

4. Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, Tanaka Y. Extremely high titre of antihuman chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2005) 44, 1462-1464
 5. 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
 6. 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
 7. 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: 1002-1010
 8. 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: 846-851
 9. Tanaka Y, Nakayamada S, Okada Y. Osteoblasts and osteoclasts in bone remodeling and inflammation *Curr Drug Targets Inflamm Allergy* (2005) 4, 325-32
 10. Fujii Y, Fujii K, Tanaka Y. Attempt to correct abnormal signal transduction in T lymphocytes from systemic lupus erythematosus patients. *Autoimmunity Rev* (2006) 5, 143-144
 11. 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
 12. Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Human urinary trypsin inhibitor bolus infusion improved severe interstitial pneumonia in mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* (2005) 15, 374-380
2. 学会発表
 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 69th 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

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得

1) Fas 抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開
2003-171282)

2) 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)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

血液障害に関する小委員会報告

(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)

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
	熊谷俊一	神戸大学大学院医学研究科 教授
	近藤啓文	北里大学医学部膠原病感染内科 教授
	猪熊茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 助教授
	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
研究協力者	卜部貴夫	順天堂大学医学部神経内科
	山崎雅英	金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学講座

研究要旨

【研究目的】 抗リン脂質抗体症候群(APS)は、自己抗体である抗リン脂質抗体の関連する動・静脈血栓症または妊娠合併症を臨床症状とする自己免疫疾患である。動脈血栓の再発予防については、欧米では高強度(INR 3.0以上)の抗凝固療法をおこなうことが提唱されているが、わが国ではすでに公表された脳卒中ガイドラインにおいて、血栓症が発症基盤となる脳梗塞そのものに対しては抗血小板剤が第一選択とされている。そこで、APSの動脈血栓に対する抗血小板療法の効果を確認し、APSの治療指針を作成することを本研究の目的とする。【方法】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するオープン比較対象試験をおこなう。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。【進捗状況】参加施設において、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。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。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)は、自己抗体である抗リン脂質抗体の関連する動・静脈血栓症または妊娠合併症を臨床症状とする自己免疫疾患である。とくに血栓症は再発率が高く、その二次予防が重要である。動脈血栓で発症したAPS患者は動脈血栓で、静脈血栓で発症した患者は静脈血栓で再発することが圧倒的に多いので、動脈血栓、

静脈血栓のそれぞれの病態にあった効率的な予防策をとることが重要である。動脈血栓は白色血栓(血小板血栓)が主体である一方、静脈血栓は赤色血栓(フィブリン血栓)であり、理論的には前者に対しては抗血小板療法、後者に対しては抗凝固療法が有効である。しかし動脈血栓の再発予防については、欧米では高強度(INR 3.0以上)の抗凝固療法をおこなうことが提唱されているが、効果的

な血小板凝集抑制剤が普及していない欧米での見解であり、病態を考えたときこの指針をわが国でそのままあてはめることは困難といわざるを得ない。APS の動脈血栓のほとんどが脳梗塞であるが、わが国ではすでに公表された脳卒中ガイドラインにおいて、ラクナ梗塞とアテローム血栓性脳梗塞といった血栓症が発症基盤となる脳梗塞そのものに対しては抗血小板剤が第一選択とされている。そこで、APS の動脈血栓に対する抗血小板療法の効果を確認し、APS の治療指針を作成することを本研究の目的とする。

B. 研究方法

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する。患者の文書同意を得て、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 (脳 MRI にて、T2 強調画像にて 3mm 以上 15mm 未満の高信号域をラクナ梗塞として 1 点、15mm 以上の高信号域を giant ラクナ梗塞として 2 点、一つの主幹動脈灌流領域の梗塞は 3 点、二つ以上の主幹動脈灌流領域の梗塞は 4 点とし、大脳、小脳、脳幹部を観察した合計点) の推移を比較する。臨床的な血栓症を発症した場合は試験を中止とし、適切な治療をおこなう。また、重篤な出血症状 (頭蓋内出血、肺出血、消化管出血など) やその他の薬剤による副作用が発症した場合も試験を中止し、適切な治療をおこなう。表に実施要領を示した。

(倫理面への配慮)

本研究は既存治療法の評価であり、フェーズ4に該当する。参加各施設で倫理委員会の承認を得る。

C. 進捗状況

参加施設において、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。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。

表 実施要領

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

1. 対象: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。
2. 除外基準
 - (ア) 妊娠を希望する女性患者
 - (イ) ワーファリン使用禁忌、またはシロスタゾールとチクロピジン両者が使用禁忌の患者
 - (ウ) ワーファリンの使用が必須の患者(心原性脳塞栓、心房細動、静脈血栓症合併患者、有意な弁膜症を有する患者、人工弁・人工血管置換術後の患者など)
 - (エ) 重篤な肝障害、腎機能障害、心疾患を有する患者
 - (オ) 担当医師が被検者として不適当と判断した患者
3. 主要評価項目:
脳MRIによる脳梗塞およびラクナ梗塞の評価(脳梗塞スコアによる)
 - 試験開始3ヶ月以内の脳MRIにて、T2強調画像にて3mm以上15mm未満の高信号域をラクナ梗塞として1点、15mm以上の高信号域をgiantラクナ梗塞として2点、一つの主幹動脈灌流領域の梗塞は3点、二つ以上の主幹動脈灌流領域の梗塞は4点とし、大脳、小脳、脳幹部を観察して合計点を脳梗塞スコアとする
4. 試験デザイン:Randomized Controlled Trial
 - (ア)封筒法でわりつける
 - (イ)以下の2群比較とする
 - I群:アスピリン 81または100mg + ワーファリン中等度強度(INR 2.0-3.0)
 - II群:アスピリン 81または100mg + シロスタゾール 200mg またはチクロピジン 100-200mg(任意の選択)
 - (ウ)試験期間は48ヶ月とする
 - (エ)目標症例数 片群 50例 計 100例
 - (オ)エントリー期間 2005年7月から2006年6月末の1年間
5. 検査項目と実施スケジュール
 - ・脳MRIは0ヶ月、12ヶ月、24ヶ月目に施行し、脳梗塞スコアを評価する。末梢血、一般生化学、d-ダイマー検査、エントリー時におこなった抗リン脂質抗体の検査と血漿サンプルの凍結を同時におこなう。スコアリングはMRIフィルムまたはファイルを順天堂大学に送付して集中評価をおこなう。
 - ・エントリー時に、IgGβ2-グロブリンI抗カルジオリピン抗体(aCL/β2GPI)およびループスアンチコアグラント検査(グラディポアRVVTまたはスタクロットLA)を施行する。同時に血漿サンプルを凍結保存する。
 - ・aCL/β2GPIは力価が15U以上であればエントリー可。抗凝固療法を施行していないのにaPTTが延長していて、上記の確認試験で陽性の判定(グラディポア:R1/R2>1.3、スタクロットLA:凝固時間差63秒以上)ならエントリー可。いずれも満たさない場合はワーキンググループに問い合わせ、健保外のほかの検査を施行のうえSapporo Criteriaに合致するかどうかを確認する。
6. その他
 - ・臨床的な血栓症を発症した場合は試験を中止し、適切な治療をおこなう。
 - ・重篤な出血症状(頭蓋内出血、肺出血、消化管出血など)を発症した場合は試験を中止し、適切な治療をおこなう。
 - ・薬剤の投与方法はそれぞれの薬剤の投与方法に順ずる。
7. 試験の実施に際して
 - ・二重盲検プロスペクスタディにおいて高強度抗凝固療法の中強度抗凝固療法に対する優位性は否定された。よって抗凝固療法はINR2.0-3.0の通常の強度とした。

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

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

研究要旨

【研究目的】 膠原病の難治性病態のひとつである抗リン脂質抗体症候群(APS)の既存の治療法のコンセンサスは抗血栓療法であって、抗免疫療法や抗炎症療法は効果の評価が定まっていない。原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS)はSLE非合併のAPSと定義されるが、その病態生理は未解明の点が多い。APSの主症状である血栓症や妊娠合併症の病態は、これまで炎症の伴わない血栓・血管病変と考えられてきた。しかし近年、APSモデルマウスの妊娠合併症に関しては、補体活性化が胎児発育の障害に必須であると報告された。一方、ヒトのAPSでは補体の関与についてはほとんど報告がない。今回、原発性APSにおける血清補体値を測定し、臨床症状との相関を調べることにより、PAPSにおける補体活性化の意義を検査し、補体の関与する免疫・炎症がAPSの治療のターゲットとなりうるかどうかを考察した。【方法】北海道大学病院第2内科膠原病外来を1998年～2005年の間に受診したPAPS患者34例を対象とした。対照群として、SLE以外の膠原病患者47例を検査した。双方の群において、アメリカリウマチ協会のSLE分類基準の11項目中該当する項目の有無を患者診療録より確認した。それぞれの患者の血清補体値(血清C3、C4値、血清CH50活性)を測定し、PAPSにおいては動脈血栓症、静脈血栓症、妊娠合併症と血清補体値の関連をしらべた。【結果】PAPS群、対照群の患者が満たすSLE分類基準の項目数は、両群間で差がなかった。PAPS患者の血清C3、C4値、CH50活性はそれぞれ対照群に比べて有意に低下していた。低C3、C4、CH50活性の頻度は対照群に比べて有意にPAPSに多く認められた。低補体血症とPAPSの特定の臨床症状との相関はなかった。【考察】PAPSでは明らかに低補体血症を認めた。この低補体血症はSLEにおけるそれと同様に補体活性化を反映していると考えられる。現在APSの治療は、一般に抗凝固療法や血小板凝集抑制療法などの抗血栓療法が中心であり、抗炎症作用をもつ免疫抑制剤の効果は確認されていない。しかし、補体の活性化が病態に直接関与するとすれば、ステロイドやシクロホスファミドなどをうまく併用することによって効率よい血栓症や妊娠合併症の治療が可能となる可能性がある。【結論】低補体血症はPAPSに高頻度に認められ、補体活性化がAPSの病態生理に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(APS)は、病原性自己抗体である抗リン脂質抗体(APL)が引き起こす自己免疫性血栓症および自己免疫性妊娠合併症であるが、その病態機序は不明な点が多く、未解決の問題が多く残されている。特に、若年者の血栓症や流産の主要な原因である当疾患は発症の予防が重要になるが、その成績は十分であるとは言

えず、これまでも適切な治療が検討されてきた。

抗リン脂質抗体症候群(APS)の主症状である血栓症や妊娠合併症の病態はこれまで炎症の伴わない血栓・血管病変と考えられてきた。1980年代からSLE患者の妊娠合併症や子癇に補体活性化が関与することや、APS患者に低補体血症を合併したとの小規模な報告は散見していたが、その意義については殆ど検討されていなかった。しか

し近年、GirardiらによりAPSモデルマウスの妊娠合併症に関しては、補体活性化が胎児発育の障害に必須であると報告された。今回、APSの既存治療である抗血栓療法の評価を病態論的に考察するため原発性APSにおける血清補体値を測定し、臨床症状との相関を調べた。

B. 研究方法

北海道大学病院第2内科膠原病外来を1998年～2005年の間に受診したPAPS患者34例を対象として、その血清補体値(血清C3、C4値、血清CH50値)を測定した。C3、C4は免疫比濁法にて(施設基準値C3 86-160mg/dl, C4 17-45 mg/dl)、CH50はMayer法にて測定した(施設基準値30-65U/ml)。対照群として、SLE以外の膠原病患者47例(強皮症18例、原発性シェーグレン症候群11例、皮膚筋炎/多発性筋炎11例、混合性結合組織病5例、他疾患2例)の血清補体値を比較検討した。双方の群において、アメリカリウマチ協会のSLE分類基準の11項目中該当する項目の有無を患者診療録より確認した。それぞれの患者の血清補体値を測定し、PAPSにおいては動脈血栓症、静脈血栓症、妊娠合併症との関連を調べた。統計学的解析は、PAPSと対照群における血清補体値はt検定で、それぞれの群での低補体血症の頻度については χ^2 二乗検定で比較した。また、PAPSにおける低補体血症と動静脈血栓症、妊娠合併症の関連についてはMann-Whitney試験で検討した。

(倫理面への配慮)

本年の研究には特に倫理的に問題となる課程は含まれない。

C. 研究結果

図1、2に解析結果を示した。患者が満たすSLE分類基準の項目数は、両群間で差がなかった(その順に2.09 +/- 0.78 vs 2.00 +/- 0.83)。PAPS患者の血清C3、C4値、CH50活性はそれぞれ対照群に比べ有意に低下していた(PAPS vs 対照 84.23 +/- 20.49 mg/dl vs. 109.77 +/- 19.98 mg/dl、15.88 +/- 8.42mg/dl vs. 22.72 +/- 7.97 mg/dl、30.15 +/- 8.42 U/ml vs. 41.36 +/- 6.99 U/ml; 全て $p < 0.0001$)。低C3、C4、CH50活性の頻度はそれぞれ

PAPS、対照群の順に、47% vs. 11% ($p < 0.0001$)、46% vs. 19% ($p = 0.0005$)、33% vs. 0% ($p < 0.0001$)であった。低補体血症とPAPSの特定の臨床症状との相関はなかった。

D. 考察

本年度の研究結果から、ヒトPAPS患者において極めて高頻度に低補体血症を伴うことが判明した。尚、PAPSの低補体血症について補体活性化分解産物(C3a、C4a、C5a)を測定し解析中であるが、現在のところ低補体血症など補体活性化以外の原因は否定的である。また、SLE分類基準の項目数において対照群との間に有意差はなく、SLEの特異抗体の陽性率・抗体価と低補体血症との間に相関関係は認めなかった。よって、PAPSの低補体血症はSLEの前駆段階を観察している可能性が考えられ、低補体血症、補体活性化はAPS固有の病態に関連するものと言える。

C3、C4、CH50はそれぞれ低値を示し、補体活性化経路のうち古典的経路の活性化が想定され、免疫異常を背景とした抗原抗体反応及び炎症による補体消費が疑われる。

一方、今回、低補体血症とPAPSの病態発症との間には相関が認められなかった。この解釈については以下のように考える。すなわち、PAPS患者は病態発症前から補体活性化に伴う組織の炎症を認めている。そのような、いわば向血栓状態に、2次的に何らかの要因(例えば感染など生体への侵襲)が加わることによって発症する。抗リン脂質抗体は病原性自己抗体であるが、抗体の存在のみでは発症せず、2次的要因が加わり発症する、といういわゆるsecond hit theoryをこれは支持するものでもある。

従来は、APSの病態機序は炎症と無関係であるとされ、それゆえに治療の主眼は予防的・あるいは対症的な抗血栓療法であった。ところが、原病による免疫反応及び炎症が病態機序に関与しているならば、積極的な免疫抑制療法や抗炎症療法の適応が考えられ、APSの治療法は大きく変化することとなる。

今後の課題として、補体活性化の機序について更に検討・解明を進めると共に、抗リン脂質抗体症候群への抗炎症・抗免疫療法を摘要する可能性について慎重に検討していく予定である。

E. 結論

PAPS 患者において補体活性化が認められた。既存治療法の抗血栓療法のみでなく、抗免疫・抗炎症療法をうまく組みあせることで、より効率のよい本症候群の治療法を改善できる可能性があると考えられる。

F. 健康危険情報

本年度の研究からは該当無し。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Atsumi T, Amengual O. Genetics of antiphospholipid syndrome, In: Khamashta MA, editor. Hughes Syndrome. London: Springer (in press)
- 2) Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine²⁴⁷ polymorphism of β -2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- β -2-glycoprotein I autoantibodies to the valine²⁴⁷ β -2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 52; 212-8, 2005
- 3) 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
- 4) Atsumi T, Furukawa S, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 14; 499-504, 2005
- 5) 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- α converting enzyme in peripheral monocytes in

patients with early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 64; 1165-73, 2005

- 6) Fukae J, Amasaki Y, Yamashita Y, Bohgaki T, Yasuda S, Jodo S, Atsumi T, Koike T. Butyrate Suppresses Tumor Necrosis Factor- α (TNF- α) Production by Regulating Specific mRNA Degradation Mediated Through a cis-acting AU-rich Element. *Arthritis Rheum* 52; 2697-707, 2005
- 7) Koike T, Atsumi T. Antiphospholipid Antibodies and Cell Activation -crucial role of p38 MAPK pathway-. *Lupus* 14;799-801, 2005
- 8) 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
- 9) 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- β 2- glycoprotein I autoantibodies. *Int Immunol* 17;1533-42, 2005

2. 学会発表

- 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 69th National Scientific Meeting, San Diego, USA. 12 -17 November, 2005

H. 知的財産権の出願・登録状況該当なし

I. 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・病態内科学の大学院生、坊垣幸先生、奥健志先生の御協力および小池隆夫教授の御指導でおこなわれた。各先生に深謝する。

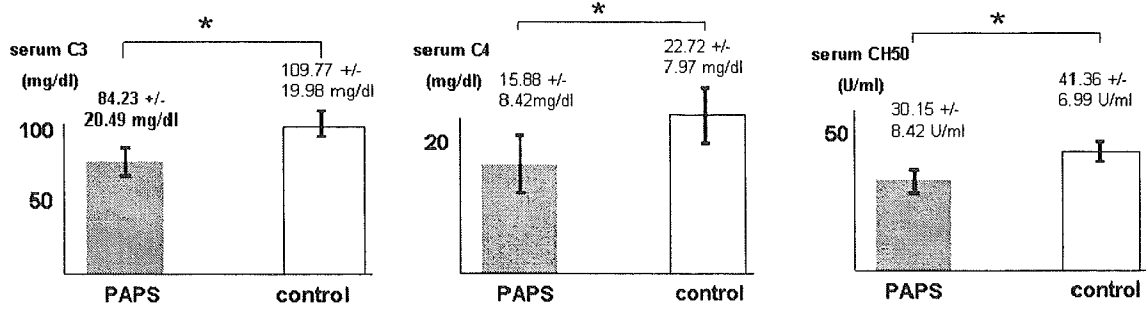


図1 PAPS、対照群と血清補体値 PAPS:PAPS患者群 control:対照群 * $p < 0.0001$
血清補体値は対照群に比して有意にPAPS群で低値を認めた。

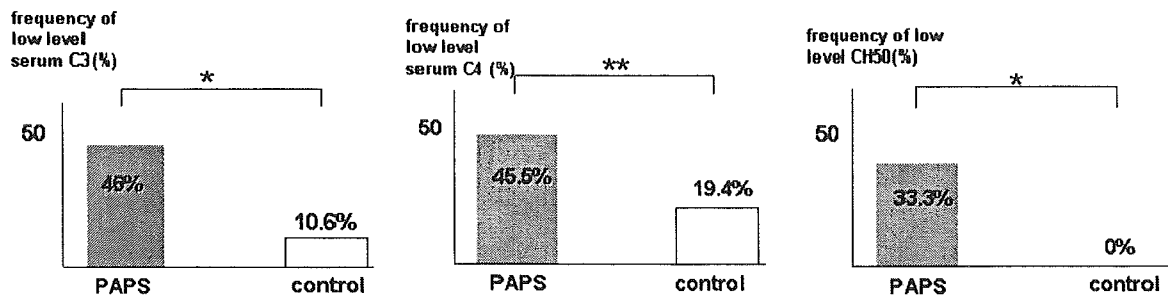


図2 PAPS、対照群と低補体血症 PAPS:PAPS患者群 control:対照群 * $p < 0.0001$ ** $p = 0.0005$
低補体血症の頻度は対照群に比して有意にPAPS群に高かった。

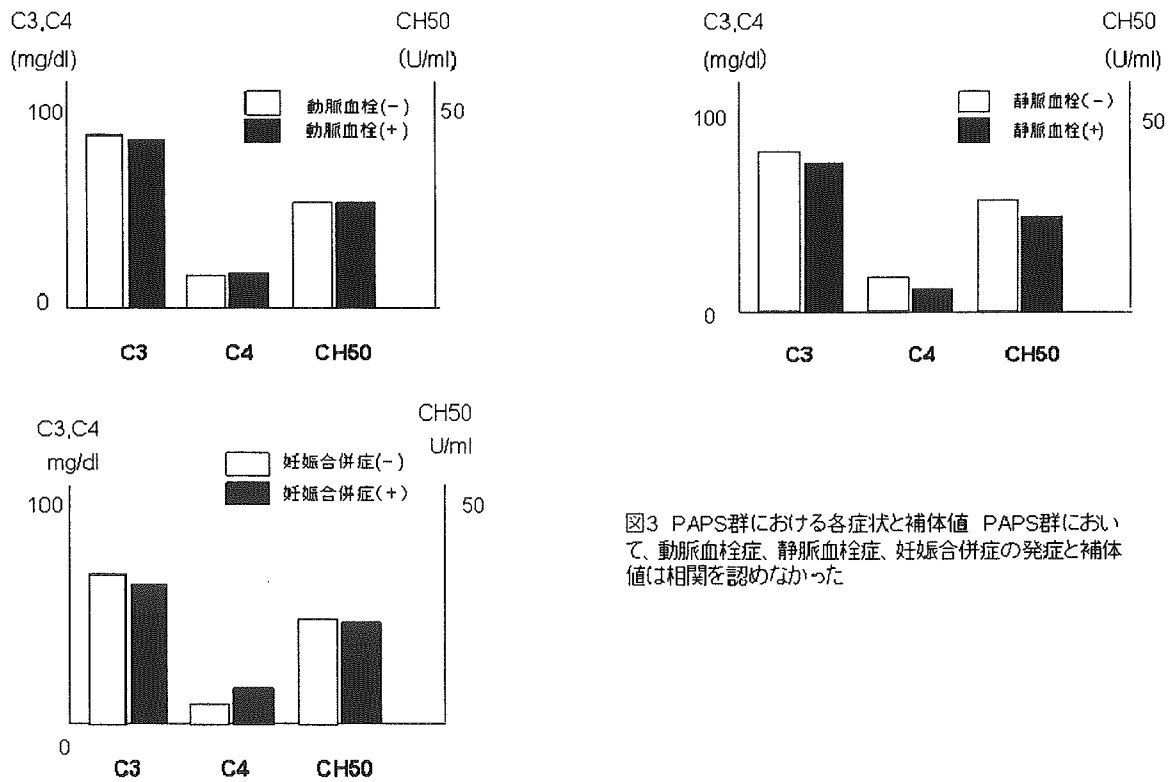


図3 PAPS群における各症状と補体値 PAPS群において、動脈血栓症、静脈血栓症、妊娠合併症の発症と補体値は相関を認めなかった

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）

分担研究者	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系研究科病態内科学	講師
	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

研究要旨 免疫疾患の既存治療法の合併症として、感染症は最も重要で、重症、時に予後不良を招来し得る。日和見感染症で一定の頻度を見、かつ諸種臓器を侵し得るものとしてサイトメガロ(CMV)感染症は免疫疾患では纏まった報告は少ない。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。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。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、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。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。

A. 研究目的

免疫疾患の既存治療法の合併症として、感染症は最も重要で、重症、時に予後不良を招来し得る。中でも日和見感染症については早期発見、診断、鑑別に知見を求められている。日和見感染症で一定の頻度を見、かつ諸種臓器を侵し得るものとしてサイトメガロ(CMV)感染症は検索を要するが、免疫疾患では纏まった報告は少ない。

B. 研究方法

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。7 施設より回答を得た。調査項目は、表 1 のとおり。

(倫理面への配慮)

病歴による後ろ向き調査で、個人は特定できない。

C. 研究結果

CMV 感染の確診例及び疑い例として 125 例を得た。1 施設当りの症例数は 2~64 例。女性 100 例、男性 25 例、年齢は 52.3 ± 17.5 歳。

現病は表 2 のとおり。

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(表 3)。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 ± 19.68 mg/日。原病の平均治療期間は 4.77 ± 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、シクロフォスファミド(CY)68 例、シクロスポリン(CyA)18 例であった(表 4)。

CMV 感染症若しくはその疑い発症時の症状は、発熱が 86 例と最も多く、以下表5のとおり、呼吸器症状、消化器症状が続いた。

診断法は剖検 2 例、生検 2 例、症状所見と抗原血症 123 例であった。

次に CMV 感染の臓器をほぼ特定できたとされる症例と抗原血症が CMV 感染症を疑う主たる所見であった例の 2 群に分けて検討した。前者(臓器特定)群は 47 例、後者(抗原血症のみ)は 78 例。

男女比、年齢は表6のとおりで著しい差はないが、原病治療の期間は臓器特定群で 6.7 年と、抗原血症のみ群の 3.7 年に比し長かった。死亡は臓器特定群で 25.5%、抗原血症のみ群で 20.5%、CMV による感染症は前者で 1 例のみ。死亡と後遺症外を合わせると、臓器特定群が多かった(表6)。

感染臓器は、肺 25 例、骨髄 11 例、消化管 6 例、肝臓 4 例、他は表 7 に示した。複数臓器の感染は、骨髄と胃、骨髄と肝臓の各 1 例、計 2 例で見られた。CMV 感染臓器の既存障害について見た結果は、肺感染 25 例のうち 6 例、骨髄感染 11 例のうち 2 例、腸感染 5 例のうち 1 例、胃感染 1 例、外陰部感染の 1 例の両方で認められた。

血液検査所見を両群で比較した結果は表 8 に示した。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。

D. 考察

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。入院総症例数は不明であるが、当班の前身ともいえる班でニューモチステイス肺炎(PCP)を検索した時の資料を参考とすると、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/日と高用量であった。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。上記の研究で PCP は 10290 例中 69 例に見られたので、ほぼ匹敵する発症数かも知れない。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/ μ 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。

E. 結論

免疫疾患に合併する CMV 感染症は、ステロイド治療、特に高用量の投与がなされ、免疫抑制療法を併用した例に生じやすい。発症時のリンパ球数、免疫グロブリン値は低い。感染臓器は肺、骨髄、消化管が多い。死亡及び後遺障害の頻度は高い。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kaminuma O, Mori A, Kitamura N, Hashimoto T, Kitamura F, Inokuma S, Miyatake S. Role of GATA-3 in IL-5 gene transcription by CD4+ T cells of asthmatic patients. Int Arch Allergy Immunol 137: S55-9, 2005
2. Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiwara 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
3. 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 64: 651-2, 2005

2. 学会発表

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、鎗木淳一、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)

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1 調査項目

患者情報	性 年齢
原疾患	診断 罹病期間 治療(ステロイド/免疫抑制剤の最高用量 全経過/直前)
合併症	糖尿病 悪性腫瘍 透析 他
CMV感染	発現日/診断日/治療開始日 罹患臓器、罹患臓器の既存障害 診断法(生検/剖検/抗原検査/他) 症状 検査所見(治療強化開始時/CMV発症時) 治療(治療 維持療法 副作用) 合併感染症 再発 転帰

表2 CMV 感染の疑われる症例の原病

SLE	63	うちSLE+APS 4
DM	11	
MPA	11	
MCTD	7	
RA	5	
MRA	4	
PN	3	うちAPS合併 1
AOSD	3	
不明	3	
SSc	2	
primary SjS	2	
APS	2	
AGA	2	
Behcet	2	
PM	1	
SLE+PM	1	
RA+SLE+APS	1	
Takayasu	1	
cryofibrinogen	1	
WG	0	

表3 原疾患に対するステロイド投与

	N	内訳	n
PSLのみ	18		
MPSLp*	60		
PSL+MPSLp(+ α)	59		
		PSL+MPSLp	19
		PSL+MPSLp+IVCY(+ α)	27
		PSL+MPSLp+CY(+ α)	8
		PSL+MPSLp+免疫抑制薬(CY以外)	5
PSL+IVCY(+ α)	27		
		PSL+IVCY	21
		PSL+IVCY+免疫抑制薬(CY以外)	6
PSL+CYpo(+ α)	6		
PSL+免疫抑制薬(CY以外)	12		
PSL+血漿交換	1		
MPSLpのみ	1		
詳細不明	1		
合計	125		

(*MPSLp: メチルプレドニゾロンパルス)

表4 原疾患に対する免疫抑制剤投与

	N	内訳	n
CY (静注、内服)	68		
CyA	18		
MTX	9		
		MTX+コルヒチン	1
AZP	6		
IFX	1		
計	102		

表5 サイトメガロウイルス感染症あるいはその疑い発症時の症状

発熱	86
息切れ	10
咳嗽	8
血便/下血	5
腹痛	3
嚥下痛	0
粘液便	1
視野異常	1
その他（倦怠、譫妄、外陰部潰瘍、炎症反応）	4

表6 感染臓器特定例と抗原血症のみの例

	臓器特定	抗原血症のみ
例数	47	78
F	39	61
M	8	17
年齢	50.4 ± 17.1	55.7 ± 17.6
治療期間（日）	2457.6 ± 2985.9	1345.1 ± 2557.5
全治	26	47
障害を残し治癒	3	1
死亡	12	16
CMVによる	1	0
他疾患による	11	16
		細菌性肺炎 3
	細菌性肺炎 2	PCP 5
	PCP+細菌性肺炎 1	真菌血症 1
	PCP 1	蜂窩織炎 1
	肺アスペルギルス症 1	
	カンジダ血症 1	
	肺結核 1	
死亡+後遺障害	15/47=31.9%	17/78=21.8%

表7 サイトメガロウイルス感染臓器

肺	25
骨髄	11
消化管	6
小腸/大腸	5
胃	1
食道	0
肝臓	4
網膜	1
中枢神経	1
外陰部	1
副腎	0
計	47

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

分担研究者 齋藤 和義 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教授

研究要旨

強力な免疫抑制療法は、高い臨床的有用性をもたらすが、その一方で併発する感染症への対策が遅れている。特に、ニューモシスチス肺炎は時に致命的となる重要な合併症であるにもかかわらず診断法・1次予防基準が不十分である。今年度は、誘発喀痰を検体としたカリニ感染症のDNA診断を確立し、高い検出率、特異性および迅速性などにおける有用性を確認した。さらに、本法にてリウマチ性疾患に併発するニューモシスチス肺炎の臨床的特徴の再評価の上、発症リスクとして①PSL換算1mg/kg以上または②PSL換算0.5mg/kg以上かつ免疫抑制薬併用、かつ③リンパ球400/mm³あるいは④IgG700mg/dl以下を抽出した。さらに、該当者にST合剤による1次予防を施行したところ、RA以外のリウマチ性疾患でのニューモシスチス肺炎の発症は完全に抑止し得た。しかし、同基準に該当しないRA2例でニューモシスチス肺炎が確認され、ST合剤投与で約3割で有害事象を認めるなどの問題点が挙げられた。また、ニューモシスチス肺炎発症に先駆けてサイトメガロウイルス抗原血症が多くの場合生じることが確認された。RAにおけるニューモシスチス肺炎に関しては、他のリウマチ性疾患と分別した新たな1次予防基準の設定する必要性があるとともに、サイトメガロウイルス抗原血症のモニタリングがニューモシスチス肺炎の予知に用いることができる可能性が示唆された。

A.研究目的

膠原病・リウマチ性疾患に対するステロイド大量療法や免疫抑制薬さらには生物学的製剤の台頭は、画期的な治療効果を齎したが、その一方で、強力な免疫抑制による日和見感染症の問題がクローズアップされてきた。日和見感染症の中でもニューモシスチス肺炎あるいはサイトメガロウイルス感染症は、診断の遅れが致死的になるにも関わらず、その迅速診断法の確立や、その発症、危険因子の詳細な検討、さらには適切な一次予防対策がなされていない。特に、生物学的製剤の使用時の結核発症に関しては、多くの専門家により精力的に対策が練られ、1次予防基準が提唱された。しかし、ニューモシスチス肺炎に関しては、結核よりも高頻度で、かつ、時に致死的であるにも拘らず、対策が著しく立ち遅れ、診断法のみならず、欧米ですら1次予防基準は確立されていない現状である。今後、プログラフ

やミコフェノール酸モフェチルなどの移植免疫の抑制に用いられてきた薬剤が自己免疫疾患の治療に積極的に使用されるように国際的な傾向にあり、それと平行するように日和見感染症対策がより重要となる。本研究では、リウマチ性疾患に対する免疫抑制療法施行時に併発する日和見感染症を特にニューモシスチス肺炎を中心として、1)早期・特異的診断法(DNA診断を含む)を確立する、2)患者背景を解析し、臨床的特徴を明確にする、3)それらの情報を基にした一次予防基準を設定する、4)一次予防法を提唱し、予防効果と一次予防基準を検証する事を目的とする。

B.研究方法

リウマチ性疾患加療中に1)乾性咳嗽、労作時息切れ、発熱を認め、2)進行性低酸素血症、3)胸写・胸部CTに

て間質性肺炎を画像上呈することより、臨床的にニューモシスチス肺炎が強く疑われた53症例に誘発喀痰を用いたニューモシスチス特異的DNA診断を施行した。2%食塩水10 mlを超音波ネブライザーにて吸入した後、喀出喀痰(誘発喀痰)を検体として採取した。Dithiothreitol、proteinase K処理後、phenol/chloroform抽出、エタノール沈殿にてDNAを調整。100 pM Primer 1: 5'-AGTTACGGCCATACCTCAGA-3', Primer 2: 5'-AAAGCTACAGCACGTCGTAT-3'とともにサーマルサイクラーにてPCRを施行。95°C 1分 - 55°C 1分 - 72°C 90秒 35 cycleにより増幅されたサンプルの一部を3%アガロースゲルにて電気泳動し、124bpの特異的バンドとして検出。さらに、患者背景からニューモシスチス肺炎発症のリスクを抽出し1次予防基準を設定の上、実践しアウトカムを検討した。また、現在までにニューモシスチス肺炎の発症の推定に使用されているβグルカン値、LDH、KL-6などの診断における有用性やニューモシスチス肺炎の予後因子を抽出した。さらに、ニューモシスチス肺炎と同様に間質性肺炎として発症するサイトメガロウイルス肺炎についてもサイトメガロウイルス抗原を同時に評価し、併発の頻度などを検討した。

(倫理面への配慮)

患者喀痰の採取に関しては、通常の診療に必要な検査検体の一部を用いる。また検体中のニューモシスチスDNAのみを検査対象とし、患者の遺伝子検索は施行しないことより、倫理面での問題は特にないと考える。患者の個人情報が入属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

1. 上記の臨床症状から強くニューモシスチス肺炎が疑われたリウマチ性疾患患者53名中27名(SLE 9名、PM/DM 7名、MRA 4名、MPA 3名、MCTD 3名、その他 1名)においてニューモシスチスDNA陽性と診断された。本法による

検出率は54.5%で鏡検診断の陽性率(4.5%)に比して高い検出率を示した。DNA診断により最短8時間で診断された。

2. βグルカン値は25例中3例で正常(数日後上昇)、5例で軽度上昇にとどまった。また、KL-6やLDHなどのマーカーに関しては原疾患の間質性肺炎にても上昇するために、ニューモシスチス肺炎の診断には有用でないことが明らかとなった。

3. ニューモシスチス肺炎発症時の患者背景より1次予防基準を抽出し、

①経口ステロイド単独ではPSL換算1mg/kg以上

②PSL換算0.5 mg/kg以上かつ免疫抑制薬併用

③リンパ球400/mm³

④IgG 700 mg/dl以下

①あるいは②、かつ、③または④と設定した。

4. この基準を満たす症例に対して、ST合剤による1次予防を施行したところ、1次予防施行者からのニューモシスチス肺炎発症者は皆無となった。一方、この基準に該当しないRA患者からのニューモシスチス肺炎の併発が2名に発症が確認された。

5. 上記1次予防基準にて過去2年間の該当患者78名にST合剤の1次予防投与を施行したが、計22名(28%)に副作用が認められ(皮疹10名、肝障害5名、発熱6名、血球減少2名など)同薬の市販後調査における有害事象発現率(10.58%)に比して明らかに高率であった。これらの症例ではペンタミジン吸入への変更を要した。

6. 発症後の予後に関して、死亡症例と生存症例での検討をしたところ、発症時のβグルカン値、サイトメガロウイルス抗原血症の有無が予後に有意差をもって関与した。また、ニューモシスチスDNA診断と同時サイトメガロウイルス抗原を測定した症例において、ニューモシスチス陽性者19名中10例がサイトメガロウイルス抗原陽性であり、逆にサイトメガロウイルス抗原陽性者12例中10例がニューモシスチス陽性と診断された。ニューモシスチス肺炎発症前にサイトメガロウイルス抗原が陽性となる可能性が示唆された。

D. 考察

誘発喀痰を用いたニューモシスチス肺炎のDNA診断は、ニューモシスチス肺炎を疑った時点ですぐに検体を採取することができ、高い検出率で最短8時間程度にて結果が得られることより、迅速性・感度に優れる検査と考えられた。ニューモシスチス肺炎をはじめとする深在性真菌症の診断にはβグルカン値が用いられるが、早期には陰性もしくは軽度上昇にとどまる症例があり、DNA診断の普及が望まれる。また、PCR診断では高感度がゆえに、偽陽性がしばしば問題となるが、正常人および慢性閉塞性呼吸器疾患など他の呼吸器疾患患者由来の誘発喀痰ではニューモシスチスDNAは検出されなかった。さらに、DNA診断にて陽性と診断した症例は、ST合剤による治療開始後、臨床的改善とともに2週間前後でニューモシスチスDNAが消失することを確認しており、本検討に用いたPCRの感度では偽陽性は無いと考えられた。

また、1次予防基準を設定して実践したところ、ニューモシスチス肺炎の発症は皆無となり、1次予防の徹底により発症は抑止できるものと考えられた。しかしながら、ST合剤の使用にあつては、リウマチ性患者では一般的に報告されているST合剤の有害事象の発現率の約3倍であり、また副作用の発現の92%が投与2週間以内に生じており、少なくともこの期間には注意深い経過観察が必要である。

また、RAでは、レフルノミドや生物学的製剤使用症例に於いて一次予防基準に該当しないニューモシスチス肺炎発症が認められた。RAでは、ステロイド服用量は少量であり、本基準には殆どの症例は該当しない。βグルカン高値、高齢者、既存肺疾患、血球減少、糖尿病合併などがカリニ肺炎発症のリスクであると想定されているが、他のリウマチ性疾患と分別化したRA独自の1次予防基準設定が必要であり、症例の蓄積を要すると思われる。それとともに、ニューモシスチス肺炎発症に先駆けてサイトメガロウイルス抗原陽性となる可能性が示唆されたことより、適当な時期におけるサイトメガロウイルス抗原のモニタリングが発症の予知に有用である可能性が示唆された。

E. 結論

強力な免疫抑制療法は、難治性リウマチ性疾患に対して画期的な臨床効果を齎したが、一方で治療中に併発するニューモシスチス肺炎をはじめとする日和見感染症が時として致命的となる。特に、ニューモシスチス肺炎は機を逸することなく早期に確実に診断する必要があり、このためには、誘発喀痰を用いたDNA診断法は迅速性・特異性において優れ普及が望まれる。また、1次予防基準は極めて有効にその効果を示したが、実際には約4分の1でST合剤の副作用が認められていること、RAにおいては基準非該当症例からの発症が見られたことより、これらの問題点を解決する必要がある。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. [Saito K](#), Nakayamada S, Nakano K, Tokunaga M, Tsujimura S, Nakatsuka K, 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
2. Nakano K, Okada Y, [Saito K](#), Tanaka Y. Fibroblast growth factor-2 induces receptor activator of nuclear factor kappa B ligand expression and osteoclast maturation by binding to heparan sulfate proteoglycan on rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Rheum* (2004) **50**, 2450-2458
3. Tsujimura S, [Saito K](#), Nakayamada S, Nakano K, Tsukada J, Kohno K, Tanaka Y. Transcriptional regulation of multidrug resistance-1 gene by interleukin-2 in lymphocytes. *Genes Cells* (2004) **9**, 1265-1273

4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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* (2005). 44: 1462-1464.
8. Fujii Y, Fujii K, Iwata S, Suzuki K, Azuma T, Saito K, Tanaka Y. Abnormal intracellular distribution of NFAT1 in T lymphocytes from patients with systemic lupus erythematosus and characteristic clinical features. *Clin Immunol.* (2006) in press
9. 齋藤和義, 田中良哉. 膠原病疾患に併発するカリニ肺炎の早期診断と1次予防. *九州リウマチ*(2004) 23, 134-138.
10. 田中良哉, 齋藤和義. 膠原病に於ける日和見感染症とその対策. *日本内科学会雑誌* (2004) 93, 1654-1659.
11. 田中良哉, 齋藤和義. インフリキシマブとニューモシスチス肺炎. *分子リウマチ*(2005) 2巻4号 278-284.
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

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

2. 学会発表

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)

分担研究者	熊谷俊一	神戸大学大学院医学系研究科臨床病態免疫学講座 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
	猪熊茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病内科 部長
	近藤啓文	北里大学医学部膠原病・感染内科学 教授
	広畑俊成	帝京大学医学部内科学 助教授
	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
	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
	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
研究協力者	岡田洋右	産業医科大学医学部第一内科学講座 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

研究要旨

膠原病およびその類縁疾患で中大量ステロイド初回治療例を対象としビスホスホネートの効果を解析した前向き無作為比較試験の最終集計結果を報告し、その分析をもとに前向きコホート研究を計画した。対象は、新規にプレドニゾン換算 0.4mg/kg x4 週間以上で治療を開始する膠原病患者の全例とする(目標症例数 200 例)。「エンドポイント」は胸椎・腰椎圧迫骨折の有無、腰椎骨密度である。骨折予防には、ステロイド治療開始直後からD3 単独かD3+ビスフォスフォネート(以下 bis, アレンドロネートかリセドロネート)併用のいずれかを投与する。中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者において bis 投与により脊椎圧迫骨折が予防・軽減できるかどうか、また骨折へのリスクファクターを明らかにすることをめざし、平成 17 年 10 月より登録を開始した。

A.研究目的

膠原病ではしばしば大量のステロイド剤を長期間にわたり使用し、骨粗鬆症や骨折を誘発し患者さんのQOL を著しく傷害するため、骨粗鬆症を早期発見・早期治療し、骨折を予防することが重要である。我々は平成 14~16 年度の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)」で、プレドニゾン(PSL)換算で 0.5mg/kg/

日以上を1ヶ月以上使用した RA を除く膠原病患者に対して、アンケート調査による横断的研究を行い、ステロイドを大量に使用した女性患者 162 例につき解析した。その結果、骨折あり群 36 例平均骨密度 0.781g/cm²、圧迫骨折なし群 126 症例の平均骨密度 0.871g/cm²であり、圧迫骨折群で有意に低下していた。閉経後患者の骨折例のほとんどは骨密度が低値であったが、閉経前の患者では骨折者 16 例中 7 例で骨密度が正常(Tスコアが-1 以上)に保たれ