

J Autoimmun 28; 129-33, 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)
- Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. Mod Rheumatol (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)
- Kon Y, Atsumi T , Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Takao K. Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. Clin Exp Rheumatol (in press)

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

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

膠原病のステロイド抵抗性病態におけるシクロスポリン A の有用性に関する研究

分担研究者 亀田秀人 埼玉医科大学総合医療センター リウマチ・膠原病内科 講師

研究要旨

膠原病におけるステロイド抵抗性、難治性の病態に対するシクロスポリン A (CsA) を中心とした免疫抑制薬の有用性を検討した。皮膚筋炎 (DM) の急速進行性間質性肺炎には治療導入時にステロイドと CsA およびシクロホスファミドパルス療法を同時併用で開始し、50%の症例で有効であった。SLE のループス腎炎再燃に対してはステロイドを増量せずに CsA を開始しても 18 例中 7 例で寛解、4 例に改善が見られた。従ってステロイド抵抗性、難治性の病態に対する CsA を中心とした免疫抑制薬の有用性が明らかとなった。

A. 研究目的

膠原病治療においてステロイドの果たす役割は今なお少なくないが、ステロイド抵抗性の難治性病態があり、またステロイドは副作用が多く、減量に伴い再燃しやすいことから、免疫抑制薬の適切な使用が必要である。そこで本研究では、関節リウマチにおける疾患修飾性抗リウマチ薬 (DMARD) に近い位置づけとなりうる免疫抑制薬が皮膚筋炎 (DM) や全身性エリテマトーデス (SLE) の治療体系においても必要であると考え、シクロスポリン A (CsA) を中心とした免疫抑制薬の有用性を検討した。

B. 研究方法

DM に関しては 1985 年 8 月から 2002 年 12 月までに当科を受診し、1992 年の厚生労働省自己免疫疾患調査研究班の基準に従い PM/DM と診断された 110 例 (男性 29 例、女性 81 例、筋炎診断時年齢 14-81 歳、平均 49.4 ± 12.1 歳) を対象とした。SLE に関しては、当科で CsA を開始され、6 ヶ月以上 (平均 28.7 ヶ月) 経過観察された SLE 患者 63 例を対象とした。投与の対象となった臨床症状はループス腎炎が 29 例、血球減少が 10 例、その他は発熱、皮疹、脱毛、関節炎などであった。

(倫理面への配慮)

PM/DM や SLE に対してはステロイドのみが保険適応

となっており、免疫抑制薬は広く使用されていても適応外使用であるため、投与開始前に十分な説明を行い、同意を得てから投与した。

C. 研究結果

DM においては間質性肺炎、特に急速進行性間質性肺炎が重要な予後因子で、その併発例の特徴として、1) 筋炎所見が軽度、2) 皮疹、特に手掌丘疹が高頻度で、3) 発熱があり、4) 免疫血清学的所見に乏しいことが挙げられた。CsA 単独での有効例は 1 例のみであったが、CsA とシクロホスファミドパルス静注量法の併用は 10 例中 5 例に有効であった。一方、SLE ではステロイドを増量せずに CsA を開始したループス腎炎 (ほとんどがネフローゼ症候群) 18 例において、寛解が 7 例、改善が 4 例に見られた。尿中蛋白濃度は 2 週で平均約 30%、4 週で平均約 50% の減少を認めた。その他の病態に関しても有効性を示し、全体として SLEDAI でみた疾患活動性は、CsA 開始から最終観察時においてステロイド増量群で 14.3 から 4.3 へ、非増量群でも 8.6 から 4.2 へといずれも有意に低下した。CsA 投与により再燃率が 0.27 回/年・人から 0.11 回/年・人へと低下した。

D. 考察

DM や SLE において、RA における DMARD に近い位

置づけとなりうる治療薬として CsA の積極的併用を試み、良好な成績を得た。CsA には P 糖蛋白を介してステロイドの効果を回復させる作用も知られているが、我々の症例では CsA 投与により少なくともステロイドの副作用増強は明らかには認められず、大量ステロイドに抵抗性の病態においても有効性を認めたことから、それ以外の機序の関与も大きいと考えられる。従って、今後は一部の病態におけるステロイド代替薬としての可能性、ステロイドの初期投与量減少効果なども含めた、さらなる適応拡大に向けた検討が必要である。

E. 結論

膠原病のステロイド抵抗性病態に対して、CsA は単独あるいは他の免疫抑制薬との併用で有用であることが示された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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 refractory lupus nephritis. *Mod Rheumatol* 2007;17(2):92-97.
- Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Takeuchi T. Clinical significance of elevated serum levels of matrix metalloproteinase-3 and C-reactive protein in patients with rheumatoid arthritis. *APLAR J Rheumatol* 2007;10:295-299
- Kameda H, Suzuki M, Takeuchi T. Platelet-derived growth factor as a therapeutic target for systemic autoimmune diseases. *Drug Target Insights* 2007;2:239-247.
- Sekiguchi N, Kawauchi S, Furuya T, Inaba N, Matsuda K, Ando S, Ogasawara M, Aburatani H, Kameda H, Amano K, Abe T, Ito S, Takeuchi T. Messenger RNA expression profile in peripheral

blood cells from RA patients following treatment with an anti-TNF $\cdot$ monoclonal antibody, infliximab. *Rheumatol* (in press).

2. 学会発表

- 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 天野宏一, 武井博文, 鈴木勝也, 西英子, 奥山あゆみ, 竹内勤. 関節リウマチに対するインフリキシマブ治療における β -D グルカン経時測定の有用性に関する研究. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2007 年 4 月, 横浜
- 亀田秀人, 鈴木美由紀, 石上浩庸, 酒井宏哉, 安倍達, 竹内勤. 関節リウマチの滑膜細胞増殖に及ぼす T 細胞の影響. 第 28 回日本炎症・再生医学会. 2007 年 8 月, 東京
- Kameda H, Suzuki M, Ishigami H, Sakai H, Abe T, Takeuchi T. Morphological alteration and proliferation of synovial fibroblast-like cells in 3-dimensional culture are induced by platelet-derived growth factor and inhibited by imatinib mesylate. . 71th Annual Scientific meeting of ACR, November 2007, Boston, USA.
- Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Sekiguchi N, Takei H, Nishi E, Okuyama A, Ogawa H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatic disease: Appropriate clinical application for various rheumatic conditions. 71th Annual Scientific meeting of ACR, November 2007, Boston, USA.
- 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 天野宏一, 竹内勤. 最初の生物学的製剤に不応または副作用例におけるその後の治療や工夫(シンポジウム). 第 22 回日本臨床リウマチ学会. 2007 年 11 月, 鹿児島

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

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

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 准教授

研究要旨

リウマチ性疾患に治療中に併発するニューモシスチス肺炎(PCP)は、早期診断が困難であることより時に致命的となるが、診断法・1次予防基準が不十分である。今回、誘発喀痰を検体としたPCPのDNA診断を確立し、リウマチ性疾患に併発するPCPの臨床的特徴を再評価し、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。1997年～2002年に策定した1次予防基準該当者168例にST合剤による予防を施行したところ、1次予防が実施されていた66例からのPCP発症は皆無だったが、非施行症例102例から19例が発症した。さらに、2003年以降、該当症例150例全例に1次予防を実施し、ST合剤に対する不耐例でペンタミジン吸入施行していた1例を除きPCP発症は完全に抑止し得た。しかし、同基準に該当しない関節リウマチ(RA)4例でPCPが確認された。このうち、2例はTNF阻害療法中、1例はレフルノミド、タクロリスであり、新規抗リウマチ療法下での発症であった。従って、RAにおけるPCP発症予防に関しては、他のリウマチ性疾患と分別した新たな1次予防基準の設定が急務と考えられた。

A. 研究目的

関節リウマチ(RA)を始めとする膠原病・リウマチ性疾患に対する生物学的製剤、新規抗リウマチ薬や免疫抑制剤による治療は、画期的な治療効果を齎したが、結核や日和見感染症の問題がクローズアップされてきた。ニューモシスチス肺炎(PCP)は、培養ができず診断は喀痰の顕鏡をもってなされるが、早期には乾性咳嗽が主体であり、ニューモシスチスがⅡ型肺胞上皮に固着していることより良質な喀痰の採取が困難である。確実に、喀痰の採取を行うには気管支肺胞洗浄液の採取を要するが、急速進行性の低酸素血症を呈する患者には侵襲が強すぎることがある。このため、しばしば早期診断が困難で、予防においても標準的な1次予防基準などが確立されていない。

本研究では、リウマチ性疾患に対するステロイド、免疫抑制剤などによる加療中に併発するPCPに関して、

1) PCPの早期・特異的DNA診断法を確立し、新たな診断基準を策定する。

2) PCP発症患者の患者背景を解析し、臨床的特徴を明確にする。

3) それらの情報を基に、1次予防基準を設定する。

4) 1次予防法を提唱・実践し、予防効果と1次予防基準の問題点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、②進行性低酸素血症、③胸写・胸部CTにて特徴的な間質影を呈し、臨床的にPCPが強く疑われた症例に誘発喀痰(2%食塩水10ml)をネブライザーで吸入後、採取した喀痰)を採取しDNAを調整後にPCRにてニューモシスチスのDNA診断を施行。PCP陽性群の臨床的特徴を検討する。PCR法を導入して早期確定診断した症例よりPCP発症のリスクファクターを抽出した。この結果①経ロステロイド単独ではPSL換算1mg/kg以上②PSL換算0.5mg/kg以上かつ免疫抑制薬併用③リンパ球400/mm³④IgG700mg/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。また、薬剤アレルギーにて TMP/SMX が使用できないときには、pentamidine 300mg を月に 1 回吸入する。)、その PCP 発症抑止効果および問題点を検証する。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRB で承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入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) PCP の早期・特異的 DNA 診断法の確立 1998 年 9 月から 2007 年 10 月末まで PCP が臨床症状より強く疑われたリウマチ性疾患 76 名中名(SLE 9 名、PM/DM 7 名、MRA 4 名、MPA 3 名、MCTD 4 名、RA10 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 50%で鏡検診断の陽性率(4.5%)に比して高い検出率を示した。PCR診断では、偽陽性がしばしば問題となるが、正常人および他の呼吸器疾患患者由来の誘発喀痰では陰性であり、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 PCPDNA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。

2) 患者背景の解析に基づく1次予防基準の設定

PCP と確定診断された患者のうちステロイド単独で加療中での発症は全例PSL換算 1mg/kg/day 以上のステロイド服用者であった。ステロイド内服量がそれ以下での発症例は全例ステロイドに加えて免疫抑制薬あるいは生物学的製剤を併用していた(IV-CY 10 名、CPM1 名、MTX1 名、AZA1 名、CsA2 名、インフリキシマブ 2 例、レフルノミド 1 例、タクロリムス 1 例)。

一方、血清 β -D-glucan は本検討においても PCP 陽

性群で異常高値を示したが、3 例において発症早期には、正常上限にとどまり、極早期には陰性である可能性があることに注意を要する。

一方、同じ日和見感染症であり、急速進行性間質性肺炎の臨床像を呈することのある、サイトメガロウイルスの抗原血症を C7HRP 法で検討した。PCP が疑われ、DNA 診断を施行した患者のサイトメガロウイルス抗原血症陽性12例中10例がPCP陽性も陽性であった。また、PCP での死亡症例に関する臨床検査値の検討では、発症時 β グルカン値($p<0.01$)、C7-HRP 値($p<0.05$)が死亡に有意に関与していたことより、この 2 項目は予後因子として重要であると考えられた。

PCR 法を導入して早期確定診断した症例より PCP 発症のリスクファクターを抽出した。この結果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。

3) 1次予防基準を設定と実践・普及、問題点の検証

レトロスペクティブに過去の症例を検討すると、1997 年～2002 年 に上記の1次予防基準該当症例数は 168 症例であったが、このうち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。2003 年以降、1次予防が適切に遵守された症例からの PCP 発症はペンタミジン吸入の 1 例のみである。一方、2003 年以降本邦でも生物学的製剤やタクロリムスが RA に保険収載されたが、2003 年以降の PCP 発症 16 例中 12 例を RA が占め(IFX3 名、ETN1 名、TAC3 名、LEF1 名、MTX4 名)これらの RA での発症では、全員1次予防基準に該当せず予防投与されていなかった。ST 合剤予防投与による有害事象(皮疹、発熱、肝障害、腎障害、白血球減少、血小板減少など)は予防投与者の約 28%に認め、ペンタミジン吸入への変更を余儀なくされた。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。抗 TNF 抗体を使用中の 1 例は高齢、低アルブミン、糖尿病などが背景にあり、主治医の判断で、ST 合剤の予防投与を施行していたが、血球減少の副作用

にてST合剤を中止したところ、3ヶ月後にPCPを発症した。ST合剤の予防効果の有用性が裏付けられるとともに、斯様なST合剤不耐例への対策が必要である。

D. 考察

誘発喀痰を用いたPCPのDNA診断は、簡便で気管支鏡をすることなく非侵襲的に施行できる。また、迅速性(8時間)、感度(鏡検診断の12倍)に優れるなど有用性が確認された。PCP診断例30症例中3症例で血清 β -D-glucanが正常上限を呈し、早期症例では β -D-glucan測定の限界とDNA診断の必要性が示唆された。また、PCP感染後の死亡率と β -D-glucanには有意な相関を認めたが、CMV抗原値(C7-HRP)においても相関が認められた。CMV抗原血症陽性は、宿主の低免疫常態を反映することより、重症度を反映する因子として有用であると考えられた。一方、レフルノミドや生物学的製剤使用RA症例では、1次予防基準に該当しないPCP発症が認められ、背景因子の検討により、ステロイド内服、低アルブミン血症、呼吸器疾患の既往、糖尿病合併、リンパ球数低下、65歳以上などの危険因子を複数認める例が発症した。RAでは独自の1次予防基準設定の必要性が示された。また、ST合剤の使用にあっては、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。

E. 結論

我々が、定めたPCP 1次予防基準は、有効に機能することが検証された。しかし、ST合剤使用不認容例での1次予防はペンタミジン吸入に頼らざるを得ないが、同療法では不確実であることが既報あるいは当科経験例で明らかで、今後の検討課題である。また、RAでは、特に新規抗リウマチ薬や生物学的製剤などの加療に伴いPCPを発症する例があるが、斯様な症例では1次予防基準から逸脱しており、RA独自の1次予防基準設定が必要であると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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* 46(4):597-603, 2007
- 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.* 66(4):470-475, 2007
- 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 *Histology and Histopathology* 22(4):465-468, 2007
- Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. : Activation signal transduction by β 1 integrin in T cells from patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56(5):1559-1568, 2007
- Tanaka Y, Yamamoto, K, Takeuchi, T, Nishimoto, N, Miyasaka, N, Sumida, T, Shima, Y, Takada, K, Matsumoto, I, Saito, K, Koike, T : A multicenter phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus *Modern Rheumatology* 17(3):191-197, 2007
- Sawamukai N, Saito K, Yamaoka K, Nakayamada S, Ra C, Tanaka Y : Leflunomide inhibits PDK1/Akt pathway and induces apoptosis of human mast cells. *J Immunol* 179: 6479-84, 2007

- Eguchi K, Saito K, Kondo M, Hidaka T, Ueki Y, Tanaka Y : Enhanced effect of high-dose leukocytapheresis using a large filter in rheumatoid arthritis Modern Rheumatology 17(6):481-485, 2007
- Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayamada S, Tanaka Y. : Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. (in press)
- 齋藤和義、田中良哉:ニューモシスチス肺炎の予防と治療の実際 リウマチ科 37(4):365-371, 2007

2. 学会発表

- 齋藤和義、徳永美貴子、名和田雅夫、岩田 慈、吾妻妙子、花見健太郎、中山田真吾、山岡邦宏、田中良哉:難治性全身性エリテマトーデスに対するCD20 抗体(リツキシマブ)の効果 第 104 回 日本内科学会総会 2007 年(大阪)
- 齋藤和義、江口勝美、近藤正一、日高利彦、植木幸孝、田中良哉:関節リウマチに対する大型CS-180S カラムを用いた大量白血球除去療法(九州リウマチ LCAP 検討会)第 51 回 日本リウマチ学会 2007 年(横浜)
- 齋藤和義、田中良哉:リウマチ性疾患における内分泌異常と対策 第 80 回 日本内分泌学会(臨床カルアワー) 2007 年(東京)

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

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

分担協力者 廣畑 俊成 北里大学医学部 膠原病感染内科 教授

研究協力者 岡田 純 北里大学医学部 膠原病感染内科 准教授

研究要旨

当院における膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症 82 症例を対象として、既存治療であるベラプロストナトリウム、ボセンタン、エポプロステノール持続治療の効果を、WHO 機能分類ごとに検討した。機能分類 II 以下の 41 例では、ベラプロストナトリウム治療でも生命予後を改善する傾向がみられた($p=0.06$)。機能分類 III の 34 例ではボセンタン治療が、機能分類 IV の 16 例ではエポプロステノール持続静注治療の効果が認められた。膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症の治療において、ボセンタンおよびエポプロステノール持続静注治療は重症例の治療予後を着実に改善しつつあることが明らかにされた。今後これらの既存治療の啓蒙と併用治療などへの熟練が必要と考えられる。

A. 研究目的

本研究班において我々は、膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療選択について検討してきた。初年度は、ベラプロストナトリウム (BPS: Beraprost Sodium) 治療は、治療開始 6 か月目に治療効果が認められた症例の長期生命予後を改善できる事を示した。次年度には BPS による治療成績は強皮症に合併する PAH は不良であること、これらの症例でエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン (BST: Bosentan) が有効であった症例を呈示し、さらに PAH のみならず指尖潰瘍の治癒にも寄与する可能性を示した。この 3 年間で、BST やエポプロステノール (EPO: Epoprostenol) 持続治療が膠原病性 PAH でも使用可能となった。本年度は、膠原病に合併する PAH に対する各種治療薬による治療予後を、WHO 機能分類ごとに検討した。

B. 研究方法

1. 対象

1975 年から 2007 年 3 月までに当院で治療した CTD-PH 患者、82 症例 (男性 8、女性 74 例) を対象

とした。

2. 方法

PAH の治療開始後からコホートを行い、2007 年 3 月 31 日の状態を観察し、エンドポイントは「死亡・治療の変更または中断」とした。治療群は、カルシウムチャンネル拮抗剤や酸素吸入などの Conventional (Conv) 治療、BPS 治療、EPO 治療に分類した。治療開始時の WHO 機能分類により層別化して、Kaplan-Meier 法により生存分析を行った。予後調査は死亡をエンドポイントとし、BPS やワルファリン、ステロイド治療の効果を判定した。BPS を用いて治療された症例においては、死亡または BPS 治療中断をエンドポイントとし、治療予後を予測する因子を検討した。

C. 研究結果

機能分類 II 以下の症例は 41 例であった。Conv 治療群と比べて、BPS 治療群の生命予後が良好である傾向があった (ログランクテスト、 $p=0.06$)。機能分類 III の症例は 34 例、機能分類 IV の症例は 16 例であった。これらの 2 層では BST 治療群と EPO 治療群の治療期間が

短いため治療群間に統計学的な有意差は認められなかったが、観測期間におけるBST治療群とEPO治療群の推定生存率は良好であった(表)。

D. 考察

BPS治療は機能分類Ⅱ以下の場合において長期予後は期待できる。一方、機能分類Ⅲでは3年までの治療経験ではBST治療が優れる可能性が高い。現在の治療経験において、最も重症な機能分類Ⅳにおいて最も確実な治療方法はEPO治療だと考えられる。同時に、EPO治療が患者に強いる負担を考慮しなければならない。今後は、より早期に診断し治療する新たな治療戦略が必要と考えられる。その候補として、BSTの軽症例からの投与や、BSTとBPS、またはシルデナフィルなどの多剤併用治療などが考えられる。

一方、重症例の治療においては、最近BST治療例におけるEPO導入困難例を散見する。我々も経験した。この事より、BST治療のEPO治療への影響について今後検討する必要もあると考える。

E. 結論

EPOやBSTは、膠原病性PAHの治療予後を改善しつつある。BPSやシルデナフィルなどとの併用療法には、さらなる治療効果が期待される。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Hashimoto A, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H, Neumann E, Turner IH, Muller-Ladner U.: Laser-mediated microdissection for analysis of gene expression in synovial tissue. Mod Rheumatol, 17(3), 185-190, 2007
- 橋本篤, 高山陽子, 松下礼子, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁: 各種細菌による菌血症を繰り返しPR3-ANCA陽性を呈したMuenchausen症候群の1例: 感染症学雑誌, 81(3) 189-193, 2007
- 田中住明: 膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療 膠原病性肺高血圧症の診断について Therapeutic Research 28(10) 2018-2020, 2007.
- 西和男, 和田達彦, 松下礼子, 西正大, 飯塚進子, 木村美保, 橋本篤, 松井俊通, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁, 廣畑俊成, 近藤啓文. 血管炎によると思われる中枢神経病変を発症した全身性エリテマトーデスの一例. 臨床リウマチ 19(4) 241-246, 2007
- Kimura, M., Tanaka, S., Ishikawa, A., Endo, H., Hirohata, S., Kondo, H.: Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. Rheumatol Int (in press, DOI 10.1007/s00296-007-0505-4)
- 田中住明, 手嶋智子: 膠原病の合併とその対策 肺高血圧症 リウマチ科 39(2) 2008 (印刷中)2. 学会発表
- 2. 学会発表
- 田中住明: 教育講演: 最近の膠原病合併肺高血圧症の診断と治療. 第51回日本リウマチ学会総会. 2007.4. 横浜
- 田中住明: シンポジウム 膠原病治療の現状と評価: 肺高血圧症治療薬 膠原病合併肺高血圧症における治療薬の選択について. 第19回日本アレルギー学会春期総会 2007.6. 横浜.
- Tanaka S., Iizuka N., Endo E., Hirohata S.: Oral Beraprost Sodium, a Prostacyclin Analogue Improves Long-Term Prognosis of Pulmonary Hypertension in Patients with Connective Tissue Diseases Other than Scleroderma. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007. 2007.6. Barcelona, Spain.
- 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. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2007. 11. Boston.

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

表. 各 WHO 機能分類における治療後生存率 (* 実測値)

WHO機能分類 (n)	治療群 (n)	累積生存率				
		1年	2年	3年	5年	10年
II以下 (41)	Conv (19)	0.988	0.918	0.811	0.597	0.268
	BPS (21)	0.996	0.98	0.956	0.899	0.754
III (34)	Conv (9)	0.934	0.742	0.56		
	BPS (19)	0.788	0.685	0.612		
	BST (6)*	1.000	1.000	1.000		
IV (16)	Conv (4)	0.412	0.302	0.245		
	BPS (7)	0.806	0.604	0.466		
	BST (2)	0.753				
	EPO (3)*	1.00	1.00	1.00		

SLE 患者における感染症の予測因子に関する研究

分担研究者 原 まさ子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 教授

研究要旨

積極的な治療が必要な SLE 患者において、総ステロイド投与量が 7000 mg 以上および年齢が 35 歳以上の症例は重篤な感染症に罹患しやすく、感染症に対する注意が必要である。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)の治療は病勢に応じ大量ステロイド薬や免疫抑制剤の投与が必要である。一方、治療中に生じる感染症は SLE の重要な死因である。そのため、SLE を含む connective tissue diseases (CTD) の治療に際し、大量ステロイドを用いる場合には、ニューモシスチス肺炎の予防に ST 合剤の予防投与が推奨されている。

私達は病勢のコントロールのために大量ステロイドの投与が必要であった SLE 患者において、事前に感染症の危険因子を予測できないか検討を行った。

B. 研究方法

2004 年 1 月～2005 年 12 月までの間に東京女子医科大学附属青山病院で加療した SLE 105 例中、最大ステロイド投与量 PSL 40 mg / 日以上であった SLE 63 例を対象とした。従属変数を感染症罹患としたロジスティックモデルにより、危険因子を検討した。非線形性は折れ線モデルにより表現した。尚、これらの症例で間欠的シクロフォスファミドパルス療法(IVCY)を行った例、リンパ球数が 400 / $\cdot$ l 以下の例にはニューモシスチス肺炎予防のため、ST 合剤の予防投与を行っていた。

C. 研究結果

非感染症群、感染症群の平均年齢は各々 36.7 ± 13.2 歳、 39.1 ± 15.7 歳、最大 PSL 投与量は 50.2 ± 20.1 mg / 日、 60.7 ± 21.9 mg / 日で 2 群間に有意差はなかった。また、中枢神経ループスやループス腎症など臓器病変

の偏りもなく、2 群間の患者背景に差はみられなかった。

SLE63 例中 15 例 (23.8%)に感染症がみられ、その内訳はニューモシスチス肺炎 6 例、尿路感染症 2 例、带状疱疹 2 例、サイトメガロウイルス肺炎 1 例、細菌性肺炎 1 例、非定型抗酸菌感染症 1 例、カンジタ症 1 例、気管支炎 1 例であり、ニューモシスチス肺炎 6 例中 1 例は死亡例であった。

ロジスティックモデルによる解析では、感染症罹患までの総ステロイド投与量 7000 mg 以上が有意な感染症の危険因子であった。(P = 0.0006, OR = 1.00, 95% CI 1.000-1.001)。更に年齢 35 歳以上が感染症の危険因子として示唆された (P = 0.057, OR = 1.06, 95% CI 1.00-1.13)。また、感染症罹患時のステロイド投与量は、PSL40 mg / 日以下が 5/15 例(33.3%)であり、1 例は PSL20 mg / 日内服下であった。今回の解析では感染症の危険性を最大ステロイド投与量で決定することはできず、一般的な日和見感染症の指標になると考えられた白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン量などは 2 群間で有意差はなかった。

D. 考察

ステロイド総投与量が多い症例は感染症の予防が必要であったが、感染症の危険性を最大ステロイド投与量で決定することはできず、最大ステロイド投与量が少ない時期であっても注意が必要であった。

本研究で最も頻度の多い感染症はニューモシスチス肺炎であり、ニューモシスチス肺炎は感染予防が可能な

感染症であるが、当院で経験したニューモシスチス肺炎はST 合剤の予防投与をされていない症例であった。ステロイドの初期投与量に関わらず、長期にステロイド投与が必要な症例には、ST 合剤の予防投与を行うことで感染症罹患率を下げる事が可能と考えられる。

E. 結論

積極的な治療が必要な SLE 患者において、重篤な感染症罹患を予測する指標が描出された。

総ステロイド投与量が 7000 mg 以上および年齢が 35 歳以上の症例は重篤な感染症に罹患しやすく、感染症に対する注意が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

2. 学会発表

- 副島 誠、高木香恵、杉浦智子、馬場さゆみ、菅野朗子、栃本明子、勝又康弘、市田久恵、深沢千賀子、川口鎮司、立石睦人、鎌谷直之、原まさ子：
SLE 患者における感染症罹患の危険因子。第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜

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

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研究

分担研究者 平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨

サイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)は免疫抑制状態の患者に発症し、時に致死性的となる。免疫抑制療法を施行する膠原病において CMV 感染症および PCP の発症頻度および治療経過に及ぼす影響については未だ不明な点が多い。本研究は膠原病患者におけるこれらの感染症を検討し、その臨床特徴を明らかにすることを目的とした。CMV 抗原血症陽性 19 例と PCP 発症 14 例を対象とした。基礎疾患は両者ともに全身性エリテマトーデスが多く(PCP 10 例、CMV 12 例)、全例で大量ステロイド療法もしくは免疫抑制薬の併用が施行されていた。PCP においてリンパ球減少症を 14 例中 11 例、低ガンマグロブリン血症を 14 例中 8 例に認めた。原疾患に対する治療開始日から感染症発症日までの期間は CMV 感染症で平均 33.4 日であったが、PCP では一定していなかった。他の真菌・細菌感染症合併例は予後不良で、PCP 3 例、CMV 感染症 3 例が死亡していた。

CMV 感染症および PCP は免疫抑制療法後に発症し、多臓器障害の合併例や他の感染症合併例では予後不良で、慎重な経過観察と予防対策が必要である。

A. 研究目的

膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)の臨床特徴を解析することを目的とした。

B. 研究方法

1) 1997 年 4 月から 2007 年 10 月に当科に入院した患者の中で、CMV 抗原血症陽性 19 例と PCP 発症 14 例を対象とした。2) 基礎疾患、先行治療、治療期間、治療から発症までの期間、合併症、予後を履歴的に解析した。特に、CMV 感染症および PCP 発症時の白血球数・リンパ球数・IgG 値、PSL 投与量、原病治療後から発症までの期間、治療内容につき比較検討した。

C. 研究結果

【CMV 感染症】1) 基礎疾患は SLE が最も多く(12 例)、先行治療は RA の 1 例を除く全例で大量ステロイド療法(PSL 1mg/kg/日以上)もしくは免疫抑制薬の併用が施行されていた。2) CMV アンチゲネミアは免疫抑制療法

法後、平均 37.8 日後に陽性化し、6 例中 4 例でリンパ球数増加とともに陽性細胞数が低下した。3) ガンシクロビル治療期間は平均 14.3 日で、アンチゲネミアは治療により全例陰性化した。4) 症候例は発症時のステロイド投与量が多く、シクロホスファミド間歇大量静注療法(IVCY)併用例が多い傾向にあった。5) CMV アンチゲネミア陽性例は 12/19 例で臓器合併症を認めた(ループス腎炎 5 例、間質性肺炎 3 例、肺出血 1 例、心臓内血栓 1 例、汎血球減少症 1 例、血小板減少症 1 例)。また死亡例は全例で臓器合併症を併発していた。

【PCP】1) 基礎疾患は SLE が多く(10 例)、全例で大量ステロイド療法が施行されていた。2) 免疫抑制療法から発症までの期間は 9-210(平均 53.9)日であった。リンパ球減少症を 14 例中 11 例、低γグロブリン血症を 14 例中 8 例に認めた。3) 発症時のβ-Dグルカンは全例で陽性であったが、12-1000 pg/ml と広範な値を示した。気管支肺泡洗浄液(BAL)中の細胞数は 14 例中 13 例で増加し、リンパ球優位の増加は 14 例中 10 例であった。4) PCP 発症例では 11/14 例で臓器合併症を認

めた(ループス腎炎4例、間質性肺炎2例、ループス胸膜炎2例、血小板減少症1例、血小板減少症1例、血球貪食症候群1例)。また、死亡例は全例で臓器合併症を併発していた。

【CMV感染症とPCP発症例の比較】1) CMV感染症およびPCP発症例の血液検査所見を検討すると、発症時の平均白血球数は5894.2 vs 7450.4 / μ l ($p=0.66$)、平均リンパ球数は527.6 vs 777.9 / μ l ($p=0.30$)、発症時の平均IgG値は1095.8 vs 1261.0 mg/dl ($p=0.18$)であった。2) 発症時のPSL投与量はそれぞれ、40.3 vs 31.7 mg/日 ($p=0.18$)、原病に対する治療強化後から発症までの平均日数は33.4 vs 62.9 日 ($p=0.16$)であった。3) 治療内容を比較検討すると、ステロイド大量療法(PSL 1mg/kg/日以上)、ステロイドパルス療法、IVCYを施行された患者の割合はそれぞれ42 vs 41%、38 vs 33%、28 vs 16%であった。

D. 考察

HIV感染者ではCD4陽性細胞数が50/ μ l以下でCMV感染症の発症リスクが増加するとされ、SLE患者においてPCPを発症した患者の66.6%がリンパ球数350/ μ l以下であったことが報告されている。本研究では、PCP発症例がCMV感染症発症例を比較し、白血球およびリンパ球数が有意差は認めなかったものの、多い傾向にあり、PCPはリンパ球数や治療強化後の期間などに関連なく発症し、その発症時期の予測が困難と考えられた。

また、ステロイド投与量については、PSL 30mg/日以上で投与した膠原病患者の60%がCMVアンチゲネミア陽性を呈し、そのうち77.7%でCMV感染症を発症し、15mg/日以上で投与でPCPの発症リスクが増加することが報告されている。本研究では、両者の治療内容に差はなく、両者ともPSL30mg/日以上を投与中に発症していた。

E. 結論

CMV感染症およびPCPは強力な免疫抑制療法後に発症し、多臓器障害例では予後不良である。大量ステロイド療法およびIVCYを中心とした免疫抑制療法後、

約30日に認めるリンパ球減少症、CMVアンチゲネミア値上昇はPCP・CMV感染症およびPCPの発症リスクを増加する可能性が示唆された。しかし、それぞれの発症予測は困難であり、免疫抑制療法中の症例では慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 56(4):1295-1303, 2007
- Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology* 46(5):842-845, 2007
- Sato S, Takada T, Katsuki Y, Kimura N, Kaneko Y, Suwa A, Hirakata M, Kuwana M. Longterm effect of intermittent cyclical etidronate therapy on corticosteroid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective tissue disease: 7-year followup. *J. Rheumatol* 2007
- 白井悠一郎, 小泉加奈子, 小川理絵, 鈴木貴博, 小井戸則彦, 大曾根康夫, 秋月哲史, 高田哲也, 平形道人, 石原傳幸: 抗 signal recognition particle (SRP)抗体が検出されたステロイド療法抵抗性多発性筋炎の一例. 日本内科学会雑誌 96(11):2522-2524, 2007
- 平形道人: Journal Club (a novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis./ cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.) 分子リウマチ, 4(2):94, 2007
- 平形道人, 金子祐子: 診断ピットフォール-症例から学ぶ-IV 膠原病/筋痛. 内科, 99(6):1293-1300,

2007

- 平形道人: 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体と発症機序. 分子リウマチ, 4(3):69-76, 2007
- 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体とその臨床的意義. リウマチ科 38(5):478-485, 2007
- 金子祐子, 平形道人: 多発性筋炎に対するタクロリムスの効果. リウマチ科 38(6):556-560, 2007
- 平形道人: 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日本臨床免疫学会雑誌 30(6):444-454, 2007

2. 学会発表

- Hirakata M, Suwa A, Takada T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana: Clinical Features of Japanese Patients with Anti-Asparagimyl tRNA synthetase autoantibodies. The Immunogenetic Backgrounds. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Takada T, Hirakata M, Katsuki Y, Yaneko Y, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Ishihara T: Myositis-Specific Autoantibodies Are Associated with Specific Histopathological Characteristics on Muscle Biopsies. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Suwa A, Hirakata M, Hasegawa N, Kaneko Y, Sato S, Saito E, Wakabayashi T, Suzuki Y: Whole blood Interferon-gamma assay is useful to assess the risk of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Suwa A, Hirakata M, Sato T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Sait E, Wakabayashi T, Suzuki Y: N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of pulmonary artery hypertension in connective tissue disease. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- 平形道人, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 木村納子, 古屋善章, 花岡洋成, 佐藤慎二, 桑名正隆: 筋炎特異自己抗体の臨床および免疫遺伝学的特徴に関する研究. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 金子祐子, 平形道人, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 佐藤慎二, 諏訪昭, 桑名正隆: 多発性筋炎に対するタクロリムスの効果. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 佐藤慎二, 平形道人, 金子祐子, 諏訪昭, 桑名正隆: 筋炎特異および関連自己抗体を用いた皮膚筋炎の病型分類の検討. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 花岡洋成, 木村納子, 古屋善章, 香月有美子, 高田哲也, 金子祐子, 佐藤慎二, 平形道人, 桑名正隆: 関節リウマチにおけるインフリキシマブ無効・効果減弱例に対する治療法の検討. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 佐藤慎二, 平形道人, 桑名正隆: 関節リウマチに対するタクロリムスの効果を規定する因子の検索. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 諏訪昭, 平形道人, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 斎藤栄子, 若林孝幸, 鈴木康夫: 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症(CPH)における Na 利尿性ペプチドの意義に関する研究. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 谷口義典, 公文義雄, 高田浩史, 香川亨, 井上真理, 有井薫, 橋本浩三, 金子祐子, 平形道人: 当科で経験した嚥下障害を合併した多発筋炎皮膚筋炎の 3 例の臨床的特徴. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜

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

膠原病に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究

分担研究者 森本真司 順天堂大学医学部膠原病内科 准教授

研究要旨

膠原病に合併し脊椎圧迫骨折を認めた 106 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 59.7 歳で高齢者が多い傾向にあったが、若年者にも認めた。ステロイド薬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。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は 64 例で、ビスフォスフォネート製剤を使用していたのは 11 例のみであった。25 例で脊椎圧迫骨折の再発を認めた。ステロイド大量投与を行う患者に対する骨粗鬆症の治療と予防を厳重に行う必要があることが明らかになった。

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作が極めて制限される重要な合併症であり、特にステロイド薬を長期または大量投与されている患者においては、若年者や骨密度が正常な患者においても認められる。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者の骨折予防と治療に関し当研究班で検討されている。昨年度までに膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折の実態調査を行い、ビスフォスフォネート製剤の予防投与の必要性を示したが本年度もさらに解析を行った。

B. 研究方法

当科において 2000 年 10 月より 2007 年 10 月まで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 106 名（男性 14 例、女性 92 例）に対しステロイド薬の投与状況、骨粗鬆症に対する治療について検討した。

（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の年齢は平均 59.7 歳（14-91 歳）で、60 歳代が 28 例（26.4%）で男女とも最も多く、70 歳代が 24 例（22.6%）、80 歳以上が 11 例（10.4%）と、半数以上が高齢者であった。また 10 歳代 1 例（0.9%）、20 歳代 1 例（0.9%）、30 歳代 12 例（11.3%）と、30 歳代の女性に比較的多く認められたが若年者でも認められた。基礎疾患別の発症時年齢は関節リウマチが平均 68.7 歳（27 例）と、全身性エリテマトーデス（平均

52 歳；28 例）、全身性血管炎（平均 60 歳；22 例）に比し高齢者であった。若年者の基礎疾患は主に全身性エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎などであった。

基礎疾患発症から初回の脊椎圧迫骨折発生までの期間は平均 10.3 年であった。初回の骨折部位は第一腰椎が 24.5%と最も多く、次いで第 12 胸椎（16%）第 2 及び 3 腰椎（各 14.1%）、第 4 胸椎（11.3%）と胸腰椎移行部が多かった。単発性の骨折例は 51.9%と多発骨折例（40.6%）に比し多く認められたが、骨折時の年齢は単発骨折例（60.9 歳）と多発骨折例（60.5 歳）で有意差は認められなかった。

ステロイド薬は 105 例に使用され、初期投与量（パルス

療法 12 例を含む)はプレドニゾン換算で平均 25.5 (2.5-80)mg/日、最大投与量(パルス療法25例を含む)は平均40.3(2.5-180)mg/日であった。骨折発生直前の平均投与量(パルス療法はなし)は17.4(0-75)mg/日であった。

初回の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 64 例(60.4%)で、活性型ビタミン D₃製剤単独が 46 例(71.9%)、ビタミン K 製剤単独が 2 例(3.1%)、活性型ビタミン D₃製剤とビタミン K 製剤の併用は 3 例(4.7%)で、ビスフォスフォネート製剤を投与されていたのは 11 例のみ(17.2%)であった。

一方、初回骨折後の治療は 97 例が何らかの治療が行われており、そのうち活性型ビタミン D₃製剤単独が 27 例(27.8%)と減少し、ビスフォスフォネート製剤の使用は 50 例(51.5%)と増加していた。また、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 例であったのに対し、ビスフォスフォネート製剤の使用は認めなかった。また、25 例(23.6%)で脊椎圧迫骨折の再発を認め、そのうち10例(40%)にビスフォスフォネート製剤が投与されていた。

D. 考察

今回の検討において、膠原病の基礎疾患により脊椎圧迫骨折の好発年齢に差異があることが明らかになった。特に通常は高齢者に多いのに対して若年成人にも13.2%にみられ、これらは基礎疾患として全身性エリテマトーデス、筋炎、血管炎などステロイド薬を比較的大量に投与せざるを得ない症例が含まれており、若年者でもステロイド性骨粗鬆症に対する予防を十分に検討する必要があると考えられた。

また、骨折前に骨粗鬆症の治療をされていなかった患者が 39.6%いた一方、ビスフォスフォネート製剤の使用例も17.2%存在した。調査対象のうち、2000年10月以前に骨折を認めた症例では、骨折以前にビスフォスフォネート製剤の使用例をまったく認めていないことから、予防の概念があまり浸透していなかった背景が示唆されたが、ビスフォスフォネート製剤を投与しても完全に

予防できない、という課題も残された。

今後はステロイド薬を長期大量投与する患者では、「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、ビスフォスフォネート製剤を第一選択薬とした治療を十分に考慮すべきであると同時に、骨密度・骨代謝マーカーを定期的にモニターしながら、予防効果が確実であるかを確認することも重要であると考えられた。また再発した骨折に関しては、ビスフォスフォネート以外の薬剤も使用を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

膠原病に合併する脊椎圧迫骨折における実態調査の解析から、ステロイド薬を長期大量投与する患者のステロイド性骨粗鬆症に対し、ビスフォスフォネート製剤を第一選択とする治療と予防的投与を、十分に遂行する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. A case of polymyositis complicated with myasthenic crisis. Clin Rheumatol 2007;26(9):1569-70.
- Yoshidome Y, Morimoto S, Tamura N, Kobayashi S, Tsuda H, Hashimoto H, Takasaki Y. A case of primary antiphospholipid antibody syndrome presenting with dysfunctional uterine bleeding and cerebral infarction. Mod Rheumatol 2007;17(3):251-2.
- Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, Ikeda M, Tajima M, Morimoto S, Kaneda K, Kobayashi S, Hashimoto H, Takasaki Y. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. Intern Med 2007;46(7):409-14.
- Nakiri Y, Minowa K, Suzuki J, Mitsuo A, Amano H,

Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Expression of CD22 on peripheral B cells in patients with rheumatoid arthritis: relation to CD5-positive B cells. Clin Rheumatol 2007;26(10):1721-3.

- Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis. Autoimmunity 2007;40(1):9-15.

- Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus erythematosus: the role of BAFF in T cell-dependent B cell pathogenic autoantibody production. Rheumatology (Oxford) 2007;46(7):1083-6.

- Kawasaki A, Tsuchiya N, Ohashi J, Murakami Y, Fukazawa T, Kusaoi M, Morimoto S, Matsuta K, Hashimoto H, Takasaki Y, Tokunaga K. Role of APRIL (TNFSF13) polymorphisms in the susceptibility to systemic lupus erythematosus in Japanese. Rheumatology (Oxford) 2007;46(5):776-82.

- Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Takasaki Y. The role of pathogenic autoantibody production by Toll-like receptor 9 of B cells in active systemic lupus erythematosus. Rheumatology (Oxford) 2007 in press.

- Watanabe T, Suzuki J, Mitsuo A, Nakano S, Tamayama Y, Katagiri A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Striking alteration of some populations of T/B cells in systemic lupus erythematosus: Relationship to expression of CD62L or some chemokine receptors. Autoimmunity 2007 in press

2. 学会発表

- 森本真司、仲野総一郎、満尾晶子、名切 裕、鈴木 淳、野澤和久、天野博文、金子礼志、戸叶嘉明、高崎芳成:増殖性ループス腎炎における Th1 細胞の動態 第51回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 石山健太郎、森本真司、多田久里守、平島美賀、天野浩文、池田 真、田村直人、高崎芳成:治療抵抗性を認めた SLE におけるリツキシマブ投与の 2 症例 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 森本真司、山路 健、高崎芳成:増殖性ループス腎炎の IVCY 療法における予後の検討 第 50 回 日本腎臓学会学術総会 2007 年 5 月(浜松)
- 森本真司:難治性ループス腎炎の治療戦略 第 21 回 日本臨床リウマチ学会総会 2007 年 11 月(東京)

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

【Ⅳ】 研究成果の刊行に関する一覧表

*** 研究成果の刊行に関する一覧表 ***

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
Atsumi T, Amengual O, Koike T.	Etiopathology of the Antiphosphospholipid syndrome	Sueishi K	Springer Japan	in press
		Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis	Tokyo	
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Antiphospholipid antibodies and the Antiphosphospholip syndrome	Columbus F	Nova Science Publishers	in press
		New Research on Autoantibodie	New Yourk	
渥美達也	抗DNA抗体、抗リン脂質抗体	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義	文光堂	2007
		臨床検査ガイド 2007-2008	東京	665-7
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群と血栓症	高久史麿、溝口秀昭、坂田洋一、金倉 譲、小島勢二	中外医学社	2007
		Annual Review 血液 2007	東京	256-64
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	杉本恒明、矢崎義雄総	朝倉書店	2007
		内科学 第9版	東京	1091-3
亀田秀人	補体価、C3、C4	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義 編	文光堂	2007
		臨床検査ガイド 2007～2008	東京	189-192
亀田秀人、 長澤逸人、 竹内 勤	解熱・鎮痛薬、抗炎症薬	堀 正二、菅野健太郎、門脇 孝、乾 賢一、林 昌洋 編	じほう	2008
		治療薬ハンドブック	東京	947-953
熊谷俊一	第1章 医学的基礎知識 G. 免疫学	日本臨床検査同学院編集	宇宙堂八木書店	2007
		遺伝子検査技術 - 遺伝子分析科学認定士テキスト -	東京	41-51
熊谷俊一、 小柴賢洋	免疫抑制薬・免疫刺激薬と抗アレルギー薬	編者：田中千賀子、加藤隆一	南江堂	2007
		NEW 薬理学 改訂第5版	東京	404-408
熊谷俊一	第Ⅲ部 疾患別に有用な検査 40. 膠原病、自己免疫疾患	日本薬学会編	東京化学同人	2007
		知っておきたい臨床検査値	東京	153-160
熊谷俊一	14. 膠原病および類縁疾患・サルコイドーシス（内科）	総編集：山口 徹、北原光夫、福井次矢	医学書院	2008
		今日の治療指針 2008 年版	東京	634-635
齋藤和義、 田中良哉	生物学的製剤による治療法－適応と投与の実際－	勝呂 徹 編	メジカルビュー社	2007
		整形外科医のための最新関節リウマチ治療－生物学的製剤の使い方と注意点	東京	89-100
原まさ子	強皮症・筋炎	塩沢俊一	日本医事新報社	2007
		よくわかる病態生理学 7 免疫・アレルギー疾患	東京	43-55
原まさ子、 樋上聡美	女性と膠原病	本庄英雄、島田和幸	永井書店	2007
		女性の医療学－外来で役立つ実践ガイド	東京	671-693