

0.6mg/dL)、抗核抗体の陽性率に差は認められなかったが、Jo-1 抗体陽性が 1 例のみで有意差は得られなかったが非縦隔気腫群の 47 例に比して低かった。呼吸機能検査 (%VC63.0±27.4% vs 84.9±28.8%)、血液ガスデータにおいても縦隔気腫群は非縦隔気腫群より不良であり、画像検査でも浸潤影を来している症例が多かった。治療に関しては非縦隔気腫群に比較して縦隔気腫群においてはステロイドパルス療法だけでなく、サイクロフォスファミドパルス療法(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。人工呼吸管理は縦隔気腫群で 5 例(18.5%)に対し非縦隔気腫群で 10 例(4.1%)と有意に多かった。転帰は死亡例が縦隔気腫群で 13 例(48.1%)に対し非縦隔気腫群では 28 例(11.6%)と有意に多かった。死因は縦隔気腫群で間質性肺炎 9 例、誤嚥性肺炎 0 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、誤嚥性肺炎 4 例、悪性疾患 11 例であった。

D. 考察

縦隔気腫を生じる症例の多くは筋症状の乏しい、皮膚症状のより重症な、炎症反応の亢進した aDM である。aDM の間質性肺炎は亜急性進行性であるため、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。重症度の高い皮膚病変と縦隔気腫との関連性が想定される。死亡率が高く、死因は間質性肺炎の悪化によるものが多いが、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る。

E. 結論

縦隔気腫を生じる膠原病は筋症状の乏しい皮膚症状の重症な aDM であり死亡率が高い。

F. 健康危険情報

特記なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

当報告

2. 学会発表

なし。

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

特記なし。

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

分担研究者 田中住明 北里大学医学部膠原病感染内科 講師

研究協力者 岡田 純 北里大学医学部膠原病感染内科 助教授

研究要旨

昨年報告した当院における膠原病に合併する肺高血圧症 (CTD-PH) 74 症例について、基礎疾患別の治療生命予後についてサブ解析をおこなった。ベラプロストナトリウム (BPS: beraprost sodium)は CTD-PH の長期生命予後を改善した。その効果は強皮症(SSc)以外の膠原病で顕著であった。しかし、SSc ではBPSの効果は全く認められなかった。BPSが無効であったSSc合併PH症例3例は、ボセンタンで改善した。

SSc合併PAHの治療戦略として第一選択薬としてのボセンタン可能性、プロスタサイクリン持続点滴治療を早期から導入する必要性が推測された。

A. 研究の背景および目的

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。さらにシルデナフィルや他の新薬の治療が計画されており、その治療戦略は大きく変わろうとしている。本邦ではPAHの治療薬としてラプロストナトリウム (BPS: beraprost sodium)は多くの症例で長期間にわたり用いられている。このため、PAH の新しい治療薬の効果を評価する上で比較対象治療にすべきと考えられた。

昨年の本研究班において、我々は当科で治療してきた膠原病に合併する PH 患者の長期予後を解析し、「BPS治療は、治療 6 か月目に改善が認められた膠原病に合併する肺高血圧症(CTD-PH)症例において長期予後を改善する」ことを報告した。本年度は、CTD-PH の治療について、BPS やポプロステノール持続静注療法、ボセンタン内服治療の選択の基準を疾患別に検討した。

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

74 症例の追跡は 2006 年 10 が卯 31 日まで行った。診療記録より、2006 年 10 月 31 日の時点における病状(生命予後)を起点として retrospective cohort study にて解析した。予後調査は死亡をエンドポイントとし、強皮症(SSc)群と非SSc群にわけて、BPS やワルファリン、ステロイド治療の効果を判定した。

結果は平均±標準偏差で表記し、2 群間の比較は Wilcoxon の順位和検定をおこない、両側検定 $p < 0.05$ を有意とした。生命予後は Kaplan-Meier 法を用いて解析した。

C. 結果

1. 膠原病性 PH 患者

基礎疾患は、SSc 患者のべ 32 例、SLE 患者のべ 20 例であり MCTD 患者は 12 例であった。他に SjS 患者 5 例、関節リウマチ 2 例などを認めた。これらの患者は、SSc 群 (32 例)、非 SSc 群 (42 例) の 2 群にわけて比較検討した。

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。

2. 治療について

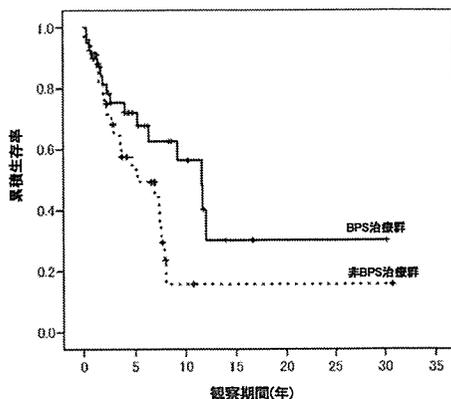
表 1. に治療薬の選択を示した。SSc 群ではステロイド大量療法は少ないが、他の治療選択については差がなかった。

治療方法	SSc群 (n=32)	非SSc群 (n=42)	全体 (n=74)
フルフェリン	16 (50%)	20 (48%)	36 (48%)
酸素投与	16 (50%)	17 (41%)	33 (45%)
BPS	21 (66%)	19 (45%)	40 (54%)
ステロイド大量療法	7 (22%)	20 (48%)	27 (36%)

(表 1.) 治療選択

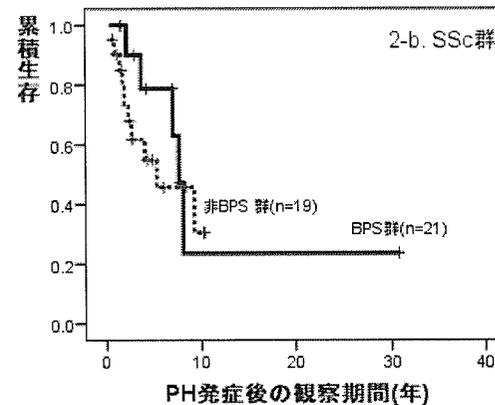
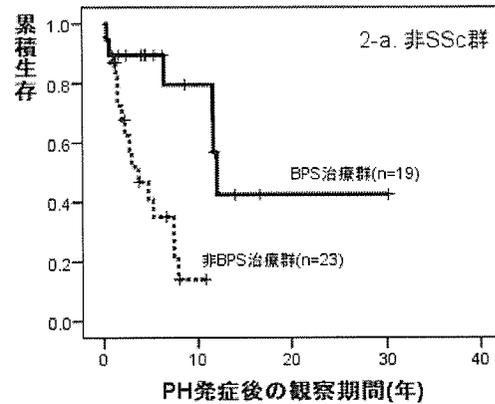
3. 予後について

PH発症後の推定平均余命は 11.3 ± 1.9 (平均誤差) 年であった。BPS (120-180 μg) 治療群 (40名) の平均余命は 13.8 ± 2.7 年、非BPS治療群 (34名) の 8.6 ± 2.3 年に比べて良好であった ($p=0.043$, Log Rank test)。



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

各々の基礎疾患において、BPS の治療効果を検討した。非 SSc 群 (42 例) において BPS は顕著に PH の生命予後を改善した (BPS 治療群 (19 名) vs 非 BPS 治療群 (23 名), 18.0 ± 3.5 年 vs 4.7 ± 0.8 年, $p=0.037$) (図 2.-a)。しかし強皮症群では BPS 治療は全く無効であった (図 2-b)。



(図 2.) PH に対する BPS の治療効果: SSc の有無における検討

4. BPS が無効であった SSc 合併 PH の治療経験

BPS 治療効果が 6 か月目までに認められなかった強皮症合併 PAH 患者のうち、3 名でボセンタン治療、1 名でエポプロステノール持続治療を導入し PAH による右心不全を改善できた。全ての患者で指尖潰瘍の改善も認められた。

D. 考察

本検討により、CTD-PH に対する BPS の生命予後に対する効果は、SSc 以外の膠原病に限られることが明らかとなった。SSc 以外の強皮症では、図 2-a に示すように、BPS は CTD-PH に対して有効であることが確認された。

BPS の PAH に対する治療効果は、既知の原発性 PH を対象とした報告では 6 か月までの血行動態や WHO の機能分類の改善は報告されている。反面、12 か月目にはその効果が持続しなかったことも報告されている。本検討では、retrospective cohort study ではあるが、最長 11 年にわたる BPS の治療経過を観察しており、BPS の長期治療効果を初めて明らかにできた。

SSc は皮膚硬化に代表される線維化の異常と、レイノー現象に代表される血管障害が特徴となる疾患である。SSc の患者では、この血管障害のために PH を合併していても BPS を内服していることが多い。このような状況においても PH が SSc 患者に合併してくることは、BPS が PH 発症に対して予防作用を有さないことを推測される。本研究の結果も含めて考察すると、SSc に合併する PH の病態は、SSc 以外の CTD に合併する PH と異なることが推測される。

少数例ではあるが本研究では、BPS が無効であった SSc に合併した PH 症例にも、ボセンタンが有効であった症例を経験したことを報告した。これらの症例では同時に指尖潰瘍の改善を全例みていることより、ボセンタンは SSc の血管病変全般に効果を有することが推測される。

SSc 以外の CTD に合併した PH では BPS 投与後 6 か月までに改善のみられた症例では長期予後の改善が期待できる。しかし SSc に合併した PH では、ボセンタンを初期から用いて治療した方が良いと推測される。

E. 結論

BPS 治療は SSc 以外の CTD-PH で生命予後を極めて良く改善した。しかし、SSc では全く無効であった。少数例の経験であるため今後の検討が必要であるが、SSc に合併する PH ではボセンタンを第一選択薬として用いることの可能性、プロスタサイクリン持続点滴治療を早期から導入することの必要性が推測された。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

- ・ 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)
- ・ 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)
- ・ 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 Meeting of American College of Rheumatology, Washington DC, USA. Nov, 2005 (Arthritis Rheum 54: 9S, 1880, 2006)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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 北里大学医学部膠原病感染内科学 教授

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10施設より寄せられた69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)15例、ステロイド+ステロイドパルス治療群(B群)29例、ステロイド+シクロフォスファミドパルス治療群(C群)19例、分類不能群(D群)6例であった。治療開始時のステロイド投与量は、A群 51.53 ± 23.62 mg/日 (Mean \pm SD)、B群 73.43 ± 39.00 mg/日、C群 57.63 ± 27.10 mg/日、D群 73.33 ± 16.33 mg/日で、B群とC群の間には治療開始時のステロイド投与量は有意の差はなかった。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。以上の結果より、ループス精神病の治療においては、シクロフォスファミドパルス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る。また、大腿骨頭壊死は、B群・C群のそれぞれ6例及び5例ずつに発症していたことから、シクロフォスファミドパルス療法には本合併症の発症の予防効果はないことが示された。

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。特に、ループス精神病の治療において、シクロフォスファミドパルス療法とステロイドパルス療法の効果と副作用発現について比較検討した。

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18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、D.分類不能群の4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

10施設(北里大、埼玉医大、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69例の症例についての調査票が集積された。A群15例、B群29例、C群19例、D群6例であり、年齢は 41.0 ± 11.4 歳、 32.7 ± 13.7 歳、 33.7 ± 13.1 歳、

28.7±10.8 歳(Mean±SD)で男女比は各々A 群 2:13、B 群 2:27、C 群 2:17、D 群 1:5 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 (Mean±SD)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テロイド投与量は有意の差はなかった。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。

以上の結果より、ループス精神病の治療においては、シクロフォスファミドパルス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る。また、大腿骨頭壊死は、B 群・C 群のそれぞれ 6 例及び 5 例ずつに発症していたことから、シクロフォスファミドパルス療法には本合併症の発症の予防効果はないことが示された。今回の検討においては、ループス精神病の治療において、シクロフォスファミドパルス療法の優位性を指示するデータは得られなかった

D. 考察

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エンドキサンパルス群の間には有意差が見られなかった。しかし、エンドキサンパルス群の方がやや優っている傾向は見る事ができた。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、シクロフォスファミドパルス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。

E. 結論

統計的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など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

- 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-ribosomal 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 κB1 (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.
- 広畑俊成: 膠原病・セミナー/膠原病の特異病変にお

- ける診療のポイント. 中枢神経病変. Medical Practice, 23:624-638, 2006.
- ・ 広畑俊成:特集 自己免疫疾患の新しい治療—生物学的製剤を中心に— エファリズマブ(LFA 抗体)とナタリズマブ(VLA-4 抗体). 最新医学, 61:993-999, 2006.
 - ・ 広畑俊成:特集 内科疾患最新の治療—専門家からのアドバイス VI.膠原病・免疫・アレルギー Behcet 病. 内科, 97:1238-1239, 2006.
 - ・ 広畑俊成:関節リウマチ骨髄 CD34+細胞からの線維芽細胞様細胞の分化. Rheumatology Clinical Update, 13:19-21, 2006.
 - ・ 広畑俊成:「関節リウマチ —積極的な治療へのパラダイム転換」Suggestion:関節リウマチの病態形成における骨髄異常について. 治療学, 40: 732-733, 2006.
 - ・ 広畑俊成:特集 リウマチ・膠原病にみられる自己抗体—その対応抗原と臨床的意義 抗リボソーム P 抗体. リウマチ科, 36:58-64, 2006.
 - ・ 廣畑俊成:整形外科医が誤りやすい膠原病. 臨床整形外科, 41: 962-969, 2006
- ## 2. 学会発表
- ・ 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.
 - ・ 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.
 - ・ 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.
 - ・ Hirohata S, Yanagida T, 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.
 - ・ 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.
 - ・ 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.
 - ・ 有沼良幸, 柳田たみ子, 広畑俊成:ワークショップ 16:自己抗体(2):NMDA レセプターサブユニット NR2 に対する抗体はびまん性精神医学的/神経心理学的症状を有する全身性エリテマトーデスと関連がある. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(長崎)p.99, 2006.
 - ・ 荒巻芸, 有沼良幸, 永井立夫, 須田洋子, 菊地弘敏, 竹内明輝, 広畑俊成:ワークショップ 81:ベーチェット病:ベーチェット病重症度判定基準化胃底の試み. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(長崎)p.212, 2006.
 - ・ 菊地弘敏, 有沼良幸, 荒巻芸, 広畑俊成:ワークショップ 82:その他の膠原病(1):進行性神経ベーチェット病に対するメトトレキサート少量パルス療法—8 年間の治療成績—. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(長崎)p.213, 2006.
 - ・ 菊地弘敏, 有沼良幸, 荒巻芸, 広畑俊成:ワークショップ 82:その他の膠原病(1):進行性神経ベーチェット病に対するインフリキシマブの有効性について. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会(長崎)p.213, 2006.
 - ・ 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
 - ・ 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(15)	B群(29)	C群(19)	D群(6)
Acute confusional state	4	11	9	5
Anxiety disorder	0	2	1	0
Cognitive dysfunction	2	3	0	0
Mood disorder	4	6	4	0
Cognitive dysfunction + Mood Disorder	2	0	2	0
Psychosis	3	7	3	1
Myelopathy	0	1	0	0
Seizure disorder	2	10	7	0

図1 ループス精神病患者 69 例の症状の内訳

A 群ステロイドのみ(15 例)、B 群ステロイド+ステロイドパルス(29 例)、C 群ステロイド+シクロフォスファミドパルス(19 例)、D 群分類不可能群(6 例)

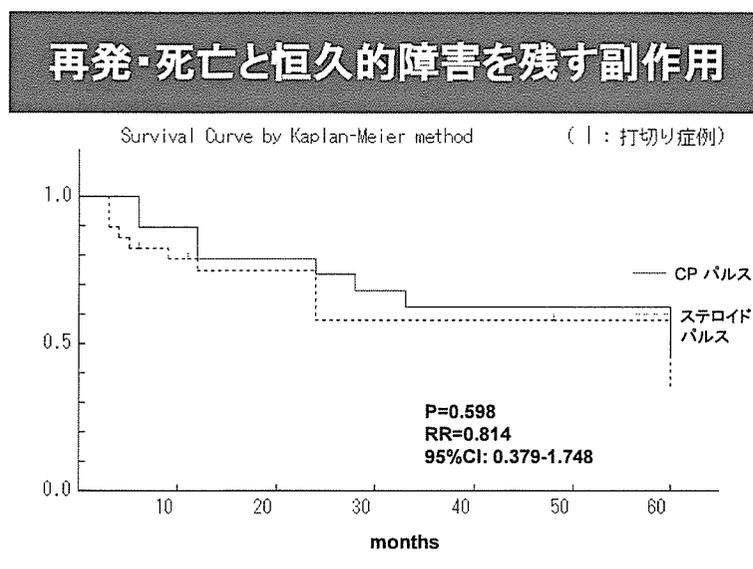


図2 ループス精神病患者の治療後の転帰(死亡・再発・恒久的副作用の発生率)
Y軸はイベントの発生のない割合を示す

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)

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
	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
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 助教授
研究協力者	卜部貴夫	順天堂大学医学部神経内科 助教授
	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

本研究では、全身性エリテマトーデス(SLE)にともなう血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を含む血栓性微小血管障害症(TMA)の疫学調査、臨床像の解析および既存治療の評価をおこなった。分担研究施設および本研究に賛同いただいた計19施設の3年間の受診SLE総数を厚生労働省特定疾患対策事業の登録によって抽出し、TMAの発生頻度を調査した。TMA患者の臨床症状および治療内容を調査し、生存例については各治療法の寄与を主治医によるVisual Analog Scale(VAS)を用いて評価した。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%)。死亡例は7例(23%)であった。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)、ついでIVCY(n=7, 66.5±20.8 mm)、ステロイド(n=16, 39.6±25.4 mm)であった。本研究はSLEに合併するTMAの初の疫学調査であり、TMAに対する既存治療への評価がはじめてまとめられた。

A.研究目的

膠原病に合併する急性の臓器病変のうち、もっとも予後不良とされる病態のひとつが血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を含む血栓性微小血管障害症(TMA)である。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。続発性 TMA の原因として最も多いのが膠原病、とくに全身性エリテマトーデス(SLE)であるとされているが、まれな病態であり、疫学的な調査はこれまでおこなわれていない。また、SLE に伴う TMA の治療には経験的に血漿交換がおこなわれているが、その評価に関するデータもない。

そこで血液小委員会では、分担研究者および研究協力者の施設に依頼してSLEに合併するTMAの調査をおこない、発症頻度および治療の評価をおこなった。

B.研究方法

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年間に診療をおこなった総数、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、治癒例についてはそれぞれの治療の効果判定を主治医によるVisual Analog Scale(VAS)を用いて評価した。

(倫理面への配慮)

レトロスペクティブのチャートレビューによる解析であり、患者の匿名化には細心の注意をはらった。

C.研究結果

本研究班分担研究者の10施設および本研究に賛同いただいた9施設から回答があった(表1)。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。

TMA発症時の臨床症状の頻度を図1に、免疫検査所見を図2に示した。治癒した17例に対して行われた治療で、主治医によるVASでは血漿交換がもつとも高く(n=16, 85.4±10.9 mm)、ついでIVCY(n=7, 66.5±20.8 mm)、ステロイド(n=16, 39.6±25.4 mm)であった(図3)。治癒にいたるまでの治療期間は66.5±54.8日であった。

D.考察

SLEに続発するTMAの発症頻度は毎年0.14%であり、その重篤度からTMAは臨床的には重要であるが、まれな合併症であることが示された。SLEを発症してから平均約10年後に発症しているが、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%と、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主治医から高く評価されていた。症例は少ないがIVCYの治療効果の評価も高かった。ステロイドの有用性は症例によって評価がわかれた。

E.結論

厚生労働省特定疾患対策事業への登録および研究班員を中心とした多施設研究により、SLEに合併するTMAの疫学と既存治療の評価が可能であった。

F.健康危険情報

なし

G.研究発表

各分担研究者の項を参照

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

なし

表1 研究協力施設

施設名	代表者(敬称略)
倉敷中央病院	蔭山豪一
福岡大学病院	武田誠司
筑波大学病院	伊藤聡
長崎大学病院	川上純
東北大学病院	平林泰彦
京都大学病院	藤井隆夫
岡山大学病院	佐田憲映
東京医科歯科大学病院	上阪等
市立札幌病院	向井正也

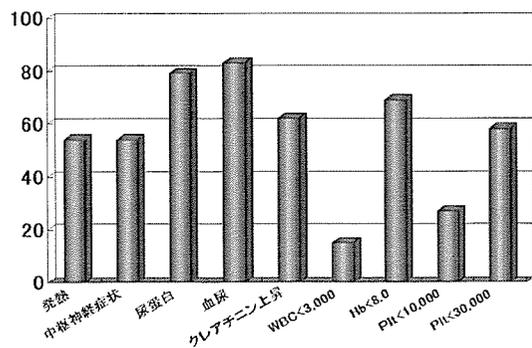


図1 SLE に伴う TMA の臨床症状

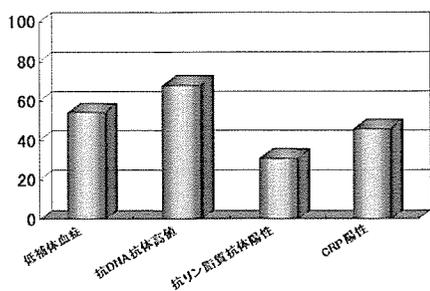


図2 SLE に伴う TMA の検査異常

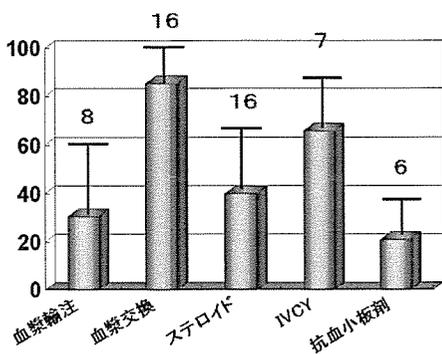


図3 SLE に伴う TMA に対する治療効果 (主治医 VAS による判定)

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

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

研究要旨

本分担研究では、全身性エリテマトーデス(SLE)に合併しない原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS)患者で高頻度に低補体血症がみられることを報告した。本年ではその病態と意義を検討するため、14例のPAPS患者において血清中の補体アナフィラトキシン(C3a, C4a, C5a)、補体活性化インヒビターであるファクターH、ファクターIを測定した。その結果、14例中13例(93%)でC3aとC4aの上昇を認め、低補体血症の有無にかかわらずほとんどの原発性APSでは補体活性化がおこっていることが示された。ファクターH、ファクターIの欠損はみられなかった。したがって、PAPSの低補体血症は、補体欠損よりも補体の活性化による消費がその機序であることが考えられ、活性化の機序は補体活性化制御因子の欠乏よりも免疫複合体形成などによるドライブである可能性が推定された。補体活性化の制御がPAPSのあらたな治療法となる可能性が考えられた。

A.研究目的

血栓傾向疾患である抗リン脂質抗体症候群(APS)の治療には、ステロイドや免疫抑制剤の効果は疑問視され、もっぱら抗血栓療法がおこなわれている。しかしAPSは自己抗体が惹起する血栓症であるとの認識が高まり、我々は抗血栓療法では不十分と考えるさらには特異的な治療法開発のための病態解明をおこなっている。原発性抗リン脂質抗体症候群(APS)はSLE非合併のAPSと定義されるが、その病態生理はこれまで炎症にともなわない血栓・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。昨年までの我々の検討において、原発性APSにおける低補体血症の存在を指摘した。すなわち、低C3血症をPAPSの47%に、低CH50活性を33%の患者認めた。本年度は、さらにその原因・意義について検討をすすめた。

B.研究方法

非血栓時の原発性APS患者14例を対象とした。原発性APSの低補体血症の機序を検討するため、血清中の補体

アナフィラトキシン(C3a, C4a, C5a)、補体活性化インヒビターであるファクターH、ファクターIを測定した。

C3aのレベルはC3レベルと、C4aのレベルはC4レベルとそれぞれ比較した。

(倫理面への配慮)

患者の匿名化および個人情報保護には細心の注意を払った。

C.研究結果

原発性APSのうち14例でC3a, C4a, C5aの測定をおこなったところ、13例(93%)でC3aとC4aの上昇を認め、低補体血症の有無にかかわらずほとんどの原発性APSでは補体活性化がおこっていることが示された。一方、C5aは14例全例が測定感度以下であった。

C3a濃度を低C3血症の有無で分けたPAPS患者群間で比較したところ、低C3血症を認めるPAPS患者では正常C3濃度群にくらべて血清C3a濃度が高かった(図1)。

ファクターH、ファクターIを8例で測定したところ、全例正常範囲あるいは高値であり、ファクターH、ファクターIの欠損はみられなかった(図2)。

D. 考察

昨年の本研究では、原発性APSで47%に低補体血症を認めたと報告したが、この低補体血症は補体欠損によるものでなく、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。補体カスケードのうちC3からC5活性化にいたるステップには強力な抑制機構がはたらいており、極めて生物活性の強いC5a産生が簡単にはおこらないように制御されている。今回の検討では、血栓発症時にアナフィラトキシンを測定しているため、血栓発症時にC5aが出現しているかどうかは確認できなかった。補体活性化制御分子であるファクターH、ファクターIの低値はいずれの例でも観察されず、補体活性化の機序は抗リン脂質抗体を含めた自己抗体と対応抗原との反応による免疫複合体形成がきっかけとなっている可能性を考える。

来年度は、補体活性化の機序と、それがどのように血栓形成に関与するかをひきつづき検討する予定である。

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。

E. 結論

補体活性化が原発性APSの病態生理に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

なし

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; 2006. p.521-31.
2. 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

3. 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

4. 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.

5. 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.

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

2. 学会発表

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)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

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。

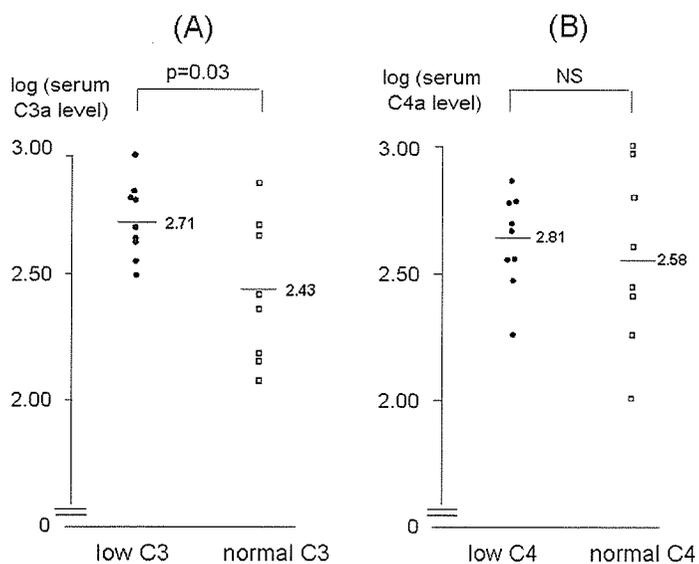


図1 PAPS 患者における血清 C3a 濃度および C4a 濃度。PAPS 患者を低 C3 血症の有無にわけて C3a 濃度を、低 C4 血症の有無にわけて C4a 濃度を図示した。

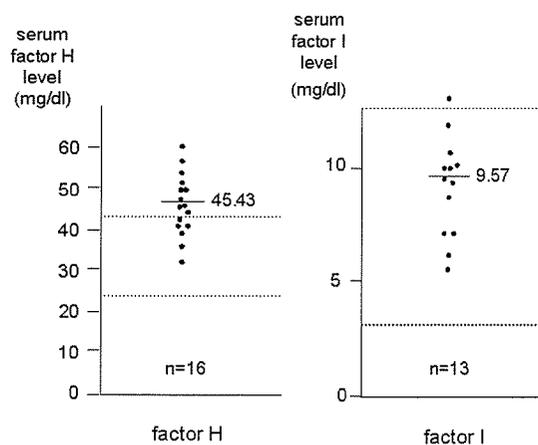


図2 PAPS 患者における血清 factor H 濃度および factor I 濃度。

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

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、ビスフォスフォネート(以下 bis)の効果を解析するための前向きコホート研究を計画した。対象は、新規にプレドニゾロン換算 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+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、平成 19 年 3 月末日に登録を終了する予定である。

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、プレドニゾロン(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)に保たれていた。また、経過中総コレステロール値が 280mg/dl を超えた群が 220mg/dl 未満の群より有意に骨折率が高かった。これらの成果を学術誌に発表し(Kumagai et al. J Rheumatol. 2005;32:863-9)、<副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言 2004>として:1. YAM80%

未満では骨折のリスクが高く、治療予防の絶対適応である、2.骨塩量が保たれている(T スコア>-1SD)にもかかわらず、骨折を起こす例が多くあり厳重な管理を要する、との診療ガイドラインを上梓した。

また、同班研究では、ステロイド剤大量使用患者の骨粗鬆症の予防に関するビタミン D3 とビスフォスフォネート(bis)の無作為前向き比較試験を並行して行い中間結果を得ているが、それによると D3 投与群では 12ヶ月の時点では骨密度が-1.4%であったのに対して bis+D3 群では 1.5%増加していた。しかし、データ数が少ないため有意差が出ず、骨折率にも有意差がなかった。

中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者への bis の骨折予防効果については、未だ世界でも明確なエビデンスが出されていない状況である。以上のことを踏まえて、今回新たに骨折率・腰椎骨密度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 bis の効果を見極める前向きコホート研究を計画した。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ことにした。

B. 研究方法

1. 前向きコホート研究 対象は、参加 10 施設にて新規に副腎皮質ホルモン(プレドニゾロン換算 0.4mg/kg x4 週間以上)で治療を開始する SLE、PM/DM、MCTD、各種血管炎(悪性関節リウマチを含む)患者の全例とする(目標症例数 200 例)。また前記の RCT 登録の追跡可能患者も解析に含める。除外基準として胸椎・腰椎圧迫骨折の既往のある患者・透析導入患者を含まない。「エンドポイント」は胸腰椎圧迫骨折の有無、腰椎骨密度である。登録期間は平成 17 年 10 月 1 日より 1 年間で、観察期間は登録より 1 年間以上(圧迫骨折を発症しても、1 年間はフォローする)。bis の投与基準は、各施設・各主治医の判断による。骨折予防の投与法は、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+bis(リセドロネートかアレンドロネート)併用のいずれかを投与。胸椎・腰椎圧迫骨折出現時には、二次予防として D3 単独群は bis 投与を考慮する。検査項目は、胸椎・腰椎単純 X 線撮影、腰椎・大腿骨頸部骨密度、採血検査(脂質、HbA1C、骨代謝マーカーなど)とする。

なおデータは中央管理とし、本研究の大きな特色として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。

(倫理面への配慮)

前回の無作為前向き多施設比較試験については、参加各施設にて倫理委員会の承認を得たあと、患者からのインフォームドコンセントを取得して施行された。

今回の前向きコホート多施設研究は、保険診療の範囲内の薬剤・検査を、無作為化せずに主治医の判断で行うため倫理的な問題は少ないが、参加施設で必要な場合には倫理委員会の承認をいただいている。

C. 研究結果

前向きコホート研究

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。14-16 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 bis 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。

前向きコホート登録状況

(2006.12.19 現在)	登録 症例数	1 年経過 症例数
施設名		
東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター	1 例	0 例
北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座	23 例	5 例
慶應義塾大学医学部内科	1 例	0 例
順天堂大学医学部膠原病内科	8 例	0 例
埼玉医大総合医療センターリウマチ・膠原病内科	8 例	1 例
都立駒込病院アレルギー膠原病科	9 例	0 例
帝京大学医学部付属病院	4 例	0 例
北里大学医学部膠原病・感染内科	2 例	0 例
産業医科大学第一内科	10 例	0 例
神戸大学付属病院免疫内科	14 例	2 例
	計 80 例	計 8 例

D. 考察と結論

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 bis の効果を見極める前向きコホート研究を計画しエントリー中である。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。目標症例数に近づいているので、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、中大量ステロイド治療の骨折リスクを bis 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、さらに骨折へのリスクファクターを明らかにしたい。

神戸大学病院で2005年1月以降に骨密度を測定した患者で過去6か月以上のステロイド使用歴があり、現在も服用(プレドニゾン最大投与量が平均30mg、現在投与量平均10mg)の膠原病患者148例の後ろ向き研究を行なったところ、多変量解析の結果から総コレステロール値(平均210mg/dl、最大310mg/dl)が高いほど、骨密度を有意に低下させるが(p=0.0256)、一方で中性脂肪値は骨密度に影響を与える有意な因子ではない(p=0.439)という結果となった。これを参考に本研究では中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、いかなる高コレステロール血症の存在がリスクファクターとなりうるかを明らかにしたい。特に骨密度が急速に減少するとされているステロイド投与開始後6ヶ月間に発症した高コレステロール血症の関与について注目したい。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、なおいっそう病態・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。

E.健康危険情報

該当無し。

F.研究発表

(論文発表)

- 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 lipoprotein and Lp8a concentrations. *J Atheroscler Thromb*, 13:55-91, 2006.
- Tsuji G, Koshiha 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, Kinoshita 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 Microb Infect 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, Ohya 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, Koshiha M, Kumagai S: A pediatric patient with neuro-Behcet's disease. *Mod Rheumatol*, 16:321-3, 2006.

11. 熊谷俊一、河野誠司: 膠原病におけるステロイド性骨粗鬆症と骨折. *Rheumatology Clinical Update*, 13:36-41, 2006.
12. 小柴賢洋、西村邦宏、林伸英、荒木智奈美、熊谷俊一: 関節リウマチの血清マーカー. *臨床リウマチ*, 18:358-362, 2006.
13. 大藪智奈美、林伸英、杉山大典、梅津道夫、向井正彦、河野誠司、熊谷俊一: 腎機能検査における血清シスタチンCの有用性. *臨床病理*, 54:1204-1208, 2006.
14. 西郷勝康、浄慶幸江、橋本誠、岸本麻奈美、松永恭子、炬口真理子、櫻井孝介、川光秀昭、藤井正彦、熊谷俊一. *Magnetic Resonance Imaging (MRI) 検査の好中球機能への影響について*. *臨床病理*, 54:458-462, 2006.
15. 松永恭子、矢野美由紀、浄慶幸江、増田由佳子、迫田裕之、炬口真理子、河野誠司、熊谷俊一、西郷勝康、杉本直志、永井謙一、高橋隆幸、矢部博樹、近藤信一、稲葉亨、岡本茂高、古田香穂、メイラニ・シアンプルナワチ、巽英二. 顆粒発達の強い細胞を含む DR 陰性 AML (M2): 2 例における Flt3ITD 検出と 3 例の塗抹標本形態. *日本検査血液学会雑誌*, 7:264-269, 2006.
16. 松永恭子、西郷勝康、橋本誠、岸本麻奈美、炬口真理子、成田浩子、小澤利行、熊谷俊一. 無侵襲へモグロビン測定装置の自己血貯血可否判断への応用と問題点. *臨床病理*, 54:1106-1109, 2006.
19. 熊谷俊一、豆原彰: 40.免疫複合体、検査値のみかた(改訂 3 版)、(中井利昭編) 中外医学社(東京)、平成 18 年 6 月 25 日発行、134-135 頁.
20. 西郷勝康、熊谷俊一: 4.免疫学的検査、B.免疫細胞、好中球機能. *臨床検査ガイド 2007-2008 (Medical Practice 編集委員会編、編者:和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義)*、2007 年 2 月 17 日発行(文光堂、東京)、703-705 頁.

H.知的財産権の出願・登録状況(予定も含む)

1. 特許取得
該当無し。
2. 実用新案登録
該当無し。
3. その他
無し。

(著書)

17. Saegusa J, Kawano S, Kumagai S: Oxidative stress and autoimmune diseases. In: Singh KK editor. *Oxidative stress, disease and cancer*. London:Imperial college press. pp.461-475, 2006.
18. 熊谷俊一、豆原彰: 39.血清補体価(CH50)、C3、C4、検査値のみかた(改訂 3 版)、(中井利昭編) 中外医学社(東京)、平成 18 年 6 月 25 日発行、132-133 頁.

膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究

分担研究者 金井 美紀 順天堂大学医学部膠原病内科 講師

研究要旨

膠原病に合併し脊椎圧迫骨折を認めた97例に対し実態調査を行った。初回の脊椎圧迫骨折時の年齢は平均60.4歳で、高齢者が多かったが、若年者にもみられた。ステロイド剤はほぼ全例に使用され、パルス療法を含めた中等量～大量投与がなされていた。骨折の発生以前に骨粗鬆症に対する治療を行っていなかった症例は33例で、ビスホスホネート製剤の使用は10例のみであった。2000年10月以前に骨折を認めた症例ではビスホスホネート製剤の使用はなかった。23例で骨折の再発を認めた。ステロイド大量投与を行う患者の骨粗鬆症に対する治療と骨折の予防を考慮する必要があると考えられた。

A.研究目的

膠原病患者において脊椎圧迫骨折は日常生活労作が極めて制限される重要な合併症である。「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン(2004年度版)」が出され注目されている。また2005年3月に厚生労働科学研究事業「免疫疾患とその治療法に関する研究班」で「ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療」の診療ガイドラインが作成され、ステロイド大量使用患者の骨折予防と治療に関し当研究班で検討されている。今回は膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折の解析をさらに行った。

B.研究方法

対象は2000年10月より2005年9月までに当科に入院した膠原病患者で、脊椎圧迫骨折の既往あるいは新たに発生した97例(男性13例、女性84例)に対し、ステロイド剤の投与状況、骨粗鬆症に対する治療について調査した。

(倫理面への配慮)

すべて後ろ向き研究であり、個々に特定できないようにしている。

C.研究結果

初回の脊椎圧迫骨折時の年齢は平均60.4±16歳(14～91歳)で、60歳代が28例(28.9%)で男女とも最も多かった。70歳代が21例(21.6%)、80歳以上が9例(9.3%)であり、半数以上が高齢者であった(図1)。また若年者にもみられ、30歳代の女性に比較的多くみられた。若年者の基礎疾患として全身性エリテマトーデス、筋炎、血管炎などであった。

膠原病発症より初回の脊椎圧迫骨折の発生までの期間は平均10.7年であった。

ステロイド剤使用は96例で、初期投与量(6例不明、パルス療法施行患者10例)はプレドニゾロン換算で平均24.3(2.5～80)mg/日、最大投与量(1例不明、パルス療法施行患者23例)は平均38.2(2.5～180)mg/日、骨折発生直前の投与量(2例不明、パルス療法施行患者なし)は平均17.0(0～75)mg/日であった。

初回の骨折部位(総椎体140椎体)は、第1腰椎が最も多く(23.6%)、次いで第12胸椎(16.4%)、第2および3腰椎(各12.1%)、第4胸椎(11.4%)と胸腰椎移行部が多かった。

単発性骨折例は45例と多発性骨折例よりも多かったが、多発例も40例と意外と多くみられた。骨折時の年齢は単発例が59.5歳であったのに対し、多発例は60.9歳で有意差はみられなかった。

脊椎圧迫骨折の発生以前に骨粗鬆症に対する治療を行っていた症例(4例不明)は60例で、うち活性型ビタミンD₃製剤単独が43例、ビタミンK製剤単独が2例、活性型ビタミンD₃製剤とビタミンK製剤の併用は3例で、ビスホスホネート製剤の使用は10例のみであった(図2)。一方、初回骨折後の治療(1例不明)は、活性型ビタミンD₃製剤単独が27例と減少し、カルシトニンの使用は27例、ビスホスホネート製剤の使用は45例と増加した(図3)。

2000年10月以前に初回骨折を認めた18例では未治療が6例、活性型ビタミンD₃製剤単独が7例、ビタミンK製剤単独が1例、ビスホスホネート製剤の使用はなかった。

また、24例(25.0%)で脊椎圧迫骨折の再発を認め、初回骨折より2回目の骨折までの期間は2.65年であった。2回目の骨折前の治療は、活性型ビタミンD₃製剤単独が7例、活性型ビタミンD₃製剤とビタミンK製剤の併用は1例で、ビスホスホネート製剤の使用は9例のみで、無治療が3例にみられた。

D. 考察

当科における膠原病に合併した脊椎圧迫骨折患者の実態調査より、高齢者だけではなく、若年成人にも16%にみられた。特に全身性エリテマトーデス、筋炎、血管炎などステロイド剤を比較的大量に使用せざるを得ない疾患であり、若年者のステロイド治療に対する予防を検討する必要がある。

またステロイド剤を投与されていた患者はほぼ全例で、骨折前に骨粗鬆症の治療をされていなかった患者は約3分の1であり、ビスホスホネート製剤の使用は10例のみであった。さらに調査対象とした2000年10月以前に骨折を認めた症例では、骨折前のビスホスホネート製剤の使用がないことから、予防の概念があまりなかったことを示唆している。

また骨折の再発例が約4分の1に認められたことから、骨折後の骨粗鬆症の治療が十分でなかったと考えられた。

今後は「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」により骨密度測定を早期より行い、第一選択薬としてのビスホスホネート製剤の投与を十分考慮すべきであり、ま

た「診療ガイドライン」に従い、ステロイド長期大量投与を行う患者の骨粗鬆症に対する治療と骨折の予防をさらに検討していく必要があると考えられた。

E. 結論

脊椎圧迫骨折患者の実態調査を行った。ステロイド剤の長期大量投与を行う膠原病患者において、骨粗鬆症に対する治療と骨折の予防を遂行していく必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

投稿予定。

2. 学会発表

第8回日本骨粗鬆症学会総会発表。

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。