骨折予防のためにアルファ

カルシドール群、ビスホスフォネート併用群に分けて前向きコホート研究を行い、胸椎・腰椎圧迫骨折の有無、腰椎骨密度をエンドポイントとして既存治療を評価。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、ヘルシンキ宣言を遵守し、研究分担者の所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者及び家族からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益も被らない事を明確にする。なお、患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、また、主任研究者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。また、本研究の大きな特色として神戸大学大学院(熊谷俊一班員)を中心に専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮している。

## C. 研究結果

### (1) 膠原病に伴う呼吸器障害への既存治療法の評価に関する研究

#### 1. 間質性肺炎

今回再解析した間質性肺炎303例の基礎疾患の内訳は、SScとPM/DMが各々82例と最も多く、amyopathic DM(ADM)18例を加えるとPM/DMがIPを呈する最も多い膠原病である。Kaplan-Meier法による生命予後比較ではADMのIPの予後は悪かったが、それ以外に基礎疾患による予後の差異はみられなかった。縮小肺を呈した群(43例)の予後も悪かった。間質性肺炎の治療法と予後との相関では、パルス療法の90例を含むステロイド投与群(219例)の予後は非投与群(84例)と比べ逆に有意に悪かった。シクロホスファミド(41例)、シクロスポリン(47例)投与群でも予後に有意差は無かった。免疫療法の有効性を示すことができなかった。これらは投与選択に於いてバイアスが大きい結果と考えられた。そこで、間質性肺炎の複雑な病態の解析に基づく既存治療薬の評価をprospectiveに行う必要があると考え、新しい症例の登録を開始し、74症例を登録した。今後、

HRCT、BALF、ガリウムシンチグラフ、肺機能検査などによって既存治療薬の有用性を臨床的に評価する。

#### 2. 肺高血圧症

肺高血圧症79例の調査用紙を回収した。基礎疾患、WHO機能分類、ドプラー心エコー検査などによって、既存治療薬の有用性と生命予後指標に明らかにすることを試みた。基礎疾患の内訳はMCTD23例、Overlap症候群21例が多かった。Kaplan-Meier法による生命予後比較ではステロイド投与の有無で有意差はなかったが、プレドニゾン40mg以上群(30例)に限定するとWilcoxon検定では有意に予後が改善した。更に、肺高血圧症の複雑な病態の解析に基づく既存治療薬の評価をprospectiveに行う必要があると考え、新しい症例の登録を開始し、14症例を登録した。

### (2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

ステロイド単独治療11例、+ステロイドパルス21例、+シクロホスファミドパルス(IV-CY)14例が集積した。各群ともにacute confusional stateが約50%と最も多かった。2005年の厚生労働省のループス精神病の分類基準を満たしていたものは46例中42例であった。治療開始時のステロイド投与量は+ステロイドパルス群が最も高かった。治療開始2年後までの予後では、ステロイド単独群で死亡2例、ステロイドパルス群で再発2例、死亡3例、C群では死亡2例であり、軽快例の割合はステロイド単独群77.8%、ステロイドパルス群62.5%、IV-CY群85.7%でステロイドパルス群が最も低かった。副作用の発現内容については、3群とも骨粗鬆症が最も多く、群間で明らかな差は見られなかった。無月経は、ステロイドパルス群1例、IV-CY群1例で見られた。

### (3) 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価に関する研究

#### 1. 膠原病に伴うTTPに対する既存治療の評価

3年間で、SLE患者2275症例中18例にTTPの発症を認め、平均年齢42歳で、全員女性であった。5例が死亡し、12例が改善、1例が治療中である。死亡例では、生存例に比し、クレアチニン値高値、血小板数減少、CRP高値を呈した。シクロホスファミドパルス療法(IV-CY)施行群では全例生存し、VASによる改善効果は、IV-CYと血漿交換で高く、ステロイドでは低かった。

## 2. 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価

参加施設において、施設内倫理委員会で承認された施設から登録を開始した。登録期間は1年間、観察期間を2年間とし、計3年間を試験期間としている。

### (4) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究

免疫疾患に合併したCMV感染症若しくはその疑い例は、7施設から125例が提出された。原病治療のためのステロイド投与は、全例になされていた。パルス療法以外の最高用量はプレドニゾロン(PSL)換算で $52.89 \pm 19.68$  mg/日。原病の平均治療期間は $4.77 \pm 7.56$ 年。原病治療のための免疫抑制剤投与は、102例になされ、シクロホスファミド(CY)68例、シクロスポリン(CyA)18例であった。47例(37.6%)では、感染臓器を特定され、肺、骨髄、消化管の順に多かった。この群は抗原血症陽性だが感染臓器を特定できない群と比べて、原病の治療期間が約7年と長いが年齢は50歳とむしろ若い。感染臓器特定群では末梢血リンパ球数、血清免疫グロブリン値がいずれも低い傾向にあった。死亡は全体で22.4%、後遺症外を含めると25.6%で、重症な病態であることが改めて確認された。

### (5) 大量ステロイド長期使用による骨粗鬆症と骨折の予防に関する研究

#### 1. 前向き無作為比較試験の最終結果

エントリー症例数:91例(ビスホスフォネート+VD3群43例、VD3群48例)について12ヶ月目までの集計を行った。評価可能症例数はビスホスフォネート群17例(骨折1例)、対照群20例(骨折2例)であった。腰椎骨密度は、アルファカルシドール群-1.4%、ビスホスフォネート併用群+1.5%であったが、現時点では、骨折率には標準偏差が大きく有意差は得られなかった。

#### 2. 前向きコホート多施設研究

ステロイド大量使用者において、①骨折の頻度、②骨折閾値の調査、特に閉経前後で異なるか、③骨折のリスクファクターとして、ステロイド量やパルス療法、高脂血症や糖尿、肥満ややせ、閉経の有無などが関与するか、④骨折の予知としての、骨代謝マーカーの有用性、⑤ステロイド大量治療時に、ビスホスフォネートは圧迫

骨折の合併を予防できるかを明らかにする。

## D. 考察

### (1) 膠原病に伴う呼吸器障害への既存治療法の評価に関する研究

今回、間質性肺炎303例、肺高血圧症79例の既存治療法の有効性や副作用についてレトロスペクティブに解析した。しかし、間質性肺炎の治療法と予後との相関では、パルス療法を含むステロイド投与群の予後は非投与群と比べ逆に有意に悪いなど、薬剤投与選択に於けるバイアスの大きさが問題視された。そこで、間質性肺炎や肺高血圧症の複雑な病態の解析に基づく既存治療薬の評価をprospectiveに行う必要があると考え、新しい症例の登録を開始し、74症例、15症例を各々登録した。今後、HRCT、BALF、ガリウムシンチグラフ、肺機能検査などにより既存治療薬の有用性を臨床的に評価し、エビデンスに基づく治療ガイドラインを作成する。

### (2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

シクロホスファミド療法(IV-CY)群は、ステロイドの初期開始量が少ないにも拘らず、治療開始後2年後の予後と寛解維持率が高い傾向を示した。多数例の前向き比較対照試験によりこの点を実証する。

### (3) 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価に関する研究

SLEに伴うTTPに対する既存治療の評価では、2275症例中18例にTTPが発症し、5例が死亡し、12例が改善。IV-CY施行群では全例生存し、VASによる改善効果は、IV-CYと血漿交換で高く、ステロイドでは低かった。一方、抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価に関しては、登録期間は1年間、観察期間を2年間とし、計3年間を試験期間とし、施設内倫理委員会で承認されたところから登録を開始した。

### (4) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究

免疫疾患に合併したCMV感染症若しくはその疑い例は、125例が提出された。入院総症例数は不明であるが、6000例程度かと想定される。全例でステロイド治療がされ、約半数でパルス療法がなされていた。パルスを除いたPSL換算平均用量は53mg/日と高用量であつ

た。更に 8 割の例に免疫抑制剤が併用されていた。47 例 (37.6%) では、感染臓器を特定され、確度の高い症例と思われた。感染臓器は肺、骨髄、消化管の順に多かった。この群は抗原血症陽性だが感染臓器を特定できない群と比べて、原病の治療期間が約 7 年と長いが年齢は 50 歳とむしろ若い。必ずしも高齢であることを危険因子とできない。末梢血リンパ球数は  $783/\mu\text{L}$  と抗原血症のみ群と比べても低く、血清 IgG、A、M 値も低い。より免疫抑制状態にあると想定される。CMV 感染症による死亡はこの群で 1 例あったが、多くの死亡は合併感染症による。死亡は全体で 22.4%、後遺症外を含めると 25.6% で、重症な病態であることが改めて確認された。

#### (5) 大量ステロイド長期使用による骨粗鬆症と骨折の予防に関する研究

前向き無作為割り付け試験では、種々の問題点が指摘された。各施設登録のためデータ回収までのデータ管理が不十分、誕生日割付で無作為性の保障がない、追跡期間とサンプルサイズが小さい、追跡率が低い、欠損値や不正確な記入が多いなどの問題点が指摘された。以上の結果を踏まえ、①測定時期に関する基準を緩和、無作為化をやめ、これまでの症例も観察人数に含めた前向きコホート研究とする。②データを中央管理する。③各患者測定の時、取り忘れ項目を通知して LFU (lost to follow up) を減少させ、欠損値を最小化する。④データ測定項目を簡略化することが必要と考えられた。以上の認識のもとに、骨折率をプライマリーエンドポイントとして、中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者を対象にビスホスフォネートの効果を見極める前向きコホート研究を計画し登録中である。データ管理を中央管理とし、専用ソフトを使用する事により、質の良いデータを得る工夫を注意深く設定した。

以上、今後も、膨大な症例数の解析結果から、病態や合併症の臨床的特徴、既存治療法の効果発現に及ぼす因子、合併症を引き起こす危険因子、遺伝子多型や背景をロジスティック回帰分析などの統計手法を駆使して明確にし、それらの結果を踏まえて、既存治療法の評価基準、合併症の早期診断、一次予防、治療法などに関するガイドラインを作成し、提出すべく検討を行う。

なお患者情報に関しては、個人情報守秘義務を徹底し、また、主任研究者の施設コンピューターを用いた中央管理とする。また、本研究の大きな特色として神戸大学大学院を中心に専用ソフトを開発しており、医師主導型の研究で問題となる症例データの管理を円滑に行えるように配慮している。

#### **E. 結論**

全身性自己免疫疾患の治療は、ステロイド薬等の副作用の多い非特異的免疫療法が中心で、既存治療法による合併症は、生命予後を決定する重要因子である。そこで、免疫疾患の既存治療法を、(1)呼吸器障害、(2)中枢神経障害、(3)血液障害に焦点を絞って、有効性及副作用の発現を評価し、弱点を克服すべく新規治療ガイドラインを作成する。既存治療法による合併症として (1)日和見感染症、(2)ステロイド骨粗鬆症に焦点を絞り、診断、治療法、予防法に関してガイドラインの作成を行う。平成 17 年度までには、多施設間の多数症例の臨床成績を収集し、一部はその解析に着手している。

(1) 膠原病に伴う呼吸器障害への既存治療法の評価に関する研究 間質性肺炎 303 例のレトロスペクティブな解析では、ステロイド投与群の予後は非投与群と比べ有意に悪く、免疫療法の有効性を示すことができなかった。肺高血圧症 79 例については、Kaplan-Meier 法による生命予後比較ではステロイド投与の有無で有意差はなかったが、プレドニゾロン 40mg 以上群 (30 例) に限定すると Wilcoxon 検定では有意に予後が改善した。

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究 ステロイド単独治療 11 例、+ステロイドパルス 21 例、+シクロホスファミドパルス (IV-CY) 14 例を比較し、IV-CY 群は、ステロイド初期開始量が少ないにも拘らず治療開始後 2 年後の予後と寛解維持率が高い傾向を示した。死亡例と再発例は、ステロイドパルス群で 25% 見られたのに対し、IV-CY 群では 15% 程度と最も少なかった。

(3) 抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓の既存治療法の評価に関する研究 SLE に伴う TTP に対する既存治療の評価では、シクロホスファミドパルス療法 (IV-CY) 施行群では全例生存し、VAS による改善効果は、IV-CY と血漿交換で高く、ステロイドでは低かった。

(4) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究 免疫疾患に合併したCMV感染症若しくはその疑い例は、125例が提出された。全例でステロイド治療がされ、約半数でパルス療法がなされていた。パルスを除いたPSL換算平均用量は53mg/日と高用量であった。8割の例に免疫抑制剤が併用されていた。

(5) 大量ステロイド長期使用による骨粗鬆症と骨折の予防に関する研究 前向き無作為割り付け試験では、ビスホスフォネート+VD3群 43例、VD3群 48例について12ヶ月目までで、腰椎骨密度は、アルファカルシドール群-1.4%、ビスホスフォネート併用群+1.5%であったが、骨折率には標準偏差が大きく有意差はなかった。

## F. 健康危険情報

特記事項なし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

(主任研究者)

田中良哉

- Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Tanaka Y. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology* 44: 176-2
- Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 1676-83
- Sobue T, Naganawa T, Xiao L, Okada Y, Tanaka Y, Ito M, Okimoto N, Nakamura T, Coffin JD, Hurley MM. Over-expression of fibroblast growth factor-2 causes defective bone mineralization and osteopenia in transgenic mice. *J Cell Biochem* (2005) 95: 83-94
- Sakuma-Zenke M, Sakai A, Nakayamada S, Kunugita N, Uchida S, Tanaka S, Mori T, Tanaka

Y, T Nakamura. Reduced expression of platelet endothelial cell adhesion molecule-1 in bone marrow cells in mice after unloading. *J Bone Miner Res* (2005) 20: 1002-10

- Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, Tanaka Y. Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* (2005) 7, 476-484
- Kishikawa H, Mine S, Kawahara C, Tabata T, Hirose a, Okada Y, Tanaka Y. Glycated albumin and cross-linking of CD44 induce scavenger receptor 3 expression and uptake of oxidized LDL in human monocytes. *Biochem Biophys Res Commun* (2006) 339: 846-51
- Tsujimura S, Saito K, Tokunaga M, Nakatsuka K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Overcoming treatment unresponsiveness mediated by P-glycoprotein overexpression on lymphocytes in refractory active systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2005) 15: 28-32

(分担研究者)

渥美 達也

- Atsumi T, Amengual O. Genetics of antiphospholipid syndrome, In: Khamashta MA, editor. Hughes Syndrome. London: Springer (in press)
- Kasahara H, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Kobayashi K, Inagaki J, Ichikawa K, Tsutsumi A, Yasuda S, Atsumi T, Yasuda T, Koike T. Antigenic structures recognized by anti- $\beta$ 2-glycoprotein I autoantibodies. *Int Immunol* (in press)
- Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of classification criteria for definite antiphospholipid

- syndrome. *J Thromb Haemost* (in press)
- Koike T, Atsumi T. Antiphospholipid Antibodies and Cell Activation –crucial role of p38 MAPK pathway–. *Lupus* (in press)
  - Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine<sup>247</sup> polymorphism of  $\beta$  2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\beta$  2-glycoprotein I autoantibodies to the valine<sup>247</sup>  $\beta$  2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 212–8
  - Fukae J, Amasaki Y, Yamashita Y, Bohgaki T, Yasuda S, Jodo S, Atsumi T, Koike T. Butyrate Suppresses Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Production by Regulating Specific mRNA Degradation Mediated Through a cis-acting AU-rich Element. *Arthritis Rheum* 52; 2697–707, 2005
  - Bertolaccini ML, Atsumi T Koike T, Hughes GRV, Khamashta MA. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems: prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 93; 289–97, 2005
  - 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 fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 32; 863–9, 2005
  - Atsumi T, Furukawa S, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 14; 499–504, 2005
  - Bohgaki T, Amasaki Y, Nishimura N, Bohgaki M, Yamashita Y, Nishio M, Sawada K, Jodo S, Atsumi T, Koike T. Upregulated expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme in peripheral monocytes in patients with early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 64; 1165–73, 2005
  - Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Matsuura E, Koike T. Research around beta2-glycoprotein I: a major target for antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity* 38; 377–81, 2005
- 猪熊 茂子
- Shoda H, Inokuma S, Yajima N, Tanaka Y, Setoguchi K. Cutaneous vasculitis developed in a patient with breast cancer undergoing aromatase inhibitor treatment. *Ann Rheum Dis* (2005) 64: 651–2
  - Sato T, Inokuma S, Maezawa R, Nakayama N, Hamasaki K, Miwa Y, Okazaki Y, Yamashita M, Tanaka Y, Kono H. Clinical characteristics of *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Mod Rheumatol* (2005) 15:191–7
  - 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 fracture and bone mineral density in women receiving high-dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* 32; 863–9, 2005
  - Inokuma S. Pulmonary involvements caused by changes in peripheral perfusion in collagen-vascular diseases. *Allergology Int* (2004) 53:7–11
  - Yamashita M, Funayama H, Anami Y, Morikawa N, Inokuma S. Cyanotic change of colon mucosa in a patient with Raynaud's phenomenon. *Am J Med* (2004) 116: 570–2.
- 金井 美紀
- Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H.

Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune disease. *J Rheumatol* (2005) **32**: 863-9

- Kimura K, Tsuda H, Yang k, Tamura N, Kanai Y, Kobayashi S: Study of plasma levels of soluble CD40 ligand systemic lupus erythematosus patients who have undergone plasmapheresis. *Ther Apher Dial* **9**: 64-8, 2005

亀田 秀人

- Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Amano K, Takeuchi T: Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. *J Rheumatol* (2005) **32**: 1719-26.

熊谷 俊一

- 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: Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol* **32**:863-9, 2005
- Imanishi T, Morinobu A, Hayashi N, Kanagawa S, Koshiba M, Kondo S, Kumagai S: A novel polymorphism of the SSA1 gene is associated with anti-SS-A/Ro52 autoantibody in Japanese patients with primary Sjgren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol*, **23**:139-142, 2005
- Kobayashi M, Kawano S, Hatachi S, Kurimoto C, Okazaki T, Iwai Y, Honjo T, Tanaka Y, Minato N, Komori T, Maeda S, Kumagai S: Enhanced expression of PD-1/PD-L1 in salivary gland of patients with Sjgren's syndrome. *J Rheumatol*, **32**:2156-63, 2005.

齋藤 和義

- Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Adachi T, Tanaka Y. Detection of *Pneumocystis carinii* by DNA amplification in patients with connective tissue diseases: Reevaluation of clinical features of *P. carinii* pneumonia in rheumatic diseases. *Rheumatology* (2004) **43**, 479-485
- Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* **52**:1676-1683, 2005
- Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, Tanaka Y. Extremely high titer of anti-human chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* **44**:1462-1464, 2005.

田中 住明

- Yoshida H, Endo H, Tanaka S, Ishikawa A, Kondo H, Nakamura T. Recurrent paralytic ileus associated with Strongyloidiasis in a patients with systemic llpus erythematosus. *Mod Rheumatol* (in press)

原 まさ子

- Hara M, Abe T, Sugawara S, Mizushima Y, Hoshi K, Irimajiri S, Hashimoto H, Yoshino Y, Matsui N, Nobunaga M. A phase III, double blind, comparative study to evaluate the efficacy and safety of T-614, a newly developed DMARD. *Ann. Rheum. Dis.* **63**: 91, 2004.
- Harigai M, Hara M, Kawamoto M, Kawaguchi Y, Sugiura T, Tanaka M, Nakagawa M, Ichida H, Takagi K, Osako SH, Shimada K, Kamatani N. Amplification of the synovial inflammatory response through activation of mitogen-activated protein

kinases and nuclear factor kB using ligation of CD40 on CD14+ synovial cells from patients with rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 50: 2167-77, 2004.

平形 道人

- Hirakata M, Suwa A, Kuwana M, Sato S, Mimori T, Hardin JA. Association between autoantibodies to the Ku protein and DPB1. *Arthritis Rheum* (2005) 52: 608-9.
- Shirakawa T, Nakamura A, Kohama K, Hirakata M, Ogiwara S. Class-Specific Binding of Two Aminoacyl-tRNA Synthetases to Annexin, a Ca(2+)- and Phospholipid-Binding Protein. *Cell Struct Funct* (2005) 29: 159-64.
- Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum* (2005) 52: 1571-6
- Hirakata M. Anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. *Internal Medicine* (2005) 44: 527-528
- Sato S, Hirakata M, Kuwana M, Suwa A, Inada S, Mimori T, Nishikawa T, Oddis CV, Ikeda Y. Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-Threonyl-tRNA Synthetase) autoantibodies. *Clin Exp Rheumatol* (2005) 23: 609-15.

広畑 俊成

- Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S. Antiribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus upregulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 846-55
- Yajima N, Kasama T, Isozaki T, Odai T,

Matsunawa M, Negishi M, Ide H, Kameoka Y, Hirohata S, Adachi M. Elevated levels of soluble fractalkine in active systemic lupus erythematosus. Potential involvement in neuropsychiatric manifestations. *Arthritis Rheum* (2005) 52: 1670-5

- Shibuya H, Hirohata S. Differential effects of IFN- $\gamma$  on the expression of various Th2 cytokines in human CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol* (2005) 116: 205-12
- Suzuki F, Nanki T, Imai T, Kikuchi H, Hirohata S, Kohsaka H, Miyasaka N. Inhibition of CX3CL1 (Fractalkine) improves experimental autoimmune myositis in SJL/J mice. *J Immunol* (2005) 175: 6987-96.
- Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, Kunugiza Y, Hashimoto H, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T. Enhanced generation of endothelial cells from CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis: its possible role in synovial neovascularizations. *Arthritis Rheum* (2004) 50, 3888-96

## 2. 学会発表

(主任研究者)

田中良哉

1. Tanaka Y, Tokunaga M, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nawata M, Tsujimura S, Nakayamada S, Mimoro M, Saito K. Efficacy of Rituximab (anti-CD20) for Refractory Systemic Lupus Erythematosus Involving the Central Nervous System. The 69<sup>th</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, San Diego. 2005 年
2. 田中良哉. 生物学的製剤と膠原病の臨床: 治療のブレークスルーを目指して. 第 102 回日本内科学会総会(教育講演)大阪. 平成 17 年
3. 田中良哉. B 細胞を標的とした SLE の治療. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム)横浜. 平成 17 年
4. 田中良哉. リウマチ膠原病治療のパラダイムシフト



— 生物学的製剤が果たす役割 —. 日本内科学会関東支部第 32 回生涯教育講演会(教育講演)東京. 平成 17 年 7 月 9 日

5. 田中良哉. 膠原病における免疫抑制 — 生物学的製剤によるパラダイムシフト —. 第 26 回日本炎症・再生医学会総会(シンポジウム)東京. 平成 17 年
6. 田中良哉. 関節リウマチ治療の新展開 ~生物学的製剤による治療のパラダイムシフト~. 第 33 回日本内科学会中国支部生涯教育講演会(教育講演)宇部. 平成 17 年
7. 田中良哉. SLE に対する抗 CD20 抗体療法. 第 55 回日本アレルギー学会秋季学術大会(シンポジウム)盛岡, 平成 17 年

(分担研究者)

渥美 達也

1. Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Sakai Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. High prevalence of hypocomplementemia in patients with primary antiphospholipid syndrome, American College of Rheumatology 69<sup>th</sup> National Scientific Meeting, San Diego, USA. 12-17 November, 2005

猪熊茂子

1. 猪熊茂子, 佐川昭, 松田剛正, 佐伯行彦, 竹内勤, 沢田哲治. レフルノミド使用中の関節リウマチ(RA)例に生じた肺障害の画像所見, 及び検討のまとめ. 第 49 回日本リウマチ学会(ワークショップ). 平成 17 年 4 月(横浜)
2. 田中良明, 猪熊茂子, 渥美達也, 岡田洋右, 金井美紀, 鏑木淳一, 亀田秀人, 窪田哲朗, 熊谷俊一, 近藤啓文, 諏訪昭, 原まさ子, 広畑俊成, 榎野博史, 吉田雅治, 橋本博史. 免疫疾患に於けるサイトメガロウイルス(CMV)感染症の解析. 第 49 回日本リウマチ学会(ワークショップ). 平成 17 年 4 月(横浜)

亀田秀人

1. 亀田秀人, 天野宏一, 長澤逸人, 小川祥江, 関口

直哉, 武井博文, 鈴木勝也, 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フォスフォネート製剤とビタミン D3 または K2 併用療法. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005 年 4 月, 横浜

2. Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Takeuchi T. Prevention of high-dose glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with collagen diseases. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2005, 2005 年 6 月, ウイーン
3. 亀田秀人. 皮膚筋炎に伴う急性・亜急性間質性肺炎. 第 33 回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム), 2005 年 10 月, 京都
4. Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Takeuchi T. Difference in the disease progression and prognosis of interstitial pneumonia among subtypes of polymyositis/dermatomyositis. The 69<sup>th</sup> Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Diego, CA, USA. Nov, 2005.

齋藤和義

1. 齋藤和義, 中塚敬輔, 藤井幸一, 中山田真吾, 中野和久, 徳永美貴子, 辻村静代, 澤向範文, 名和田雅夫, 藤井裕子, 吾妻妙子, 田中良哉. 膠原病におけるカリニ肺炎 1 次予防基準の検討. 第 48 回日本リウマチ学会総会学術集会. 岡山 平成 16 年 4 月
2. 齋藤和義, 中山田真吾, 名和田雅夫, 岩田滋, 鈴木克典, 吾妻妙子, 田中良哉. 膠原病に併発するカリニ肺炎の 1 次予防とその問題点. 第 49 回日本リウマチ学会総会学術集会. 横浜 平成 17 年 4 月
3. 鈴木克典, 齋藤和義, 中山田真吾, 名和田雅夫, 岩田慈, 田中良哉. 生物学的製剤および新規抗リウマチ薬投与中に合併するカリニ肺炎の早期 DNA 診断の有用性. 第 49 回日本リウマチ学会総会学術集会. 横浜 平成 17 年 4 月

平形道人

1. Hirakata, M., A. Suwa, S. Sato, T. Takada, Y. Katsuki, N. Kimura, H. Oka, Y. Kaneko, T. Nojima, JA Hardin. Genotypic Features of Japanese Patients with Myositis-Specific Autoantibodies. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005
2. Sato, S., Y. Kaneko, K. Asano, N. Hasegawa, A. Suwa, S. Inada, M. Hirakata. Clinical and Immunological Characteristics in Japanese patients with Idiopathic Interstitial Pneumonitis. of Patients with Anti-PL-7 (Threonyl tRNA Synthetase) Autoantibodies. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005
3. Yasuoka, H., H. Ihn, M. Hirakata, T. Nishikawa, Y. Ikeda, Y. Kawakami, M. Kuwana. Analysis of in vivo Expression of a Splice Variant of JNK-Interacting Protein 4 (JIP4) in Dermal Fibroblasts of Systemic Sclerosis (SSc) Patients. 69th Annual meeting of American College of Rheumatology, Nov., 2005

広畑俊成

1. Hirohata S, Yanagida T, Hashimoto H, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T. Differential influences of bucillamine and methotrexate on the generation of fibroblast-like cells from bone marrow CD34+ cells of rheumatoid arthritis patients. EULAR 2005, Vienna, Ann Rheum Dis, 64 (suppl III): 447, 2005
2. Aramaki K, Kikuchi H, Haraola H, Nagai T, Takeuchi A, Hashimoto T, Hirohata S. Preliminary criteria for the evaluation of the severity of Behcet's disease. EULAR 2005, Vienna, Ann Rheum Dis, 64 (suppl III): 543, 2005.
3. Hirohata S, Arinuma Y: Association of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes with cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies in systemic lupus erythematosus. 69th

Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, San Diego, Arthritis Rheum 52(Suppl.): S477, 2005

4. Hirohata S, Yamagida T, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T: Enhanced expression of mRNA for nuclear factor kB1 (p50) in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. 69th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, San Diego, Arthritis Rheum 52(Suppl.): S1186, 2005
5. Arinuma Y, Yamagida T, Hirohata S: Association of serum autoantibodies against an epitope other than C-terminal 22 amino-acids of ribosomal P protein with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. 69th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, San Diego, Arthritis Rheum 52(Suppl.): S1658, 2005
6. Hirohata S: Symposium 4: Basic science of rheumatic diseases- Molecular mechanism and signaling; Abnormalities of bone marrow CD34+ cells in rheumatoid arthritis. The 49th Annual Scientific Meeting (Yokohama) S111, 2005
7. Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S: The upregulation of the expression of TNF- $\alpha$  and IL-6 in human peripheral blood monocytes by antiribosomal P protein antibody does not involve Fc $\gamma$  receptor cross-linking. The 49th Annual Scientific Meeting (Yokohama) S210, 2005

#### H. 知的財産権の出願・登録

(主任研究者)

田中良哉

- Fas抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開2003-171282)
- Aktシグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド(特願2005-81972)

### 【Ⅲ】 分担研究報告

## 膠原病に伴う呼吸器障害(間質性肺炎、肺高血圧症)への既存治療法の評価・対策

### 小委員会報告

分担研究者 近藤 啓文 北里大学医学部膠原病・感染内科学 教授  
原 まさ子 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授  
齋藤 和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教授  
猪熊 茂子 都立駒込病院アレルギー膠原病内科 部長  
亀田 秀人 埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科 講師  
平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 専任講師  
金井 美紀 順天堂大学医学部膠原病内科 講師

**研究要旨** 膠原病の諸疾患に伴う呼吸器障害では、間質性肺炎(IP)と肺高血圧症(PH)は予後を規定する病変として共通して認められる。小委員会を組織し、IPとPHの症例に対し、既存治療法の評価を試みた。2002年に橋本班が集積したIP、PH症例を本年度に再調査し、効果を予後の関連から検討すること、及びIP、PHの新規症例を登録し、既存治療薬の評価を開始した。IP303例の調査用紙を回収した。IPの組織所見ではBOOP型がNSIPやUIPと比較して予後が良い病型であった。しかし、免疫療法の有効性を示すことができなかった。PH79例の調査用紙を回収した。ステロイド投与群では予後改善傾向がみられた。IP(74例)、PH(14例)の新規症例を登録し、prospectiveに治療反応性を明らかにする研究を開始した。

#### A. 研究目的

膠原病の諸疾患に伴う呼吸器障害では、間質性肺炎(IP)と肺高血圧症(PH)は根本的な治療法が無く、予後を規定する病変として共通して認められる。その治療法の確立は、予後改善に結実することが期待される。そこで、小委員会を組織し、各分担研究者施設での呼吸器障害(IPとPH)の症例に対し、既存治療法の評価をretrospectiveに調査して評価する。新しい治療法の検討には新たに診断した症例を登録してprospectiveに経過を追い、治療の有効性を明らかにする。そして、治療ガイドラインの作成と検証を試みることを最終的目的とする。

#### B. 研究方法

1)2002年に「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教授)」が集積した膠原病に合併したIP、PH症例(過去5年間)を、この班で引き

続き分担研究者となった施設に関しては、本年度に再調査し、病態、治療法とその効果、予後の関連を明らかにする。予後はKaplan-Meier法による分析で、Wilcoxon順位和検定、Log-Rank検定を行なった。2)2005年度からIP、PHと新しく診断された患者を登録し、標準化されたプロトコールに従って臨床所見、検査(HRCT、BALF、ガリウムシンチグラフ、肺機能検査など)を行ない、治療経過を追跡する。それに基づく治療薬の評価をprospectiveに経過を追うことで明らかにする。とくに、IPではBALFの所見とステロイドを含む免疫療法の反応性との関連、PH治療に関しては、セロトニン拮抗薬塩酸サルボグレラートなどの薬剤を用いた無作為割付試験を可能にする基礎データを得る。

#### C. 研究結果

1.間質性肺炎;1)2002年調査症例のうち、IP303例(66.3%)の調査用紙を回収した。IPのプロトコールでは、①膠原病の種類、②HRCTによる病型分類、③BALF