

【Ⅲ】分担研究報告

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
（血液小委員会研究）

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
	熊谷俊一	神戸大学大学院医学研究科 教授
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授
	広畑俊成	北里大学医学部膠原病感染内科 教授
	森本真司	順天堂大学医学部膠原病内科 准教授
研究協力者	ト部貴夫	順天堂大学医学部神経内科 准教授
	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 6,392 例であり、そのうち TMA は 27 例で発症していた(毎年 0.14%)。死亡例は 7 例(26%)であった。治癒した 20 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=17, 82.7±15.5 mm)、ついで IVCY (n=7, 66.5±20.8 mm)、ステロイド(n=17, 29.1±20.1 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。さらに予後予測因子を抽出して、この結果をもとに、SLE における TMA 診療のてびき(案)を作成する。

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。最終年度は、昨年までの不完全データを最終集計し、それをもとに SLE における TMA 診療のてびき(案)を作成する。

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

3年間のSLEの総数は6,392例であり、そのうちTMAは27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(56%)で活動性ありと判定された。死亡例は7例(26%)であった(表1)。

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(図1)。治癒にいたるまでの治療期間は71±56日であった。治癒例と生存例との背景を比較検討したところ、予後増悪因子がわかった(表2、3)

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74%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。表4の項目は、SLEに伴うTMAの予後増悪因子である。

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。

これらの知見を基礎に、SLEにおけるTMA診療のてびき(案)を作成中である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

(分担研究者)

渥美達也

- Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.. *Arthritis Rheum* 56: 393-394, 2007
- Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56: 2803-2809, 2007
- Horita T, Ichikawa K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Human monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 16, 509-516, 2007
- Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka H, Takeda M, Fukae J, Atsumi T, Koike T. Defective Expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 179: 4890-4900, 2007
- Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench. *J Autoimmun* 28: 129-133, 2007
- Atsumi T. Therapeutic targets for antiphospholipid syndrome. *Blood* 110: 4141, 2007

- Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Development of multiple autoimmune diseases after CD34+ selected autologous hematopoietic stem cell transplantation in a patient with systemic sclerosis. N Engl J Med 357: 2734-2736, 2007
- Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune disease after autologous hematopoietic stem cell transplantation. Autoimmun Rev (in press)
- Atsumi T, Horita T, Minori T, Koike T. Exchange of information in Rheumatology between East and West : From Man'yo-shu to the Future. Arthritis Rheum (in press).

表2 治癒例と死亡例の比較

	治癒例 (n=20)	死亡例 (n=7)	
発症年齢	38 ± 14	52 ± 9	p=0.009
罹病歴	9.0 ± 7.5	12.7 ± 6.8	
活動性SLE	12 (63%)	3 (43%)	
発熱	8 (42%)	6 (86%)	
中枢症状	10 (53%)	4 (57%)	
尿蛋白	15 (75%)	4/5 (80%)	
血尿	16 (84%)	4/5 (80%)	
Cr > 1.2	11 (58%)	5 (71%)	
血小板数	4.28 ± 3.31	1.17 ± 0.79	p=0.023
血小板数 < 3.0万	9 (47%)	6 (86%)	
CRP > 1.0	5 (26%)	7 (100%)	p=0.0012
低補体血症	11/19 (58%)	2 (29%)	
抗DNA抗体高値	12/19 (63%)	5 (71%)	

表3 SLE における TMA の予後不良因子

1. 高年齢
2. 低血小板数
3. 高 CRP 血症
4. 正常血清補体価

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

- 1. 特許取得
なし
- 2. 実用新案登録
なし
- 3. その他
なし

図1 VAS による治療効果の評価

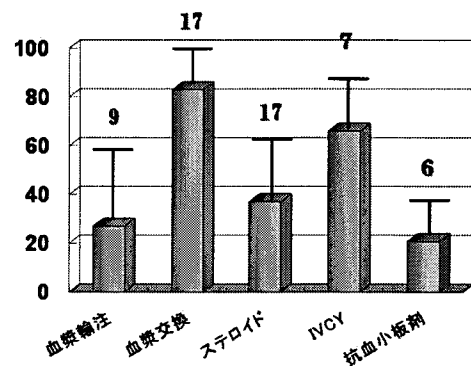


表1. SLE における TMA の疫学

TMA 発症率	毎年 0.14%
TMA 年齢年齢	42 ± 14 歳
女性:男性	26:1
TMA 発症までの SLE 罹患歴	9.9 ± 7.4 年
活動性 SLE	15/17 = 56%
TMA 発症のひきがね	あり 6/27 = 22% (感染症、脳梗塞、薬剤)

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
（感染症小委員会研究）

分担研究者 猪熊茂子 都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長

研究要旨

免疫疾患に合併するサイトメガロウイルス感染症は抗原血症陽性により診断されている例が多く、高用量の経口ステロイドにとどまらず MPSSL パルスやシクロホスファミドをはじめかなり強力な免疫抑制治療をなされており、転帰不良も少なくなかった。また個々の統計解析を介して CMV 感染患者の生命予後に影響する因子、CMV 抗原血症価の臨床における意義等が明らかになった。

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かつ重篤となりうる。中でも免疫抑制治療による日和見感染症については特に注意を要する。日和見感染症で一定の頻度を見、諸臓器をおかす危険のあるものとしてサイトメガロウイルス（CMV）感染症が挙げられるが免疫疾患では纏まった報告が少なく詳細な説明が求められる。

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い 8 施設より回答をえた。対象は 2000 年 4 月から 2005 年 3 月に各施設に入院した免疫疾患患者で、CMV 感染ありと判断された群について詳細な調査を行った。CMV 感染の診断は CMV 抗原血症陽性あるいは CMV 感染を示唆する組織所見によった。調査項目は表 1 に示す。

（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

調査対象は計 7377 例、うち 151 例を CMV 感染ありと診断した。該当患者のプロフィールは表 2 に示す。診断の根拠は 149 例が抗原血症陽性（うち 2 例は生検、2 例は剖検でも感染を確認）、2 例は抗原血症陰性であるが

消化管からの生検により診断された。診断時 117 例が有症状であり、発熱(n=92)、呼吸器症状(n=16)、消化器症状(n=15)、眼科異常(n=1)の順であった。34 例は無症状であった。CMV 発症前 1 年以内の原疾患に対する最高治療は図 1 の通り 1 例を除く全例(n=150)に経口ステロイドが投与されており PSL 換算でその中央値(範囲)は 54.5(10-100) mg であった。加えて MPSSL パルスが 81 例、エンドキサン(CYC)が 64 例(うち静注パルス 48 例)、その他の免疫抑制剤(アザチオプリン、メソトレキセート、シクロスポリン他)が 36 例に投与されており、組み合わせて投与された例も少なくなかった。

CMV 感染患者中 44 例は最終的に死亡(106 例は生存)しており、年齢の分布は死亡群で 61.3(15.9-83.1)歳、生存群で 50.5(6.5-83.2)歳であり(p=0.003)、59.3 歳以上が予後不良と関連していた。経口ステロイドの投与量は両群間で差はなかったが死亡例では 2 例を除く全てに経口ステロイド以外の治療が併用されていた。(表 3) MPSSL パルスの使用は予後不良と有意に関連していた(p=0.009)。また感染診断時に有症状であった群、他の感染症の合併群は有意に死亡が多かった(p=0.004, 0.007)。85 例に抗ウイルス薬が投与されたが生死に関して治療の有用性は証明できなかった。

診断時の CMV 抗原血症価に関しては有症状患者で 10.1(0.0-2998.0)/10⁵ PMNs、無症状患者で

4.0(1.3-1144.4)/ 10^5 PMNs と有症状群で高く($p=0.001$)、 $5.6/10^5$ PMNs が有症状の閾値として算出された。また診断時の末梢血リンパ球数は死亡群で $492(0-1778)/\text{mm}^3$ 、生存群で $762(144-3256)/\text{mm}^3$ と死亡群で有意に低く($p=0.009$)、ROC解析にて $600/\text{mm}^3$ がその閾値であった。(表4)

D. 考察

CMV は重篤な臓器障害を発症すると予後不良であり、重症化前に体内より検出する試みが積み重ねられ CMV 特異抗原を血球中より同定する抗原血症法が用いられるようになった。抗原血症価は臓器障害のリスクや重症度と相関した優れた陽性予測値を持つこともわかり移植領域ではそのモニタリングにより症状重篤化前に治療を開始する preemptive strategy がとられ奏効している。本研究では全てに近い症例が抗原血症を主な根拠に診断がなされていたが有症状と抗原血症価が相関していた事実は調査対象とした一般的な臨床症状が原病や他の合併感染以上に CMV に起因していたことを示唆しており、これは他の合併感染を除いた症例に限っての解析でも同様の相関を認めた事実によっても裏付けられる。なお合併感染に関しては CMV の活性化がその重症化を助長した可能性もある。

原病に対する治療としては経ロステロイドに加え 80%以上の患者に MPSSL パルス或いは免疫抑制剤が投与されており、全般的に見てCYCの投与が多い傾向にあった。一方でステロイドのみで加療された群でも死亡が少なくなく注意が必要と考えられ、特に MPSSL パルスの使用は死亡率を有意に高めた。CMV への免疫は抗原特異的 T 細胞に依存しているとされ、ステロイドを含む免疫抑制治療によりその機能は低下すると考えられるがこれは本研究において死亡群で末梢血リンパ球数が有意に低かった事実とも関連している可能性もある。

抗ウイルス治療の有用性は証明できなかったが治療導入群の原病や感染の状態は把握できておらず死亡の高リスク群に重点的に用いられた可能性があり治療の有用性の詳細な検討に関しては個々の患者の経時的な観察をはじめ新たな研究デザインが必要である。現時点では転帰不良の危険因子として同定された高齢

(>59.3 歳)・末梢血リンパ球低下($<600/\text{mm}^3$)・他感染の合併・有症状・MPSSL パルスの使用、また有症状の閾値である抗原血症価 $>5.6/10^5$ PMNs を考慮の上抗ウイルス治療を行うべきであると考えられた。

E. 結論

リウマチ・膠原病患者において CMV 感染症は強力な免疫抑制治療を受けている群に多く、転帰不良の者も多かった。その予後には臨床症状有り、高齢、末梢血リンパ球低値、他感染の合併、MPSSL パルスをを用いた治療が影響していた。なお、CMV 抗原血症は臨床症状の有無と関連していた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

特記事項なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表 1. アンケートの調査項目

年齢
性
原疾患・罹病期間
原疾患に対する最高治療
CMV 感染診断時の臨床症状
CMV 抗原血症価
他の感染症の合併(細菌・真菌・ <i>P. jirovecii</i>)
組織所見(生検)
血清 IgG 値
末梢血リンパ球数
抗ウイルス治療
生命予後
剖検所見

表 2. CMV 感染患者のプロファイル

Sex (male/female)	29/122
Age (median(range))(years)	56.9(6.5–83.2)
Underlying disease duration (median(range))(years)	1.6(0.2–34.0)
Underlying disease diagnosis	
Systemic lupus erythematosus	74
Dermatomyositis	15
Microscopic polyangiitis	13
Mixed connective tissue disease	7
Rheumatoid arthritis	7
Rheumatoid vasculitis	6
Systemic sclerosis	5
Polyarteritis nodosa	4
Sjögren syndrome	4
Adult onset Still disease	3
Behçet disease	2
Churg–Strauss syndrome	2
Antiphospholipid syndrome	2

Wegener granulomatosis	1
Takayasu arteritis	1
Cryoglobulinemia	1
NA*	3

* not available

表 3. CMV 感染患者に施された最高治療とその生命予後

Treatment		Deceased	Alive	Total	
		n=	44	106	151
No pulsed MPSL (oral steroid only)					
	steroid only		2	25	27
plus	Oral CYC		1	3	4
plus	Oral CYC + Other immunosuppressants		1	0	1
plus	IV CYC		4	15	20*
plus	IV CYC + Other immunosuppressants		2	2	4
plus	Other immunosuppressants		4	9	13
Plus pulsed MPSL					
	steroid only		14	26	40
plus	Oral CYC		1	6	7
plus	Oral CYC + Other immunosuppressants		4	0	4
plus	IV CYC		3	13	16
plus	IV CYC + Other immunosuppressants		5	3	8
plus	Other immunosuppressants		3	3	6
No Steroid					
plus	Other immunosuppressants		0	1	1

* Outcome was unknown for one patient in this group.

表 4. CMV 感染患者における各調査項目と生命予後との関連

	Deceased	Surviving	p
	N= 44	N=106	
Age* (years)	61.3 (15.9 -83.1)	50.5 (6.5- 83.2)	0.003
Sex (male/female)	11/33	18/88	0.23
Lymphocyte count (/mm3)*	492 (0- 1778)	762 (144 - 3256)	0.009
Serum IgG level(g/L)*	10.70 (4.68- 28.20)	12.45 (3.09-41.84)	0.80
With symptoms (n)#	41	76	0.004
With other infections(n)#	24	27	0.007
CMV antigenemia §*	8.2 (1.5-2998.0)	8.1(0.0-1582.6)	0.93
The use of pulsed MPSL	31	50	0.009

* Median (range)

§ Count per 10⁵ PMNs

The numbers of patients who fall under the categories

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
(ステロイド骨粗鬆症小委員会研究)

分担研究者 熊谷 俊一 神戸大学大学院医学研究科 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、ビスホスホネート製剤(以下 Bis 剤)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し、101 例を登録した。「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 剤(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した。年齢による骨塩量減少を考慮し、層別化解析を行ったところ、閉経前女性、閉経後女性、男性で層別化した場合の腰椎骨密度変化に関して年齢、ステロイドパルスの有無などを多重線形回帰分析により調整した上で評価したところ、閉経後女性では Bis 剤投与群に関しては、骨塩量が上昇したのに対して、非投与群は有意に減少していた。閉経前女性、男性では両群の差は有意ではなかった。腰椎圧迫骨折については、発生率に差を認めなかった。また、新たにステロイド骨粗鬆症性骨折のエビデンスに関する研究について文献的にシステムレビューを行ったところ、我々の結果と同じで、腰椎圧迫骨折に対する Bis 剤の予防効果が明瞭でないことが明らかになった。以上に基づき、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予防について、新たに診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

副腎皮質ステロイド大量長期使用患者について

- 1) 骨粗鬆症の治療と予防のガイドライン作成
- 2) 骨折のリスクファクターの同定と予防のためのガイドライン作成

を目的として、前年度に引き続き、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およびステロイド骨粗鬆症性骨折のエビデンスに関する研究を行った。

B. 研究方法

- 1) 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

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)患者の全例を対象とした。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こととした。「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。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2007年12月まで(圧迫骨折を発症しても、1年間はフォローする)。Bis 剤の投与基準は、本研究は前向き割り付け研究ではないので、個々の患者に各施設・各主治医の判断で Bis 剤を投与する。骨折予防の投与方法は、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+Bis 剤併用のいずれかを投与。ただし、Bis 剤を使用する際には、リセドロネートかアレンドロネートを選択する。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 剤投与を考慮(投与しなくても可)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(CBC, 一般生化学, 血清脂質分画, HbA1c, 血清 BAP,

血清 NTX など)。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た。

2) 本研究班に先行する橋本班における Bis 剤の無差別化比較試験の試験開始後 2 年時点におけるフォローアップ研究を行った。

3) ステロイド骨粗鬆症性骨折のエビデンスに関する研究: 上記研究に加え現状で臨床応用されている骨粗鬆症治療薬の効果に関して、文献を系統的に探索 Evidence-Based Medicine の観点から評価を行った。また Bis 剤に関してはメタアナリシスの手法を用いて評価を行った。

(倫理面への配慮)

本研究参加施設毎に倫理委員会による承認を得た。参加者に関しては書面で同意を得た。

C. 研究結果

1) 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
2007 年 12 月時点で 101 例中 94 例が追跡可能であった。年齢による骨塩量減少を考慮し、層別化解析を行った。

閉経前女性、閉経後女性、男性で層別化した場合の腰椎骨密度変化に関して年齢、ステロイドパルスの有無などを多重線形回帰分析により調整した上で評価した。閉経後女性では Bis 剤投与群に関しては、骨塩量が 0.008 ± 0.036 上昇したのに対して、非投与群は -0.126 ± 0.259 と有意に減少していた。(P=0.0473) 閉経前女性、男性では両群の差は有意ではなかった。(p=0.795 及び 0.663) (表 2)

腰椎圧迫骨折については、観察期間中 Bis 投与群に 1 例の骨折を認めたのみで、発生率に差を認めなかった。

2) 橋本班無差別化比較試験のフォローアップ研究
登録症例 93 例中 79 例が追跡可能であった。最大経過観察期間は 2 年 6 ヶ月であった。腰椎 T-score 変化量

に関して Bis 剤投与群は、 $2.23 \pm 6.26\%$ 増加しており、非投与群より有意に増加傾向を示した。(p<0.001) (表 3)
骨折に関しては有意な差を認めなかった。

3) ステロイド骨粗鬆症性骨折のエビデンスに関する研究

現在までに刊行された報告より、13 の無差別化比較試験を Bis 剤に関して見出した。骨塩量の増加に関してメタアナリシスを行ったところ、全体として Bis 剤に関しては 3.2%(95% CI 2.7-3.6)の骨塩量の増加が認められ有意に効果が期待されることが明らかとなった。(図 1) また、ステロイド骨粗鬆症性骨折の予防効果に関しては 5 本の報告があり Bis 剤投与に関して有意差を見出したのは Reid らによるリセドロネートの効果に関する研究のみであった。(表 4) 特に閉経前女性に関してのデータを抽出した有意な骨折率の差を認めなかった。(表 5)

D. 考察

我々の行った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との結果からは年齢別に Bis 剤投与に効果の差が認められた。閉経後女性では Bis 剤の予防的服用により、骨密度減少を防ぎうることも、又 D3 の効果は有意に Bis 剤に劣ることが明らかとなった。閉経前では、大量ステロイド使用しても、Bis 剤と D3 の投与効果に差はなく、直ちには骨密度は低下しないことが認められた。

ステロイド服用後では、Bis 剤服用の有無にかかわらず、10%以上で骨折が認められ、長期的には骨折リスクが高いといわれているが、本研究では観察期間が短期であるために骨折は少なく今後の継続的観察が必要であると思われる。Bis 剤の骨折予防効果に関しては先行する研究では明らかではなく、特に閉経前女性に関して先行する研究データは比較的まれで D3 と効果の差がない可能性があることが、我々のシステムレビューにより明らかになった。

本研究では NTX、コレステロール値などの関連血清マーカーとの有意な相関関係は見られなかった。しかし、欠損データも多く更なる検討が必要である。

E. 結論

本研究を踏まえて、ステロイド大量服用膠原病患者における骨粗鬆症治療骨折予防ガイドラインとして以下を提唱する。

<ステロイド大量服用膠原病患者における骨粗鬆症治療骨折予防ガイドライン 2008> (図2)

ステロイド大量長期使用予定(0.4mg/kg x4 週間以上)の膠原病患者においては、

1. (必須) 閉経後女性または腰椎骨密度が YAM 80% 以下の症例においては、ビスホスホネート製剤と活性型 VitD3 を処方する。
 2. (推奨) 1に当てはまらない閉経前女性や男性においては、ビスホスホネート製剤や活性型 VitD3 の処方が推奨される。
- 定期的に骨密度と骨折の有無をチェックし、骨粗鬆症の早期診断に努め、診断確定に至れば上記を処方する。
3. ステロイド大量服用患者では、ビスホスホネート製剤でも骨折が予防できない可能性があり、骨折の危険因子を避ける。

表1.

前向きコホート研究群:患者背景

	55歳未満 (61例)	55歳以上 (33例)
Bis製剤使用率	50.8%	63.6%
女性 (%)	80.0%	69.7%
ステロイドパルス使用率	14.8%	30.3%
年齢	38.9±9.5	63.3±6.5
平均観察期間 (単位:年)	1.02±0.49	1.02±0.49
BMD変化量	0.01±0.33	-0.04±0.25

表2

中大量ステロイド投与膠原病の骨粗鬆症に対するビスホスホネート(Bis)の予防効果
<新規投与患者の予防効果の前向きコホート研究> 104例登録 94例解析
年齢で層別化した場合の腰椎骨密度変化*

	VitD3群	VitD3+ Bis群	p値**
閉経後女性	-0.126±0.259 (8例)	0.008±0.12 (15例)	P=0.0473
閉経前女性	-0.0038±0.288 (25例)	-0.056±0.252 (24例)	p=0.795
男性	0.0652±0.620 (9例)	0.117±0.317 (13例)	p=0.663

* 腰椎平均骨密度単位:g/cm2、** 多変量解析からの結果
★ 追跡期間(1年間)中、脊椎圧迫骨折が認められたのは1例のみ(60才女性、Bis剤予防投与無し)。

表3

<橋本班RCTフォローアップ結果>

	VitD群 (41例)	Bis群 (38例)	P値
T-score変化量	-4.12±8.12%	2.23±8.26%	<0.001*
骨折	5例	6例	0.85**

* Welch の t 検定
** ロジスティック回帰

	VitD群 (41例)	Bis群 (38例)	P値

ステロイド性骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤の効果に対するメタアナリシス

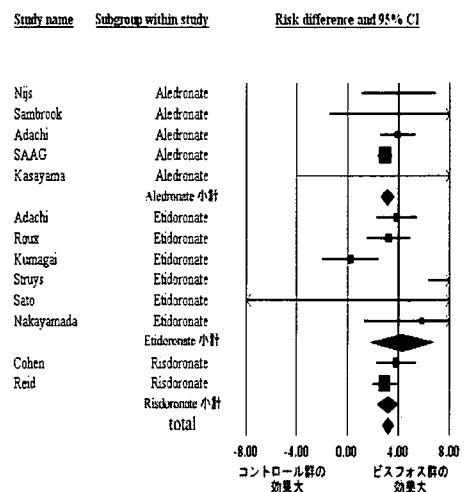


表 4

ステロイド骨粗鬆症性骨折の予防効果-全体

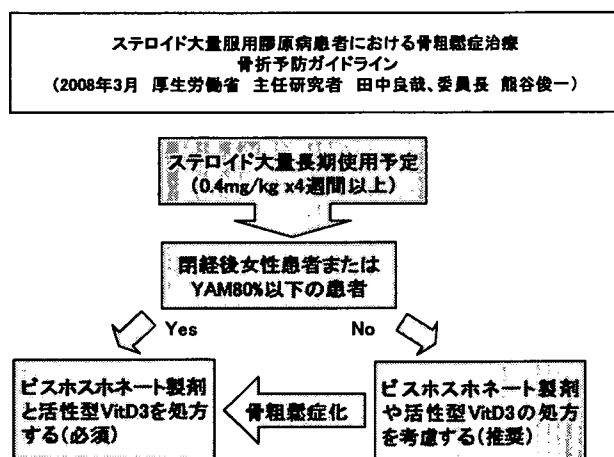
	N	prednisolone baseline(mg)	Drug	Vertebral Fracture Reduction(%)	P-value
Adachi	141	22	Etidoronate	40%	N.S.
Roux	117	NA	Etidoronate	NA	
Saag	477	18	Alendoronate	38	N.S.
Cohen	228	21	Risedoronate	67	N.S.
Reid	290	15	Risedoronate	67	0.042

表 5

ステロイド骨粗鬆症性骨折の予防効果
閉経後女性についてのサブ解析

	N	Drug	Vertebral Fracture Reduction(%)	P-value
Adachi	141	Etidoronate	85%	0.05
Roux	117	Etidoronate	NA	
Saag	477	Alendoronate	51	N.S.
Cohen	228	Risedoronate	60	N.S.
Reid	290	Risedoronate	NA	

図 1



(注)骨密度保持にもかかわらず骨折リスクが高いので、骨折の危険因子を極力避ける。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshiha M, Kuntz KM, Kamae I, Kumagai S. Meta-analysis: diagnostic accuracy of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor for rheumatoid arthritis. Ann Intern Med. 2007 Jun 5; 146(11):797-808.
- Hayashi N, Koshiha M, Nishimura K, Sugiyama D, Nakamura T, Morinobu S, Kawano S, Kumagai S. Prevalence of disease-specific antinuclear antibodies in general population: estimates from annual physical examinations of residents of a small town over a 5-year period. Mod Rheumatol. In Press
- Tamaki K, Kogata Y, Sugiyama D, Nakazawa T, Hatachi S, Kageyama G, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S. Diagnostic accuracy of serum procalcitonin concentrations for detecting systemic bacterial infection in patients with systemic autoimmune diseases. J Rheumatol. 2008 Jan; 35 (1):114-9.
- Hayashi N, Kawano S, Sugiyama D, Nishimura K, Nakazawa T, Morinobu A, Kumagai S. Overestimation of serum levels of rheumatoid factor caused by the presence of an incorrect calibrator in the Dade Behring kit. Mod Rheumatol. 2007;17 (5):447-9.
- Kasagi S, Kawano S, Nakazawa T, Sugino H, Koshiha M, Ichinose K, Ida H, Eguchi K, Kumagai S. A case of periodic-fever-syndrome-like disorder with lipodystrophy, myositis, and autoimmune abnormalities. Modern Rheumatology. In Press.
- Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, Jikimoto T, Sugiyama D, Kasagi S, Komori T, Nakamura H, Yodoi J, Kumagai S. Thioredoxin may

- exert a protective effect against tissue damage caused by oxidative stress in salivary glands of Patients with Sjögren's syndrome. *J Rheumatol.* 2007 Oct; 34(10):2035-43.
- Wang B, Morinobu A, Kanagawa S, Nakamura T, Kawano S, Koshiba M, Hashimoto H, Kumagai S. Transforming growth factor beta 1 gene polymorphism in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Kobe J Med Sci.* 2007; 53(1-2):15-23.
 - Syampurnawati M, Tatsumi E, Ardianto B, Takenokuchi M, Nakamachi Y, Kawano S, Kumagai S, Saigo K, Matsui T, Takahashi T, Nagai KI, Gunadi, Nishio H, Yabe H, Kondo S, Hayashi Y. DR negativity is a distinctive feature of M1/M2 AML cases with NPM1 mutation. *Leuk Res.* In Press
 - Sugimoto T, Koizumi T, Sudo T, Yamaguchi S, Kojima A, Kumagai S, Nishimura R. Correlative expression of cyclooxygenase-1 (cox-1) and human epidermal growth factor receptor type-2 (her-2) in endometrial cancer. *Kobe J Med Sci.* 2007; 53(5):177-87.
 - Nobuhara Y, Kawano S, Kageyama G, Sugiyama D, Saegusa J, Kumagai S. Is SS-A/Ro52 a hydrogen peroxide-sensitive signaling molecule? *Antioxid Redox Signal.* 2007 Mar; 9(3):385-91.
 - Syampurnawati M, Tatsumi E, Furuta K, Takenokuchi M, Nakamachi Y, Kawano S, Kumagai S, Saigo K, Matsui T, Takahashi T, Nagai K, Yabe H, Kondo S, Hayashi Y. HLA-DR-negative AML (M1 and M2): FLT3 mutations (ITD and D835) and cell-surface antigen expression. *Leuk Res.* 2007 Jul; 31(7):921-9.
 - 河野誠司, 熊谷俊一 膠原病でのステロイド性骨粗鬆症、新時代の骨粗鬆症学日本臨床 65 巻増刊 9 504-507, 2007.
 - 熊谷俊一. 関節リウマチ診断の進め方. *Medical Technology* 36 巻 1 号 Page18-22, 2007.
2. 学会発表
- Nishimura K, Sugiyama D, Morinobu A, Kumagai S. Diagnostic and Prognostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Early Rheumatoid Arthritis. *A Meta-Analysis.* 第 71 回米国リウマチ学会 Vol.56 S831, 2007
 - Hayashi N, Kawano S, Sugiyama D, Tsuji G, Nakazawa T, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S. Usage of High Sensitivity CRP Test Together with Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Significantly Raised the Predictive Value for Rheumatoid Arthritis. 第 71 回米国リウマチ学会 Vol.56 S726, 2007
 - 熊谷俊一, 大田俊行, 赤星透, 今福裕司, 小柴賢洋. 自己抗体検査の全国サーベイとそれに基づく標準化の検討. *臨床化学* 36 巻 Suppl.2 P79, 2007.
 - Kasagi S, Kawano S, Hatachi S, Morinobu A, Tanaka Y, Okazaki T, Minato N, Honjo T, Kumagai S: Expression of PD-1/PD-L1 in the development of lupus-like nephritis in NZB/W mice. 第 37 回日本免疫学会, S113, 2007
 - Tanaka S, Morinobu A, Biao W, Horiuchi M, Tsuji G, Kumagai S: Epigallocatechin Gallate (EGCG) suppresses osteoclast development; application for rheumatoid arthritis. 第 37 回日本免疫学会 S140, 2007
 - Biao W, Morinobu A, Kumagai S: The role for Butyrate on human dendritic cell development; application for rheumatoid arthritis. 第 37 回日本免疫学会 S38, 2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

ループス精神病の既存治療の評価に関する研究

(中枢神経障害小委員会報告)

分担研究者 廣畑俊成 北里大学 医学部 膠原病感染内科 教授

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

研究要旨

ループス精神病 126 症例を対象に、既存治療である経ロステロイド(CS p.o.)、ステロイドパルス治療(CS pulse)、シクロフォスファミドパルス治療(IVCY)の有用性と副作用の比較検討を行った。ループス精神病全体の解析では、CS pulse と IVCY には治療効果に有意差はなかった。しかし、acute confusional state を有する 57 症例の検討では、IVCY のハザード比は 0.5176 ($p=0.0516$)であり、有用性を強く示唆するものであった。

A. 研究目的

ループス精神病は全身性エリテマトーデス(SLE)の難治性病変の1つであり、現在もその治療には苦慮することが少なくない。現在、ループス精神病の治療には大量ステロイドやシクロフォスファミドなどが用いられているが、その効果や副作用の発現などの長期経過についてのエビデンスはない。本研究では、これらの既存治療の治療成績や副作用の発現を5年間にわたり調査し、ループス精神病の治療予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

13 施設 (北里大(8)、京都府立医科大学(10)、神戸大(2)、埼玉医科大学総合医療センター(7)、産業医科大学(18)、自治医科大学(18)、順天堂大学(21)、昭和大学(5)、帝京大学(12)、東京女子医科大学(4)、東京大学(8)、東京都立駒込病院(3)、北海道大学(10))で、1992 年以降に初発したループス精神病患者、126 症例。

2. 方法

症例の調査は、調査票を用いて行った(2007 年 10 月末日に回収)。調査票には、症例の基礎情報と治療方法、エンドポイントとしてループス精神病の増悪および死亡、副作用 (大腿骨骨頭無菌性骨壊死、胸腰椎圧迫

骨折、感染症など) の発現を記入してもらった。解析方法には Kaplan-Meier 法を用いて、寛解期間 (疾患増悪および死亡のない期間) を求めた。また、各種の治療方法効果を、Cox ハザード法にて年齢および性別で調整して得られたハザード比(HR)を用いて行った。

C. 研究結果

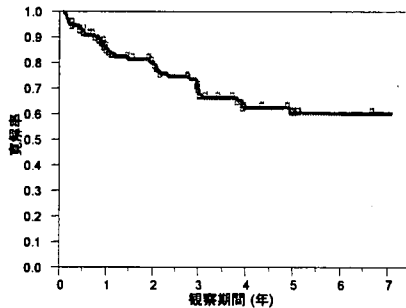
1. 臨床症状および治療内容

女性は 111 人で 88.1%を占めた。SLE 診断時年齢の中央値は 25.7 (四分位範囲 20.0, 36.4) 歳、ループス精神病診断時年齢は 30.2 (23.5, 42.1)歳であった。SLE 発症からループス精神病発症までの期間は、4.8 (0.0, 127.9)か月であった。ループス精神病症状出現から治療開始までの期間 6 (0, 33) 日であった。

ループス精神病分類による内訳は acute confusional state が 57 例 (45%)、mood disorders 28 例 (22%)、psychosis 28 例 (22%)、cognitive dysfunction 20 例 (16%)、anxiety disorder 9 例 (7%)であった。26 例 (21%)には、seizures and seizure disorders の合併がみられた。初回治療において、全例で経ロステロイド (CS p.o.) が投与され、その中央値はプレドニン換算で 60 (48, 60) mgであった。79 例でステロイドパルス治療 (CS pulse) 、34 例でシクロフォスファミドパルス治療 (IVCY) が施行され、16 例は併用治療であった。

2. 治療予後と各種治療との関係

最長 7.2 年間の観察が行われた。転帰の判定は 124 で可能であった。そのうち増悪または死亡例が 39 (31.5%)、寛解状態例 (脱落 2 例を含む) 85 (68.5%) であった。最長 7.1 年間観察され、脱落例は 2 例、増悪または死亡例は 38 例であった。寛解期間は 5.1 ± 0.3 年 (平均 \pm 標準誤差) で、1 年、2 年、5 年後の推定寛解率は 89.7%、80.6%、58.3% であった (図 1)。



(図 1) 124 例の治療経過

ループス精神病全体の検討において、CS pulse と IVCY の HR には有意な差がなかった (表 1)

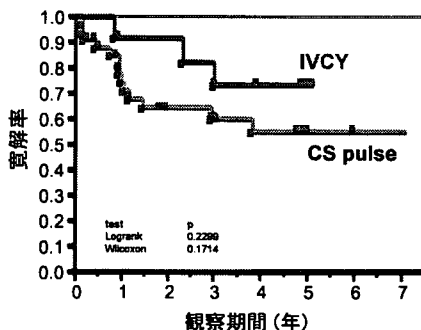
	HR	95% CI	p
Univariate			
CS p.o. (mg)	0.9903	0.9740 1.0042	0.1872
CS pulse	0.8850	0.6246 1.2742	0.5023
IVCY	0.9284	0.6275 1.3200	0.6888
Multivariate			
CS p.o. (mg)	0.9901	0.9730 1.0044	0.1900
CS pulse	0.8694	0.5966 1.2846	0.4745
IVCY	0.8020	0.5182 1.1779	0.2701

HR was adjusted for sex and age

表 1 各種治療の増悪/死亡ハザード比

3. acute confessional state 症例の解析

ループス精神病の中で、ACS 症例 (57 例) が最も多くを占めたのでサブ解析を行った。CS pulse は 36 例、IVCY は 14 例で行われた。両群の治療予後を図 2 に、ハザード比を表 2 に示した。これらの結果は、統計的な有意差は認められなかったが、ACS の治療において IVCY の有効性を強く示唆するものであった。



(図 2) ACS 57 症例における治療経過

	HR	95% CI	p
Univariate			
CS p.o. (mg)	0.9827	0.9552 1.0050	0.1383
CS pulse	1.1188	0.6248 2.3656	0.7270
IVCY	0.6670	0.3190 1.1720	0.1707
Multivariate			
CS p.o. (mg)	0.9728	0.9357 1.0005	0.0548
CS pulse	1.2806	0.6511 2.9328	0.4956
IVCY	0.5176	0.2029 1.0042	0.0516

HR was adjusted for sex and age

(表 2) ACS 57 症例における各種治療の増悪/死亡ハザード比

4. 臨床症状および治療内容

無菌性骨壊死は 18 例で発症した。発症までの期間は 4.3 ± 0.2 年で、発症率は初回内服ステロイド量に依存した (HR 1.022, 95%CI: 1.006-1.043, $p=0.0068$)。胸腰椎圧迫骨折は 7 例で発症した。発症までの期間は 4.7 ± 0.1 年で、発症率は治療開始時年齢に依存する傾向がみられた。死亡例において、7 例は感染症が、1 例は SLE による肺出血が死因であった (2 例で死因不明)。

D. 考察

ループス精神病 124 症例の初回治療後 5 年間の経過観察より、CS pulse および IVCY の間には、治療効果に有意な差が認められなかった。しかし ACS 症例だけを検討した結果、IVCY の有効性は HR=0.5167 であり、わずかに有意差はつかなかったが、十分に期待できるものと推測された。このことは、ループス精神病の病態には抗神経抗体の関与を指示する報告が蓄積されている事実から、妥当性の高いものと考えられる。

今回の検討では、骨合併症である大腿骨頭の無菌性骨壊死がステロイド内服量に依存することも明らかにされた。

これらの結果より、ループス精神病の治療成績の向上には、治療方法が症状や重症度により細分化される必要があると考えられる。本研究では、その 1 つのとして、ACS 症例の治療に IVCY を積極的に取り入れるべきこと示唆していると考えられる。同時に高い QOL を保つためには、経口コルチコステロイドの初期投与量を減量することと考慮する必要もあると考えられる。

この治療戦略の妥当性を証明するためには、これらをデザインに組み込んだ前向き試験が必要だと考えられた。

E. 結論

ACS 症例の治療における IVCY の有用性が示唆された。この治療戦略の妥当性を証明するためには、これらをデザインに組み込んだ前向き試験が必要だと考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hirohata S, Arinuma Y, Yanagida T: Specificity of enzyme-linked immunosorbent assay for IgG anti-NR2 glutamate receptor antibodies: Comment on the concise communication by Yoshio et al. *Arthritis Rheum*, 56: 386-387, 2007
- Aramaki K, Kikuchi H, Hirohata S: HLA-B51 and cigarette smoking as risk factors for chronic progressive neurological manifestations in Behcet's disease. *Mod Rheumatol*, 17:81-2, 2007
- Hirohata S, Arinuma Y, Takayama M, Yoshio T: Association of cerebrospinal fluid anti-ribosomal P protein antibodies with diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther*, 9:R44, 2007
- Hashimoto A, Hayashi I, Murakami Y, Sato Y, Kitasato H, Matsushita R, Iizuka N, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Endo H. Antiinflammatory mediator lipoxin A4 and its receptor in synovitis of patients with rheumatoid arthritis. *J Rheumatol*, 34 :2144-53, 2007
- Hirohata S. Histopathology of central nervous system lesions in Behcet's disease. *J Neurol Sci*, 2007[E-pub]
- Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H: Enhanced expression of mRNA for Kruppel-Like Factor 5 in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. *EAGOR 2007*, Seoul, p.41.
- Kikuchi H, Takayama M, Arinuma Y, Aramaki K, Komagata Y, Takeuchi A, Hirohata S: Differential effects of infliximab on cerebrospinal fluid IL-6 and TNF-alpha in progressive neuro-Behcet's syndrome. *EULAR 2007*, Baecellona, THU0396, 2007
- Tanaka S, Iizuka N, Kimura M, Hashimoto A, Endo H, Hirohata S: Oral beraprost sodium, a prostacyclin analogue improves long-term prognosis of pulmonary hypertension in patients with connective tissue diseases other than scleroderma. *EULAR 2007*, Baecellona, THU0323, 2007
- Tanaka J, Endo H, Hashimoto A, Yoshida H, Iizuka N, Tanaka S, Hirohata S, Kondo H: Quantitative analysis of intestinal involvement by carbon-13 labeled fatty acid absorption breath test in patients with systemic sclerosis. *EULAR 2007*, Baecellona, THU0324, 2007
- Kikuchi H, Hirohata S: Histopathological analysis of intestinal involvement in Behcet's syndrome. *EULAR 2007*, Baecellona, FRI0330, 2007
- Endo H, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Kondo H, Ohnishi Y: Suppressive effects of LTB4 receptor subtype BLT2 antagonist of carbolic metabolism of osteoarthritic chondrocytes. *EULAR 2007*, Baecellona, FRI0005, 2007
- Hashimoto A, Endo H, Tanaka J, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Hirohata S: Anti-inflammatory mediator lipoxin A4(LXA4) and LXA4 receptor(ALX) in synovial joints of patients with rheumatoid arthritis. *EULAR 2007*, Baecellona, FRI0029, 2007
- Hirohata S, Yoshio T. Association of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes with cerebrospinal fluid antibodies against the epitopes other than C-terminal 22 amino acids of ribosomal

P0 protein in systemic lupus erythematosus. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007

- Tanaka S, Nishi K, Iizuka N, Kondo H, Hirohata S. Cardiac involvement in systemic sclerosis: the strongest predictive factor of prognosis in patients with scleroderma. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007., Washington D.C., Arthritis Rheum 53(Suppl.), 2006
- 廣畑俊成: 教育講演5「CNS ループスの病態と診断・治療」第17回日本リウマチ学会近畿支部学術集会(大阪),p.18, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

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 講師

研究要旨

本分担研究では、これまでに、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認められることを報告した。また、その機序は、アナフィラトキシン(C3a,C4a,C5a)産生を伴う補体活性化であり、活性化は補体活性化インヒビター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る、と報告した。本年度は、APS の発症機序における補体活性化の意義を検討する目的で 22 例の PAPS 患者において血漿中の TNF α を測定した。その結果、7/22 (32%)で TNF α の陽性化を認め、特に低補体血症群(低 CH50 活性群)において有意に TNF α の陽性化を認めた(63 % vs.14 %, OR =10, 95%CI = 1.26-79.34)。また、アナフィラトキシン値を SLE を除く他の膠原病患者(コントロール群)と比較し、APS では有意にアナフィラトキシンの産生亢進が伴っていることが判明し、SLE と同様に、APS における補体活性化は疾患特異性が高いことが推測された。

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てさらに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まわらない血栓・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。また、補体活性化産物であるアナフィラトキシン(C3a,C4a,C5a)産生の亢進を高率に認め、補体活性化が低補体血症の本体であることが判明した。そして、補体活性化インヒビターの欠乏を認めず、補体活性化の亢進は免疫複合体の存在によって惹起される、と報告

した。本年度は、更に APS の発症機序における補体活性化の意義について検討を進めた。

B. 研究方法

非血栓時の原発性 APS 患者 22 例を対象とした。原発性 APS 発症機序における低補体血症の意義を検討するため、血漿 TNF α 濃度を測定した。

(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はらった。

C. 研究結果

血漿 TNF α は原発性 APS の 7/22 例(32%)で陽性化を認めた。また、低補体血症の有無で患者を 2 群に分けて検討したところ、血漿 TNF α は低 CH50 活性を有する群では 5/8 (63%)で陽性化し、正常補体群 2/14(14%)に比べ有意にその陽性化率は高かった(63 % vs.14 %, OR =10, 95%CI = 1.26-79.34)。一方、SLE を除外した膠原病コントロール群においてアナフィラトキシン産生を検討したところ、健常人に比べ有意に

産生は亢進していた。これら膠原病コントロール群に比べて原発性 APS 患者のアナフィラトキシン産生は血清補体値正常群では有意差を認めなかったが、低補体群において有意な上昇を認め、低補体血症を伴う APS では、より強い補体活性化が起こっていることが判明した。

D. 考察

昨年までの本研究では、原発性 APS 患者において補体活性化による低補体血症を認めることを報告した。そして、補体活性化抑制因子の欠損例を認めなかったことから、免疫複合体の形成によって補体活性化が惹起される、と考察した。

APS の病態機序は不明な点が多い。近年では、自己抗体によって血球活性化が起こり、血栓準備状態を作り出し、そういった向血栓状態に何らかの trigger が加わることによって血栓症を惹起する、と考えられている。血球活性化のうち、単球活性化は、凝固外因系カスケードを開始する組織因子を細胞表面に発現し、また、TNF α を分泌し 2 次的に血球活性化を惹起するなどの点から、重要と考えられている。補体活性化は、アナフィラトキシン産生を通してこれら血球活性化を増強し病態発症に寄与すると推測された。そこで、今回、APS 患者血漿において検討したところ 7/22 例(32%)に血漿 TNF α 陽性を認め、更に、低補体血症(低 CH50 活性)群では正常補体血症群に比べて有意に TNF α 陽性率が高く、補体活性化が、単球活性化を介して TNF α 分泌に関与している可能性が示唆された。TNF α はレセプターを通して血球の更なる活性化を促すため、補体活性化が自己抗体による血球活性化を増強することによって血栓症を惹起する可能性がある。

また、SLE を除外した膠原病コントロール群で血清アナフィラトキシンを測定したところ、APS 正常補体群と同等の産生亢進を認めることが判明した。一方、APS 低補体群は、これらより有意にアナフィラトキシン産生亢進を認めた。よって、APS に低補体血症を合併する群では正常補体群や他の膠原病疾患群に比べて、補体活性化及び血球活性化の亢進を伴っていることが示唆される。

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、特に補体活性化が進行している低補体血症の合併例などを中心に免疫抑制療法を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

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 56; 393-394, 2007
- Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56; 2803-9, 2007
- Horita T, Ichikawa K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Human monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 16; 509-516, 2007
- Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka H, Takeda M, Fukae J, Atsumi T, Koike T. Defective Expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 179; 4890-4900, 2007
- Koike T, Bohgaki M, Amengual O, Atsumi T. Antiphospholipid antibodies: lessons from the bench.