

による活動性評価、④肺機能検査などを指標に既存治療薬の反応性を明らかにすることを試みた。

2) 今回集計された IP303 例の基礎疾患の内訳は表 1 に示す。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(図 1)。

3) HRCT あるいは TBLB で推定した IP の組織所見と予後の関連では、図 2 のごとく BOOP 型は 1 例の死亡例もなく、NSIP や UIP と比較して Wilcoxon 順位和検定、Log-Rank 検定で有意に予後が良い病型であった。

4) IP の治療法と予後との関連では、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。これ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。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。

5) 新しい症例の登録票の回収が行なわれた。IP 症例の登録数は 74 例で、その基礎疾患は PM/DM、SSc、RA、MCTD の順で多く prospective に IP の複雑な病態の解析に基づく既存治療薬の評価を開始する。

2. 肺高血圧症; 1) PH79 例(84%)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を生命予後を指標に明らかにすることを試みた。

2) 今回回収した調査票の基礎疾患の内訳は表 1 に示した。MCTD23 例、Overlap 症候群 21 例が多く、次に SSc13 例、SLE10 例と続き、2002 年調査時と比べ診断が広義の Overlap 症候群へと変更した例があった。

3) 治療薬のプロファイルを表 2 に示す。ステロイド薬の投与は 63 例(80%)、免疫抑制薬は 29 例(37%)に投与された。エボプロステノールやボセンタンなど新しい肺血管拡張薬の投与例がみられるようになった。

4) ステロイド投与で Kaplan-Meier 法による生命予後比較では図 3 に示すように有意差はなかったが、ステロイド投与群でよい傾向がみられた。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。

5) 新しい症例の登録票の回収が行なわれた。PH は 14 症例が回収された。これらの症例の治療効果の解析から既存治療薬の効果を明らかにすることが期待される。

D. 考察

膠原病にみられる肺障害として IP、PH 変の治療法の確立は重要な課題である。平成 16 年度に橋本班、三森班及び難治性疾患克服研究事業 MCTD 班合同により、PH の治療ガイドライン(案)が作成された。今回の調査研究で PH に対するステロイド療法、とくに高用量ステロイドの有効性が示唆されたことは、PH ガイドラインを支持する結果と考えられ。一方、IP に関する治療ガイドラインはない。この小委員会では既存の治療薬を用いてエビデンスに基づく治療ガイドラインの作成、検証を試みるために、本年度は橋本班で集積した IP の再調査を行い、症例の治療反応性、予後を明らかにした。しかし、IP に対するステロイドなどの免疫抑制薬の成績では逆の結果が得られ、対照試験でないことによる限界が明らかになった。今年度から開始された新規に IP、PH 診断症例の登録、標準化された評価法での経過観察による prospective 治療研究が期待される。

E. 結論

呼吸器障害小委員会は 1) 2002 年に集積した症例を 2005 年度に再調査し、生命予後との関連から有用な治療法を評価した。2) IP、PH の新規症例を登録し、prospective に病型、病態と治療反応性を明らかにする研究を開始した。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表 1. 症例の集計状況

| 基礎疾患 | 間質性肺炎 | 肺高血圧症 |
|---------|-------|-------|
| SLE | 23 | 10 |
| SSc | 82 | 13 |
| PM/DM | 82 | 3 |
| AMD | 17 | 0 |
| MCTD | 38 | 23 |
| Overlap | 10 | 21 |
| 血管炎 | 12 | 2 |
| SjS | 26 | 1 |
| RA | 10 | 0 |
| UCTD | 3 | 0 |
| APS | 0 | 1 |
| Still | 0 | 1 |
| | 303 | 74 |

表 2. 治療薬のプロファイル (PH)

| | PH 79例 |
|----------|--------|
| ステロイド薬 | 63例 |
| 免疫抑制薬 | 29例 |
| ベラプロストNa | 37例 |
| フローラン | 6件 |
| ボセンタン | 5例 |
| シルデナフィル | 2例 |
| ワルファリン | 70例 |

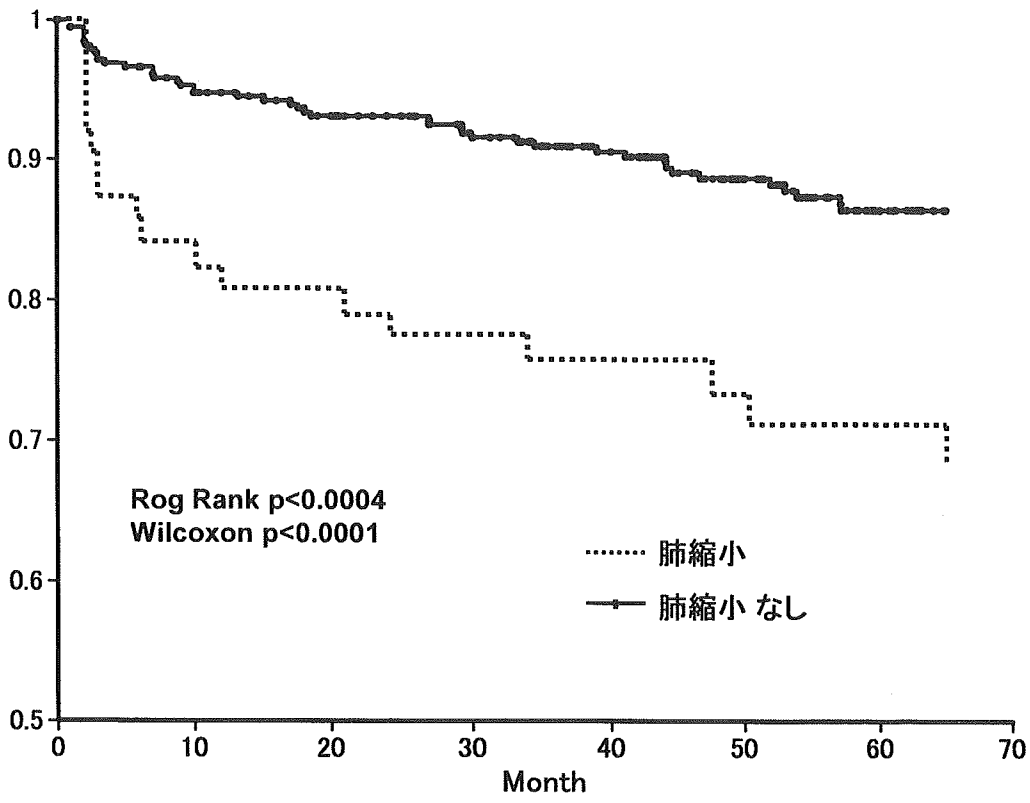


図 1. IP と肺縮小との関係 (Kaplan-Meier 法による分析)

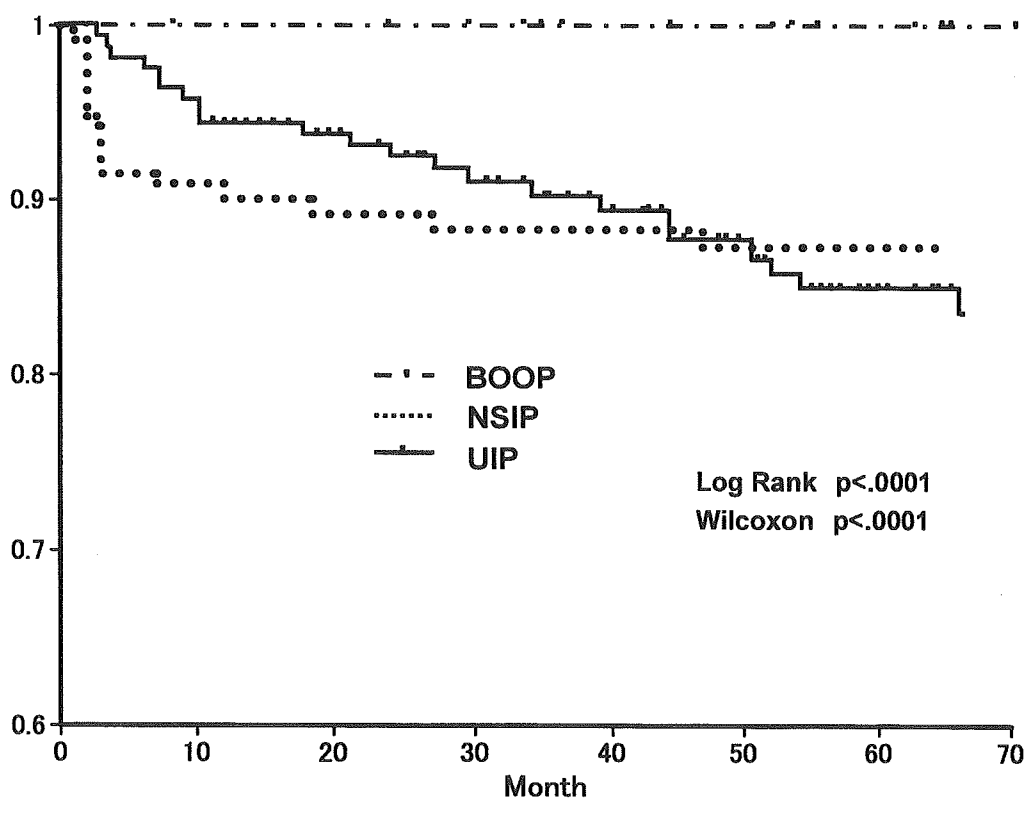


図 2. IP と病型 (Kaplan-Meier 法による分析)

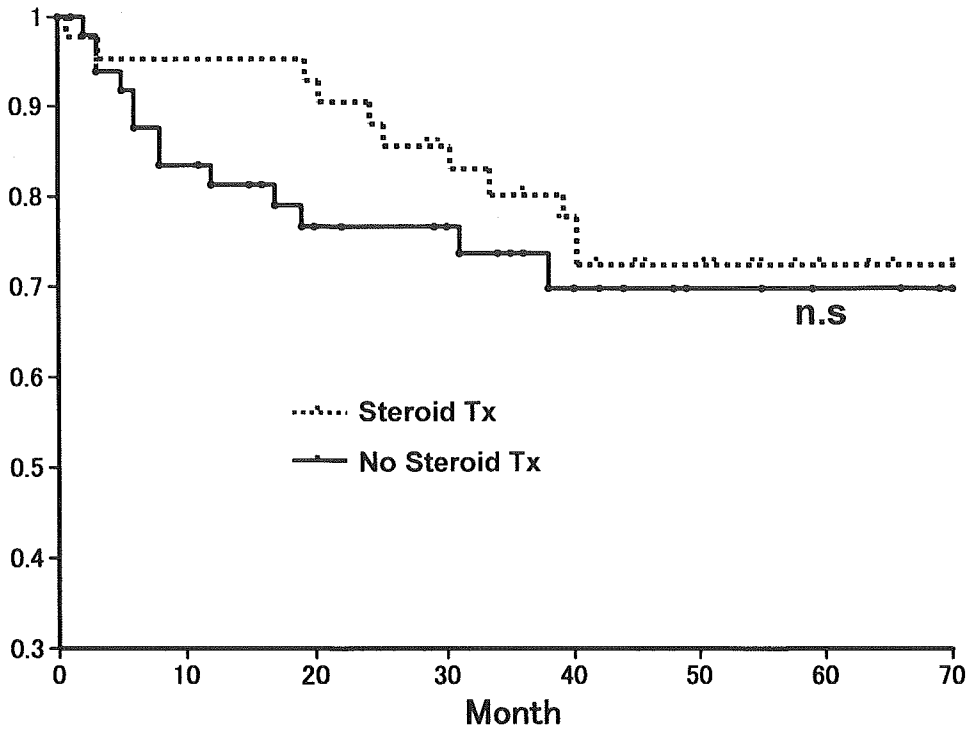


図 3. PH とステロイド治療 (Kaplan-Meier 法による分析)

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

分担研究者 近藤啓文 北里大学 医学部 膠原病感染内科(教授)
研究協力者 田中住明 北里大学 医学部 膠原病感染内科(講師)
岡田 純 北里大学 医学部 膠原病感染内科(助教授)

研究要旨

当院における膠原病に合併する肺高血圧症 (CTD-PH) 74 症例の解析を行った。基礎疾患では SSc (のべ 30 例)、SLE (22)、MCTD (12)の順で多く、肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) が 59 例で、他には血栓塞栓性肺高血圧症や門脈性肺動脈性肺高血圧症も認められた。長期予後に関する検討では、ベラプロストナトリウム (BPS: beraprost sodium)、ワルファリン、大量ステロイドは長期予後に有意な改善を示さなかった。しかし BPS 治療群 40 症例では、6 ヶ月目で改善が認められた治療反応群の長期予後は、極めて良好なことが明らかになった。このことは、エポプロステノールやボセンタンなど治療選択枝が増えつつある CTD-PH 治療において治療戦略上重要な結果であると考えられた。

A 研究目的

膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症 (PAH: pulmonary arterial hypertension) の治療にもエポプロステノール持続静注療法やボセンタン内服治療などが保険適応となった。これらにより膠原病に合併する PAH の治療にも特発性 PAH に近い効果が期待される。しかし、膠原病に合併する「いわゆる肺高血圧症」の治療は、その病態の多様性や個々の症例の多様性臓器合併症の種類や程度、治療より、特発性 PAH と比べて複雑なものになることが推測される。この問題の解決の糸口には、CTD-PH 症例を解析しベラプロストナトリウム (BPS: beraprost sodium) などを用いた治療成績などの臨床的な特徴を明らかにしておくことが必要と考えられた。

そのために本研究では、これまで当科で治療してきた膠原病に合併する PH 患者の臨床像を解析した。

B 研究方法

1. 対象

1975 年から 2005 年 9 月までに当院で治療した CTD-PH 患者、74 症例 (男性 8、女性 66 例) を対象とした。

2. 方法

診療記録よりレトロスペクティブ・コホート スタディーを行った。予後調査は死亡をエンドポイントとし、BPS やワルファリン、ステロイド治療の効果を判定した。BPS を用いて治療された症例においては、死亡または BPS 治療中断をエンドポイントとし、治療予後を予測する因子を検討した。

結果は平均±標準偏差で表記し、2 群間の比較は Wilcoxon の順位和検定を行い、両側検定 $p < 0.05$ を有意とした。生命予後はカプランマイヤー法および比例ハザード法を用いて解析した。

C. 結果

1. CTD-PHの臨床的特徴

基礎疾患は、SSc患者のべ30例、SLE患者のべ22例でありMCTD患者は12例であった。

PH発症年齢はSSc患者群で53.0±11.7歳であり、非SSc群の41.2±14.4歳と比べて有意に高齢であった($p=0.0008$)。CTD発症からPH発症までの期間は8.0±6.4年であり、両群間に有意な差はなかった。

59例はPAHであった。のべ11例は慢性血栓塞栓性PHで、そのうち6例は抗リン脂質抗体症候群であった。のべ5例は門脈性PAHであった。

2. 右心カテーテル肺血流シンチグラム

51例で右心カテーテル検査を施行された。平均肺動脈圧36.7±12.4 mmHg、肺血管抵抗9.50±5.86 mmHg・L⁻¹・min⁻¹であった。肺血流シンチグラムは34例で行われ、慢性血栓塞栓性肺高血圧症9例の診断に不可欠であった。

3. 治療について

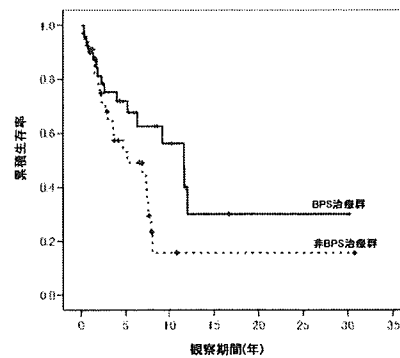
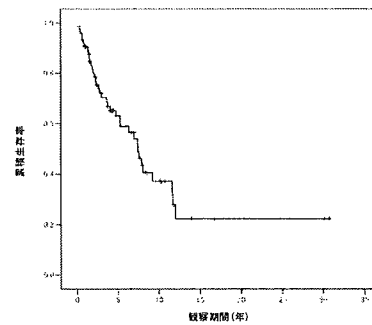
40症例でBPS経口投与、36症例でワルファリンによる抗凝固治療で行われ、各々のCTD疾患群に選択に差はみられなかった。33症例で酸素投与が行われたが、そのうち27症例はWHO機能分類がⅢおよびⅣ度であった。その他、ボセンタン投与、エポプロステノール持続静注療法、シルデナフィル内服治療を施行した症例が一例ずつあった。

パルス治療を含む大量ステロイド治療はのべ27 (SSc 6, SLE 9, MCTD 5, その他 7) 例に、免疫抑制剤を用いた治療は8例に行われたが、その大部分はCTDの他の臓器病変の治療に対する治療であった。

4. 予後について

74症例全体の検討では、カプランマイヤー法による平均生存期間は7.45年(95%信頼区間5.8年, 9.1

年)であった(図1)。



(図1) CTD-PH 74 症例の生命曲線 上段: 全症例、下段: BPS 治療群、非治療群による検討

またBPS治療群は、非治療群と比較し良好な治療経過を示した($p=0.043$, Log Rank test; $p=0.158$, Breslow test)。しかし、PH発症年齢、発症時におけるWHOの機能分類(軽症群IまたはII度、重症群IIIまたはIV度)で調節した検討では、BPS、ワルファリンおよびステロイド治療により生命予後は左右されなかった(表1)。

| 治療 | ハザード比 | 95%信頼区間(下限, 上限) | P |
|---------|-------|-----------------|-------|
| BPS | 0.54 | 0.25, 1.18 | 0.122 |
| ワルファリン | 0.67 | 0.32, 1.41 | 0.288 |
| 大量ステロイド | 0.87 | 0.40, 1.93 | 0.739 |

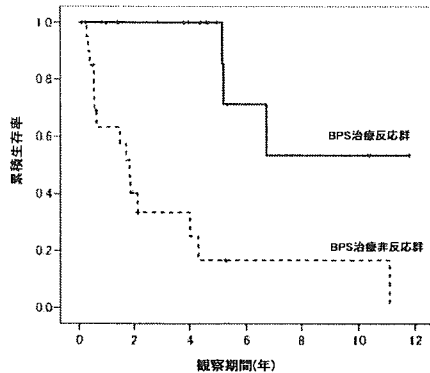
(表1.) 治療別死亡予後

5. BPS治療群における長期予後の検討

BPS治療群40例において、BPSの長期予後に及ぼす影響を検討した。BPS治療反応群はBPS治療開始6ヵ月以内に、1) WHOの機能分類がII度以上の症例では改善が認められた症例、2) WHOの機

能分類が1度または無症状の症例では増悪が認められなかった症例と定義した。

BPS 治療反応群は、非反応群と比較し極めて良好な治療経過を示した(図 3.)。



(図 3.) BPS 治療反応性による長期予後

また、BPS 治療開始時の年齢、WHO の機能分類で調節した検討でも、BPS 治療反応群の長期治療予後は有意に良好であった ($p < 0.0001$, Log Rank test; $p < 0.001$, Breslow test), (表 2)。

| 治療 | ハザード比 | 95 %信頼区間(下限, 上限) | P |
|---------|-------|------------------|-------|
| BPS | 0.12 | 0.03 , 0.49 | 0.003 |
| ワルファリン | 0.33 | 0.10 , 1.10 | 0.072 |
| 大量ステロイド | 0.54 | 0.10 , 2.92 | 0.478 |

(表 2.) BPS 治療群における治療別死亡予後

D. 考察

CTD-PH の基礎疾患は SSc が最も多く、PH 発症年齢が他の基礎疾患と比べて高齢になる傾向が認められた。このことは SSc の発症年齢が、他の CTD と比較して高齢であることに依存すると考えられた。

CTD-PH 74 症例では右心カテーテルは 69% の症例で施行されたが、肺血流シンチグラムの施行症例 46% にとどまった。エポプロステノールを適正かつ安全に使用するためには、肺血栓や塞栓の有無を見極めることが必要であり、その診断に有用である肺血流シンチグラムは、多くの症例で行われるべき検査であると考えられた。

CTD-PH の長期予後の検討では、平均生存期間は 7.45 年であった。しかし、2 例は 30 年近く生存しており長期生存例も存在することがわかった。治療が長期予後に及ぼす効果については、調節を加えた検討では BPS、ワルファリン、大量ステロイド治療に有意差が認められなかった(表 1)。しかし、BPS 治療が有効である傾向が見られたので(図 1)、BPS 治療群における予後決定因子を検討した。BPS 治療 6 カ月においても改善が認められずエポプロステノール治療に変更された 1 症例の経験より、BPS 治療反応群と非反応群を定義し検討を行った。BPS 治療非反応群が極めて不良な生命予後を示したことは(図 2, 表 2)、この群では BPS 治療 6 カ月目で、エポプロステノールやボセンタンなどへの治療の変更が考慮されるべきだと考えられた。

E. 結論

BPS 治療は、治療 6 カ月目に改善が認められた CTD-PH の長期予後を改善した。

エポプロステノールやボセンタンなど治療選択枝が増えつつある CTD-PH 治療において、このことが明らかになったことは治療戦略上有用だと考えられた。すなわち、BPS 治療非反応例では治療の変更を検討する必要があると考えられた。

- F. 健康危険情報 なし
- G. 研究発表 なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況 なし

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

分担研究者 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

研究要旨

多発性筋炎／皮膚筋炎(PM/DM)の生命予後は病型により大きく異なっており、短期的には clinically amyopathic DM (c-ADM)の予後が最も不良であった。そして間質性肺炎の有無やその経過が PM/DM の病型と関連し、では(亜)急性間質性肺炎 (A/SIP) の合併が多く、これが重要な予後因子となっていることが明らかとなった。さらに、かかる症例では手掌丘疹を認めることが多く、予後不良例の早期診断に有用であると考えられた。A/SIP の少なからぬ症例がステロイドや免疫抑制薬などの既存治療に反応せず、数ヶ月で死の転帰となっており、さらなる治療工夫や新規治療が必要であると考えられた。

A.研究目的

多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)、特に筋炎所見の軽微な clinically amyopathic DM (c-ADM) に合併する(亜)急性間質性肺炎(A/SIP)は治療抵抗性で高率に致命的であることが知られている。そこで本研究ではPM/DMの病型と予後および予後因子の関連を調べ、特に予後因子としてのA/SIPの位置づけを病型別に確認することで、予後不良例を早期に抽出することを目的とした。

B.研究方法

1985年8月から2002年12月までに当科を受診し、1992年の厚生労働省自己免疫疾患調査研究班の基準に従いPM/DMと診断された110例(男性29例、女性81例、筋炎診断時年齢14-81歳、平均49.4±12.1歳)を対象とした。このうち1996年改訂の厚生労働省混合性結合組織病調査研究班の基準により混合性結合組織病と診断された症例は今回の検討から除外した。A/SIPの診断は、3カ月以内に進行する臨床経過と胸部CT所見により行った。

C.研究結果

PM/DM 110例からまず悪性腫瘍合併13例(11例がDM)を抽出、次いで膠原病重複33例(18例がDM)、続いて筋力低下が欠如あるいは血清CKの最大値が正常上限2倍以内のDM症例をc-ADM)として14例抽出した。それ以外の症例を定型的PM18例と定型的DM32例に分類した。かかる病型別に生命予後を比較検討すると、c-ADM例の診断後数ヶ月以内の間質性肺炎による死亡と、悪性腫瘍合併例の数年以内の死亡が際立っており、重要な予後因子と考えられた(図1)。次に、間質性肺病変を3カ月以内に進行性の経過を示す(亜)急性型と、より緩徐な慢性型とに分け、先の病型分類に従ってこれらの頻度を比較した(図2)。A/SIPは、DMとくにc-ADM例に多く見られ、症例の半数はこの病型であった。A/SIPを併発するDMの臨床特徴を明確にするため、A/SIP合併DM22例を他のDM53例と比較すると、A/SIP合併DM例は血清CKが比較的low値で、筋電図・筋生検での筋炎所見が軽度であるc-ADMの臨床特徴に加えて、皮疹、特に手掌丘疹(手指・手掌の鉄棒のまめ様紅斑、逆Gottron徴候とも呼称され

る)が高頻度で、発熱があり、免疫血清学的所見に乏しかった(表1)。

D. 考察

本研究によりPM/DMにおいて間質性肺病変と悪性腫瘍が重要な予後因子であることが明らかになり、いずれもDMと関連が強く、特にA/SIPは手掌側の皮疹を有し、筋力低下や血清CK値の上昇が軽度で、抗核抗体や抗Jo-1抗体陰性のDMに生じやすいことが判明した。従ってかかる臨床特徴を有するDM患者は診断時に肺病変がなくても特に慎重にモニターする必要があると考えられた。近年本症に対するCsAの有効性の症例報告が散見されるが、否定的な報告も同様に見られる。さらなる治療成績の向上を目指して、可能な限り胸腔鏡下肺生検による病理組織診断を行うとともに、複数の免疫抑制薬を早期から併用するなどのさらなる既存治療の工夫、あるいは新規治療の開発が必要不可欠であると考えられた。

E. 結論

本研究によりPM/DMの病型による予後の相違と、DMの重要な予後因子としてのA/SIPの重要性が明らかになった。かかる症例には従来よりも強力な免疫抑制療法あるいは新たな視点からの治療法が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特に無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, 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* 32:1719-1726, 2005.

Takeuchi T, Tsuzaka K, Kameda H, Amano K.

Therapeutic targets of misguided T cells in systemic lupus erythematosus. *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* 2005;4:295-298.

Takeuchi T, Tsuzaka K, Abe T, Yoshimoto K, Shiraishi K, Kameda H, Amano K. T cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. *Autoimmunity* 2005;38:339-346.

亀田秀人: ビスフォスフォネート製剤によるステロイド骨粗鬆症患者の骨折予防効果. *リウマチ科* 34(1):83-88, 2005.

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

亀田秀人, 竹内勤: 治療. 能勢真人, 尾崎承一 編. *膠原病の病理診断マニュアル(病理と臨床臨時増刊号)*, 文光堂, 東京, 48-52, 2005.

亀田秀人: 皮膚筋炎に伴う急性・亜急性間質性肺炎に対する免疫抑制療法. 竹原和彦, 佐藤伸一, 桑名正隆 編. *リウマチ・膠原病 最新トピックス*. 診断と治療社, 東京, 192-194, 2005.

2. 学会発表

田中良明, 猪熊茂子, 渥美達也, 岡田洋介, 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, 槇野博史, 吉田雅治, 橋本博史. 免疫疾患におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症の解析(厚労省:免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班). 第49回日本リウマチ学会総会・学術集会, 2005年4月、横浜

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

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

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

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 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Diego, CA, USA. Nov, 2005.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

無し。

2. 実用新案登録

無し。

3. その他

無し。

図1. PM/DMの生命予後

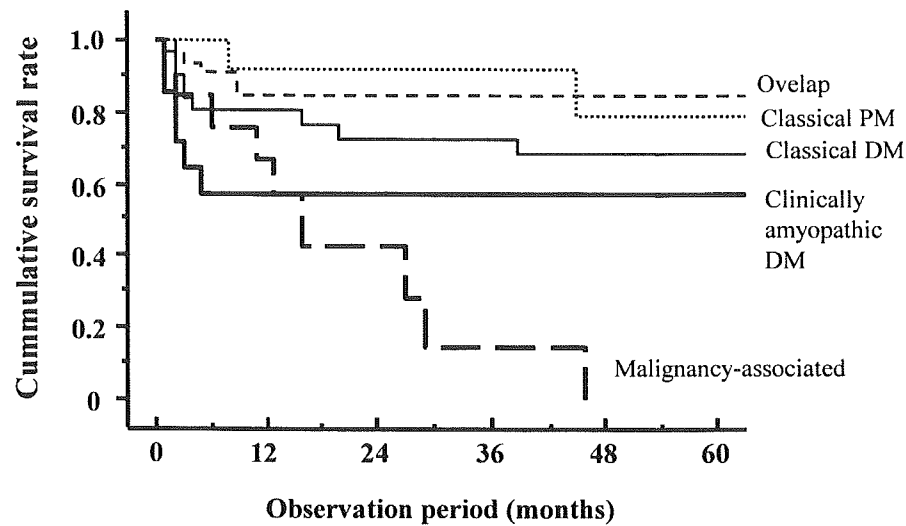


図2. PN/DMの病型と間質性肺炎

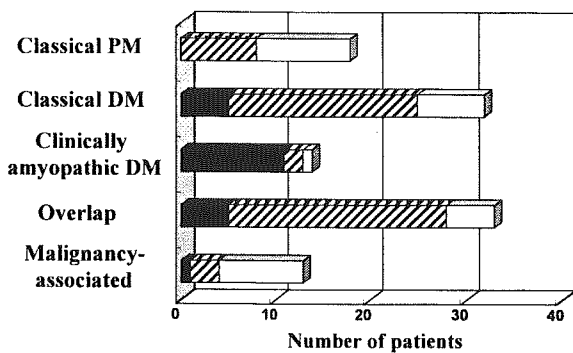


表1. 急性・亜急性間質性肺炎を認めた DM患者の臨床特徴

| | 急性・亜急性間質性 肺炎合併DM(n=22) | その他のDM (n=53) | |
|----------------|---------------------------|------------------|----------|
| 男性 | 27% | 30% | N.S. |
| 筋力低下 | 74% | 76% | N.S. |
| 血清CK値正常上限2倍以上 | 41% | 86% | p<0.001 |
| 血清CK値 (IU/L) | 429 | 4109 | N.S. |
| 筋電図で筋原性変化 | 55% | 91% | p<0.01 |
| 筋生検で筋炎の所見 | 32% | 81% | p<0.001 |
| Heliotrope 疹 | 68% | 36% | p<0.05 |
| Gottron 徴候 | 91% | 76% | N.S. |
| 手掌丘疹 | 64% | 4% | p<0.0001 |
| 発熱(38 ℃以上) | 59% | 34% | p<0.05 |
| 抗核抗体 160 倍以上陽性 | 41% | 73% | p<0.05 |
| 抗Jo-1抗体陽性 | 0% | 10% | N.S. |

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)

| | | |
|-------|-------|-----------------------------|
| 分担研究者 | 広畑俊成 | 帝京大学医学部内科学 助教授 |
| | 熊谷俊一 | 神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座 教授 |
| | 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 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 |
| | 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 |
| | 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 |
| | 金井美紀 | 順天堂大学医学部膠原病内科 講師 |
| 研究協力者 | 笠間 毅 | 昭和大学医学部第1内科学 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 |

研究要旨

本研究においては、平成14年度～平成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症例の予後調査を行った。全8施設より寄せられた46症例についての調査票について解析を行った。ステロイド単独治療群(A群)11例、ステロイド+ステロイドパルス治療群(B群)21例、ステロイド+シクロフォスファミドパルス治療群(C群)14例であった。治療開始時のステロイド投与量は、A群 59.8 ± 30.8 mg/日(Mean \pm SD)、B群 78.3 ± 34.6 mg/日、C群 51.8 ± 17.7 mg/日でB群が最も多かった。治療開始2年後までの予後では、A群で死亡例2例、B群では再発例2例、死亡例3例、C群では死亡例2例であり、軽快例の割合はA群77.8%、B群62.5%、C群85.7%とC群が最も高かった。副作用については3群ともに骨粗鬆症が最も多く、3群間で有意の差は認められなかった。シクロフォスファミドパルス療法はループス精神病の治療として最も有用である可能性が示唆されたが、統計学的な有意差はなく、より多数例での実証の必要があると思われる。

A. 研究目的

SLEに伴う精神症状(ループス精神病)はSLEの難治性病態の1つであり、今なおその診断・治療には苦慮することが少なくない。これまでループス精神病の治療としてはステロイド、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤(特にシクロフォスファミドパルス療法)などが用いられている。本研究は、こ

うした既存の治療法の間で、治療成績や副作用の発現に差があるかどうかについて検討を行うことを目的とする。

B. 研究方法

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症例

の予後調査を行った。具体的には、各施設に調査票を配布し、それを記載してもらった上で、平成17年10月末日を締切として回収した。その集計結果について、A.ステロイド単独治療、B.ステロイド+ステロイドパルス療法、C.ステロイド+シクロフォスファミドパルス療法の3群につきその予後及び副作用の発現などについて比較検討した。

(倫理面への配慮)

患者の氏名、年齢等のプライバシーに関することは公表しない。回収された調査票は施錠された書庫内で保存されている。

C.研究結果

8施設(産業医大、順天堂大、東京女子医大、神戸大、東京大、昭和大、帝京大、都立駒込病院)より46例の症例についての調査票が集積された。A群11例、B群21例、C群14例であり、年齢は 45.4 ± 11.4 歳、 34.0 ± 15.4 歳、 33.5 ± 12.1 歳(Mean \pm SD)で男女比は各々A群3:8、B群1:20、C群1:13と女性に多かった。図1に示すように、1999年のACR分類による症状の内訳としては、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A群で 59.8 ± 30.8 mg/日、B群 78.3 ± 34.6 mg/日、C群 51.8 ± 17.7 mg/日(Mean \pm SD)でB群が最も高かった。治療開始2年後までの予後では、A群で死亡例2例、B群で再発例2例、死亡例3例、C群では死亡例2例であり、軽快例の割合はA群77.8%、B群62.5%、C群85.7%でB群が最も低かった(図2)。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、B群1例、C群1例で見られた。

D.考察

本研究で集められた3群において、ループス精神病の症状の分布の偏りは見られなかった。すなわち、3群とも重症で意識障害を伴うacute confusional stateが約50%を占め

ていた。本研究では症例数が十分でないため、統計学的な有意差は得られなかったが、シクロフォスファミドパルス療法を含めた治療は、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ていた。さらに、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、シクロフォスファミドパルス群では15%程度と最も少なかった。

副作用に関しては、ステロイドに起因する骨粗鬆症の発生頻度は3群間では差がなかった。これは、3群ともに比較的大量のステロイドが投与されていたためであると考えられる。また、シクロフォスファミドパルス療法によっても、ステロイドパルス療法に比し無月経の頻度の有意な上昇は見られておらず、通常用量での投与を行う限り、シクロフォスファミドパルス療法は他の治療法に比して副作用のリスクが高くなることはないと考えられた。

E.結論

シクロフォスファミドパルス療法はループス精神病の治療として有用である可能性が示唆された。今後はより多数例の前向き比較対照試験によりこの点を実証してゆく必要があると思われる。

F.健康危険情報

該当なし

G.研究発表

1. 論文発表

•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*, 52: 1670-1675, 2005.

•Shibuya H, Hirohata S: Differential effects of IFN- γ on the expression of various Th2 cytokines in human CD4⁺ T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 116: 205-212, 2005.

- 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*, 175: 6987-6996, 2005.
- 広畑俊成: 第6回 Latest Orthopedics 研究会の記録. 関節リウマチの病態形成における骨髄異常について. *骨・関節・靭帯*, 18: 257-264, 2005.
- 広畑俊成: 特集・抗リウマチ薬の使い方 プシラミン. *クロナカ*, 32: 93-97, 2005.
- 広畑俊成: 特集: 痴呆症の最新情報—治せる痴呆を見逃さないために <内科疾患に伴う treatable dementia> 膠原病による痴呆. *内科*, 95: 857-862, 2005.
- 広畑俊成: 第1土曜特集 Behcet 病—病因の解明と難治性病態の克服に向けて. *神経 Behcet 病の臨床. 医学のあゆみ*, 215: 61-66, 2005.
- 広畑俊成: 中枢神経病変. *臨床リウマチ*, 17: 278-282, 2005.
- 広畑俊成: 「今日の臨床検査 2005-6」, 河合 忠、水島裕 監修、櫻林郁之介、中川武正 編集主幹、星恵子、広畑俊成、矢富裕、伊藤要一、石黒厚至 編集、南江堂、東京、2005.
- 広畑俊成: 8. リウマチ・アレルギー性疾患 高安動脈炎. 「改訂第4版 疾患別最新処方」, 矢崎義雄、菅野健太郎 監修、Medical View 社、東京、p.522-523, 2005.
- 広畑俊成: 8. リウマチ・アレルギー性疾患 Behcet 病. 「改訂第4版 疾患別最新処方」, 矢崎義雄、菅野健太郎 監修、Medical View 社、東京、p.524-525, 2005
- 広畑俊成: 第3部生体防御および病態解析・治療の免疫機構 第3章自己免疫疾患 3.2 病態・診断および治療 [1]全身性エリテマトーデスの病態および診断 [2]各種免疫抑制薬の作用機序 [3]抗体療法を中心とした生物学的製薬. 「免疫学ハンドブック(Immunology handbook)」, 免疫学ハンドブック編集委員会(垣内史堂、編集委員長) 編、オーム社、東京、p.394-398, p.403, 2005.
- 2. 学会発表
 - 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.
 - 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.
 - 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.
 - Hirohata S, Yamagida T, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T: Enhanced expression of mRNA for nuclear factor κB1 (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.
 - 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.
 - 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.

・Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S: The upregulation of the expression of TNF- α and IL-6 in human peripheral blood monocytes by antiribosomal P protein antibody does not involve Fc γ receptor cross-linking. The 49th Annual Scientific Meeting (Yokohama) S210, 2005.

・Aramaki K, Arinuma Y, Kikuchi H, Nagai T, Suda H, Takeuchi A, Hirohata S: Severity of Behçet's disease: its relevance with smoking and HLA-B51. The 49th Annual Scientific Meeting (Yokohama) S238, 2005.

・Kikuchi H, Hirohata S: Immunohistological analysis of intestinal involvement in Behçet's disease. The 49th Annual Scientific Meeting (Yokohama) S266, 2005.

・荒巻芸、有沼良幸、永井立夫、菊地弘敏、竹内明輝、広畑俊成: ベーチェット病における血清 MMP-3 値の検討.

第 20 回日本臨床リウマチ学会総会(神戸)p.79, 2005.

・菊地弘敏、有沼良幸、荒巻芸、永井立夫、竹内明輝、広畑俊成: リウマチ性疾患における血清 matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)測定の有用性について. 第 20 回日本臨床リウマチ学会総会(神戸)p.80, 2005.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

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

| | A群 | B群 | C群 | 合計 |
|---------------------------------------|----|----|----|----|
| Acute confusional state | 5 | 9 | 5 | 19 |
| Anxiety disorder | 0 | 2 | 1 | 3 |
| Cognitive dysfunction | 2 | 3 | 0 | 5 |
| Mood disorder | 2 | 4 | 4 | 10 |
| Cognitive dysfunction + Mood Disorder | 2 | 0 | 2 | 4 |
| Psychosis | 0 | 3 | 2 | 5 |
| Myelopathy | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Seizure disorder | 1 | 6 | 4 | 11 |
| Fever | 0 | 1 | 0 | 1 |
| Headache | 0 | 1 | 0 | 1 |

図1 ループス精神病患者46例の症状の内訳
 A群ステロイドのみ(11例)、B群ステロイド+ステロイドパルス(21例)、C群ステロイド+シクロフォスファミドパルス(14例)

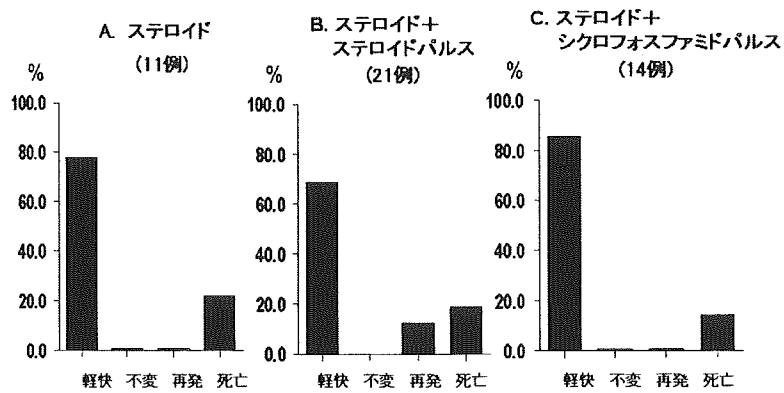


図2 ループス精神病患者の治療開始2年後の転帰

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

分担研究者 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)

西村勝治(東京女子医科大学 神経精神科)

研究要旨

ステロイドを開始ないし増量された全身性エリテマトーデス(SLE)入院患者 165 例のうち、治療開始後 8 週間以内に新たに精神症状が出現した 20 例を対象として中枢神経(CNS)ループスを除外したところ、14 例がステロイド精神病と診断できた(発症頻度 8.5%)。全例が prednisolone(PSL)40mg/日以上以上の投与量で発症し、85%が 40mg/日以下まで減量された時点で回復した。気分障害、特に躁病エピソードが多かった。過半数に潜在性の CNS 病変を認め、ステロイド精神病の病態発生に関与している可能性が示唆された。

A.研究目的

SLE 患者におけるステロイド精神病を CNS ループスと鑑別の上、その頻度、臨床的特徴、検査所見、経過を検討する。

Interleukin-6(IL-6)を CNS 病変の指標とし、後 2 者は髄液と血清の値の差が測定感度(IFN- α :10 IU/l, IL-6:0.15 pg/ml)の 3 倍以上である場合に高値と定義した。

B.研究方法

対象は SLE 増悪のためにステロイドを開始/増量された連続的な SLE 入院患者 165 例(男性 8 例、女性 157 例)うち治療開始後 8 週間以内に新たに精神症状(軽度認知障害と睡眠障害を除く)が出現した 20 例(全例女性)である。感染、代謝異常、適応障害など、ステロイド以外の二次性原因による精神症状は除外した。CNS ループスの診断あるいは他の臓器障害のために、精神症状発現後に強化療法(ステロイド増量あるいはシクロホスファミド大量静注療法)が施行されたもののうち、4 週間以内に精神症状が改善したものを最終的に CNS ループスと定義し除外した。ステロイド精神病の定義はステロイド減量によって精神症状が改善したものとし、治療開始直前の臨床的特徴、検査所見、経過を検討した。治療開始直前の検査所見のうち、脳波、脳 MRI、髄液 IgG index、Interferon- α (IFN- α)と

C.研究結果

4 例が CNS ループス、2 例が鑑別不能として除外され、ステロイド精神病は 14 例(8.5%)だった。精神病性障害が 1 例、気分障害が 13 例(エピソード別には躁病 8 例、軽躁病 1 例、大うつ病 2 例、混合性 2 例)にみられた。発現潜時は中央値±標準偏差(最小値-最大値)12.5±7.8(2-28)日、治療開始時のステロイド投与量(PSL 換算)は 50.7±9.2(40-60)mg/日、回復時は 32.0±9.0(15-45)mg/日だった。85%の患者が 40mg/日以下に減量された時点で回復し、回復までの期間は 62.0±57.5(14-240)日だった。CNS 病変の指標とした検査所見のうち、1つ以上の異常を 8 例(57.1%)に認めた(脳波異常 3 例、MRI 異常 4 例、IgG index 高値 1 例、髄液 IFN- α 高値 1 例、髄液 IL-6 高値 5 例)。

D.考察

発現潜時、ステロイド投与量、精神症状の類型などの臨

床的特徴は、他の身体疾患を対象としたステロイド精神病の先行研究にほぼ一致したものであった。一般にステロイド精神病の最も重要な危険因子はステロイドの高用量投与とされるが、その目安となる PSL40mg/日以上は本研究においてもその発現、回復に反映されていた。潜在性の CNS 病変を過半数に認めたことから、ステロイド精神病の病態発生に関与している可能性が示唆された。今後症例数を増やした検討を要する。

E.結論

SLE 患者におけるステロイド精神病の発症頻度は 8.5%であった。気分障害、特に躁病エピソードが多かった。過半数に潜在性の CNS 病変を認め、ステロイド精神病の病態発生に関与している可能性が示唆された。

F.健康危険情報

SLE 患者におけるステロイド精神病の発症頻度は 8.5%であり、気分障害、特に躁病エピソードが多いが、ステロイド減量により改善する。

G.研究発表

1. 論文発表 未。
2. 学会発表

西村勝治、堀川直史、佐藤恵里、針谷正祥、鎌谷直之、原まさ子:全身性エリテマトーデス(SLE)患者におけるステロイド精神病の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月、横浜、抄録:第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 pp269

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得 なし。
2. 実用新案登録 なし。
3. その他 なし。

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

分担研究者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)は、多臓器病変を特徴とする自己免疫疾患であるが、特に、中枢神経系(CNS)病変は重要な予後規定因子である。SLEに伴うCNS病変の臨床症候は、器質的なものから精神症候まで極めて多彩で、米国リウマチ学会(ACR)では、神経精神SLE(NPSLE)として分類している。しかし、NPSLEに対する治療は、病型や重症度に応じてステロイド薬が使用されるが、既存治療に関する評価は殆どなされていない。欧米では、中枢神経病変に対するシクロホスファミド静注療法(IV-CY)の有効性が散見される。本研究では、NPSLEの37症例に対して、IV-CY療法を施行し、35症例で改善を得ることができた。一方、治療により改善を示すも投与終了後および投与中に症状増悪を示した症例は6例で、また、帯状疱疹やサイトメガロウイルスによる感染症を入院中の7人に認めた。本研究結果からは、NPSLEに対するIV-CY療法の有効性は高く評価できるが、副作用、適応の問題など未解決な点も多く、エビデンスの蓄積が急務である。

A.研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)は、多臓器障害を伴う代表的な自己免疫疾患であるが、急性期治療に関しては明確な指標はなく、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用による非特異的治療が中心を成す。SLEに伴う諸臓器障害の中でも中枢神経系(CNS)病変は重要な予後規定因子であり、CNS病変の臨床症候は、器質的なものから精神症候まで極めて多彩で、米国リウマチ学会(ACR)では、神経精神SLE(NPSLE)として分類している。NPSLEに対する治療は、病型や重症度に応じて免疫抑制薬とステロイド薬の併用の有効性が評価され、殊に、シクロホスファミド静注療法(IV-CY)の中枢神経病変に対する有効性が注目される。本研究では当科に於けるNPSLEに対するIV-CYの効果の評価とその合併症に関して研究を行い、さらに、IV-CYで効果不十分な症例に対する新規治療の必要性を検討した。

B.研究方法

当科に入院中のSLE症例のうち、ACRのNPSLEの分類基準を満たす37症例をNPSLEと診断し、症状の重篤度やSLEの活動性を評価の上、IV-CY療法を導入した。37症例の内訳は、平均35.9歳(16~69歳)、男女比4:33で、Acute confusional state 15例、Psychosis 10例、Seizure disorders 8例、Cerebrovascular disease 4例、Headache 4例で、その他、Aseptic meningitis、Demyelinating syndrome、Myelopath、Anxiety disorder、Mood disorderなどが含まれた。37症例中26例はMRI所見に異常を認め、23例がSPECTにて脳血流の低下を指摘され、髄液IgG indexは平均0.75で、髄液IL-6値は平均548pg/mlであった。症状の程度に応じて10~15mg/kg(約500mg~750mg/body)を2~3時間かけて点滴静注し、血球減少や感染症の有無を考慮しつつ2~4週間隔にて投与した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、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、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

37 例中 35 例で IV-CY 投与により一部改善もしくは寛解を示した。無反応の 1 例はオンコピンを加えた COP 療法へ変更、1 回投与後感染症で継続困難であった 1 例は抗 CD20 抗体療法へ治療方針を変更した。治療により改善を示すも投与終了後および投与中に症状増悪を示した症例は 6 例で、うち 4 例は抗 CD20 抗体療法を導入、他 2 例は IV-CY 療法およびステロイドパルス療法を再度施行した。IV-CY 投与の間、帯状疱疹やサイトメガロウイルスによる感染症を入院中で 7 人に認めたが抗菌薬の投与でいずれも改善し、現在までに出血性膀胱炎や発癌はなかった。

D. 考察

NPSLE の 37 症例に対して、IV-CY 療法を施行し、35 症例で改善を得ることができた。NPSLE 発症から IV-CY 療法導入までの期間は、他病院からの紹介症例などで 24 ヶ月以上を経過する 5 症例を除くと平均 1.7 ヶ月と短く、発症初期よりステロイド大量療法と同時に IV-CY を開始したことにより良好な効果が得られた。また、疾患活動性に応じて 2～4 週間隔にて投与したが、CY 投与後 2 週間前後が最も効果が高く、3 週後以降徐々に免疫抑制効果が低下することから、症状が重篤な例は投与初期には 2 週間毎に投与した。臨床症候は、Ramos らの報告と同様、投与後 1 ヶ月以内に改善を示す例が多いが、当科では 3 回投与後に画像所見も含めた NPSLE 及び SLE に対する総合的な効果判定を行い、以降の投与間隔や投与回数を検討した。なお、6～12 回の投与で一旦 IV-CY 療法を終了し、IV-CY 施行の間は積極的にステロイド減量を試みている。再燃が懸念

される症例や維持療法が必要と判断される症例には、引き続き AZ 等の免疫抑制剤の投与が必要である。しかし、副作用、適応の問題など未解決な点も多く、EBM の点からも不十分である。さらに、IV-CY の効果が不十分な症例、IV-CY 後に再燃する症例などの問題もあり、NPSLE に対するより効果的な、また、エビデンスの明確な治療法の開発が急務である。一方、当科では各種免疫抑制薬の使用にもかかわらず不応性の経過を示す NPSLE に対して、抗 CD20 抗体リツキシマブの投与を試み、全症例に於いて明らかな臨床的な改善効果が得られており、NPSLE に対するエビデンスの明確な治療法の確立を期待している。

E. 結論

NPSLE の 37 症例に対して、IV-CY 療法を施行し、35 症例で改善を得ることができた。しかし、副作用、適応の問題など未解決な点も多く、エビデンスの蓄積が急務である。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. 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* (2005) 44: 176-182
2. Tanaka Y, Tokunaga M. Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE. *Rheumatology* (2006) 45: 122-123
3. 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, 1676-1683