

American College of Rheumatology 70th National Scientific Meeting, Washington DC, USA. 10-15 November 2006 (Arthritis Rheum 54, S561, 2006)

- Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Sakai Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. High prevalence of hypocomplementemia in patients with primary antiphospholipid syndrome, American College of Rheumatology 69th National Scientific Meeting, San Diego, USA. 12-17 November, 2005

亀田秀人

- 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
- 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.

熊谷俊一

- 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

- 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

齋藤和義

- 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)

田中住明

- 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

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.

原まさ子

- 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、立石陸人、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

平形道人

- 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

広畑俊成

- Hirohata S.: Symposium 4: Basic science of rheumatic diseases- Molecular mechanism and signaling; Abnormalities of bone marrow CD34+ cells in rheumatoid arthritis. The 49th Annual Scientific Meeting (Yokohama) S111, 2005
- Hirohata S., Yanagida T, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T: Enhanced expression of mRNA for nuclear factor κB1 (p50) in CD34+ cells of the bone marrow in rheumatoid arthritis. 69th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, San Diego, Arthritis Rheum 52(Suppl.): S1186, 2005.
- 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-α 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

- 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

森本真司

- 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)
- 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

特許取得

- 1) Fas 抗原発現増強剤(特許出願番号: 特開 2003-171282)
- 2) Akt シグナル経路の活性化阻害を目的として使用するレフルノミド(特願 2005-81972)

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

【Ⅲ】分担研究報告

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	卜部貴夫	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。また、高年齢、低血小板数、高CRP血症、正常血清補体価が予後増悪因子として挙げられた。そして、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ものがTTPと定義されている。続発性TMAの原因として最も多いのが膠原病、とくに全身性エリテマトーデス

(SLE)であるとされているが、まれな病態であり、疫学的な調査はこれまでおこなわれていない。また、SLEに伴うTMAの治療には経験的に血漿交換がおこなわれているが、その評価に関するデータもない。そこで血液小委員会では、分担研究者および研究協力者の施設に依頼してSLEに合併するTMAの調査をおこない、発症頻度および治療の評価をおこなった。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

本研究班分担研究者の 10 施設および本研究に賛同いただいた 9 施設から回答があった(表1)。3 年間の SLE の総数は 6,392 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 2)。

TMA 発症時の臨床症状の頻度を図1に、免疫検査所見を図2に示した。治癒した 17 例に対して行われた治療で、主治医による VAS では血漿交換がもっとも高く($n=16$, 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 3)。治癒にいたるまでの治療期間は 71 ± 56 日であった。

治癒例と死亡例を比較することにより、予後予測因子を検討した(表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 の活動性亢進をとま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。高年齢、低血小板数、高 CRP 血症、正常血清補体価が予後増悪因子として挙げられた。

E. 結論

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

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

- 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).
- 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
 - 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
 - Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RHW, de Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Kritis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 4; 295-306, 2006
 - Furukawa S, Yasuda S, Amengual O, Horita T, Atsumi T, Koike T. Protective effect of pravastatin on vascular endothelium in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 65; 1118-20, 2006
 - Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine²⁴⁷ polymorphism of β -2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- β -2-glycoprotein I autoantibodies to the valine²⁴⁷ β -2-glycoprotein I variant. *Arthritis Rheum* 52; 212-8, 2005
 - Bertolaccini ML, Atsumi T, Koike T, Hughes GRV, Khamashta MA. Antiprothrombin antibodies detected in two different assay systems: prevalence and clinical significance in systemic lupus erythematosus. *Thromb Haemost* 93; 289-97, 2005
 - Atsumi T, Furukawa S, Koike T. Antiphospholipid antibody associated thrombocytopenia and the paradoxical risk of thrombosis. *Lupus* 14; 499-504, 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- α converting enzyme in peripheral 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- α (TNF- α) Production by Regulating Specific mRNA Degradation Mediated Through a cis-acting AU-rich Element. *Arthritis Rheum* 52; 2697-707, 2005
 - Koike T, Atsumi T. Antiphospholipid Antibodies and Cell Activation -crucial role of p38 MAPK pathway-. *Lupus* 14:799-801, 2005
 - Atsumi T, Amengual O, Yasuda S, Matsuura E, Koike T. Research around beta2-glycoprotein I: a major target for antiphospholipid antibodies. *Autoimmunity* 38; 377-81, 2005
2. 学会発表
- Amengual O, Atsumi T, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Beta2glycoprotein I-dependent anticardiolipin antibodies-induced tissue factor expression is enhanced by interferon alpha; a crucial role for lipid scramblase 1. American College of Rheumatology 70th National Scientific Meeting, Washington DC, USA. 10-15 November 2006 (*Arthritis Rheum* 54, S561, 2006)
 - Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Sakai Y, Horita T, Yasuda S, Koike T. High prevalence of hypocomplementemia in patients with primary antiphospholipid syndrome, American College of Rheumatology 69th National Scientific Meeting, San Diego, USA. 12-17 November, 2005
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)**
なし

表1 研究協力施設

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

表2. 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)

図1 SLEに伴うTMAの臨床症状

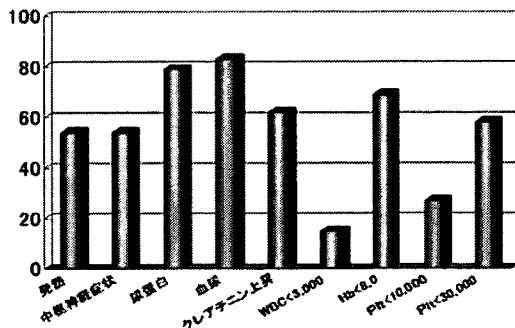


図2 SLEに伴うTMAの検査異常

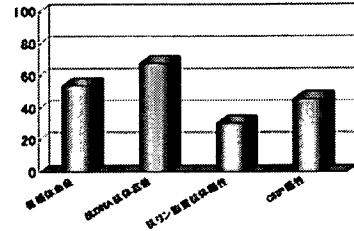


図3 VASによる治療効果の評価

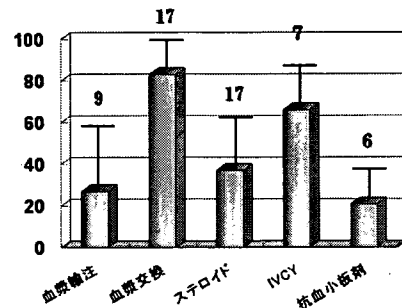


表3 治癒例と死亡例の比較

	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%)	
中重症状	10 (53%)	4 (57%)	
尿蛋白	15 (79%)	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%)	8 (88%)	
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4 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

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

（感染症小委員会報告）

膠原病に伴う縦隔気腫に関する研究

（呼吸器障害小委員会報告）

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 MPSL 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。

一方、班構成施設への 5 年間の入院患者の中で、膠原病症例に併発した呼吸器障害につきアンケート調査を実施した。主な質問内容は縦隔気腫の発症とその背景、予後で、縦隔気腫を生じた例と生じなかった例とを比較した。結果、縦隔気腫を生じる膠原病は、筋症状は乏しいが皮膚症状の重症な皮膚筋炎であり、死亡率が高いことが明らかになった

A. 研究目的

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。

一方、縦隔気腫は間質性肺炎に合併することのある病態であるが、膠原病に伴う間質性肺炎の場合多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)での症例報告が認められる。当科で経験した縦隔気腫症例が皮膚障害の強い DM で、特に筋症状の乏しい amyopathic DM(aDM)あったことと過去の症例報告より縦隔気腫は DM 症例で認められることを報告した。今回、縦隔気腫が DM にどれぐらいの頻度で合併するかについて全国調査を行った

B. 研究方法

(1) 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

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。

(2) 膠原病に伴う縦隔気腫に関する研究

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

床的特徴について検討した。また、PM/DM 以外でも縦隔気腫を生じた症例の情報も収集した。

(倫理面への配慮)

個人が特定できない多数例の後向き研究であるので、倫理面に問題ない。

C. 研究結果

(1) 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

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。(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 $10.1(0.0-2998.0)/10^5$ 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。(表 4)

(2) 膠原病に伴う縦隔気腫に関する研究

縦隔気腫症例は 27 例(男性 12 例、女性 15 例)、原疾患は PM1 例、筋症状のある DM(mDM)10 例、aDM12 例、その他 4 例(SSc2 例、RA1 例、特発性間質性肺炎 1 例)であった。PM/DM 症例で縦隔気腫を認めなかった群(以下非縦隔気腫群と略す)は 242 例(男性 63 例、女性 179 例)で原疾患は PM102 例、mDM118 例、aDM20 例、その他 2 例(封入体性筋炎 2 例)であった。縦隔気腫群で男性の比率が高く、aDM が有意に多くを占めた。発症年齢は縦隔気腫群が 48.7 ± 14.0 歳に対し非縦隔気腫群は 51.6 ± 18.4 歳であった。間質性肺炎の合併は縦隔気腫群 22 例(81.5%)に対し、非縦隔気腫群 35 例(14.5%)と縦隔気腫群の方が有意に多かったが、悪性疾患の合併は縦隔気腫群 3 例(11.1%)非縦隔気腫群 14 例(5.8%)で有意差は認められなかった。心臓疾患の合併は 2 群ともに低かった。症状では、筋力低下が非縦隔気腫群で有意に認められたのに対し、皮膚潰瘍、爪周囲所見、呼吸器症状は縦隔気腫群において有意に多く認められた。検査データにおいては、縦隔気腫群では非縦隔気腫群に比較して、筋逸脱酵素の上昇がより低く(CK $1254.0 \pm 3166.3\text{U/L}$ vs $528.2 \pm 1250.4\text{U/L}$)、炎症反応はより亢進しており(CRP $7.2 \pm 24.9\text{mg/dL}$: $1.20 \pm 0.6\text{mg/dL}$)、抗核抗体の陽性率に差は認められなかったが、Jo-1 抗体陽性が 1 例のみで有意差は得られなかったが非縦隔気腫群の 47 例に比して低かった。呼吸機能検査(%VC $63.0 \pm 27.4\%$ vs $84.9 \pm 28.8\%$)、血液ガスデータにおいても縦隔気腫群は非縦隔気腫群より不良であり、画像検査でも浸潤影を来している症例が多かった。治療に関しては非縦隔気腫群に比較して縦隔気腫群においてはステロイドパルス療法だけでなく、サイクロフォスファミドパルス療法(12 例(44.4%) vs 35 例(14.5%))やサイクロスポリン(11 例(40.1%) vs 30 例(12.4%))などの免疫抑制剤の使用頻度が高かった。人工呼吸管理は縦隔気腫群で 5 例(18.5%)に対し非縦隔気腫群で 10 例(4.1%)と有意に多かった。

転帰は死亡例が縦隔気腫群で 13 例(48.1%)に対し非縦隔気腫群では 28 例(11.6%)と有意に多かった。死因は縦隔気腫群で間質性肺炎 9 例、誤嚥性肺炎 0 例、悪性疾患 0 例に対し、非縦隔気腫群では間質性肺炎 6 例、誤嚥性肺炎 4 例、悪性疾患 11 例であった。

D. 考察

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口ステロイドに加え 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/mm³)・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>5.6/10⁵ 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。

一方、縦隔気腫を生じる症例の多くは筋症状の乏しい、皮膚症状のより重症な、炎症反応の亢進した aDM である。aDM の間質性肺炎は亜急性進行性であるため、呼吸状態の悪化が進行し強力な治療が必要とされ、人工呼吸管理となる場合もある。縦隔気腫群における人工呼吸管理の関与は 18.5%であり必ずしも強くはないため人工呼吸管理のために縦隔気腫を生じたと結論づけることはできない。重症度の高い皮膚病変と縦隔気腫との関連性が想定される。死亡率が高く、死因は間質性肺炎の悪化によるものが多いが、治癒例もあるため、早急かつ十分な治療が必要であると考えられる。

E. 結論

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。

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

F. 健康危険情報

特記事項なし。

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 n=	44	Alive 106	Total 151
No pulsed MPSTL (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 MPSTL				
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、新規にプレドニゾロン換算 0.4mg/kg x4 週間以上)で治療を開始する膠原病患者の全例とし、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、骨塩量が増加したのに対して、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による骨折の予防について、新たに診療ガイドラインを作成した。

A. 研究目的

膠原病ではしばしば大量のステロイド剤を長期間にわたり使用し、骨粗鬆症や骨折を誘発し患者さんのQOLを著しく傷害するため、骨粗鬆症を早期発見・早期治療し、骨折を予防することが重要である。我々は平成14～16年度の厚生労働科学免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究(主任研究者橋本博史)」で、プレドニゾロン(PSL)換算で0.5mg/kg/日以上を1ヶ月以上使用したRAを除く膠原病患者に対して、アンケート調査による横断的研究を行い、ステロイドを大量に使用した女性患者162例につき解析した。その結果、骨折あり群36例平均骨密度0.781g/cm²、圧迫骨折なし群126症例の平均骨密度0.871g/cm²であり、圧迫骨折群で有意に低下していた。閉経後患者の骨折例のほとんどは骨密度が低値であったが、閉経前の患者では骨折者16例中7例で骨

密度が正常(Tスコアが-1以上)に保たれていた。また、経過中総コレステロール値が280mg/dlを超えた群が220mg/dl未満の群より有意に骨折率が高かった。これらの成果を学術誌に発表し(Kumagai et al. J Rheumatol. 2005;32:863-9)、<副腎皮質ステロイド大量使用女性患者の骨折予防と治療に関する提言 2004>として:1. YAM80%未満では骨折のリスクが高く、治療予防の絶対適応である、2. 骨塩量が保たれている(Tスコア>-1SD)にもかかわらず、骨折を起こす例が多くあり厳重な管理を要する、との診療ガイドラインを上梓した。また、同班研究では、ステロイド剤大量使用患者の骨粗鬆症の予防に関するD3とBis剤の無作為前向き比較試験を並行して行い中間結果を得ているが、それによるとD3投与群では12ヶ月の時点では骨密度が-1.4%であったのに対してBis+D3群では1.5%増加していた。しかし、データ数が少ないため有意差が出ず、骨折率

にも有意差がなかった。この前向き比較研究は、本研究班に継続されたため、フォローアップ研究を行った。中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者への Bis 剤の骨折予防効果については、未だ世界でも明確なエビデンスが出されていない状況である。以上のことを踏まえて、今回新たに骨折率・腰椎骨密度をプライマリーエンドポイントとして、中大量のステロイド治療を受ける膠原病患者を対象に Bis 剤の効果を見極める前向きコホート研究を計画した。また、高脂血症などの併存する因子の骨折への影響についても解析することにした。また、EBMの観点から既存のエビデンスに関するシステマレビューを行った。

B. 研究方法

1. 前向き無作為比較試験の継続観察

対象は、参加9施設にて膠原病およびその類縁疾患 (RA および MRA を除く) でのステロイド初回治療例とし、ステロイド投与開始 1 カ月以内に試験を開始した。PSL 換算で 0.5mg/kg/日以上を 1 カ月間以上使用し、その後も 5mg/日以上を 6 カ月以上使用する患者を生年月日の末尾で割り付けた (奇数日は Bis+D3、偶数日は D3 の単独投与)。両群を 2007 年 12 月まで経過観察を行った。

2. 前向きコホート研究

対象は、参加 10 施設にて新規に副腎皮質ホルモン (PSL 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。「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。骨折予防の投与法は、ステロイド治療開始直後から D3 単独か D3+Bis 併用のいずれかを投与。ただし、bis 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。

3. 骨折リスクファクターに関する後ろ向き研究

神戸大学病院で 2005 年 1 月以降に骨密度を測定した患者で過去 6 カ月以上のステロイド使用歴があり、現在も服用 (PSL 最大投与量が平均 30mg、現在投与量平均 10mg) の膠原病患者 148 例の後ろ向き研究を行なった。

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

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)

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

C. 研究結果

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。 ($p < 0.001$) (表 1) 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 ± 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 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 210mg/dl、最大 310mg/dl)が高いほど、骨密度を有意に低下させるが(p=0.0256)、一方で中性脂肪値は骨密度に影響を与える有意な因子ではない(p=0.439)という結果となった。

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。(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 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。(表3)

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、症例が比較的少数であり、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。

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。

<橋本班RCTフォローアップ結果>

表1.

<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±6.26%	<0.001*
骨折	5例	6例	0.65**

* Welch の t 検定
** ロジスティック回帰

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

ステロイド骨粗鬆症性骨折骨折の予防効果
閉経後女性についてのサブ解析

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

	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

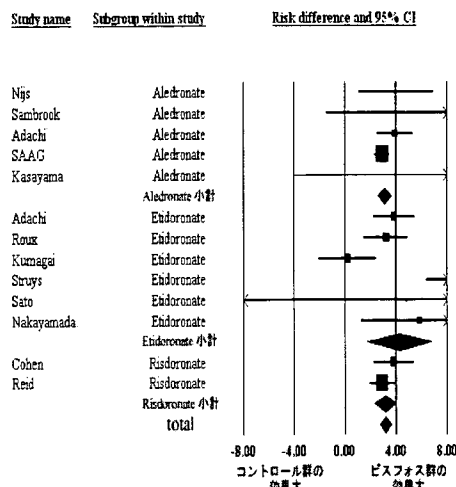
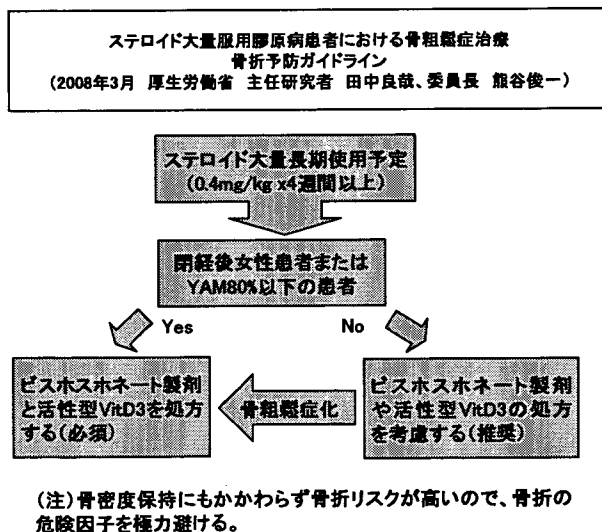


図2



F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kumagai S, Kawano S, Atsumi T, Inokuma S, Okada Y, Kanai Y, Kaburaki J, Kameda H, Suwa A, Hagiya 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, Koshihara 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.
 - Sugimoto T, Saigo K, Shin T, Kaneda Y, Manabe N, Narita H, Wakuya J, Imoto S, Murayama T, Matsumoto M, Fujimura Y, Nishimura R, Koizumi T, Kumagai S. Von Willebrand factor-cleaving protease activity remains at the intermediate level in thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 2005; 113(3):198-203.
 - Tsuji G, Koshihara M, Nakamura H, Kosaka H, Hatachi S, Kurimoto C, Kurosaka M, Hayashi Y, Yodoi J, Kumagai S: Thioredoxin protects against joint destruction in a murine arthritis model. *Free Radical Biology Medicine* 2006; 40:1721-1731
 - 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.
 - Morinobu S, Morinobu A, Kanagawa S, Hayashi N, Nishimura K, Kumagai S. Glutathione S-transferase gene polymorphisms in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol.* 2006;24:268-73.
 - Hatachi S, Nakazawa T, Morinobu A, Kasagi S, Kogata Y, Kageyama G, Kawano S, Koshihara M, Kumagai S.: A pediatric patient with neuro-Behcet's disease. *Mod Rheumatol* 2006 ; 16:321-3.
 - Nishimura K, Sugiyama D, Kogata Y, Tsuji G, Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshihara 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.
 - Hayashi N, Koshihara 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; 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,

- Koshihara 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; 34(10):2035-43.
- Wang B, Morinobu A, Kanagawa S, Nakamura T, Kawano S, Koshihara 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.
- 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; 9(3):385-91.
- Nakazawa T, Kawano S, Saigo K, Morinobu A, Koshihara 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, Koshihara 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, Koshihara 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, Koshihara 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.