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18年度　総括･分担研究報告書

平成19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．膠原病に伴う間質性肺炎と縦隔気腫に関する研究（小委員会報告）
猪熊　茂子（東京都立駒込病院　アレルギー膠原病科）…… 15

2．膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症における血管拡張剤の選択に関する研究
田中　住明（北里大学　医学部　膠原病・感染内科）…… 17

3．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（北里大学　医学部　膠原病・感染内科）…… 20

4．全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症の疫学調査と治療の評価（小委員会研究）
渥美　達也（北海道大学大学院医学研究科　病態内科学講座・第二内科）…… 24

5．抗リン脂質抗体症候群における補体活性化に関する研究
渥美　達也（北海道大学大学院医学研究科　病態内科学講座・第二内科）…… 27

6．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）…… 30

7．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）…… 34

8．膠原病・リウマチ性疾患に合併するニューモシスチス肺炎の早期診断と１次予防基準に関する研究
齋藤　和義（産業医科大学　医学部　第一内科学講座）…… 37

9．全身性エリテマトーデス患者における感染症の予測因子に関する研究
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）…… 41

10．膠原病におけるサイトメガロウイルス感染症およびニューモシスティス肺炎に関する検討
平形　道人（慶應義塾大学　医学部　内科学）…… 43

11．全身性エリテマトーデスにおけるシクロスポリンＡ長期投与の有用性に関する研究
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）…… 46

Ⅳ．研究成果の刊行に関する一覧表…… 49

Ⅴ．研究成果の刊行物・別刷…… 59

【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・第二内科	講　師
	猪熊　茂子	都立駒込病院　アレルギー膠原病科	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
	齋藤　和義	産業医科大学　医学部　第一内科学講座	助教授
	田中　佳明	北里大学　医学部　膠原病・感染内科	講　師
	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　内科学	講　師
	広畑　俊成	北里大学　医学部　膠原病・感染内科	教　授

平成 18 年度　小委員会構成

（敬称略）

(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

委員長　　猪熊茂子
委　員　　金井美紀、亀田秀人、齋藤和義、田中住明、原まさ子
平形道人、岡田　純

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

委員長　　広畑俊成
委　員　　金井美紀、亀田秀人、齋藤和義、田中住明、原まさ子
卜部貴夫、岡田　純、笠間　毅、菊池弘敏、沢田哲治
西村勝治

(3) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症（TMA）の疫学調査と既存治療法の評価

委員長　　渥美達也
委　員　　金井美紀、齋藤和義、田中住明、平形道人、岡田　純
山崎雅英

(4) 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の前向きコホート多施設研究

委員長　　熊谷俊一
委　員　　金井美紀、亀田秀人、齋藤和義、田中住明、原まさ子
平形道人、岡田　純、岡田洋右、河野誠司、西村邦宏

【Ⅱ】総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
総括研究報告書

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－一般－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
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座　助教授
	田中住明	北里大学医学部膠原病感染内科　講師
	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	北里大学医学部膠原病感染内科　教授
研究協力者	卜部貴夫	順天堂大学医学部神経内科　助教授
	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　助教授
	菊池弘敏	帝京大学医学部内科　助手
	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
	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、多施設間の多数症例の臨床成績の解析から、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（膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫）、(2) 中枢神経系障害（ループス精神病）、(3) 血液障害（血栓性微小血管障害症）、(4) ステロイド骨粗鬆症、(5) 日和見感染症（ニューモシスティス肺炎、サイトメガロヴィルス感染症）の５項目に焦点を絞り、既存治療法の有効性や副作用の発現を評価した。

膠原病に伴う間質性肺炎に関してプロスペクティブに経過を追った結果、65 症例の間質性肺炎を解析した。死亡例は 12 例（18%）で、うち８例は皮膚筋炎/多発性筋炎を基礎疾患として有した。死亡例の臨床的特長は、①急性経過、②縦隔気腫の併発、③日和見感染症併発が挙げられ、死亡例の治療法の特徴は、治療開始から死亡までの期間が著しく短いこと、ステロイド大量療法（100%）、ステロイドパルス療法（73%）、

シクロホスファミドパルス療法(IV-CY; 55%)等の強化療法が高率に成されたにも拘らず、救命できなかった点が挙げられた。さらに、縦隔気腫を生じる膠原病は筋症状の乏しい皮膚筋炎で、死亡率が高く、死因は間質性肺炎の悪化によるものが多く、IV-CY 療法(12 例, 44.4%)やシクロスポリン(11例, 40.1%)などの免疫抑制剤の使用により治癒例もあるため、早急かつ十分な治療が必要であると考えられた。

ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究では、ループス精神病の治療においては、IV-CY 療法とステロイドパルス療法の間には有用性の差がないと考えられたが、今後、多数例の前向き比較対照試験によりこの点を実証する。

SLE に伴う血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査と治療の評価に関する研究では、SLE に続発する TMA の発症頻度は毎年 0.15%で、生存率は 76%であった。生存例の治療では、血漿交換の貢献度が高く評価され、症例は少ないが IVCY の治療効果の評価も高かったが、ステロイドの有用性は評価がわかれた。

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の前向きコホート多施設研究では、症例を蓄積中であり、多数症例でビスホスフォネートによる骨折予防へのエビデンスを創出し、「大量ステロイド長期使用患者における骨折予防のガイドライン」を作成する。

膠原病に合併したニューモシスティス肺炎(PCP)、サイトメガロウイルス感染症に関する研究では、10290 例中 19 例で CMV 感染症を併発し、7 例が死亡した。高度の免疫抑制治療を行った例に発症し、他の重複感染症の合併例は予後不良であった。また、PCP 発症の危険因子として、①PSL 換算 1mg/kg 以上、②PSL 換算 0.5 mg/kg 以上かつ免疫抑制薬併用などが抽出され、ST 合剤 にて 1 次予防を施行した結果、66 症例からの PCP 発症は皆無であったが、非施行症例 102 症例から 19 名発症した。

A. 研究目的

全身性自己免疫疾患(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。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下記 5 項目に焦点を絞り、再評価を行う。

(1) 呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)
(2) 中枢神経系障害(ループス精神病)
(3) 血液障害(血栓性微小血管障害症)
(4) ステロイド骨粗鬆症
(5) 日和見感染症(サイトメガロヴィルス感染症など)

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。

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。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((猪熊茂子委員長)

膠原病に伴う間質性肺炎、肺高血圧症、縦隔気腫に関して、標準化されたプロトコールに従った臨床所見、検査により、既存治療法の有効性や副作用の発現を評価し、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)

ループス精神病に対する既存治療(ステロイド単独治療、+ステロイドパルス、+IV-CYの3群)の予後、副作用の発現などについて評価する。

(3) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査と治療の評価(渥美達也委員長)

厚生労働省特定疾患対策事業に登録されているSLE患者のうち、過去3年間に診療した総数、そのうちTMAと診断され治療された症例を後向きに解析した。TMAの臨床経過と治療内容、転帰を集計し、評価する。

(4) 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前向きコホート多施設研究(熊谷俊一委員長)

膠原病に対するステロイド大量療法を行う症例に対して、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する。また、高脂血症などの併存する因子の骨折への影響についても解析する。

(5) 膠原病に合併したニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症に関する研究

各施設でPCP感染症、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、診断や予防、治療の基準の確立を目指す。

(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。患者の個人情報が所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、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

膠原病に伴う間質性肺炎に関して、今回新たに診断した症例を登録し、標準化したプロ子トールに従って、臨床所見、検査を行いプロスペクティブに経過を追った結果、65 症例の間質性肺炎を解析した。死亡例は 12 例(18%)で、8 例は皮膚筋炎/多発性筋炎を基礎疾患として有した。死亡例の臨床的特長としては、①急性の経過、②縦隔気腫の併発、③日和見感染症併発が挙げられた。また、死亡例の治療法の特徴として、治療開始から死亡までの期間が著しく短いこと、死亡例では、ステロイド大量療法(100%)、ステロイドパルス療法(73%)、IV-CY 療法(55%)等の強化療法が高率に成されたにも拘らず、救命できなかった点などが挙げられた。

そこで、死亡例に多く認められた縦隔気腫に関してされに詳細に検討した。縦隔気腫症例 27 例を解析した。縦隔気腫を生じる膠原病は筋症状の乏しい皮膚筋炎 aDM で、転帰は PM/DM 症例で縦隔気腫を認めなかった群(非縦隔気腫群)が 242 例中 28 例(11.6%)に対して、死亡例が 13 例(48.1%)と有意に高かった。死因は縦隔気腫群で間質性肺炎 9 例、悪性疾患 0 例に対し、非縦隔気腫群では間質性肺炎 6 例、悪性疾患 11 例であった。間質性肺炎の合併は、縦隔気腫群は 22 例(81.5%)で、非縦隔気腫群 35 例(14.5%)に比し、有意に高かった。治療は、縦隔気腫群ではステロイドパルス療法だけでなく、IV-CY 療法(12 例(44.4%) vs 35 例(14.5%)) やサイクロスポリン(11例(40.1%) vs 30 例(12.4%))などの免疫抑制剤の使用頻度が高かった。

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

10 施設 69 例の症例についての調査票が集積され、A.ステロイド単独治療、B.ステロイドパルス療法、C.IV-CY 療法、D.分類不能群の 4 つに分類した(A:15 例、B:29 例、C:21 例、D:4 例)。1999 年のACR分類による精神症状の内訳としては、各群ともに acute confusional state が最も多かった。治療開始時のステロイド投与量は A 群で 51.53±23.62mg/日、B 群 73.43±39.00mg/日、C 群 57.63±27.10mg/日、D 群 73.33±16.33mg/日で B 群が最も高かった。B 群と C 群の間には治療開始

時のストロイド投与量は有意の差はなかった。しかし、IV-CY 群の方が優っている傾向はあった。従って、症例数と観察期間をふやして検討する価値はあると考えられる。死亡・再発・恒久的副作用(大腿骨頭壊死)の発現について Kaplan-Meier 法を用いて解析したが、治療開始 5 年までの間では B 群と C 群の両群には有意差が見られなかった(p＝0.844、RR＝0.930、[95%CI: 0.45－1.922])。また、死亡・再発のみをエンドポイントとした場合も、両群間に有意差は見られなかった。

(3) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査と治療の評価に関する研究

TMA は細血管障害性溶血性貧血、破壊性血小板減少、細血管内血小板血栓に伴う臓器障害を特徴とする症候群で、そのうち von Willebrand 特異的切断酵素である ADAMTS13 の活性が低下したために発症するものが TTP と定義されている。TMA には、TTP、HUS、二次性 TTP/HUS が含まれる。続発性 TMA の原因として最も多いのが膠原病、特に全身性エリテマトーデス(SLE)である。本研究班分担研究者 9 施設の 3 年間の SLE の総数は 6,434 例であり、そのうち TMA は 26 例で発症していた(毎年 0.14%)。TMA 発症時の平均年齢は 42±14 歳、SLE を発症してから TMA を発症するまでの期間は平均 10±7.5 年、TMA を発症したときの SLE は、15 例(58%)で活動性ありと判定された。死亡例は 7 例(23%)であった。また、治癒した 17 例に対して行われた治療で、主治医による VAS では血漿交換がもっとも高く(n=16, 85.4±10.9 mm)、次に IVCY (n=7, 66.5±20.8 mm)、ステロイド(n=16, 39.6±25.4 mm)であった。治癒にいたるまでの治療期間は 66.5±54.8 日であった。

(4) 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の前向きコホート多施設研究

現在、H18 年 2 月 28 日現在、前向きコホート症例に 80 症例（下表）が登録されている。ただし、症例登録受付開始後 1 年４カ月であり、1 年経過症例数が少なくエンドポイントの解析は今後行ってゆく。14ー16 年度に行った RCT の追跡可能症例は 76 例であり、今回の前向きコホート登録症例とあわせて追跡可能症例数は計 156 例となる。期待される結果は、ステロイド中大量使用者において、①骨折の頻度、②骨折閾値の調査、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、高脂血症や糖尿、肥満ややせ、閉経、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もビスホスフォネートは圧迫骨折の合併を予防できるか、を明らかにすることである。

(5) 膠原病に合併したニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症に関するに関する研究

膠原病 10290 例中、女性 12 例、男性 7 例、計 19 例で CMV 感染症を併発した。原疾患は SLE 9 例、血管炎 4 例などで、ステロイドパルス療法か免疫抑制薬使用が 19 例中 15 例であった。CMV 抗原血症は 16 例中、15 例で陽性で、20/50000 以上が 7 例であった。死亡例 7 例中、消化管感染が 5 例、多臓器罹患が 2 例で、リンパ球数は死亡例で 240.3±177.6/μL と低値だった。

一方、PCP と診断された 32 症例に対して、PCP 発症のリスクファクターを抽出した。この結果①PSL 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 /mm^3、④IgG 700 mg/dl 以下①あるいは②、かつ、③または④に該当する症例が高リスクであり、ST 合剤 1g/日もしくは 2g 隔日投与の 1 次予防を施行した。その結果、1 次予防が施行されていた 66 症例からの PCP は皆無であったのに対し、非施行症例 102 症例から 19 名発症した。

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

縦隔気腫を生じる膠原病は筋症状の乏しい皮膚筋炎 aDM で、皮膚症状が重症、炎症反応が亢進、間質性肺炎の併発を特徴とし、死亡率が高く、死因は間質性肺炎の悪化によるものが多かった。呼吸状態の悪化が進行し強力な治療が必要とされ、人工呼吸管理となる場合もある。縦隔気腫群における人工呼吸管理の関与は 18.5%であり必ずしも強くはないため人工呼吸管理のために縦隔気腫を生じたと結論づけることはできない。また、縦隔気腫群においては、IV-CY 療法(12 例, 44.4%)やシクロスポリン(11例, 40.1%)などの免疫抑制剤の使用頻度が高く、治癒例もあるため、早急かつ十分な治

療が必要であると考えられた。

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

本研究で集められた 4 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、4 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。本研究においては、Kaplan-Meier 法を用いて解析を行ったが、死亡・再発・恒久的副作用の発現(大腿骨頭壊死)の発現をエンドポイントとした場合も、また死亡・再発のみをエンドポイントとした場合も、ステロイドパルス群と IV-CY 群の間には有意差が見られなかった。しかし、IV-CY 群の方がやや優っている傾向は見ることができた。従って、もう少し症例数と観察期間をふやして検討してみる価値は十分にあると考えられる。一方、副作用について見てみると、大腿骨頭壊死は、B 群・C 群の両方に発生していたことから、IV-CY 療法を行う場合も大量の副腎皮質ステロイドを内服するため、本合併症を予防し得ないものと考えられた。

(3) 全身性エリテマトーデスに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査と治療の評価に関する研究

SLE に続発する TMA の発症頻度は毎年 0.15%で、SLE 発症後平均約 10 年で発症しているが、SLE の活動性亢進をともなう場合が半数強であり、残りは TMA が単独で発症していた。生存率は 76%で、SLE の他の合併症に比べると低いと考えられる。生存例に対しておこなわれた治療では、血漿交換の貢献度が高く評価され、症例は少ないが IVCY の治療効果の評価も高かったが、ステロイドの有用性は評価がわかれた。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) 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の前向きコホート多施設研究

骨折率をプライマリーエンドポイントとして、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症例登録中である。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。登録期間を平成19年3月31日まで延長し目標症例数まで登録を追加したい。本研究では、大量ステロイド治療の骨折リスクをビスホスフォネート投与により予防・軽減できるかどうかを長期観察により明らかにし、さらに骨折への危険因子を明らかにしたい。

さらに、大量ステロイド開始後の一過性あるいは慢性の高脂血症のデータを集積し骨密度・骨折への影響に注目し、高コレステロール血症の存在が危険因子となりうるかを明らかにしたい。以上本研究により、新しい骨折予防へのエビデンスを創出し、病態・治療内容に即したガイドラインの作成に結びつけたいと考えている。

(5) 膠原病に合併したニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症に関する研究

膠原病 10290 例中 19 例で CMV 感染症を併発し、7 例が死亡した。高度の免疫抑制治療を行った例に発症し、消化管および肺に感染症が生じる例が多く、他の重複感染症の合併例は予後不良であった。また、PCP 発症のリスクファクターとして、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 /mm^{3}④IgG 700 mg/dl 以下が抽出され、ST 合剤 1g/日もしくは 2g 隔日投与の 1 次予防を施行した結果、1次予防が施行されていた 66 症例からの PCP は皆無であったのに対し、非施行症例 102 症例から 19 名発症した。

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ェ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

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では、縦隔気腫を生じる膠原病は筋症状の乏しい皮膚筋炎で、死亡率が高く、死因は間質性肺炎の悪化によるものが多かった。また、縦隔気腫群においては、IV-CY 療法(12 例, 44.4%)やシクロスポリン(11例, 40.1%)などの免疫抑制剤の使用頻度が高く、治癒例もあるため、早急で十分な治療が必要である。

ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究では、IV-CY 療法とステロイドパルス療法の間には治療の有用性の統計的有意差が証明できなかった。

SLE に伴う TMA の疫学調査と治療の評価に関する研究では、SLE に続発する TMA の発症頻度は毎年 0.15%で、生存率は 76%であった。生存例の治療では、血漿交換の貢献度が高く評価され、症例は少ないが IVCY の治療効果の評価も高かった。

膠原病に合併したニューモシスティス肺炎、サイトメガロウイルス感染症に関する研究では、膠原病 10290 例中 19 例で CMV 感染症を併発し、7 例が死亡した。高度の免疫抑制治療を行った例に発症し、他の重複感染症の合併例は予後不良であった。また、ニューモシスティス肺炎発症の危険因子 4 項目が抽出され、ST 合剤にて 1 次予防を施行した結果、66 症例からの PCP は皆無であったが、非施行症例 102 症例から 19 名発症した。

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, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis (in press)

○ Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. β1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum (in press)

○ Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanikawa R, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, Tanaka Y. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (in press)

○ Tanaka Y. B cell-targeting therapy using anti-CD20 antibody rituximab in inflammatory autoimmune diseases. Internal Medicine (in press)

○ Nakano K, Saito K, Mine S, Matsushida S, Tanaka Y. CD44 signaling up-regulates Fas Ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death. Apoptosis (2007) 12, 45-54

○ Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol (2007)17, 28-32

○ Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus Histol Histopathol (2007) 22, 465-468

○ Tsujimura S, Saito K, Kohno K, Tanaka Y. Fragmented hyaluronan induces transcriptional up-regulation of the multidrug resistance-1 gene in CD4+ T cells. J Biol Chem (2006) 281, 38089-97

○ Tanaka Y, Tokunaga M. Rituximab reduces both quantity and quality of B cells in SLE. Rheumatology (2006) 45: 122-123

○ Wang B, Tsukada J, Higashi T, Mizobe T, Matsuura A, Mouri F, Sawamukai N, Ra C, Tanaka Y. Growth suppression of human mast cells

expressing constitutively active c-kit receptors by JNK inhibitor SP600125. Genes Cells (2006) 11, 983-992

(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; 2006. p.521-31

○ Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHWM, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. J Thromb Haemost 4; 295-306, 2006

○ Mizumoto H, Maihara T, Hiejima E, Shiota M, Hata A, Seto S, Atsumi T, Koike T, Hata D. Transient antiphospholipid antibodies associated with acute infections in children: a report of three cases and a review of the literature. Eur J Pediatr 165; 484-8, 2006

○ Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. Ann Rheum Dis 65; 1118-20, 2006

○ Amengual O, Atsumi T, Koike T. Pathophysiology of the antiphospholipid syndrome: roles of anticardiolipin antibodies in thrombosis and fibrinolysis. APLAR J Rheumatol 9; 377-86, 2006

○ Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. Arthritis Rheum (in press)

亀田 秀人

○ Takeuchi T, Amano K, Kameda H: Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration 2006;26:148-159

○ Kameda H, Takeuchi T. Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets 2006;6(4):409-415

○ Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K, Nishi E, Ogawa H, Takeuchi T. Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab. Mod Rheumatol 2006; 16: 381-388

○ Kameda H, Okuyama A, Tamaru J-I, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol (in press)

○ Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchii T. Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol (in press)

○ Ogawa H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Prospective study of low-dose cyclosporine A in patients with refaractory lupus nephritis. Mod Rheumatol (in press).

熊谷 俊一

○ Sato I, Taniguchi T, Ishikawa Y, Kusuki M, Hayashi F, Mukai M, Kawano S, Yamashita S, Kumagai S: The lipoprotein fraction between VLDL and LDL detected by biphasic agarose gel

electrophoresis reflects serum remnant lipprotein and Lp8a) concentrations. J Atheroscler Thromb, 13:55-91, 2006

○ Tsuji G, Koshiba M, Nakamura H, Kosaka H, Hatachi S, Kurimoto C, Kurosaka M, Hayashi Y, Yodoi J, Kumagai S: Thioredoxin protects against joint destruction in a murine arthritis model. Free Radical Biology Medicine, 40:1721-1731, 2006

○ Shirakawa T, Acharya B, Kinosita S, Kumagai S, Gotoh A, Kawabata M: Decreased susceptibility to fluoroquinolones and *gryA* gene mutation in the *Salmonella enterica serovar* Typhi and Paratyphi A isolated in Katomandu, Nepal, in 2003. Diagn Micr Infec Dis, 54:299-303, 2006.

○ Morinobu A, Wang B, Liu J, Yoshiya S, Kurosaka M, Kumagai S: Trichostatin A cooperates with Fas-mediated signal to induce apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts.J Rheumatol, 33:1052-60, 2006

○ Moriyama M, Hayashi N, Ohyabu C, Mukai M, Kawano S, Kumagai S: Performance Evaluation and Cross-reactivity from Insulin Analogs with ARCHITECT Insulin Assay. Clin Chem, 52:1423-1426, 2006

○ Saigo K, Hashimoto M, Hara I, Hayashi N, Takenokuchi M, Kumagai S: Repeated blood donation from elderly patients for autologous transfusion dose not affect T-cell subsets. Medical Postgraduates, 44:324-326, 2006

○ Takenokuchi M, Saigo K, Nakamachi Y, Kawano S, Hashimoto M, Fujioka T, Koizumi T, Tatsumi E, Kumagai S: Troglitazone inhibits cell growth and induces apoptosis of B-ALL cells with t(14;18). Acta Haematol, 116:30-40, 2006

○ Morinobu S, Morinobu A, Kanagawa S, Hayashi N, Nishimura K, Kumagai S: Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Clin Exp Rheumatol, 24:268-73, 2006

○ Miyachi H, Miki I, Aoyama N, Shirasaka D, Matsumoto Y, Toyoda M, Mitani T, Morita Y, Tamura T, Kinoshita S, Okano Y, Kumagai S, Kasuga M: Primary Levofloxacin Resistance and gyrA/B Mutations Among Helicobacter pylori in Japan. Helicobacter, 11:243-9, 2006

○ Hatachi S, Nakazawa T, Morinobu A, Kasagi S, Kogata Y, Kageyama G, Kawano S, Koshiba M, Kumagai S: A pediatric patient with neuro-Behcet's disease. Mod Rheumatol, 16:321-3, 2006.

齋藤 和義

○ Tsujimura S, Saito K, Kohno K, Tanaka Y. Fragmented hyaluronan induces transcriptional up-regulation of the multidrug resistance-1 gene in CD4+ T cells. J Biol Chem (2006) 281, 38089-97

○ 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) 119: 297-306

○ Nakano K, Saito K, Mine S, Matsushida S, Tanaka Y. CD44 signaling up-regulates Fas Ligand expression on T cells leading to activation-induced cell death. Apoptosis (2007) 12, 45-54

○ Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol (2007)17, 28-32

○ Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Relevance of multidrug resistance 1 and P-glycoprotein to drug resistance in patients with systemic lupus erythematosus Histol Histopathol (2007) 22, 465-468

○ Tokunaga M, Saito K, Kawabata D, Imura Y, Fujii T, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Iwata S, Azuma T, Mimori T, Tanaka Y. Efficacy of rituximab (anti-CD20) for refractory systemic lupus erythematosus involving the central nervous system. Ann Rheum Dis (in press)

○ Nakano K, Okada Y, Saito K, Tanikawa R, Sawamukai N, Sasaguri Y, Kohro T, Wada Y, Kodama M, Tanaka Y. Rheumatoid synovial endothelial cells produce macrophage-colony stimulating factor leading to osteoclastogenesis in rheumatoid arthritis. Rheumatology (in press)

○ Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. β1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum (in press)

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 llupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (in press)

平形 道人

○ Nakamura M, Tanaka Y, Satoh T, Kawai M, Hirakata M, Kaburaki J, Kawakami Y, Ikeda Y, Kuwana M. Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. Rheumatology (Oxford) 45: 150-156, 2006

○ Kaneko Y, Suwa A, Ikeda Y, Hirakata M. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literatures. Mod. Rheumatol. 16:36-38, 2006

○ Kimura T, Mukai M, Kaneko Y, Hirakata M, Okamoto S, Sakamoto M, Okada Y, Ikeda Y. Unusual hemangioendothelioma of the liver with epithelioid morphology associated with marked eosinophilia: autopsy case. Pathol. Int. 56:694-701, 2006

○ Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical Characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. Rheumatology (Oxford) (*in press*)

○ Hirakata M, Suwa A, Takada T. Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. Arthritis Rheum. (*in press*)

広畑 俊成

○ Karassa FB, Afeltra A, Ambrozeic A, Chang D-M, Keyser FD, Doria A, Galeazzi M、Hirohata S, Hoffman IEA, Inanc M, Massardo L, Mathieu A, Mok CC, Morozzi G, Sanna G, Spindler AJ, Yzioufas AG, Yoshio T, Ioannidis JPA: Accuracy of anti-ribsosomal P protein antibody testing for the diagnosis of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. An international meta-analysis. Arthritis Rheum, 54: 312-324, 2006

○ Hirohata S: Role of bone marrow in the pathogenesis of rheumatoid arthritis. Curr Rheum Rev, 2: 47-54, 2006

○ Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T, Chiorazzi N: Enhanced expression of mRNA for nuclear factor kB1 (p50) in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther, 8: R54, 2006

○ Hirohata S: Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behcet's syndrome? Nature Clin Practice Rheum, 2: 358-359, 2006.

2. 学会発表

(主任研究者)

田中良哉

1. 田中良哉. 炎症性免疫疾患に対する抗 CD20 抗体療法. 第 103 回日本内科学会(シンポジウム) 横浜. 平成 18 年 4 月 14－16 日
2. 田中良哉. MTX は関節リウマチ治療の基本です. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(ランチョン教育講演)長崎. 平成 18 年 4 月 23－26 日
3. 田中良哉. B 細胞の CD20 をターゲットとしたリウマチ性疾患の治療戦略. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム)長崎. 平成 18 年 4 月 23－26 日
4. 田中良哉、山本一彦、竹内勤、西本憲弘、宮坂信之、住田孝之、三森経世、小池隆夫. 全身性エリテマトーデスを対象とした抗 CD20 モノクローナル抗体リツキシマブの臨床第 I / II 相試験.第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(シンポジウム)長崎. 平成 18 年 4 月 23－26 日
5. 田中良哉. 全身性エリテマトーデス. 第 27 回日本炎症・再生学会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 7 月 11 日～7 月 12 日
6. 田中良哉. 治療抵抗性 SLE の免疫抑制薬療法. 第 27 回日本炎症・再生学会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 7 月 11 日～7 月 12 日
7. 田中良哉. 生物学的製剤による関節リウマチ治療のパラダイムシフト. 第 27 回日本炎症・再生学会(ランチョン教育講演)東京. 平成 18 年 7 月 11 日～7 月 12 日
8. 田中良哉. 自己免疫疾患に伴う全身の臓器障害とその克服. 第 34 回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム) 東京. 平成 18 年 10 月 1－2 日
9. 田中良哉. 関節リウマチに於ける寛解を目指した新しい治療戦略. 第 34 回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム)東京. 平成 18 年 10 月 1－2 日
10. 田中良哉. 生物学的製剤は中止可能か. 第 21 回日本臨床リウマチ学会(シンポジウム) 東京. 平成 18 年 11 月 21-22 日

(分担研究者)

渥美 達也

1. Amengual O, Atsumi T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Beta2glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies-induced tissue factor expression is enhanced by interferon alpha; a crucial role for lipid scramblase 1. American College of Rheumatology 70th National Scientific Meeting, Washington DC, USA. 10-15 November 2006 (Arthritis Rheum 54, S561, 2006)

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 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Diego, CA, USA. Nov, 2005
5. 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 武井博文, 西英子, 鈴木勝也, 天野宏一, 竹内勤. インフリキシマブの関節破壊阻止効果と臨床的活動性評価による関節破壊予測. 第 103 回に本内科学会講演会. 2006 年 4 月, 横浜

6. 亀田秀人. エタネルセプト. 第50回に本リウマチ学会総会・学術集会. 2006年4月, 長崎
7. Nagasawa N, Kameda H, Sekiguchi N, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T. Association of the joint destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA) by the indicators of clinical disease activity and the patient's quality of life (QOL). The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia
8. Okuyama A, Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T, Successful control of methotrexate-refractory psoriatic arthritis with infliximab. The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia
9. Suzuki K, Takei H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: Significant role of blood concentration measurement for preventing severe adverse events. 70th Annual Scientific meeting of ACR, November 206, Washington DC, USA.

田中住明

1. 田中住明, 飯塚進子, 和田達彦, 星健太, 田中淳一, 坂井美保, 遠藤平仁, 近藤啓文. 膠原病合併肺高血圧症(CTD-PH)74症例における予後決定因子の検討 beraprost sodium (BPS) 治療の適応と限界. 第50回 2006年4月, 長崎 (日本リウマチ学会総会学術集会抄録集 174, 2006)
2. 坂井美保, 飯塚進子, 西正大, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁, 近藤啓文. 膠原病に伴う微小血管障害性溶血性貧血 (MAHA) における抗 ADAMTS 13 抗体の測定と臨床的検討. 第50回 2006年4月, 長崎 (日本リウマチ学会総会学術集会抄録集 99, 2006)
3. Sumiaki Tanaka, Miho Kimura, Hirahito Endo. Distinction Between Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Scleroderma Renal Crisis in Patients with Systemic Sclerosis; Plasma Von Willebrand Factor Cleaving Protease (adamts13) Activity Measured by a Fluorescence Resonance Energy Transfer Assay. The 70th Annual Meating of American College of Rheumatology, Washington DC, USA. Nov, 2005 (Arthritis Rheum 54: 9S, 1880, 2006)

齋藤和義

1. 齋藤和義、名和田雅夫、中山田真吾、岩田 慈、鈴木克典、田中良哉:抗TNFα抗体infliximabの治療効果予測および寛解導入へ向けての適正使用. 第 50 回 日本リウマチ学会総会(シンポジウム) 2006年(長崎)
2. 齋藤和義:抗CD20抗体による自己免疫疾患の制御. 第71回日本インターフェロン・サイトカイン学会(シンポジウム・招請講演)2006年(兵庫)
3. 齋藤和義、名和田雅夫、中山田真吾、山岡邦弘、岩田 慈、鈴木克典、吾妻妙子、花見健太郎、田中良哉:製剤特性を活かしたTNF阻害療法の使用法の検討 第 32 回九州リウマチ学会 2006年(熊本)

平形道人

1. Hirakata M, Harima H, Takada T, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Hardin JA. Heterogeneity of autoimmune responses to the signal recognition particle (SRP): clinical associations in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C
2. Katsuki Y, Hirakata M, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Hardin JA. Anti-glycyl tRNA synthetase antibodies are associated with interstitial lung disease and dermatomyositis in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C

3. Sato S, Hanaoka H, Katsuki Y, Takada T, Kimura N, Kaneko Y, Hirakata M, Kuwana M. Long-term effects of intermittent cyclical etidronate therapy on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: a seven year follow-up. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.

広畑俊成

1. Hirohata S, Yanagida T, Hashimoto H, Tomita T, Hirohata S,Kanai Y, Mitsuo A, Tokano Y, Hara M, Kubota T, Hashimoto T: Efficacy of cerebrospinal fluid IL-6 testing for diagnosis of lupus psychosis. EULAR 2006, Amsterdam, THU0267, 2006
2. Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Hirohata S: Low dose weekly methotrexate for progressive neuro-Behcet's syndrome: A follow up study for 8 years seeking possibilities of withdrawal of methotrexate. 12th International Conference on Behcet's disease. Lisbon, S-33, 2006
3. Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Hirohata S: Infliximab for progressive neuro-Behcet's syndrome refractory to methotrexate. 12th International Conference on Behcet's disease. Lisbon, S-33, 2006
4. Hirohata S, YanagidaT, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T: Enhanced expression of mRNA for Kruppel-Like Factor 5 in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. 70th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Washington D.C., Arthritis Rheum 53(Suppl.), 2006
5. 広畑俊成:シンポジウム 3:自己抗体の特異性と多様性:CNS ループスと抗リボソーム P 抗体. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(長崎)p.31、2006
6. 広畑俊成、金井美紀、満尾晶子、戸叶嘉明、原まさ子、窪田哲朗、橋本博史:ワークショップ 8:全身性エリテマトーデスの臨床(2):ループス精神病の診断における髄液IL-6の有用性の検討. 第50回日本リウマチ学会総会・学術集会(長崎)p.85、2006
7. 廣畑俊成:シンポジウム S2-2 中枢神経障害. 第 34 回日本臨床免疫学会総会(東京)p.207, 2006
8. 廣畑俊成:シンポジウム S2 「生物学的製剤のさらなる臨床応用」 ベーチェット病における生物学的製剤. 第 17 回日本リウマチ学会関東支部学術集会(東京), 2006

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

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

【Ⅲ】分担研究報告

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)
分担研究報告書

膠原病に伴う間質性肺炎と縦隔気腫に関する研究 (小委員会報告)

分担研究者 猪熊茂子　東京都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長

研究要旨

班構成施設への5年間の入院患者の中で、膠原病症例につきアンケート調査を実施した。
主な質問内容は縦隔気腫の発症とその背景、予後で、縦隔気腫を生じた例と生じなかった例とを比較した。結果、縦隔気腫を生じる膠原病は、筋症状は乏しいが皮膚症状の重症な皮膚筋炎であり、死亡率が高いことが明らかになった。

A.研究目的

縦隔気腫は間質性肺炎に合併することのある病態であるが、膠原病に伴う間質性肺炎の場合多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)での症例報告が認められる。当科で経験した縦隔気腫症例が皮膚障害の強いDMで、特に筋症状の乏しい amyopathic DM(aDM)あったことと過去の症例報告より縦隔気腫は DM 症例で認められることを報告した。今回、縦隔気腫が実際に DM にどれぐらいの頻度で合併するかについて全国調査を行った。

B.研究方法

各施設に5年間(2000年4月1日～2005年3月31日)で認められたPM/DM症例についてアンケートを実施した。調査項目は年齢、性別、縦隔気腫の有無とその背景となる合併症(間質性肺炎、悪性疾患、心臓疾患)、皮膚・筋・呼吸等の関連する症状と検査データ、画像診断、呼吸機能検査、治療、人工呼吸器の使用の有無、転帰と死因とした。これらのデータを縦隔気腫を生じた群と生じなかった群で比較し、縦隔気腫を生じる臨床的特徴について検討した。また、PM/DM 以外でも縦隔気腫を生じた症例の情報も収集した。

(倫理面への配慮)
個人が特定できない多数例の後向き研究であるので、倫理面に問題ない。

C.研究結果

縦隔気腫症例は27例(男性12例、女性15例)、原疾患はPM1例、筋症状のあるDM(mDM)10例、aDM12例、その他4例(SSc2例、RA1例、特発性間質性肺炎1例)であった。PM/DM症例で縦隔気腫を認めなかった群(以下非縦隔気腫群と略す)は242例(男性63例、女性179例)で原疾患はPM102例、mDM118例、aDM20例、その他2例(封入体性筋炎2例)であった。縦隔気腫群で男性の比率が高く、aDMが有意に多くを占めた。発症年齢は縦隔気腫群が48.7±14.0歳に対し非縦隔気腫群は51.6±18.4歳であった。間質性肺炎の合併は縦隔気腫群22例(81.5%)に対し、非縦隔気腫群35例(14.5%)と縦隔気腫群の方が有意に多かったが、悪性疾患の合併は縦隔気腫群3例(11.1%)非縦隔気腫群14例(5.8%)で有意差は認められなかった。心臓疾患の合併は2群ともに低かった。症状では、筋力低下が非縦隔気腫群で有意に認められたのに対し、皮膚潰瘍、爪周囲所見、呼吸器症状は縦隔気腫群において有意に多く認められた。検査データにおいては、縦隔気腫群では非縦隔気腫群に比較して、筋逸脱酵素の上昇がより低く(CK 1254.0±3166.3U/L vs 528.2 ±1250.4U/L)、炎症反応はより亢進しており(CRP 7.2±24.9mg/dL : 1.20±