

200729012 B

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17年～19年度 総合研究報告書

平成20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. 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）	21
2. 免疫疾患に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究（小委員会研究） 膠原病に伴う縦隔気腫に関する研究（小委員会研究） 猪熊 茂子（東京都立駒込病院 アレルギー膠原病科）	25
3. 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（小委員会研究） 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）	31
4. ループス精神病の既存治療の評価に関する研究（小委員会研究） 廣畑 俊成（北里大学 医学部 膠原病・感染内科）	38
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）	42
6. 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 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）	47
7. 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）	52
8. 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）	57
9. 全身性エリテマトーデスにおけるステロイド精神病の臨床的特徴と病態に関する研究 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）	62
10. 膠原病におけるステロイド誘発性骨粗鬆症とサイトメガロウイルス感染症・ニューモシスチス肺炎に関する研究 平形 道人（慶應義塾大学 医学部 内科学）	64
11. 膠原病に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究 森本 真司（順天堂大学 医学部 膠原病内科）	69
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表	75
V. 研究成果の刊行物・別刷	103

## 【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
	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	准教授
	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	慶應義塾大学 医学部 内科学	講 師
	廣畑 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

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	卜部 貴夫	順天堂大学 医学部 脳神経内科	准教授
	岡田 純	北里大学 医学部 膠原病・感染内科	准教授
	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 リウマチ膠原病内科	准教授
	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
	川人 豊	京都府立医科大学 内科学 内分泌・免疫内科学部門	講 師
	菊地 弘敏	帝京大学 医学部 内科学	助 教
	沢田 哲治	東京大学大学院医学系研究科 アレルギーリウマチ内科	助 教
	高林 克日己	千葉大学医学部附属病院 企画情報部	教 授
	西村 勝治	東京女子医科大学 神経精神科	医 員
	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	助 教
	山崎 雅英	金沢大学大学院医学系研究科 細胞移植学講座 (血液内科)	講 師
	吉尾 卓	自治医科大学 内科学講座 アレルギー膠原病学部門	准教授

## 【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 (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	瀧美達也	北海道大学大学院医学系研究科免疫病態内科学 講師
	猪熊茂子	都立駒込病院アレルギー膠原病科 部長
	亀田秀人	埼玉医大総合医療センター第二内科 講師
	熊谷俊一	神戸大学大学院医学系研究科生体情報医学講座 教授
	齋藤和義	産業医科大学医学部第一内科学講座 准教授
	田中住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学 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・感染内科学 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	卜部貴夫	順天堂大学医学部神経内科 准教授
	岡田 純	北里大学医学部膠原病感染内科 准教授
	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 准教授
	菊池弘敏	帝京大学医学部内科 助教
	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 助教
	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)血液障害(血栓性微小血管障害症)、(2)中枢神経系障害(ループス精神病)、(3)呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)、(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、サイトメガロウイルス感染症)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。

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は、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。計19施設の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(毎年0.14%)、死亡例は7例(26%)であった。SLEに併発したTMAに対する治療としては、血漿交換療法、ついで、IV-CY療法が推奨され、ステロイドの有用性は評

価がわかれた。予後不良因子として、高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が上げられた。

ループス精神病 126 症例を対象に、既存治療である経口ステロイド(CS)、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。

膠原病に伴う間質性肺 65 症例炎に関してプロスペクティブに解析した。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%)などの免疫抑制剤による早急かつ十分な治療が必要であると考えられた。

膠原病と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)の効果解析のための前向きコホート研究を実施した。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 101 例を登録し、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+Bis 剤併用を投与した。層別化解析、多重線形回帰分析により評価し、閉経後女性では Bis 剤投与群で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、男性では有意差がなく、腰椎圧迫骨折の発生率に差を認めなかった。以上から、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、閉経後女性または腰椎骨密度が YAM 80%以下の症例ではビスホスホネート製剤と活性型 VitD3 を処方することを必須とし、これ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との診療ガイドラインを作成した。

膠原病に合併するサイトメガロウイルス感染症は、MPSL パルスやシクロホスファミドなどの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。調査対象は計 7377 例、うち 151 例を CMV 感染ありと診断した。CMV 感染患者の生命予後に影響する因子として、臨床症状有り、高齢、末梢血リンパ球低値、他感染の合併、MPSL パルスを用いた治療が挙げられた。なお、CMV 抗原血症は臨床症状の有無と関連し、臨床における意義等が明らかになった。以上より、これらの危険因子を有し、かつ、CMV 抗原血症価が 5.6/10E5PMN 以上の症例では、ガンシクロビルの使用を積極的に考慮すべきとのガイドラインを纏めた。

## 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、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について評価を行った。本報告書では下記の 5 項目、即ち、特に生命予後に直結する臓器障害に対する既存治療の評価、並びに、既存治療に伴う合併症に関する評価に焦点を絞り報告する。

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



## B. 研究方法

分担研究者が各テーマに沿って研究協力者を含む小委員会を組織し、効率的、有機的な研究を実践した。

### (1) 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:

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、治療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。

### (2) ループス精神病の既存治療法評価に関する研究:

1992 年以降に初発したループス精神病患者、126 症例について症例の調査は、調査票を用いて行った(2007 年 10 月末日に回収)。各施設の班員または担当者に調査票の記入を依頼し、平成 19 年 10 月末日を締め切りとして調査票を回収した。ループス精神病の増悪および死亡と、副作用の発現をエンドポイントとし、Kaplan-Meier 法にて生存時間を、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)を算出し解析を行った。

### (3) 膠原病に伴う呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)に関する研究

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。

### (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

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。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。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、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。

### (5) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス(CMV)感染症に関する研究

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。調査対象は計 7377 例、うち 151 例を CMV 感染ありと診断した。

(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。患者の個人情報が入所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) 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)

分担研究者 10 施設、研究協力者 9 施設から回答があった。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%)。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。

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。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、予後不良因子として、高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が上げられた。

## (2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究(広畑俊成委員長):

### 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 confessional 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、全例で経口ステロイド (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±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。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。

### 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。ステロイドパルスは 36 例、エンドキサンパルスは 14 例で行われた。ステロイドパルス治療とエンドキサンパルス治療の HR は 1.281 (95%CI: 0.651-2.933), 0.517 (95%CI: 0.203-1.004)と後者で低い傾向が見られた。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。

## (3) 膠原病に伴う呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)に関する研究(猪熊茂子委員長)

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、標準化したプロトコルに従って、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らに詳細に検討した。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。

(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(熊谷俊一委員長):

1) 前向き無作為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。 $(p < 0.001)$

骨折に関しては有意な差を認めなかった。

2) 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  $0.008 \pm 0.036$  上昇したのに対して、非投与群は  $-0.126 \pm 0.259$  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  $0.663)$ 。腰椎圧迫骨折については、観察期間中 bis 剤投与群に一例の骨折を認めたのみで、発生率に差を認めなかった。

3) 骨折リスクファクターに関する後ろ向き研究

多変量解析の結果から総コレステロール値(平均  $210\text{mg/dl}$ 、最大  $310\text{mg/dl}$ )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。

4) 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 投与群に関しては  $3.2\%$ (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。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 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。特に閉経前女性に関してのデータを抽出したが有意な骨折率の差を認めなかった。

(5) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究(猪熊茂子委員長)

調査対象は計 7377 例、うち 151 例を CMV 感染ありと診断した。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 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、メントレキセート、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。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  $10.1(0.0-2998.0)/10^5$  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。

## D. 考察

### (1) 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

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SLEであるとされているが、稀な病態であり、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。そこで本小委員会では、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。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、稀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。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。予後不良因子として、高年齢、低血小板数、高CRP血症、正常血清補体価が上げられた。

### (2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

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。ループス精神病126症例の初回治療後5年間の経過観察より、ステロイド治療およびエンドキサンパルス治療の間には、治療効果の有意な

差は認められなかった。しかし、しかしACS症例だけを検討した結果、エンドキサンパルス治療の有効性はHR=0.517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。従って、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。特に、意識障害を伴うACSでは積極的にエンドキサンパルス治療を用いることの有用性が示唆された。

### (3) 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。

### (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

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。閉経後ではBis剤の予防的服用により、骨密度減少を防ぎうる。又D3の効果は有意にBis剤に劣ることが明らかとなった。閉経前女性では、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。男性に関しては、Bis+D3投与群に関して優位性は認めなかったが、今後症例集積を進めた場合は効果の差が明らかになる可能性がある。また、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。

(5) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス感染症に関する研究

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。

原病に対する治療としては経口ステロイドに加え 80%以上の患者に MPSL 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 MPSL 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/mm<sup>3</sup>)・他感染の合併・有症状・MPSL 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<sup>5</sup> 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**

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) 血液障害(血栓性微小血管障害症)、(2) 中枢神経系障害(ループス精神病)、(3)呼吸器障害(間質性肺炎、縦隔気腫)、(4) ステロイド骨粗鬆症、(5) 日和見感染症(サイトメガロウイルス感染症)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。

(1) 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

SLEに伴う血栓性微小血管障害症(TMA)は、発症頻度は毎年 0.14%と低いが、生存率は 74%で疾患活動性の高い SLE に併発する重要な合併症である。SLE に併発した TMA に対しては、血漿交換療法、ついで、IV-CY 療法が推奨される。予後不良因子として、高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が上げられた。

表1 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

表2 SLE に伴う TMA に対して評価された治療

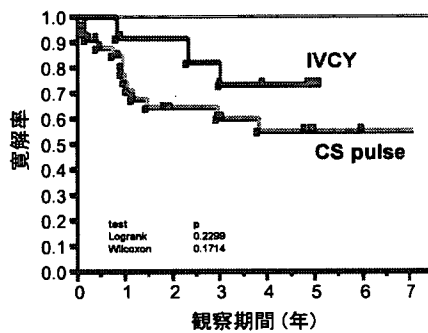
1. 血漿交換療法
2. シクロホスファミドパルス療法

(2) ループス精神病の既存治療法の評価に関する研究

ループス精神病は、女性に多く(111 例、88%)、発症年齢中央値は 30.2 歳、死亡例は 38 例。acute confessional state が 56 例と約半数、mood disorders 28 例、psychosis 28 例が 1/4 ずつであった。全例でステロイドが経口投与され、79 例でステロイドパルス治療、34

例でIV-CY、16例は両者の併用治療であった。ループス精神病の中で最も多い acute confessional state (ACS) 症例のサブ解析を行った。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、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1 SLEに伴うACS 57症例における治療経過



(3) 膠原病に伴う呼吸器障害(膠原病に伴う間質性肺炎、縦隔気腫)に関する研究

膠原病に伴う間質性肺炎 65 症例を解析した。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た。殊に、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

表3 膠原病に伴う間質性肺炎による死亡例の特徴

1. 皮膚筋炎が多い
2. 急性経過
3. 縦隔気腫の併発
4. 日和見感染症の併発

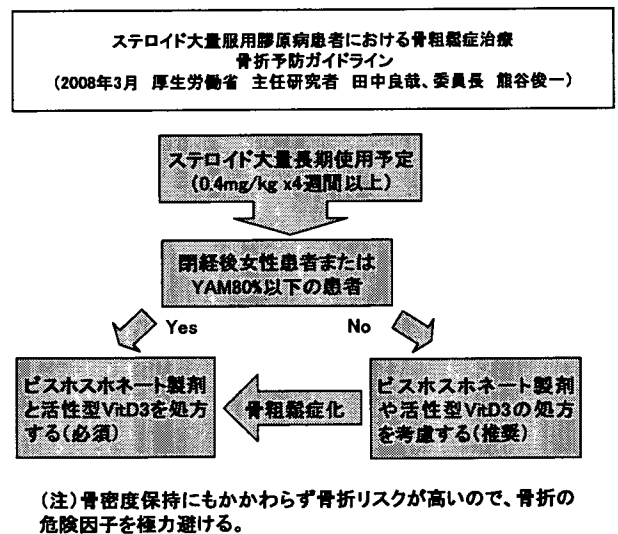
表4 膠原病に伴う縦隔気腫に対して評価された治療

1. シクロホスファミドパルス療法
2. シクロスポリン

(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

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を踏まえ、ステロイド中大量服用膠原病患者の骨粗鬆症治療ガイドラインとして以下を提唱する。

図2 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



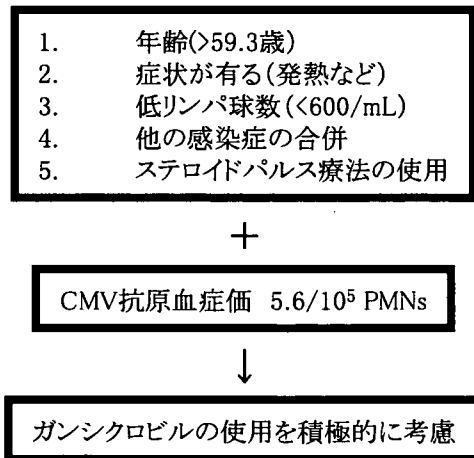
(5) 膠原病に合併したサイトメガロウイルス(CMV)感染症に関する研究

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あり、高齢、末梢血リンパ球低値、他感染の合併、MPSL パルス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。以上より、これらの危険因子を有し、かつ、CMV 抗原血症価が 5.6/10E5PMN 以上の症例では、ガンシクロビルの使用を積極的に考慮すべきとのガイドラインを纏めた。

表 5 膠原病に併発した CMV 感染の予後不良因子

1. 末梢血リンパ球数減少 (<600/mL)
2. CMV 以外による合併感染症あり
3. 高齢 (>59.3 歳)
4. 有症状(発熱・呼吸器症状(咳嗽、息切れ)、 消化器症状(腹痛、(粘)血便)、眼科症状)
5. ステロイドパルスを含む治療プロトコール

図 3 膠原病における CMV 感染症に対する治療のガイドライン



## 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

- Tsujimura S, Saito K, Nakayamada S, Nakano K, Tanaka Y. Clinical relevance of expression of P-glycoprotein on peripheral lymphocytes to steroid-resistance in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2005) 52, 1676-83
- Tokunaga M, Fujii K, Saito K, Nakayamada S, Tsujimura S, Nawata M, Tanaka Y. Down-regulation of CD40 and CD80 on B cells in patients with life-threatening systemic lupus erythematosus after successful treatment with rituximab. *Rheumatology* 44: 176-2
- Nakayamada S, Kurose K, Saito K, Mogami A, Tanaka Y. Small GTP-binding protein rho-mediated signaling promotes proliferation of rheumatoid synovial fibroblasts. *Arthritis Res Ther* (2005) 7, 476-484
- 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
- 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* (2007) 66, 470-475
- Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y.  $\beta$  1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 1559-1568
- 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 (2007) 179: 6479-84

- Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2007) 17, 191-197
- 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* (2007) 46, 597-603
- Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 189-195
- Yamaoka K, Saito K, Nakayamada S, Yamamoto M, Tanaka Y. Clinical images: Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 2466
- 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)
- Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa t, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y.. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (in press)
- 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).
- Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome.. *Arthritis Rheum* 56: 393-394, 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
- 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
- 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
- Atsumi T. Therapeutic targets for antiphospholipid syndrome. *Blood* 110: 4141, 2007
- Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine<sup>247</sup> polymorphism of  $\alpha$ 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- $\alpha$ 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine<sup>247</sup>  $\alpha$ 2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 52; 212-8, 2005
- Bohgaki T, Amasaki Y, Nishimura N, Bohgaki M, Yamashita Y, Nishio M, Sawada K, Jodo S, Atsumi T, Koike T. Upregulated expression of tumour necrosis factor- $\alpha$  converting enzyme in peripheral

(分担研究者)

渥美 達也

- Bohgaki T, Atsumi T, Koike T. Autoimmune



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

- Fukae J, Amasaki Y, Yamashita Y, Bohgaki T, Yasuda S, Jodo S, Atsumi T, Koike T. Butyrate Suppresses Tumor Necrosis Factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) Production by Regulating Specific mRNA Degradation Mediated Through a cis-acting AU-rich Element. *Arthritis Rheum* 52; 2697–707, 2005

#### 亀田 秀人

- 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).

#### 熊谷 俊一

- Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiyaama H, Hirohata S, Makino H, Hashimoto H. Vertebral fracture and bone mineral density in women receiving high dose glucocorticoids for treatment of autoimmune diseases. *J Rheumatol.*

2005, 32(5):863–9.

- Kobayashi M, Kawano S, Hatachi S, Kurimoto C, Okazaki T, Iwai Y, Honjo T, Tanaka Y, Minato N, Komori T, Maeda S, Kumagai S. Enhanced expression of programmed death-1 (PD-1)/PD-L1 in salivary glands of patients with Sjogren's syndrome. *J Rheumatol.* 2005; 32(11):2156–63.
- Imanishi T, Morinobu A, Hayashi N, Kanagawa S, Koshiha M, Kondo S, Kumagai S. A novel polymorphism of the SSA1 gene is associated with anti-SS-A/Ro52 autoantibody in Japanese patients with primary Sjogren's syndrome. *Clin Exp Rheumatol.* 2005, 23(4):521–4.
- Nishimoto N, Kanakura Y, Aozasa K, Johkoh T, Nakamura M, Nakano S, Nakano N, Ikeda Y, Sasaki T, Nishioka K, Hara M, Taguchi H, Kimura Y, Kato Y, Asaoku H, Kumagai S, Kodama F, Nakahara H, Hagihara K, Yoshizaki K, Kishimoto T. Humanized anti-interleukin-6 receptor antibody treatment of multicentric Castleman disease. *Blood.* 2005, 106(8):2627–32.
- Morinobu A, Wang B, Lin J, Yoshiya S, Kurosaka M, Kumagai S: Trichostatin A cooperates with Fas-mediated signal to induce apoptosis in rheumatoid arthritis synovial fibroblasts. *J Rheumatol* 2006;33:1052–60.
- Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, 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;146(11):797–808.
- Kurimoto C, Kawano S, Tsuji G, Hatachi S, J ikimoto 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; 34(10):2035-43.

- 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.
- 熊谷俊一, 河野誠司, 橋本博史 大量ステロイド使用膠原病患者における骨粗鬆症と骨折 厚生労働省研究班での調査研究 *Osteoporosis Japan* 2005;13:306-310
- 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.
- 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
- 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

#### 齋藤 和義

- 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
- Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. : Activation signal transduction by  $\beta 1$  integrin in T cells from patients with systemic lupus

erythematosus.

*Arthritis Rheum* 56(5):1559-1568, 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
- 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: ニューモンスチス肺炎の予防と治療の実際 *リウマチ科* 37(4):365-371, 2007

#### 田中 住明

- Hashimoto A, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H, Neumann E, Tarnier IH, Muller-Ladner U.: Laser-mediated microdissection for analysis of gene expression in synovial tissue. *Mod Rheumatol* , 17(3), 185-190, 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 jirovecii* pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. *Rheumatol Int* (in press, DOI 10.1007/s00296-007-0505-4)

#### 平形 道人

- E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum*. 56:1295-1303, 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* (in press)

広畑 俊成

- Nagai T, Arinuma Y, Yanagida T, Yamamoto K, Hirohata S: Anti-ribosomal P protein antibody in human systemic lupus erythematosus up-regulates the expression of proinflammatory cytokines by human peripheral blood monocytes. *Arthritis Rheum*, 52: 847-855, 2005
- Yajima N, Kasama T, Isozaki T, Odai T, Matsunawa M, Negishi M, Ide H, Kameoka Y, Hirohata S, Adachi M: Elevated levels of soluble fractalkine in active systemic lupus erythematosus. Potential involvement in neuropsychiatric manifestations. *Arthritis Rheum*, 52: 1670-1675, 2005.
- Shibuya H, Hirohata S: Differential effects of IFN- $\gamma$  on the expression of various Th2 cytokines in human CD4+ T cells. *J Allergy Clin Immunol*, 116: 205-212, 2005.
- Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T, Chiorazzi N: Enhanced expression of mRNA for nuclear factor  $\kappa$ B1 (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? *Nat Clin Pract Rheum*, 2: 358-359, 2006.
- 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]

森本真司

- 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.
- 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, Toakno 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

(主任研究者)

田中良哉

- Tanaka Y. An emerging strategy for the treatment of SLE: Can B-cell-targeting biologics break through the treatment? The 1<sup>st</sup> Lupus International Symposium: Clinical Science (シンポジウム), Seoul.

平成 19 年 5 月 21-22 日

- Tanaka Y, Tokunaga T, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Nakayamada S, Saito K. Long-term Benefits of Rituximab (Anti-CD20) for Refractory Systemic Lupus Erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007, Barcelona. 平成 19 年 6 月 13-17 日
- Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Saito K. Long-term follow up of rituximab (anti-CD20) therapy for refractory systemic lupus erythematosus. The 71<sup>st</sup> National Meeting of American college of Rheumatology, Boston. 平成 19 年 11 月 6-11 日
- 田中良哉. 生物学的製剤と膠原病の臨床: 治療のブレイクスルーを目指して. 第 102 回日本内科学会総会(教育講演)大阪. 平成 17 年 4 月
- 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
- 田中良哉. SLE の新規治療への挑戦 ~薬物抵抗性の克服と新規生物学的製剤の導入~. 第 51 回日本リウマチ学会総会学術集会(シンポジウム)横浜. 平成 19 年 4 月 26-29 日
- B 細胞を標的とした炎症性免疫疾患の制御. 第 28 回日本炎症・再生医学会(シンポジウム)東京. 平成 19 年 8 月 2-3 日
- 田中良哉. B 細胞. 第 35 回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム)東京. 平成 19 年 10 月 19-20 日
- 田中良哉. 抗 CD20 抗体による治療~基礎から臨床での新展開まで~ 第 57 回日本アレルギー学会総会(シンポジウム)横浜. 平成 19 年 11 月 1-3 日

(分担研究者)

渥美達也

- 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.