

膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症における血管拡張剤の選択に関する研究

分担研究者 田中 住明 北里大学医学部 膠原病感染内科 講師

分担協力者 廣畑 俊成 北里大学医学部 膠原病感染内科 教授

研究協力者 岡田 純 北里大学医学部 膠原病感染内科 准教授

研究要旨

当院における膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症 82 症例を対象として、既存治療であるベラプロストナトリウム、ボセンタン、エポプロステノール持続治療の効果を、疾患別および WHO 機能分類などで検討し、治療薬の選択方法を検討した。その結果、ベラプロストナトリウムは膠原病に合併する肺高血圧症の生命予後を長期的には改善することが分った。その効果は、治療開始 6 か月後に改善が認められたケース、非強皮症例において、有意に良好であった。また、WHO機能分類 II 以下のケースでも、ベラプロストナトリウムは生命予後を改善する傾向がみられた。WHO機能分類 III ではボセンタン、機能分類 IV ではエポプロステノール持続静注治療がベラプロストナトリウムより良好な生命予後をもたらす経口が認められた。また、ボセンタンにおいては、強皮症の指尖潰瘍の改善にも寄与する可能性が示唆された。膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症の治療において、ボセンタンおよびエポプロステノール持続静注治療は重症例の治療予後を着実に改善しつつあることが明らかにされた。今後これらの既存治療の啓蒙と併用治療などへの熟練が必要と考えられる。

A. 研究目的

膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症（PAH: pulmonary arterial hypertension）の治療にもエポプロステノール（EPO: epoprostenol）持続静注療法やボセンタン（BST: bosentan）内服治療などが保険適応となった。これらにより膠原病に合併する PAH の治療にも特発性 PAH に近い効果が期待された。しかし、膠原病に合併する「いわゆる肺高血圧症」の治療は、その病態の多様性や個々の症例の多様性（臓器合併症の種類や程度、治療）より、特発性 PAH と比べて複雑なものになることが推測された。この問題の解決の糸口には、CTD-PAH 症例を解析しベラプロストナトリウム（BPS: beraprost sodium）などを用いた治療成績などの臨床的な特徴を明らかにしておくことが必要と考えられた。

そのために本研究では、これまで当科で治療してきた膠原病に合併する PH 患者の臨床像を解析し、適切

な治療薬の使用方法を提案することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

1975 年から 2005 年 9 月までに当院で治療した CTD-PAH 患者、74 症例（男性 8、女性 66 例）を対象とした。尚、EPO、BST の治療効果の検討、WHO 機能分類別検討では、2005 年 10 月～2007 年 3 月までの 8 症例を追加し、82 症例（男性 8、女性 74 例）を対象とした。

2. 方法

PAH の治療開始後からコホートを行い、2005 年 9 月（WHO 機能分類別予後の検討は 2007 年 3 月）の状態を観察し、エンドポイントは「死亡・治療の変更または中断」とした。治療群は、カルシウムチャンネル拮抗剤や酸素吸入などの Conventional (Conv) 治療、BPS 治療、

EPO 治療に分類した。Kaplan-Meier 法により生存分析を行った。また、Cox 法によりハザード比を用いて治療効果を評価検討した。

BPS により治療された症例においては、その有効性を検討すべく治療開始6か月後の治療反応性が認められた症例を、1) WHO 機能分類がI 度または無症状の症例では増悪が認められないこと、2) WHO 機能分類がII 度以上では改善が認められたこと、とした。

C. 研究結果

1. 患者背景

基礎疾患は、SSc 患者のべ30 例、SLE 患者22 例でありMCTD 患者は12 例であった。

PH 発症年齢はSSc 患者群で 53.0 ± 11.7 歳であり、非SSc 群の 41.2 ± 14.4 歳と比べて有意に高齢であった ($p=0.0008$)。CTD 発症からPH 発症までの期間は 8.0 ± 6.4 年であり、両群間に有意な差はなかった。51 例で右心カテーテル検査を施行された。

平均肺動脈圧 36.7 ± 12.4 mmHg、肺血管抵抗 9.50 ± 5.86 mmHg $\cdot$ L⁻¹ $\cdot$ min はあった。

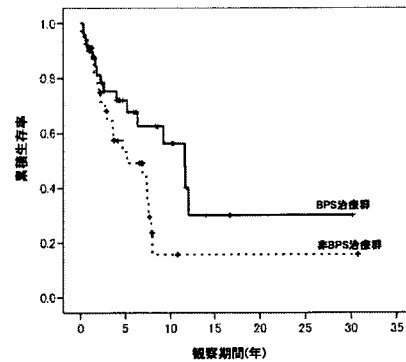
40 症例でBPS 経口投与、36 症例でワルファリンによる抗凝固治療で行われ、各々のCTD 疾患群に選択に差はみられなかった。33 症例で酸素投与が行われたが、そのうち27 症例はWHO 機能分類がIII およびIV 度であった。その他、BST 投与、EPO 持続静注療法、シルデナフィル内服治療を施行した症例が一例ずつあった。

パルス治療を含む大量ステロイド治療はのべ27 (SSc 6, SLE 9, MCTD 5, その他7) 例に、免疫抑制剤を用いた治療は8 例に行われたが、その大部分は膠原病の他の臓器病変の治療に対する治療であった。

2. 長期予後とBPS の効果

この74 症例全体の検討では、カプランマイヤー法による平均生存期間は7.45 年 (95%信頼区間 5.8 年, 9.1 年)であった(図1)。またBPS 治療群は、非治療群と比較し良好な治療経過を示した ($p=0.043$, Log Rank test)。しかし、PH 発症年齢、発症時におけるWHO の機能分類 (軽症群: I 度またはII 度、重症群: III 度またはIV 度)で調

節した検討では、BPS、ワルファリンおよびステロイド治療により生命予後は左右されなかった(表1)。



(図1) CTD-PH 74 症例の生命曲線 上段: 全症例、下段: BPS 治療群、非治療群による検討

治療	ハザード比	95 %信頼区間(下限, 上限)	P
BPS	0.54	0.25, 1.18	0.122
ワルファリン	0.67	0.32, 1.41	0.288
大量ステロイド	0.87	0.40, 1.93	0.739

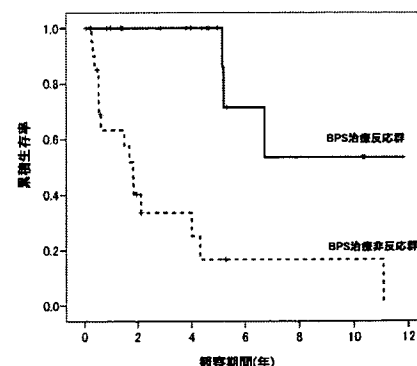
(表1) 治療別死亡予後

3. BPS 有効症例の検索

長期予後におけるBPS の効果は認められたが、その効果は決して強力なものではなかった。そこで、サブ解析を行い、良好な治療効果を予測できる因子を検索した。

BPS 治療6 か月目の治療反応性

BPS 治療開始6 か月において治療反応性が認められた症例群の長期予後が極めて良好であることが分った(図2 $p<0.0001$, Log Rank test)。PH 発症年齢、発症時におけるWHO の機能分類で調節した検討では、BPS 治療のハザード比は0.12 (95%CI: 0.03 – 0.49)であった。



(図2) BPS 治療反応性による長期予後

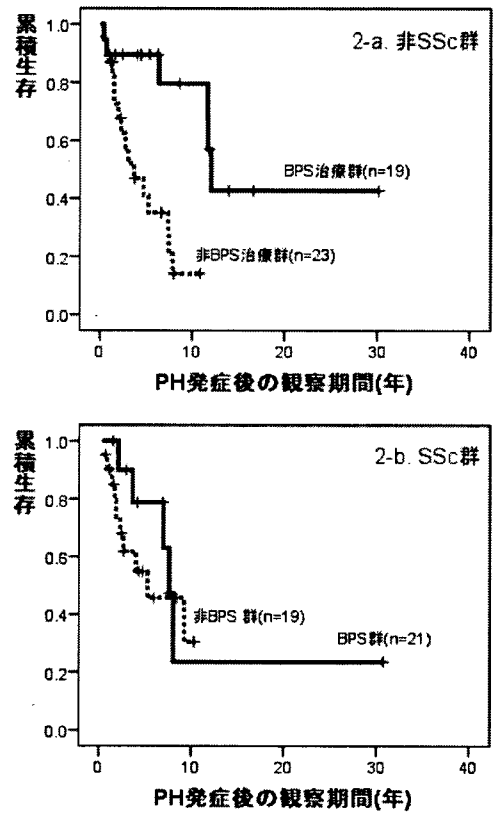
全身性硬化症 vs. 非全身性硬化症

全身性硬化症(SSc: Systemic Sclerosis)とSSc以外の膠原病(非SSc)とに分けて、BPSの効果を比較した。まず、選択された治療を示すが(表 2)、ステロイド治療以外には差は認めなかった。

非SSc群(42例)においてBPSは顕著にPHの生命予後を改善した(BPS治療群(19例) vs 非BPS治療群(23例), 18.0 ± 3.5 年 vs 4.7 ± 0.8 年, $p=0.037$) (図 3-a)。しかしSSc群ではBPS治療は全く無効であった(図 3-b)。

治療方法	SSc群 (n=32)	非SSc群 (n=42)	全体 (n=74)
ワルファリン	16 (50%)	20 (48%)	36 (48%)
酸素投与	16 (50%)	17 (41%)	33 (45%)
BPS	21 (66%)	19 (45%)	40 (54%)
ステロイド大量療法	7 (22%)	20 (48%)	27 (36%)

(表 2) 治療選択



(図 3) PH に対する BPS の治療効果: SSc の有無における検討

WHO 機能分類別における各種治療の有効性

2007 年 3 月 31 日を新たな観察点として、74 例に新たに 8 例を加えて解析を行った。WHO 機能分類 II 以下の症例は 41 例であった。Conv 治療群と比べて、BPS 治療群の生命予後が良好である傾向があった (ログラン

クテスト、 $p=0.06$)。機能分類 III の症例は 34 例、機能分類 IV の症例は 16 例であった。これらの 2 層では BST 治療群と EPO 治療群の治療期間が短いため治療群間に統計学的な有意差は認められなかったが、観測期間における BST 治療群と EPO 治療群の推定生存率は良好であった(表 3)。

D. 考察

CTD-PAH の基礎疾患は SSc が最も多く、PH 発症年齢が他の基礎疾患と比べて高齢になる傾向が認められた。このことは SSc の発症年齢が、他の CTD と比較して高齢であることに依存すると考えられた。

CTD-PH の長期予後の検討では、平均生存期間は 7.45 年であった。しかし、2 例は 30 年近く生存しており長期生存例も存在することがわかった。治療が長期予後に及ぼす効果については、調節を加えた検討では BPS、ワルファリン、大量ステロイド治療に有意差が認められなかった(表 1)。しかし、BPS 治療が有効である傾向が見られるので(図 1)、BPS 治療群における予後決定因子を検討した。治療開始 6 か月における治療非反応群は、その後の治療予後は極めて不良であり(図 2)、この群では EPO 持続静注治療や BST などへの治療の変更が考慮されるべきだと考えられた。

SSc に合併する PAH の生命予後が、悪いことも明らかにされ、BPS が無効であることも分った。我々の施設での治療経験において、BST は PAH のみならず、指尖潰瘍の改善をもたらした症例がある。これらの事より、BST は SSc の血管病変に効果がある事が推測された。

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

一方、重症例の治療においては、最近 BST 治療例に

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

E. 結論

本検討では、CTD-PAH の長期予後を明らかにした。経口可能である BPS の推奨症例と治療限界を示したことにより、EPO や BST などの適応症例が明確となった。これらの2薬は膠原病性 PAH の治療予後を改善しつつあるが、まだ予後不良な臓器病変である。BPS やシルデナフィルなどとの併用療法など、さらなる多角的な治療戦略の構築が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 近藤啓文, 田中住明: 肺高血圧症に対する新規治療薬。(竹原和彦 他編) リウマチ・膠原病最新トピックス 変わりゆく研究と治療. 診断と治療社 (東京) 189-191, 2005 .
- 遠藤平仁, 田中住明: 肺高血圧症、膠原病リウマチ診療の新展開. 日本内科学会誌 94(10) 2125-2131, 2005.
- 飯塚進子, 田中住明, 木村美保, 橋本 篤, 石川章, 遠藤平仁: ステロイド治療が肺高血圧症に有効であった Sub Clinical Sjogren 症候群の 1 例. Therapeutic Research 26(10) 2002-2004, 2006.
- 百瀬葉子, 徳永千春, 新井春枝, 椿原裕美, 田中住明: 【悪性腫瘍と皮膚】臨床例 後天性魚鱗癬 悪性リンパ腫に伴った症例. 皮膚病診療 27(7) 781-784, 2006
- 橋本 篤, 松下礼子, 飯塚進子, 木村美保, 高山陽子, 田中住明, 石川 章, 遠藤平仁: メトトレキサート投与中の関節リウマチ患者に発症した悪性リンパ腫の 2 例. 新薬と臨床 55(12) 38-45, 2006.
- 吉田 秀, 近藤啓文, 遠藤平仁, 西 正大, 飯塚進子, 木村美保, 田中住明, 石川 章: 難治性虹彩

炎を伴った Tattoo Sarcoidosis (刺青サルコイドーシス)の 1 例. 臨床リウマチ, 225-231, 2006.

- Yoshida H, Endo H, Tanaka S, Ishikawa A, Okada J, Kondo H, Nakamura T: Recurrent paralytic ileus associated with Strongyloidiasis in a patient with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 16(1) 44-47, 2006.
 - Hashimoto A, Matsui T, Tanaka S, Ishikawa A, Endo H, Hirohata S, Kondo H, Neumann E, Tarner IH, Muller-Ladner U.: Laser-mediated microdissection for analysis of gene expression in synovial tissue. Mod Rheumatol , 17(3), 185-190, 2007.
 - 橋本篤, 高山陽子, 松下礼子, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁: 各種細菌による菌血症を繰り返し PR3-ANCA 陽性を呈した Muenchausen 症候群の 1 例: 感染症学雑誌, 81 (3) 189-193, 2007.
 - 田中住明: 膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療 膠原病性肺高血圧症の診断について Therapeutic Research 28(10) 2018-2020, 2007.
 - 西和男, 和田達彦, 松下礼子, 西正大, 飯塚進子, 木村美保, 橋本篤, 松井俊通, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁, 廣畑俊成, 近藤啓文. 血管炎によると思われる中枢神経病変を発症した全身性エリテマトーデスの一例. 臨床リウマチ 19(4) 241-246, 2007
 - Kimura, M., Tanaka, S., Ishikawa, A., Endo, H., Hirohata, S., Kondo, H.: Comparison of trimethoprim-sulfamethoxazole and aerosolized pentamidine for primary prophylaxis of Pneumocystis jiroveci pneumonia in immunocompromised patients with connective tissue disease. Rheumatol Int (in press, DOI 10.1007/s00296-007-0505-4)
 - 田中住明, 手嶋智子: 膠原病の合併とその対策 肺高血圧症 リウマチ科 39(2) 2008 (印刷中)
- ### 2. 学会発表
- 田中住明, 飯塚進子, 和田達彦, 星健太, 田中淳一, 坂井美保, 遠藤平仁, 近藤啓文. 膠原病合

併肺高血圧症(CTD-PH)74症例における予後決定因子の検討 beraprost sodium (BPS) 治療の適応と限界. 第 50 回 2006 年 4 月, 長崎 (日本リウマチ学会総会学術集会抄録集 174, 2006)

- 坂井美保, 飯塚進子, 西正大, 田中住明, 石川章, 遠藤平仁, 近藤啓文. 膠原病に伴う微小血管障害性溶血性貧血 (MAHA) における抗 ADAMTS 13 抗体の測定と臨床的検討. 第 50 回 2006 年 4 月, 長崎 (日本リウマチ学会総会学術集会抄録集 99, 2006)
- Tanaka S, Kimura M, Endo H. Distinction Between Thrombotic Thrombocytopenic Purpura and Scleroderma Renal Crisis in Patients with Systemic Sclerosis; Plasma Von Willebrand Factor Cleaving Protease (adamts13) Activity Measured by a Fluorescence Resonance Energy Transfer Assay. The 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, Washington DC, USA. Nov, 2005 (Arthritis Rheum 54: 9S, 1880, 2006)
- 田中住明: 教育講演: 最近の膠原病合併肺高血圧症の診断と治療. 第 51 回 日本リウマチ学会総会. 2007.4. 横浜

- 田中住明: シンポジウム 膠原病治療の現状と評価: 肺高血圧症治療薬 膠原病合併肺高血圧症における治療薬の選択について. 第 19 回 日本アレルギー学会春期総会 2007.6. 横浜.
- Tanaka S., Iizuka N., Endo E., Hirohata S.: Oral Beraprost Sodium, a Prostacyclin Analogue Improves Long-Term Prognosis of Pulmonary Hypertension in Patients with Connective Tissue Diseases Other than Scleroderma. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007. 2007.6. Barcelona, Spain.
- Tanaka S., Nishi K., Iizuka N., Kondo H., Hirohata S.: Cardiac Involvement in Systemic Sclerosis: The Strongest Predictive Factor of Prognosis in Patients with Scleroderma. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting, 2007. 11. Boston.

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

表3. 各 WHO 機能分類における治療後生存率 (* 実測値)

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

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

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

研究協力者 西村勝治 東京女子医科大学 神経精神科 助教

研究要旨

ステロイドを開始ないし増量された連続的な全身性エリテマトーデス(SLE)入院患者 165 例のうち、治療開始後 8 週間以内に新たに精神症状が出現した 20 例を対象として中枢神経(CNS)ループスを除外したところ、14 例がステロイド精神病 Corticoid-induced psychiatric disorders(CIPD)と診断できた(発症頻度 8.5%)。全例が prednisolone (PSL) 40mg/日以上以上の投与量で発症し、85%が 40mg/日以下まで減量された時点で回復した。気分障害、特に躁病エピソードが多かった。髄液中の Q albumin、血清補体の低下が危険因子として抽出された。過半数に潜在性の CNS 病変を認め、ステロイド精神病の病態発生に関与している可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)におけるステロイド精神病を CNS ループスと鑑別の上、その頻度、臨床的特徴、検査所見、経過を検討する。

B. 研究方法

対象は SLE 増悪のためにステロイドを開始/増量された連続的な SLE 入院患者 165 例(男性 8 例、女性 157 例)うち治療開始後 8 週間以内に新たに精神症状(軽度認知障害と睡眠障害を除く)が出現した 20 例(全例女性)である。感染、代謝異常、適応障害など、ステロイド以外の二次性的原因による精神症状は除外した。CNS ループスの診断あるいは他の臓器障害のために、精神症状発現後に強化療法(ステロイド増量あるいはシクロホスファミド大量静注療法)が施行されたもののうち、4 週間以内に精神症状が改善したものを最終的に CNS ループスと定義し除外した。ステロイド精神病の定義はステロイド減量によって精神症状が改善したものとし、治療開始直前の臨床的特徴、検査所見、経過を検討した。治療開始直前の検査所見のうち、脳波、脳 MRI、IgG index、髄液 Interferon- α (IFN- α)と Interleukin-6 (IL-6)を CNS 病変の指標とし、後 2 者は髄液と血清の

値の差が測定感度 (IFN- α :10 IU/l, IL-6:0.15 pg/ml) の 3 倍以上である場合に高値と定義した。CIPD の危険因子を精神症状を示さなかった SLE 群と比較した。

C. 研究結果

4 例が CNS ループス、2 例が鑑別不能として除外され、ステロイド精神病は 14 例(8.5%)だった。精神病性障害が 1 例、気分障害が 13 例(エピソード別には躁病 8 例、軽躁病 1 例、大うつ病 2 例、混合性 2 例)にみられた。発現潜時は中央値±標準偏差(最小値-最大値)12.5 ± 7.8(2-28) 日、治療開始時のステロイド投与量(PSL 換算)は 50.7 ± 9.2(40-60)mg/日、回復時は 32.0 ± 9.0(15-45)mg/日だった。85%の患者が 40mg/日以下に減量された時点で回復し、回復までの期間は 62.0 ± 57.5(14-240) 日だった。CNS 病変の指標とした検査所見のうち、1つ以上の異常を 8 例(57.1%)に認めた(脳波異常 3 例、MRI 異常 4 例、IgG index 高値 1 例、髄液 IFN- α 高値 1 例、髄液 IL-6 高値 5 例)。

ステロイド開始前 1 週間前の臨床症状、検査所見で有為差を認めたのは血清補体値と髄液中の IL-6 が CIPD 群で低く、髄液の Qalbumin が CIPD 群で高値であった。この 3 項目の危険因子を multiple logistic regression

analysis により解析すると、血清CH50と Qalbumin陽性は independant に有意な危険因子であった。活動性の CNS-Lupus 群と CIPD 群の比較では、IgG index や Qalbumin 陽性に有意差はなかった。髄液中の IL-6 は CIPD 群が低値であったが、IL-8, IFN-a 値に有意差はなかった。また頭部 MRI,脳波異常は CIPD 群で低頻度であった。

D. 考察

発現潜時、ステロイド投与量、精神症状の類型などの臨床的特徴は、他の身体疾患を対象としたステロイド精神病の先行研究にほぼ一致したものだった。一般にステロイド精神病の最も重要な危険因子はステロイドの高用量投与とされるが、その目安となる PSL40mg/日以上は本研究においてもその発現、回復に反映されていた。

独立した CIPD の危険因子は、髄液中の Qalbumin と低補体であったが、髄液中の Qalbumin や IL-8, IFN-a は活動性の CNS-Lupus と同様で、blood brain barrier の透過性亢進がステロイド精神病の病態発生に関与している可能性が示唆された。

E. 結論

SLE 患者におけるステロイド精神病の発症頻度は8.5%であった。気分障害、特に躁病エピソードが多かった。過半数にBBBの透過性亢進や潜在性のCNS病変を認め、ステロイド精神病の病態発生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

- K.Nishimura, M.Harigai, M.Omori, E.Sato, M.Hara. : Blood-brain barrier damage as a risk factor for corticosteroid-induced psychiatric disorders in systemic lupus erythematosus. Psychoneuroendocrinology 2008

2. 学会発表

- 村勝治、堀川直史、佐藤恵里、針谷正祥、鎌谷直之、原まさ子 : 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者におけるステロイド精神病の検討. 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2005 年 4 月、横浜、抄録 : 第 49 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 pp269
- 副島 誠、高木香恵、杉浦智子、馬場さゆみ、菅野朗子、栃本明子、勝又康弘、市田久恵、深沢千賀子、川口鎮司、立石睦人、鎌谷直之、原まさ子 : SLE 患者における感染症罹患の危険因子。第 51 回日本リウマチ学会総会、2007 年 4 月、横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

**膠原病における 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・ニューモシスティス肺炎に関する研究**

分担研究者 平形 道人 慶應義塾大学医学部内科 講師

研究要旨

本研究では、(1)ステロイド誘発性骨粗鬆症に対する長期(7 年間)エチドロネート間歇療法の有効性および安全性を検討すること、(2) 膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)の臨床特徴を解析すること、を目的とした。(1)プレドニゾロン 7.5mg/日以上を最低 90 日間投与された膠原病患者 102 例を無作為に 2 群(エチドロネート(E)群:エチドロネート 200mg 2 週間 12 週毎、アルファカルシドール 0.75 μ g 連日投与 51 例、コントロール(C)群:アルファカルシドール 0.75 μ g 連日投与 51 例)に層別化し、336 週後の腰椎骨密度の変化と新規脊椎骨折の発生の有無を比較検討した。エチドロネート間歇療法での骨密度の有意な増加および 336 週後での新規骨折予防効果が認め、膠原病患者のステロイド誘発性骨粗鬆症に対するエチドロネート長期間歇療法の有効性および安全性が示唆された。(2) CMV 抗原血症陽性 19 例と PCP 発症 14 例を対象に、基礎疾患、先行治療、治療期間、治療から発症までの期間、合併症、予後を履歴的に解析した。CMV 感染症および PCP は強力な免疫抑制療法後に発症し、多臓器障害例では予後不良である。大量ステロイド療法およびIVCYを中心とした免疫抑制療法後、約 30 日に認めるリンパ球減少症、CMV アンチゲネミア値上昇は PCP・PCP の発症リスク、CMV 感染症を増加する可能性が示唆された。

A. 研究目的

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患の治療は、副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬などの免疫抑制療法が中心で、これらの治療に伴う合併症は重要な予後因子となっている。本研究では、(1)ステロイド誘発性骨粗鬆症例に対する長期(7 年間)エチドロネート間歇療法の有効性および安全性を検討すること、(2) 膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)の臨床特徴を解析すること、を目的とした。

B. 研究方法

【ステロイド誘発性骨粗鬆症に対する長期エチドロネート間歇療法】1) 対象:プレドニゾロン(PSL) 7.5mg 以上を最低 90 日間投与された膠原病患者 102 例。(2) 方

法:対象を、エチドロネート(E)群:エチドロネート 200mg 2 週間 12 週毎、アルファカルシドール 0.75 μ g 連日投与 51 例、コントロール(C)群:アルファカルシドール 0.75 μ g 連日投与 51 例の 2 群に無作為層別化した。評価方法は、336 週に DEXA 法による腰椎の骨密度の変化率および新規脊椎骨折の発生率を比較検討した。骨折および骨粗鬆症の診断は、2000 年の日本骨代謝学会の原発性骨粗鬆症の診断基準に準じた。投与前との比較は、対応のある t 検定、群間の比較は、Student の t 検定を用い、intent-to-treat 解析をおこなった。
【膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)】

1)1997 年 4 月から 2007 年 10 月に当科に入院した患者の中で、CMV 抗原血症陽性 19 例と PCP 発症 14 例を対象とした。2)基礎疾患、先行治療、治療期間、治療か

ら発症までの期間、合併症、予後を履歴的に解析した。特に、CMV 感染症および PCP 発症時の白血球数・リンパ球数・IgG 値、PSL 投与量、原病治療後から発症までの期間、治療内容につき比較検討した。

(倫理面への配慮)

本研究開始時に、書面によるインフォームドコンセントを取得し、同意を得たうえでおこなった。また、提供者のプライバシーは完全に守られ、研究結果を公表する場合でも氏名などの秘密は保持することとした。

C. 研究結果

【ステロイド誘発性骨粗鬆症に対する長期エチドロネート間歇療法】1) 腰椎骨密度の推移: 全症例では、E 群で、投与前と比較して 336 週において有意な骨密度変化率の増加を認めた。さらに、E 群の変化率が C 群よりも有意に高値だった。男女・閉経前後での層別解析では、E 群の閉経前女性で、骨密度で層別化した場合では、E 群の骨粗鬆症＋骨減少例群で、投与前と比較しても、C 群と比較しても有意に変化率は高値だった。次に、女性骨粗鬆症および骨減少症例の腰椎骨密度の推移を検討した。E 群では、13 例全例(100%)で骨密度の増加を認めた。一方、C 群では、10 例中 3 例(30%)で骨密度の減少を認めた。2) 腰椎骨密度変化率の推移: 腰椎骨密度変化率の経時的推移を検討したところ、D 群では、ほぼ全経過を通じて 3-5%の変化率の増加が維持されていた。一方、C 群では、骨密度の減少は認めず、その維持効果が示唆された。3) 新規骨折の有無の検討: 336 週の時点における E 群の新規骨折は、閉経前、閉経後の女性各 1 例、2 例であったが、C 群では、男性 1 例、閉経前女性 1 例および閉経後女性 4 例の計 6 例で認め、2 例は複数骨折をおこしていた。C 群の 6 例中 4 例で、経過中にビスホスホネート製剤が開始されていた。4) 安全性: 副作用は、E 群で頭痛および顔面紅潮を各 1 例に認めた。継続投与は可能と考えられたが、安全のため中止した。今回の 200mg 間歇投与では、両群ともに、消化器症状の出現およびそれによる投与中止は認めなかった。

【膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)】

【CMV 感染症】1) 基礎疾患は SLE が最も多く(12 例)、先行治療は RA の 1 例を除く全例で大量ステロイド療法(PSL 1mg/kg/日以上)もしくは免疫抑制薬の併用が施行されていた。2) CMV アンチゲネミアは免疫抑制療法後、平均 37.8 日後に陽性化し、6 例中 4 例でリンパ球数増加とともに陽性細胞数が低下した。3) ガンシクロビル治療期間は平均 14.3 日で、アンチゲネミアは治療により全例陰性化した。4) 症候例は発症時のステロイド投与量が多く、シクロホスファミド間歇大量静注療法(IVCY)併用例が多い傾向にあった。5) CMV アンチゲネミア陽性例は 12/19 例で臓器合併症を認めた(ループス腎炎 5 例、間質性肺炎 3 例、肺胞出血 1 例、心臓内血栓 1 例、汎血球減少症 1 例、血小板減少症 1 例)。また死亡例は全例で臓器合併症を併発していた。

【PCP】1) 基礎疾患は SLE が多く(10 例)、全例で大量ステロイド療法が施行されていた。2)免疫抑制療法から発症までの期間は 9-210(平均 53.9)日であった。リンパ球減少症を 14 例中 11 例、低 γ グロブリン血症を 14 例中 8 例に認めた。3) 発症時の β -Dグルカン全例で陽性であったが、12-1000 pg/ml と広範な値を示した。気管支肺胞洗浄液(BAL)中の細胞数は 14 例中 13 例で増加し、リンパ球優位の増加は 14 例中 10 例であった。4) PCP 発症例では 11/14 例で臓器合併症を認めた(ループス腎炎 4 例、間質性肺炎 2 例、ループス胸膜炎 2 例、血小板減少症 1 例、血小板減少症 1 例、血球貪食症候群 1 例)。また、死亡例は全例で臓器合併症を併発していた。

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

D. 考察

【ステロイド誘発性骨粗鬆症に対する長期エチドロネート間歇療法】全症例の 336 週後の骨密度変化率は、E 群では投与前と比較して有意に増加し、さらに C 群との間で有意差を認めた。活性型ビタミン D 投与群では、骨密度の軽度の増加にとどまり、活性型ビタミン D 投与のみでは、骨密度増加作用は不十分であることが示唆された。これまでの報告でも活性型ビタミン D 投与のみでは、骨密度は不変あるいは減少するとする報告が多いが、今後も症例の蓄積により長期的な観察が必要と考えられた。

層別解析では、E 群の骨粗鬆症+骨減少群で 336 週後の骨密度変化率が投与前および C 群と比較しても有意に高値であった。この群では、骨代謝回転は負のバランスで骨吸収が著しいと考えられ、このような状態に対してエチドロネートの骨吸収抑制作用が骨代謝回転を正常化し、骨密度の増加をもたらすと考えられた。さらに、実際に各症例の骨密度の推移を女性骨粗鬆症および骨減少症例について検討したところ、E 群では全例にその増加を確認できた。

【膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)】HIV 感染者では CD4 陽性細胞数が $50/\mu\text{l}$ 以下で CMV 感染症の発症リスクが増加するとされ、SLE 患者において PCP を発症した患者の 66.6% がリンパ球数 $350/\mu\text{l}$ 以下であったことが報告されている。本研究では、PCP 発症例が CMV 感染症発症例を比較し、白血球およびリンパ球数が有意差は認めなかったものの、多い傾向にあり、PCP はリンパ球数や治療強化後の期間などに関連なく発症し、その発症時期の予測が困難と考えられた。

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

E. 結論

【ステロイド誘発性骨粗鬆症に対する長期エチドロネート間歇療法】第一世代ビスホスホネート製剤であるエチドロネート間歇療法は、7 年間の長期投与においても、原病患者のステロイド誘発性骨粗鬆症の治療に対して有効かつ安全性の高い薬剤であることが示された。

【膠原病におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染症およびニューモシスティス肺炎(PCP)】CMV 感染症および PCP は強力な免疫抑制療法後に発症し、多臓器障害例では予後不良である。大量ステロイド療法および IVCY を中心とした免疫抑制療法後、約 30 日に認めるリンパ球減少症、CMV アンチゲネミア値上昇は PCP・CMV 感染症および PCP の発症リスクを増加する可能性が示唆された。しかし、それぞれの発症予測は困難であり、免疫抑制療法中の症例では慎重な経過観察が必要である。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Sato, S., Hirakata, M., Kuwana, M., Suwa, A., Inada, S., Mimori, T., Nishikawa, T., Oddis, C.V., and Ikeda, Y.: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. *Arthritis Rheum.*, 52(5):1571-1576, 2005
- Hirakata, M.: Anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. *Internal Med.*, 44(6):527-528, 2005
- Okada, T., Noji, S., Goto, Y., Iwata, T., Fujita, T., Okada, T., Matsuzaki, Y., Kuwana, M., Hirakata, M., Horii, A., Matsuno, S., Sunamura, M., and Kawakami, Y.: Immune responses to DNA mismatch repair enzymes hMSH2 and hPMS1 in patients with pancreatic cancer, dermatomyositis and polymyositis. *Int. J. Cancer.*, 116(6):925-933, 2005

- Sato, S., Hirakata, M., Kuwana, M., Suwa, A., Inada, S., Mimori, T., Nishikawa, T., Oddis, C.V., and Ikeda, Y.: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-PL-7 (anti-threonyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 23(5):609-615, 2005
 - Kaneko, Y., Tanaka, K., Yoshizawa, A., Yasuoka, H., Suwa, A., Satoh, T., Iwanaga, S., Ogawa, S., Ikeda, Y., and Hirakata, M.: Successful treatment of recurrent intracardiac thrombus in Behcet's disease with immunosuppressive therapy. *Clin. Exp. Rheumatol.*, 23(6):885-887, 2005
 - Kaneko, Y., Suwa, A., Ikeda, Y., and Hirakata, M.: *Pneumocystis jiroveci* pneumonia associated with low-dose methotrexate treatment for rheumatoid arthritis: report of two cases and review of the literatures. *Mod. Rheumatol.*, 16(1):36-38, 2006
 - Nakamura, M., Tanaka, Y., Satoh, T., Kawai, M., Hirakata, M., Kaburaki, J., Kawakami, Y., Ikeda, Y., and Kuwana, M.: Autoantibody to CD40 ligand in systemic lupus erythematosus: association with thrombocytopenia but not thromboembolism. *Rheumatology*, 45(2):150-156, 2006
 - Sato, S., Kuwana, M., and Hirakata, M.: Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-Isoleucyl-tRNA Synthetase) autoantibodies. *Rheumatology*, 46(5):842-845, 2007
 - Hirakata, M., Suwa, A., Takada, T., Sato, S., Nagai, S., Genth, E., Song, Y.W., Mimori, T., and Targoff, I.N.: Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.*, 56(4):1295-1303, 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.* 35(1):142-146, 2008
2. 学会発表
- Hirakata, M., Suwa, A., Sato, S., Takada, T., Katsuki, Y., Kimura, N., Oka, H., Kaneko, Y., Nojima, T., and Hardin, J.A.: Genotypic features of Japanese patients with myositis-specific autoantibodies. 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2005 Nov, San Diego.
 - Sato, S., Kaneko, Y., Asano, K., Hasegawa, N., Suwa, A., Inada, S., and Hirakata, M.: Clinical and immunological characteristics in Japanese patients with idiopathic interstitial pneumonitis. 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2005 Nov, San Diego.
 - Yasuoka, H., Ihn, H., Hirakata, M., Nishikawa, T., Ikeda, Y., Kawakami, Y., and Kuwana, M.: Analysis of in vivo expression of a splice variant of JNK-interacting protein 4 (JIP4) in dermal fibroblasts of systemic sclerosis (SSc) patients. 69th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2005 Nov, San Diego.
 - Katsuki, Y., Hirakata, M., Kaneko, Y., Sato, S., Kuwana, M., Suwa, A., and Hardin, J.A.: anti-glycyl tRNA synthetase antibodies are associated with interstitial lung disease and dermatomyositis in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
 - Hirakata, M., Harima, H., Takada, T., Sato, S., Kuwana, M., Suwa, A., and Hardin, J.A.: Heterogeneity of autoimmune responses to the signal recognition particle (SRP): clinical associations in Japanese patients. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C.
 - Sato, S., Hanaoka, H., Katsuki, Y., Takada, T., Kimura, N., Kaneko, Y., Hirakata, M., and Kuwana, M.: Long-term effects of intermittent cyclical etidronate therapy on glucocorticoid-induced osteoporosis in Japanese patients with connective

tissue disease: A seven year follow-up. 70th Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2006 Nov, Washington, D.C

- Hirakata M, Suwa A, Takada T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana: Clinical Features of Japanese Patients with Anti-Asparagimyl tRNA synthetase autoantibodies. The Immunogenetic Backgrounds. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Takada T, Hirakata M, Katsuki Y, Yaneko Y, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Suwa A, Ishihara T: Myositis-Specific Autoantibodies Are Associated with Specific Histopathological Characteristics on Muscle Biopsies. 71st annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Suwa A, Hirakata M, Hasegawa N, Kaneko Y, Sato S, Saito E, Wakabayashi T, Suzuki Y: Whole blood Interferon-gamma assay is useful to assess the risk of latent tuberculosis infection in patients with rheumatoid arthritis. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- Suwa A, Hirakata M, Sato T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana M, Sait E, Wakabayashi T, Suzuki Y: N-Terminal Pro-Brain natriuretic peptide as a diagnostic marker of pulmonary artery hypertension in connective tissue disease. 71st Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
- 平形道人, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 木村納子, 古屋善章, 花岡洋成, 佐藤慎二, 桑名正隆: 筋炎特異自己抗体の臨床および免疫遺伝学的特徴に関する研究. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 金子祐子, 平形道人, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 香月有美子, 木村納子, 佐藤慎二, 諏訪昭, 桑名正隆: 多発性筋炎に対するタクロリムスの効果. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜

- 佐藤慎二, 平形道人, 金子祐子, 諏訪 昭, 桑名正隆: 筋炎特異および関連自己抗体を用いた皮膚筋炎の病型分類の検討. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 花岡洋成, 木村納子, 古屋善章, 香月有美子, 高田哲也, 金子祐子, 佐藤慎二, 平形道人, 桑名正隆: 関節リウマチにおけるインフリキシマブ無効・効果減弱例に対する治療法の検討. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 香月有美子, 花岡洋成, 古屋善章, 高田哲也, 木村納子, 金子祐子, 佐藤慎二, 平形道人, 桑名正隆: 関節リウマチに対するタクロリムスの効果を規定する因子の検索. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 諏訪 昭, 平形道人, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆, 斎藤栄子, 若林孝幸, 鈴木康夫: 膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症(CPH)における Na 利尿性ペプチドの意義に関する研究. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜
- 谷口義典, 公文義雄, 高田浩史, 香川 亨, 井上真理, 有井 薫, 橋本浩三, 金子祐子, 平形道人: 当科で経験した嚥下障害を合併した多発筋炎皮膚筋炎の 3 例の臨床的特徴. 第 51 回 日本リウマチ学会総会, 2007 年 4 月, 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

膠原病に合併した脊椎圧迫骨折に関する研究

分担研究者 森本真司 順天堂大学医学部膠原病内科 准教授

研究要旨

膠原病に合併し脊椎圧迫骨折を認めた 106 例に対し実態調査を行った。初回の脊椎圧迫骨折時の年齢は平均 59.7 歳で高齢者が多い傾向にあったが、若年者にも認めた。ステロイド薬はほぼ全例に使用され、パルス療法を含めた中等量～大量投与がなされていた。脊椎圧迫骨折の発生以前に骨粗鬆症に対する治療を行っていた症例は 64 例で、ビスフォスフォネート製剤を使用していたのは 11 例のみであった。25 例で脊椎圧迫骨折の再発を認めた。この3年間の検討において、ステロイド大量投与を行う患者に対する骨粗鬆症の治療と予防を厳重に行う必要があることが明らかになった。

A. 研究目的

膠原病患者において、脊椎圧迫骨折は日常生活労作が極めて制限される重要な合併症であり、特にステロイド薬を長期または大量投与されている患者においては、若年者や骨密度が正常な患者においても認められる。2005 年 3 月に厚生労働科学研究事業「免疫疾患とその治療法に関する研究班」で「ステロイド性骨粗鬆症の予防と治療」の診療ガイドラインが作成され、ステロイド大量使用者の骨折予防と治療に関し当研究班で検討されている。3 年間に於いて膠原病患者に合併した脊椎圧迫骨折の実態調査を行い、ビスフォスフォネート製剤の予防投与の必要性を明らかにする。

B. 研究方法

当科において 2000 年 10 月より 2007 年 10 月までに入院した膠原病患者で、脊椎圧迫骨折の既往あるいは新たに発生した 106 名(男性 14 例、女性 92 例)に対しステロイド薬の投与状況、骨粗鬆症に対する治療について検討した。

(倫理面への配慮)

すべて後ろ向き研究であり、個々に特定できないようにしている。

C. 研究結果

初回の脊椎圧迫骨折の年齢は平均 59.7 歳(14-91 歳)で、60 歳代が 28 例(26.4%)で男女とも最も多く、70 歳代が 24 例(22.6%)、80 歳以上が 11 例(10.4%)と、半数以上が高齢者であった。また 10 歳代 1 例(0.9%)、20 歳代 1 例(0.9%)、30 歳代 12 例(11.3%)と、30 歳代の女性に比較的多く認められたが若年者でも認められた。基礎疾患別の発症時年齢は関節リウマチが平均 68.7 歳(27 例)と、全身性エリテマトーデス(平均 52 歳;28 例)、全身性血管炎(平均 60 歳;22 例)に比し高齢であった。若年者の基礎疾患は主に全身性エリテマトーデス、多発性筋炎/皮膚筋炎、血管炎などであった。

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

ステロイド薬は 105 例に使用され、初期投与量(パルス療法 12 例を含む)はプレドニゾロン換算で平均 25.5 (2.5-80)mg/日、最大投与量(パルス療法 25 例を含む)

は平均40.3(2.5-180)mg/日であった。骨折発生直前の平均投与量(パルス療法はなし)は17.4(0-75)mg/日であった。

初回の脊椎圧迫骨折の発生以前に骨粗鬆症に対する治療を行っていた症例(4例不明)は64例(60.4%)で、活性型ビタミンD₃製剤単独が46例(71.9%)、ビタミンK製剤単独が2例(3.1%)、活性型ビタミンD₃製剤とビタミンK製剤の併用は3例(4.7%)で、ビスフォスフォネート製剤を投与されていたのは11例のみ(17.2%)であった。

一方、初回骨折後の治療は97例が何らかの治療が行われており、そのうち活性型ビタミンD₃製剤単独が27例(27.8%)と減少し、ビスフォスフォネート製剤の使用は50例(51.5%)と増加していた。また、2000年10月以前に初回骨折を認めた18例では未治療が6例、活性型ビタミンD₃製剤単独が7例、ビタミンK製剤単独が1例であったのに対し、ビスフォスフォネート製剤の使用は認めなかった。また、25例(23.6%)で脊椎圧迫骨折の再発を認め、そのうち10例(40%)にビスフォスフォネート製剤が投与されていた。

D. 考察

3年間の検討において、膠原病の基礎疾患により脊椎圧迫骨折の好発年齢に差異があることが明らかになった。特に通常は高齢者に多いのに対して若年成人にも13.2%にみられ、これらは基礎疾患として全身性エリテマトーデス、筋炎、血管炎などステロイド薬を比較的大量に投与せざるを得ない症例が含まれており、若年者でもステロイド性骨粗鬆症に対する予防を十分に検討する必要があると考えられた。

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

今後はステロイド薬を長期大量投与する患者では、

「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン」により骨密度測定を早期より行い、ビスフォスフォネート製剤を第一選択薬とした治療を十分に考慮すべきであると同時に、骨密度・骨代謝マーカーを定期的にモニターしながら、予防効果が確実であるかを確認することも重要であると考えられた。また再発した骨折に関しては、ビスフォスフォネート以外の薬剤も使用を検討する必要があると考えられた。

E. 結論

膠原病に合併する脊椎圧迫骨折の3年間における実態調査の解析から、ステロイド薬を長期大量投与する患者のステロイド性骨粗鬆症に対し、ビスフォスフォネート製剤を第一選択とする治療と予防的投与を、十分に遂行する必要があると考えられた。

F. 健康危険情報

特記事項なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- Tokano Y, Morimoto S, Amano H, Kawanishi T, Yano T, Tomyo M, Sugawara M, Kobayashi S, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H. The relationship between initial clinical manifestation and long-term prognosis of patients with systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2005;15(4):275-82.
- Suzuki J, Nakano S, Nakairi Y, Mitsuo A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. CD19/22 balance relates to improvement of disease activity in systemic lupus erythematosus. Mod Rheumatol 2006;16(4):235-8.
- Mitsuo A, Morimoto S, Nakiri Y, Suzuki J, Kaneko H, Tokano Y, Tsuda H, Takasaki Y, Hashimoto H. Decreased CD161+CD8+ T cells in the peripheral blood of patients suffering from rheumatic diseases. Rheumatology(Oxford) 2006;45(12):1477-84
- 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;17:251-2.
 - Tamura N, Matsudaira R, Hirashima M, Ikeda M, Tajima M, Morimoto S, Kaneda K, Kobayashi S, Hashimoto H, Takasaki Y. Two cases of refractory Wegener's granulomatosis successfully treated with rituximab. Intern Med 2007;46(7):409-14.
 - Nakiri Y, Minowa K, Suzuki J, Mitsuo A, Amano H, Morimoto S, Tokano Y, Takasaki Y. Expression of CD22 on peripheral B cells in patients with rheumatoid arthritis: relation to CD5-positive B cells. Clin Rheumatol 2007;26(10):1721-3.
 - Nakano S, Morimoto S, Suzuki J, Mitsuo A, Nakiri Y, Katagiri A, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Down-regulation of CD72 and increased surface IgG on B cells in patients with lupus nephritis. Autoimmunity 2007;40(1):9-15.
 - Morimoto S, Nakano S, Watanabe T, Tamayama Y, Mitsuo A, Nakiri Y, Suzuki J, Nozawa K, Amano H, Tokano Y, Kobata T, Takasaki Y. Expression of B-cell activating factor of the tumour necrosis factor family (BAFF) in T cells in active systemic lupus erythematosus: the role of BAFF in T cell-dependent B cell pathogenic autoantibody production. Rheumatology 2007;46:1083-6.
 - 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;46:776-82.
 - 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, Nakno 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
- 今井 環、片桐 彰、仲野総一郎、満尾晶子、名切 裕、天野浩文、野澤和久、森本真司、戸叶嘉明、橋本博史:間質性肺炎に伴うTh1/Th2 バランス 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)
 - 名切 裕、今井 環、仲野総一郎、片桐 彰、渡邊 崇、玉山容碩、天野浩文、野澤和久、満尾晶子、森本真司、戸叶嘉明、小林茂人、橋本博史:悪性関節リウマチまたは ANCA 陽性関節リウマチにおける腎障害の検討 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)
 - 渡邊 崇、仲野総一郎、満尾晶子、名切 裕、野澤和久、天野浩文、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成、橋本博史:成人発症 still 病の治療法についての検討;免疫抑制剤の位置づけ 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)
 - 玉山容碩、名切 裕、満尾晶子、天野浩文、野澤和久、森本真司、金井美紀、戸叶嘉明、津田裕士、高崎芳成、橋本博史:SLE 患者におけるステロイドの副作用の現況について 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)
 - 片桐 彰、名切 裕、今井 環、満尾晶子、鈴木 淳、天野浩文、野澤和久、森本真司、浅野正直、戸叶嘉明、津田裕士、高崎芳成、橋本博史:間質性肺炎におけるT細胞上のCD25, CD28の発現の検討 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)

- 森本真司、仲野総一郎、今井 環、満尾晶子、金子礼志、戸叶嘉明、関川 巖、津田裕士、高崎芳成、橋本博史:ループス腎炎 WHO IV 型における Th1 細胞の動態 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)
- 仲野総一郎、鈴木 淳、名切 裕、片桐 彰、満尾晶子、渡邊 崇、天野浩文、野澤和久、森本真司、戸叶嘉明、津田裕士、高崎芳成、橋本博史:急性期 SLE 患者の B 細胞における CD72 発現低下と IgG クラススイッチの関連 第 49 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2005 年 4 月(横浜)
- 名切 裕、渡邊 崇、金子博行、鈴木 淳、仲野総一郎、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成、橋本博史:関節リウマチにおける NKB1 の発現について(他膠原病や悪性腫瘍との比較)第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 天野浩文、天野恵理、仲野総一郎、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成:全身性エリテマトーデス患者では CD62L^{Low} 単球サブセットの増加を認める 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 渡邊 崇、満尾晶子、仲野総一郎、今井 環、玉山容碩、片桐 彰、名切 裕、野澤和久、天野浩文、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成、橋本博史:SLE における末梢血リンパ球の CD62L 及びケモカインレセプターの発現の検討 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 森本真司、仲野総一郎、天野浩文、野澤和久、戸叶嘉明、小端哲二、高崎芳成:全身性エリテマトーデス(SLE)における B 細胞活性化因子の役割 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 片桐 彰、今井 環、仲野総一郎、渡邊 崇、玉山容碩、名切 裕、天野浩文、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成、橋本博史:間質性肺炎を合併した膠原病患者の予後の検討 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 景山倫彰、小笠原均、小笠原倫大、安田光徳、森本真司、山路 健、戸叶嘉明、高崎芳成:SLE リンパ球における IL-2 過剰産生に転写因子 Nfil-a の関与の可能性について 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 平島美賀、松平 蘭、池田 真、金田和彦、森本真司、田村直人、深沢 徹、小林茂人、高崎芳成、橋本博史:リツキシマブを投与した難治性ウェゲナー肉芽腫症の 2 症例 第 50 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2006 年 4 月(長崎)
- 渡邊 崇、仲野総一郎、満尾晶子、名切 裕、野澤和久、天野浩文、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成:SLE における末梢血リンパ球の CD62L 及びケモカインレセプターの発現の検討 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、仲野総一郎、満尾晶子、名切 裕、鈴木 淳、野澤和久、天野博文、金子礼志、戸叶嘉明、高崎芳成:増殖性ループス腎炎における Th1 細胞の動態 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 石山健太郎、森本真司、多田久里守、平島美賀、天野浩文、池田 真、田村直人、高崎芳成:治療抵抗性を認めた SLE におけるリツキシマブ投与の 2 症例 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 野澤和久、池田圭吾、松下雅和、森本真司、天野浩文、高崎芳成:リウマチ性疾患における新規自己抗原 NA14 への反応性の検討 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 縄田益之、景山倫彰、小笠原均、森本真司、池田真、田村直人、高崎芳成:蛋白漏出性胃腸症を認めた全身性エリテマトーデスの一例 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 天野浩文、天野恵理、野澤和久、森本真司、西村裕之、広瀬幸子、戸叶嘉明、高崎芳成:BXSB マウスの末梢血単核球由来の樹状細胞は抗原特異的 T 細胞の増殖を誘導する 第 51 回 日本リウマチ学会総会・学術集会 2007 年 4 月(横浜)
- 仲野総一郎、渡邊 崇、箕輪健太郎、野澤和久、天野浩文、森本真司、戸叶嘉明、高崎芳成:

Toll-like receptor (TLR)9 は全身性エリテマトーデス(SLE)の活動性に関与する 第 104 回 日本内科学会講演会 2007 年 4 月(大阪)

- 森本真司、山路 健、高崎芳成:増殖性ループス腎炎の IVCY 療法における予後の検討 第 50 回 日本腎臓学会学術総会 2007 年 5 月(浜松)
- 森本真司:難治性ループス腎炎の治療戦略 第 21 回 日本臨床リウマチ学会総会 2007 年 11 月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

【IV】 研究成果の刊行に関する一覧表

*** 研究成果の刊行に関する一覧表 ***

書 籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	・ 出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
渥美達也、 小池隆夫	抗リン脂質抗体（抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン- β 2グリコプロテインI抗体、ループスアンチコアグラント）	古澤新平、金山正明、橋本博史	永井書店	2005
		臨床検査診断マニュアル改訂第2版	大阪	360-364
渥美達也	抗DNA抗体、抗リン脂質抗体	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義	文光堂	2005
		臨床検査ガイド 2005-2006	東京	662-4
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群、強皮症	富野康日己	中外医学社	2005
		内科疾患診療マニュアル	東京	745-50
渥美達也	β 2-グリコプロテインIの基礎と臨床	一瀬白帝	中外医学社	2005
		図説血栓・止血・血管学	東京	517-24
渥美達也	シェーグレン症候群、橋本病	川合眞一	日本医事新報社	2005
		慢性疾患薬物療法のツボ 関節リウマチ	東京	172-6
Atsumi T, Amengual O.	Genetics of antiphospholipid syndrome	Khamashta MA	Springer	2006
		Hughes Syndrome	London	521-31.
渥美達也、 小池隆夫	抗リン脂質抗体症候群	浅野茂隆、池田康夫、内山卓監	文光堂	2006
		三輪血液病学 第3版	東京	1772-6
渥美達也	ループスアンチコアグラントと抗カルジオリピン抗体	池田康夫	メディカルレビュー社	2006
		血栓症ナビゲーター	東京	104-5
Atsumi T, Amengual O, Koike T.	Etiopathology of the Antiphospholipid syndrome	Sueishi K	Springer Japan	in press
		Recent Advances in Thrombosis and Haemostasis	Tokyo	
Amengual O, Atsumi T, Koike T.	Antiphospholipid antibodies and the Antiphospholipid syndrome	Columbus F	Nova Science Publishers	in press
		New Research on Autoantibodies	New York	
渥美達也	抗DNA抗体、抗リン脂質抗体	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、大内尉義	文光堂	2007
		臨床検査ガイド 2007-2008	東京	665-7
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群と血栓症	高久史磨、溝口秀昭、坂田洋一、金倉 譲、小島勢二	中外医学社	2007
		Annual Review 血液 2007	東京	256-64
渥美達也	抗リン脂質抗体症候群	杉本恒明、矢崎義雄総	朝倉書店	2007
		内科学 第9版	東京	1091-3
猪熊茂子	全身の診かた（理学的所見のとり方）	財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会 編	日本リウマチ財団	2005
		リウマチ基本テキスト（第2版）	東京	150 - 159
猪熊茂子	ステロイド治療－駒込アレ膠プロトコール	水島 裕、川合眞一編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方（コツと落とし穴）	東京	114

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	出版社名	出版年
		書籍名	出版地	ページ
猪熊茂子	膠原病の難治性病態		(中) 日本リウマチ学会	2006
		第 50 回 (中) 日本リウマチ学会総会・学術集会 アニュアルコースレクチャー		44-52
吉田 希、 猪熊茂子	薬疹と肝障害	塩原 哲夫編集	文光堂	2006
		皮膚科診療プラクティス Dermatology Practice	東京	256-258
猪熊茂子	「アトピー」を理解するためのキーワード	山田 真監修	株式会社ジャパンマシニスト社	2006
		みんなで子育て！からだ編	静岡	156-159
猪熊茂子	膠原病に伴う肺障害	山口 徹、北原光夫、 福井次夫編	医学書院	2007
		2007 今日の治療指針	東京	608
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	診断と治療社	2005
		GUIDELINE 膠原病・リウマチ	東京	50-57
亀田秀人、 竹内 勤	治療	能勢真一、尾崎承一 編	文光堂	2005
		膠原病の病理診断マニュアル (病理と臨床臨時増刊号)	東京	48-52
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	診断と治療社	2005
		リウマチ・膠原病 最新トピックス	東京	192-194
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、川合真一 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方、コツと落とし穴	東京	166
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、川合真一 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方、コツと落とし穴	東京	100-101
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 編	文光堂	2006
		整形外科診療実践ガイド	東京	98-100
亀田秀人	NSAID による無菌性髄膜炎	水島 裕、川合真一 編	中山書店	2006
		NSAID の使い方、コツと落とし穴	東京	150
亀田秀人、 竹内 勤	関節リウマチ	石黒直樹、川合真一、森田育男、 山中 寿 編	メディカルレビュー社	2006
		ファーマナビゲーター COX-2 阻害薬編	東京	112-121
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、川合真一 編	中山書店	2006
		ステロイドの使い方、コツと落とし穴	東京	166
亀田秀人	補体価、C3、C4	和田 攻、大久保昭行、矢崎義雄、 大内慰義 編	文光堂	2007
		臨床検査ガイド 2007～2008	東京	189-192
亀田秀人、 長澤逸人、 竹内 勤	解熱・鎮痛薬、抗炎症薬	堀 正二、菅野健太郎、門脇 孝、 乾 賢一、林 昌洋 編	じほう	2008
		治療薬ハンドブック	東京	947-953
熊谷俊一	SLE 患者が胸痛を訴えた！ どうする？	山本一彦 編	永井書店	2005
		シミュレーション内科、リウマチ・アレルギー疾患を探る	大阪	62-66