

- Nobuhara Y, Kawano S, Kageyama G, Sugiyama D, Saegusa J, Kumagai S. Is SS-A/Ro52 a hydrogen peroxide-sensitive signaling molecule? *Antioxid Redox Signal*. 2007 Mar; 9(3):385-91.
 - Syampurnawati M, Tatsumi E, Furuta K, Takenokuchi M, Nakamachi Y, Kawano S, Kumagai S, Saigo K, Matsui T, Takahashi T, Nagai K, Yabe H, Kondo S, Hayashi Y. HLA-DR-negative AML (M1 and M2): FLT3 mutations (ITD and D835) and cell-surface antigen expression. *Leuk Res*. 2007 Jul; 31(7):921-9
 - 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
 - 西村邦宏, 小柴賢洋, 熊谷俊一【膠原病リウマチ診療の新展開】診断 膠原病診断とEBM 日本内科学会雑誌 2005;94:2038-2044
 - 熊谷俊一, 河野誠司, 小柴賢洋 【一線診療のための臨床検査】 総論臨床編 膠原病の検査 SLE(全身性エリテマトーデス) 検査と技術 2005; 33:1091-1096.
 - 熊谷俊一, 林伸英【一線診療のための臨床検査】 総論臨床編 膠原病の検査 関節リウマチ 検査と技術 2005;33: 1097-1102
 - 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
 - 熊谷俊一. 関節リウマチ診断の進め方. *Medical Technology* 36 巻 1 号 Page18-22, 2007.
 - 熊谷俊一, 山本一彦, 佐川昭, 中澤隆, Peter Shane. 膠原病リウマチ診療の新しい考え方.日本内科学会雑誌 96 巻 10 号 Page2241-2261, 2007
 - 林伸英, 西村邦宏, 森信暁雄, 熊谷俊一. 免疫・アレルギー疾患の最新病態検査 関節リウマチの新しい diagnostic tests と evaluative tests. *臨床病理* 55 巻 4 号 Page388-396, 2007.
2. 学会発表
- Nishimura K, Sugiyama D, Morinobu A, Kumagai S. Diagnostic and Prognostic Accuracy of Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody and Rheumatoid Factor for Early Rheumatoid Arthritis. A Meta-Analysis.第 71 回米国リウマチ学会 Vol.56 S831, 2007
 - Hayashi N, Kawano S, Sugiyama D, Tsuji G, Nakazawa T, Nishimura K, Morinobu A, Kumagai S. Usage of High Sensitivity CRP Test Together with Anti-Cyclic Citrullinated Peptide Antibody Significantly Raised the Predictive Value for Rheumatoid Arthritis.第 71 回米国リウマチ学会 Vol.56 S726, 2007
 - 熊谷俊一, 大田俊行, 赤星透, 今福裕司, 小柴賢洋. 自己抗体検査の全国サーベイとそれに基づく標準化の検討. *臨床化学* 36 巻 Suppl.2 P79, 2007.
 - Kasagi S, Kawano S, Hatachi S, Morinobu A, Tanaka Y, Okazaki T, Minato N, Honjo T, Kumagai S: Expression of PD-1/PD-L1 in the development of lupus-like nephritis in NZB/W mice. 第 37 回日本免疫学会, S113, 2007
 - Tanaka S, Morinobu A, Biao W, Horiuchi M, Tsuji G, Kumagai S: Epigallocatechin Gallate (EGCG) suppresses osteoclast development; application for rheumatoid arthritis. 第 37 回日本免疫学会 S140, 2007
 - Biao W, Morinobu A, Kumagai S: The role for Butyrate on human dendritic cell development; application for rheumatoid arthritis. 第 37 回日本免疫学会 S38, 2007.
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
- なし

ループス精神病の既存治療の評価に関する研究

(中枢神経障害小委員会報告)

分担研究者 廣畑俊成 北里大学 医学部 膠原病感染内科 教授

分担研究者 田中住明 北里大学 医学部 膠原病感染内科 講師

研究要旨

本研究においては、平成 14 年度～平成 16 年度の「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」班で収集されたループス精神病症例を中心とした予後調査を行った。年度ごとに症例数を増やし、最終年度の平成19年度は、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 p.o.)、ステロイドパルス治療(CS pulse)、シクロフォスファミドパルス治療(IVCY)の有用性と副作用の比較検討を行った。ループス精神病全体の解析では、CS pulse と IVCY には治療効果に有意差はなかった。しかし、acute confusional state を有する 57 症例の検討では、IVCY のハザード比は 0.5176 ($p=0.0516$)であり、有用性を強く示唆するものであった。

A. 研究目的

SLE に伴う精神症状(ループス精神病)は SLE の難治性病態の 1 つであり、今なおその診断・治療には苦慮することが少なくない。これまでループス精神病の治療としてはステロイド、ステロイドパルス療法、免疫抑制剤(特にシクロフォスファミドパルス療法)などが用いられている。本研究は、こうした既存の治療法の間で、治療成績や副作用の発現に差があるかどうかについて検討を行うことを目的とする。特に、ループス精神病の治療において、シクロフォスファミドパルス療法とステロイドパルス療法の効果と副作用発現について比較検討した。

B. 研究方法

平成 14 年度～16 年度の「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」班で収集されたループス精神病症例を中心に、1992 年以降初発のループス精神病患者とした。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。

(倫理面への配慮)

患者の氏名、年齢等のプライバシーに関することは公表しない。回収された調査票は施錠された書庫内で保存されている。

C. 研究結果

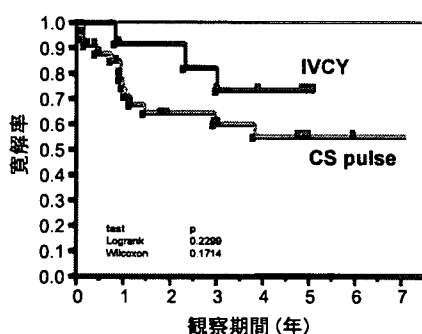
126 症例の調査票が、13 施設(北里大、京都府立医科大学、神戸大、埼玉医科大学総合医療センター、産業医科大学、自治医科大学、順天堂大学、昭和大学、帝京大学、東京女子医科大学、東京大学、東京都立駒込病院、北海道大学)から集積された。女性が 111 例と 88%を占め、ループス精神病発症時年齢の中央値は 30.2 (四分位範囲: 23.5, 42.1)歳であった。

ループス精神病分類による内訳は acute confusional state が 57 例、mood disorders が 28 例、psychosis が 28 例、cognitive dysfunction が 20 例、anxiety disorder が 9 例であった。26 例には、seizures and seizure disorders の合併がみられた。初回治療において、全例でステロイドが経口投与され、その中央値はプレドニン換算で 60(四分位範囲: 48, 60)mg であった。79 例でステロイド

パルス治療、34例でシクロフォスファミドパルス治療が施行され、そのうち16例は両者の併用治療であった。

最長7.2年間観察され、脱落例は2例、増悪または死亡例は39例であった。Kaplan-Meier法にて得られた寛解期間は 5.1 ± 0.3 年(平均 \pm 標準誤差)で、1年、2年、5年後の推定寛解率は89.7%、80.6%、58.3%であった。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0.869(95%CI: 0.597-1.285)、0.802(95%CI: 0.518-1.178)と有意な差はなかった。次にACSの57例のサブ解析を行った。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。

無菌性骨壊死は18例で発症した。発症までの期間は 4.3 ± 0.2 年で、発症率は初回内服ステロイド量に依存した(HR1.022, 95%CI: 1.006-1.043, $p=0.0068$)。胸腰椎圧迫骨折は7例で発症した。発症までの期間は 4.7 ± 0.1 年で、発症率は治療開始時年齢に依存する傾向がみられた。死亡例において、7例は感染症が、1例はSLEによる肺出血が死因であった(2例で死因不明)。



(図2) ACS 57 症例における治療経過

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

HR was adjusted for sex and age

(表2) ACS 57 症例における各種治療の増悪/死亡ハザード比

D. 考察

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。

無菌性骨壊死や脊椎圧迫骨折の発症や感染症の合併リスクにおいても、有意な差異は認められなかった。これらの結果の理由には、全例で大量のステロイド内服が施行されていたことが推測される。本研究は経過観察の手法で行われた。したがって、今後このような検討を行うためには、前向き研究を行う必要があると考える。

E. 結論

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が、ACS症例の治療におけるIVCYの有用性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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- γ 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 kB1 (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
 - 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 Behçet's disease. *J Neurol Sci*, 2007[E-pub]
2. 学会発表
- 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 kB1 (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-alpha in progressive neuro-Behçet'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 Behçet's syndrome. EULAR 2007, Baecellona, FRI0330, 2007

- Endo H, Urabe K, Itoman M, Hirohata S, Kondo H, Ohnishi Y: Suppressive effects of LTB4 receptor subtype BLT2 antagonist of carbolic metabolism of osteoarthritic chondrocytes. EULAR 2007, Baecellona, FRI0005, 2007
- Hashimoto A, Endo H, Tanaka J, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Hirohata S: Anti-inflammatory mediator lipoxin A4(LXA4) and LXA4 receptor(ALX) in synovial joints of patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2007, Baecellona, FRI0029, 2007
- Hirohata S, Yoshio T. Association of diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes with cerebrospinal fluid antibodies against the epitopes other than C-terminal 22 amino acids of ribosomal P0 protein in systemic lupus erythematosus. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007
- Tanaka S, Nishi K, Iizuka N, Kondo H, Hirohata S. Cardiac involvement in systemic sclerosis: the strongest predictive factor of prognosis in patients with scleroderma. 71st Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology, Boston, Arthritis Rheum 54(Suppl.9): , 2007., Washington D.C., Arthritis Rheum 53(Suppl.), 2006
- 廣畑俊成: 教育講演5「CNS ループスの病態と診断・治療」第17回日本リウマチ学会近畿支部学術集会(大阪),p.18, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

抗リン脂質抗体症候群における補体活性化に関する研究

分担研究者 渥美達也 北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座 講師

研究要旨

抗リン脂質抗体症候群(APS)の本体は、病原性自己抗体による血栓症であるがその病態機序は不明な点が多い。その為、治療は抗血栓療法など対症療法が主体だが難治例や治療の副作用である出血症状が問題となる場合がある。一方、近年、APS モデルマウスでの流産に補体活性化が関与するとの報告がされ新たなAPS病態機序の一つと期待されるが、これまでAPS患者における補体活性化について殆ど報告されていなかった。そこで、我々はAPS患者36例において健常人及びSLEを除いた膠原病患者をコントロール群として血清補体値、アナフィラトキシン(補体活性化断片)値を比較検討した。その結果、APSで有意に低補体血症を認めた。また、血清アナフィラトキシン値は、特に低補体血症を有するAPS群で著明な高値を認めたが、血清補体値が正常な群でも膠原病コントロール群と同等に上昇していた。また、APSにおける補体活性化抑制因子の欠損は認めず、補体活性化の原因は制御因子の欠損ではなく、自己抗体による免疫複合体形成であると推察された。APSでは自己抗体によって血球活性化が起こることが報告されており、これに伴う向血栓状態が重要な発症機序と考えられる。一方、補体活性化もアナフィラトキシンレセプターを介して血球を活性化する。血球活性化のうち単球活性化はTNF α 分泌を介して2次性の血球活性化を惹起する点や組織因子発現を介し凝固外因系を活性化する点で重要である。そこで、APS患者において血漿TNF α を検討したところ7/22(32%)で陽性化を認め、更に低補体(低CH50活性)群では正常補体群に比べ高率に陽性化していた(63% vs.14%, OR=10, 95%CI=1.26-79.34)。この点から抗リン脂質抗体による直接的な血球活性化に、補体活性化が加わることによって血球活性化が増幅され、向血栓傾向が更に進むことが示唆される。それ故に補体活性化の制御がPAPSのあらたな治療法となる可能性が考えられた。

A. 研究目的

血栓傾向疾患である抗リン脂質抗体症候群(APS)の治療には、ステロイドや免疫抑制剤の効果は疑問視され、もっぱら抗血栓療法がおこなわれている。しかしAPSは自己抗体が惹起する血栓症であるとの認識が高まり、我々は抗血栓療法では不十分と考えてさらに特異的な治療法開発のための病態解明をおこなっている。原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS)はSLE非合併のAPSと定義されるが、その病態生理はこれまで炎症にともなわない血栓・血管病変と考えられてきた。しかし近年、APSモデルマウスの妊娠合併症に関しては、補体活性化が胎児発育の障害に必須であると報告された。一方、APS患者における補体活性化については殆ど検討され

ていない。そこで我々はPAPSにおける補体活性化の有無及びその機序、意義について検討した。

B. 研究方法

非血栓時のPAPS患者36例を対象とし、age,sex matchedされた健常人36例、SLEを除く膠原病患者(膠原病コントロール)42例を対照群とし、血清C3,C4値及びCH50活性を測定した。また、17例のPAPS、健常人及び9例の膠原病コントロール群で血清アナフィラトキシン(C3a,C4a,C5a)を測定した。PAPS患者についてはC3a値を低C3血症群、正常C3血症群にC4a値を低C4血症群、正常C4血症群に分けて比較検討した。また、PAPSの低補体血症の機序を検討するため、16

例で補体活性化インヒビターであるファクターH、ファクターIを測定した。更に、補体活性化のAPS発症機序における意義を検討するために、22例のPAPS群で低補体・正常補体群に分けてTNF α 値を比較検討した。

(倫理面への配慮)

患者の匿名化および個人情報保護には細心の注意をはらった。

C. 研究結果

PAPSでは膠原病コントロール群、健常人と比べ有意に補体低値を認めた(図1)。また、膠原病コントロール群と比べて低補体血症を高率に認めた(C3: 69.4% vs. 9.52%, OR 21.59, 95%CI 6.18-75.42; C4: 61.1% vs. 7.1%, OR 15.32, 95%CI 4.48-52.31; CH50: 47.2% vs. 2.4%, OR 36.68, 95%CI 4.54-296.26)。健常人での低補体値は2例での低C4血症のみだった。また、PAPS群では低補体血症の有無に関わらず補体活性化がおこっており、C3a, C4aの高値を認めたが、C5aは全例で測定感度以下であった(C3a 13/17, 76%; C4a 14/17, 82%; C5a 0/17, 0%)。また、PAPSを正常、低補体血症の2群にわけ検討したところ、PAPS低補体血症群では著明なアナフィラトキシン高値を認め、補体活性化の亢進が起こっていることが判明した(図2)。ファクターH、ファクターIを16例で測定したところ、全例正常範囲あるいは高値であり、ファクターH、ファクターIの欠損はみられなかった(図3)。更にPAPS22例で血漿TNF α を測定したところ、7/22例(32%)でTNF α 陽性であった。低補体血症(低CH50活性)の有無で患者を2群に分けて検討したところ、血漿TNF α は低CH50活性を有する群では5/8(63%)で陽性化し、正常補体群2/14(14%)に比べ有意にその陽性化率は高かった(63% vs. 14%, OR = 10, 95%CI = 1.26-79.34)。

D. 考察

今回の結果から、PAPSで低補体血症を高率に認め、この低補体血症は補体欠損によるものでなく、SLEにおけるそれと同様に補体活性化を反映していると考えられた。補体活性化の際産生されるアナフィラトキシンのうちC3a, C4aはPAPSにおいて低補体血症の存在に関わ

らずその産生亢進が確認された。また、低補体血症合併例ではアナフィラトキシンの著明な産生亢進を認めた。一方、対照群も含めて全例でC5aは測定感度以下であった。補体カスケードのうちC3からC5活性化にいたるステップには強力な抑制機構が存在し、極めて生物活性の強いC5aが容易には産生されないよう調整されている。今回の検討では、非血栓時にアナフィラトキシンを測定しているのに、血栓発症時にC5aが出現しているかどうかは確認できなかった。補体活性化制御分子であるファクターH、ファクターIの低値はいずれの例でも観察されず、補体活性化の機序は抗リン脂質抗体を含めた自己抗体と対応抗原との反応による免疫複合体形成がきっかけとなっている可能性が推測された。

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

現在APSの治療は、一般に抗凝固療法や血小板凝集抑制療法などの抗血栓療法が中心であり、抗炎症作用をもつ免疫抑制剤の効果は確認されていない。しかし、補体の活性化が病態に直接関与するとすれば、免疫抑制剤の併用によって、効率よい血栓症や妊娠合併症の治療が可能となる可能性がある。

E. 結論

補体活性化が原発性APSの病態生理に関与している可能性が示唆された。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Yasuda S, Atsumi T, Matsuura E, Kaihara K, Yamamoto D, Ichikawa K, Koike T. Significance of valine/leucine247 polymorphism of α 2-glycoprotein I in antiphospholipid syndrome: increased reactivity of anti- α 2-glycoprotein I autoantibodies to the valine247 α 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- 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
- 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, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome. *J Thromb Haemost* 4; 295-306, 2006
- Koike T, Atsumi T. "Resurrection of Thrombin" in the pathophysiology of the antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum* 56; 393-394, 2007
- Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. A polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 56; 2803-9, 2007
- Horita T, Ichikawa K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T, Koike T. Human monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with the antiphospholipid syndrome. *Lupus* 16; 509-516, 2007
- Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka H, Takeda M, Fukae J, Atsumi T, Koike T. Defective Expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a Subset of Patients with Systemic Lupus Erythematosus. *J Immunol* 179; 4890-4900, 2007
- 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
- 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)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

なし

I. 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科・病態内科学の奥健志先生の御協力および小池隆夫教授の御指導でおこなわれた。各先生に深謝する。

図1 各群における血清C3・C4値、CH50活性

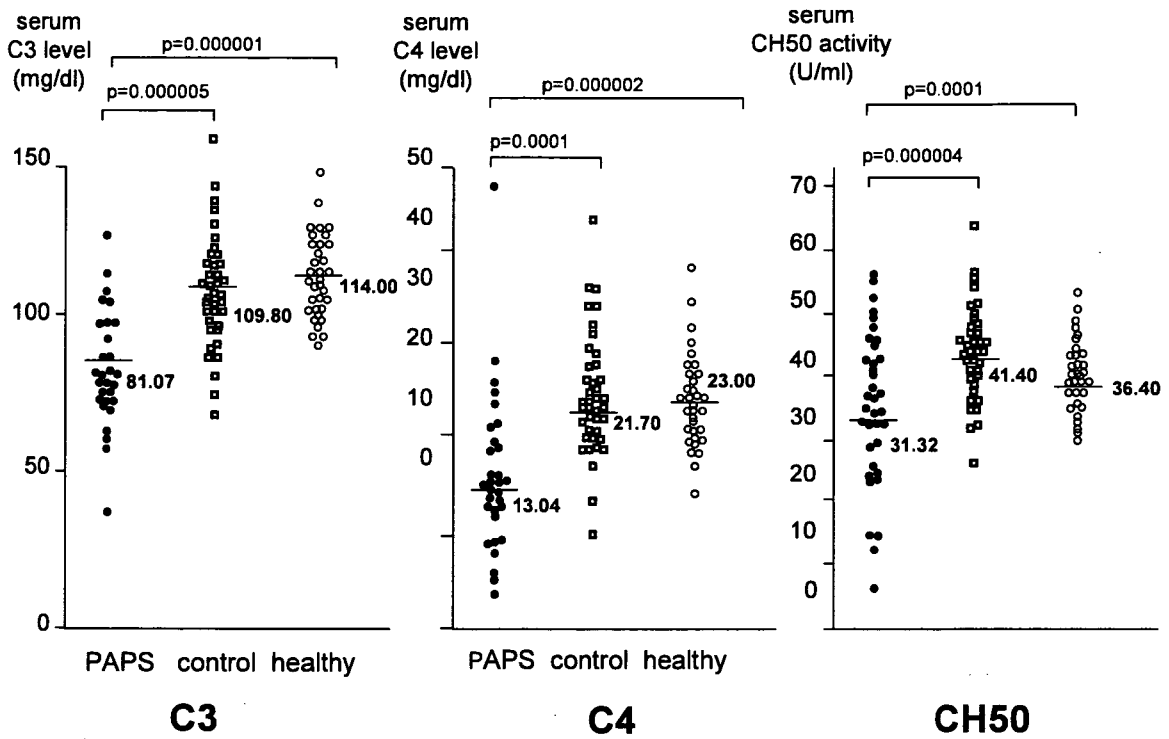


図2 各群におけるC3a,C4a値 P

APS群は低補体(lowC)、正常補体群(normalC)にわけ、膠原病コントロール群(control)、健常人(healthy)と比較検討した

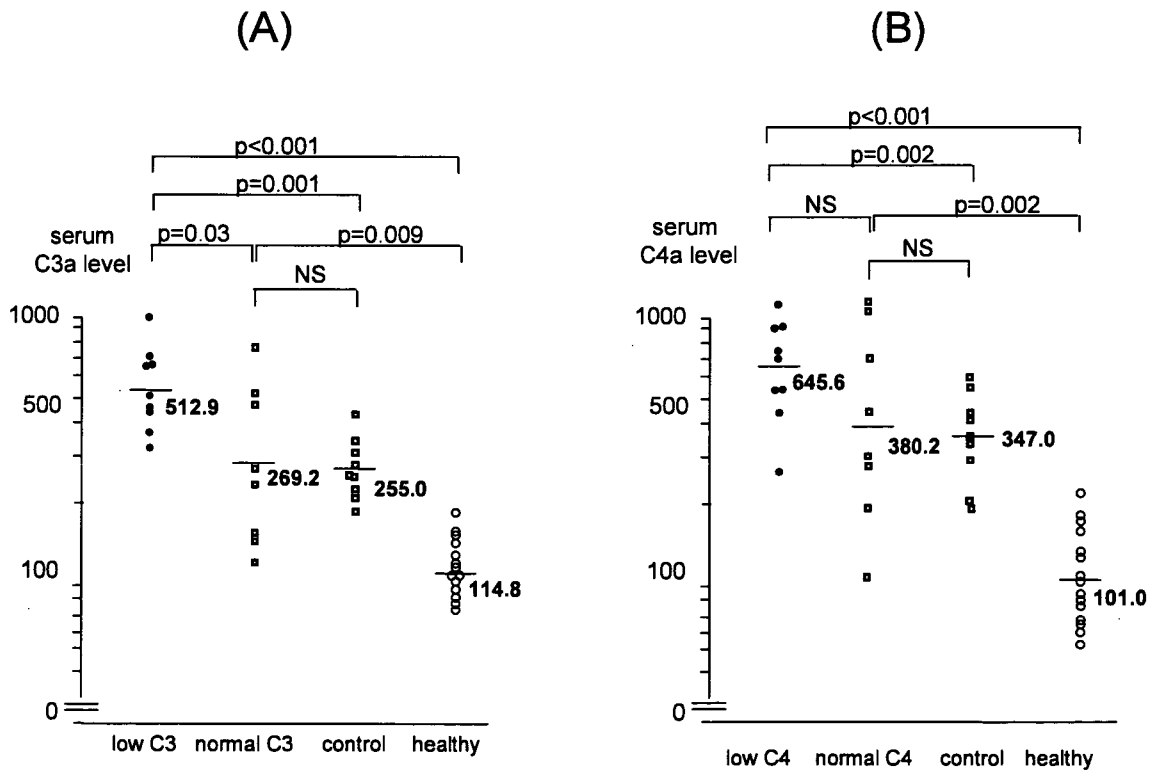
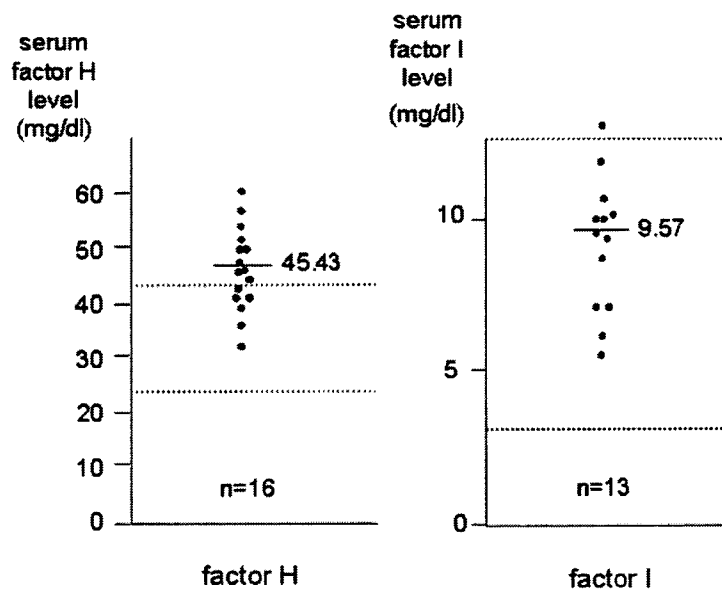


図3 PAPS 患者における血清 factor H 濃度および factor I 濃度



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。このうち 1996 年改訂の厚生労働省混合性結合組織病調査研究班の基準により混合性結合組織病と診断された症例は今回の検討から除外した。A/SIP の診断は、3 カ月以内に進行する臨床経過と胸部 CT 所見により行った。

SLE に関しては、当科で CsA を開始され、6 カ月以上 (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。CsA は 2-3 mg/kg/日 で投与開始され、血中トランプ値は 80-150 ng/mL を目標とした。ループス腎炎の効果判定は、血尿・円柱尿なく、血清 Cr 値の 30%以上の増加なく、尿蛋白 0.5 g/日 (相当) を寛解、血清 Cr の 30%以上の増加がなく、尿蛋白濃度の 50%以上減少あるいは血尿スコアの 2 段階以上改善を改善と判定した。CsA 開始 3 ヶ月以内にステロイドを 50%以上かつプレドニゾロン (PSL) 換算で 20 mg/日以上に増量したステロイド増量群を、ステロイド非増量群と区別した解析も行った。

(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るにもかかわらず使用であるため、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

PM/DM 110 例からまず悪性腫瘍合併 13 例 (11 例が DM) を抽出、次いで膠原病重複 33 例 (18 例が DM)、続いて筋力低下が欠如あるいは血清 CK の最大値が正常上限 2 倍以内の DM 症例を c-ADM) として 14 例抽出した。それ以外の症例を定型的 PM18 例と定型的

DM32 例に分類した。かかる病型別に生命予後を比較検討すると、c-ADM 例の診断後数ヶ月以内の間質性肺炎による死亡と、悪性腫瘍合併例の数年以内の死亡が際立っており、重要な予後因子と考えられた。特に急速進行性間質性肺炎はDMで見られ、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 やシクロホスファミドを単独でステロイドに併用しても有効例は 1 例ずつのみであったが、CsA とシクロホスファミドパルス静注量法の両者併用は 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、CsAの累積継続率は3年で60%を上回っていた。

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

- Kameda H, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Tokuhira M, Amano K, Takeuchi T. Combination therapy with corticosteroids, cyclosporin A and intravenous pulse cyclophosphamide for acute/subacute interstitial pneumonia in patients with dermatomyositis. J Rheumatol 32:1719-1726, 2005.
- Takeuchi T, Tsuzaka K, Kameda H, Amano K. Therapeutic targets of misguided T cells in systemic lupus erythematosus. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005;4:295-298.
- Takeuchi T, Tsuzaka K, Abe T, Yoshimoto K, Shiraishi K, Kameda H, Amano K. T cell abnormalities in systemic lupus erythematosus. Autoimmunity 2005;38:339-346.
- 亀田秀人: ビスフォスフォネート製剤によるステロイド骨粗鬆症患者の骨折予防効果. リウマチ科 34(1):83-88, 2005.
- 亀田秀人, 竹内勤: 多発性筋炎/皮膚筋炎. 小池隆夫, 住田孝之 編. GUIDELINE 膠原病・リウマチー治療ガイドラインをどう読むか. 診断と治療社, 東京, 50-57, 2005
- 亀田秀人, 竹内勤: 治療. 能勢真人, 尾崎承一 編. 膠原病の病理診断マニュアル(病理と臨床臨時増刊号), 文光堂, 東京, 48-52, 2005.
- 亀田秀人: 皮膚筋炎に伴う急性・亜急性間質性肺炎に対する免疫抑制療法. 竹原和彦, 佐藤伸一, 桑名正隆 編. リウマチ・膠原病 最新トピックス. 診断と治療社, 東京, 192-194, 2005.
- 亀田秀人: 全身性エリテマトーデスの精神神経症状とステロイド療法との関連. 水島 裕, 川合眞一 編. ステロイドの使い方. コツと落とし穴. 中山書店,

- 東京, 166, 2006.
- 竹内 勤, 亀田秀人: 中長期的予後を見据えたステロイド療法. 水島 裕, 川合眞一 編. ステロイドの使い方. コツと落とし穴. 中山書店, 東京, 100-101, 2006.
 - 長澤逸人, 亀田秀人, 竹内勤: 血液および尿検査. 守屋秀繁, 糸満盛憲, 内田淳正, 荻野利彦, 黒坂昌弘, 戸山芳昭. 整形外科診療実践ガイド. 文光堂, 東京, 98-100, 2006.
 - 亀田秀人: NSAIDによる無菌性髄膜炎. 水島 裕, 川合眞一 編. NSAIDsの使い方. コツと落とし穴. 中山書店, 東京, 150, 2006.
 - 亀田秀人, 竹内勤: 関節リウマチ. 石黒直樹, 川合眞一, 森田育男, 山中寿 編. ファーマナビゲーター COX-2 阻害薬編. メディカルレビュー社 東京 112-121, 2006.
 - Takeuchi T, Amano K, Kameda H: Impact of TNF inhibitors on rheumatoid arthritis. Inflammation and Regeneration 2006;26:148-159.
 - Kameda H, Takeuchi T. Recent advances in the treatment of interstitial lung disease in patients with polymyositis/dermatomyositis. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets 2006;6(4):409-415.
 - Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Amano K, Takei H, Suzuki K, Nishi E, Ogawa H, Takeuchi T. Development and validation of handy rheumatoid activity score with 38 joints (HRAS38) in rheumatoid arthritis patients receiving infliximab. Mod Rheumatol 2006; 16: 381-388.
 - Kameda H, Okuyama A, Tamaru J-I, Itoyama S, Iizuka A, Takeuchi T. Lymphomatoid granulomatosis and diffuse alveolar damage associated with methotrexate therapy in a patient with rheumatoid arthritis. Clin Rheumatol (in press).
 - Yamanaka H, Tanaka Y, Sekiguchi N, Inoue E, Saito K, Kameda H, Iikuni N, Nawata M, Amano K, Shinozaki M, Takeuchi T. Retrospective study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan (RECONFIRM). Mod Rheumatol (in press).
 - 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 (in press).
 - 竹内 勤, 亀田秀人, 天野宏一: 抗リウマチ薬の薬剤性肺障害. 日本医師会雑誌 134(11):2148-2153, 2006.
 - 亀田秀人: 膠原病による間質性肺炎の診断と治療. 日本医事新報 4271:105, 2006.
 - 亀田秀人, 竹内勤: 抗リウマチ薬による間質性肺炎, 結核. Ortho Community 18:7-8, 2006.
 - 亀田秀人, 奥山あゆみ, 関口直哉. 乾癬性関節炎に対する TNF 阻害薬の効果. リウマチ科. 2006;35:397-401.
 - 長澤逸人, 亀田秀人, 竹内勤. 生物学的製剤による抗サイトカイン療法. Medicina 2006;43:972-975.
 - 亀田秀人, 竹内勤. エタネルセプト: 使い方と市販後調査. Mebio 2006;23:52-58.
 - 亀田秀人. エタネルセプトの使い方と注意すべき副作用. 治療 2007;89(2): 308-312.
 - 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).
- 亀田秀人, 武井博文. 皮膚筋炎による間質性肺炎. 分子リウマチ 2007;3(4):22-27.
- 亀田秀人. 関節リウマチ. 総合臨床 2007;56(3):513-517.
- 亀田秀人, 竹内勤. 自己免疫疾患における生物学的製剤の現状と問題点. 呼吸 2007;26:352-356.
- 亀田秀人, 竹内勤. リウマチ \cdot 膠原病内科からみた呼吸器病変. 日本胸部臨床 2007;66:450-455.
- 亀田秀人. メシル酸イマチニブの膠原病治療薬としての可能性. 日本臨床免疫学会会誌 2007;30(3):165-173.
- 亀田秀人, 天野宏一, 竹内勤. 関節リウマチ治療における生物学的製剤. 骨粗鬆症治療 2007;6(4):15-21.
- 亀田秀人, 竹内勤. 関節リウマチ. 日本内科学会会誌 2007;96(10):2189-2195.
- 亀田秀人. 児希望の RA 患者に対する薬物療法. Frontiers in Rheumatology & Clinical immunology 2007;1(1):53.
- 亀田秀人, 竹内勤. TNF- α /TNF-Rの関節炎への関与とその標的治療. 分子リウマチ 2007;4(4):281-286.
- 亀田秀人, 長澤逸人, 竹内勤. 新規抗リウマチ薬による薬剤性肺障害. 治療 2007;89(12):3168-3175.
- 亀田秀人, 竹内勤. リウマチ治療薬. 細胞工学 2008;27(1):30-34.
- 亀田秀人. 関節破壊の進展抑制—国内データ—画像から. Progress in Medicine 2008;28:27-32.
- 亀田秀人. 関節リウマチにおけるエタネルセプトとメトトレキサート併用は有効か—エビデンスとわが国における問題点—. リウマチ科 2008;39(1):15-20.
- 2. 学会発表
 - 田中良明, 猪熊茂子, 渥美達也, 岡田洋介, 金井美紀, 鏑木淳一, 亀田秀人, 窪田哲朗, 熊谷俊一, 近藤啓文, 諏訪昭, 原まさ子, 広畑俊成, 榎野博史, 吉田雅治, 橋本博史. 免疫疾患におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症の解析(厚労省:免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究班). 第 49 回日本リウマチ学会総会 \cdot 学術集会, 2005 年 4 月, 横浜
 - 亀田秀人, 天野宏一, 長澤逸人, 小川祥江, 関口直哉, 武井博文, 鈴木勝也, 竹内勤. 膠原病患者におけるステロイド骨粗鬆症に対するビスフォスフォネート製剤とビタミン D3 または K2 併用療法. 第 49 回日本リウマチ学会総会 \cdot 学術集会, 2005 年 4 月, 横浜
 - Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Takeuchi T. Prevention of high-dose glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with collagen diseases. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2005, 2005 年 6 月, ウィーン
 - 亀田秀人. 皮膚筋炎に伴う急性 \cdot 亜急性間質性肺炎. 第 33 回日本臨床免疫学会総会(シンポジウム), 2005 年 10 月, 京都
 - Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Ogawa H, Sekiguchi N, Takei H, Takeuchi T. Difference in the disease progression and prognosis of interstitial pneumonia among subtypes of polymyositis/dermatomyositis. The 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, San Diego, CA, USA. Nov, 2005.
 - 亀田秀人, 関口直哉, 長澤逸人, 武井博文, 西英子, 鈴木勝也, 天野宏一, 竹内勤. インフリキシマブの関節破壊阻止効果と臨床的活動性評価による関節破壊予測. 第 103 回日本内科学会講演会. 2006 年 4 月, 横浜
 - 亀田秀人. エタネルセプト. 第 50 回日本リウマチ学会総会 \cdot 学術集会. 2006 年 4 月, 長崎
 - 長澤逸人, 亀田秀人, 西英子, 関口直哉, 武井博

- 文, 小川祥江, 鈴木勝也, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 疾患活動性指標による関節リウマチ (RA) 患者の関節破壊進行の予測. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎
- 西英子, 亀田秀人, 小川祥江, 鈴木勝也, 長澤逸人, 関口直哉, 武井博文, 津坂憲政, 天野宏一, 松村治, 御手洗哲也, 竹内勤. 第 50 回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2006 年 4 月, 長崎
- Nagasawa N, Kameda H, Sekiguchi N, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T. Association of the joint destruction in patients with rheumatoid arthritis (RA) by the indicators of clinical disease activity and the patient's quality of life (QOL). The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia
- Okuyama A, Kameda H, Sekiguchi N, Nagasawa H, Nishi E, Takei H, Suzuki K, Amano K, Takeuchi T. Successful control of methotrexate-refractory psoriatic arthritis with infliximab. The 12th APLAR Congress, August 2006, Kuala Lumpur, Malaysia
- 奥山あゆみ, 亀田秀人, 関口直哉, 天野宏一, 竹内勤. 乾癬性関節炎に対するインフリキシマブ療法の有用性. 第 34 回日本臨床免疫学会総会. 2006 年 10 月, 東京.
- Suzuki K, Takei H, Kameda H, Nagasawa H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Efficacy and safety of tacrolimus in patients with rheumatoid arthritis in clinical practice: Significant role of blood concentration measurement for preventing severe adverse events. 70th Annual Scientific meeting of ACR, November 2006, Washington DC, USA.
- 鈴木勝也, 亀田秀人, 天野宏一, 長澤逸人, 武井博文, 関口直哉, 西英子, 奥山あゆみ, 津坂憲政, 竹内勤. 関節リウマチに対するタクロリムス療法と血中濃度測定の有用性. 第 104 回日本内科学会講演会. 2007 年 4 月, 大阪.
- 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, 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、簡便で気管支鏡をすることなく非侵襲的に施行でき、迅速性(8時間)、感度(鏡検診断の12倍)に優れるなど有用性を確認した。さらに、本法にてリウマチ性疾患に併発するPCPの臨床的特徴を再評価の上、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結症を呈する患者には侵襲が強すぎる可能性がある。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)にDTT(Dithiothreitol)を添加し、37℃10分間インキュベートして粘性を低下させた後、PBSにて2回洗浄。さらに、proteinase Kを加えて60℃

で 6 時間インキュベートして蛋白分解し、phenol/chloroform 抽出にて除蛋白する。最後にDNAをエタノール沈殿し、TEに溶解後、100pMのPrimer 1: 5'-AGTTACGGCCATACCTCAGA-3'、Primer 2: 5'-AAAGCTACAGCACGTCGTAT-3'とともにサーマルサイクラーにてPCRを行う。95°C 1分 - 55°C 1分 - 72°C 1.5分 35 cycleにより増幅されたサンプルの一部を3%アガロースゲルにて電気泳動し、124bpの特異的バンドとして検出する。検出率、特異度を検証するとともに、PCP陽性群の臨床的特徴を検討する。

さらに、その患者背景からリウマチ性疾患におけるPCP発症の危険因子を抽出し、それに基づく1次予防基準を設定する。次に、設定したPCP1次予防基準を実践し(基本的にTMP/SMX 2g隔日投与あるいは1g連日投与にて1次予防投与し、有効性を検討する。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。特に、発症早期ではβグルカンがほぼ正常で、その後上昇する症例が散見され、DNA診断は早期診断に非常に有用と考えら

れた。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。ステロイド内用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)。

患者背景のうち、臨床検査成績につき検討したところ以下に示すような特徴が見られた。すなわち、白血球数が10000以上の高値症例ではむしろ他の細菌感染症が疑われる一方、リンパ球に関してはPCP陽性群では有意差をもって低値を示した。血清IgGに関しては、PCP陽性群ではその8割が1000以下を示した。LDHやKL-6はしばしばPCPの活動性に相関する事が知られるが、皮膚筋炎をはじめとして膠原病では、原病に起因する間質性肺炎の存在がこれらの値を修飾するため、PCP陽性・陰性者群間での差は検出されなかった。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経ロステロ

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 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 合剤の使用にあつては、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

- 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* (2005) 44: 176-182.
- 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, 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: 1676-1683.
 - Saito K, Nawata M, Iwata S, Tokunaga M, Tanaka Y. Extremely high titer of anti-human chimeric antibody following re-treatment with rituximab in a patient with active systemic lupus erythematosus. *Rheumatology* (2005). 44: 1462-1464.
 - 齋藤和義、田中良哉:管理不良関節リウマチのコントロール -薬物療法からのアプローチ-わが国初の生物学的製剤インフリキシマブの有効性と注意点
Modern Physician 25(6):673-678, 2005
 - 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
 - 齋藤和義、田中良哉:膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の早期診断、早期治療 リウマチ科 35(1):79-86, 2006
 - 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 $\beta 1$ 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、中塚敬輔、藤井幸一、中山田真吾、中野和久、徳永美貴子、辻村静代、澤向範文、名和田雅夫、藤井裕子、吾妻妙子、田中良哉:膠原病

におけるカリニ肺炎 1 次予防基準の検討 第 48 回日本リウマチ学会総会学術集会 2004 年(岡山)

- 齋藤和義、中山田真吾、名和田雅夫、岩田 慈、鈴木克典、吾妻妙子、田中良哉: 膠原病に併発するカリニ肺炎の 1 次予防とその問題点 第 49 回日本リウマチ学会総会学術集会 2005 年(横浜)
- 鈴木克典、齋藤和義、中山田真吾、名和田雅夫、岩田慈、田中良哉: 生物学的製剤および新規抗リウマチ薬投与中に合併するカリニ肺炎の早期 DNA 診断の有用性 第 49 回日本リウマチ学会総会学術集 2005 年(横浜)
- 齋藤和義、名和田雅夫、中山田真吾、岩田 慈、鈴木克典、田中良哉: 抗 TNF α 抗体 infliximab の治療効果予測および寛解導入へ向けての適正使用 第 50 回 日本リウマチ学会総会(シンポジウム) 2006 年(長崎)
- 齋藤和義: 抗 CD20 抗体による自己免疫疾患の制御 第 71 回日本インターフェロン・サイトカイン学会(シンポジウム・招請講演) 2006 年(兵庫)
- 齋藤和義、名和田雅夫、中山田真吾、山岡邦弘、岩田 慈、鈴木克典、吾妻妙子、花見健太郎、田中良哉: 製剤特性を活かした TNF 阻害療法の使用法の検討 第 32 回九州リウマチ学会 2006 年(熊本)
- 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