

200729034A

厚生労働科学研究費補助金  
免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断  
及び  
治療法の再評価と新規開発に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

平成20年3月

主任研究者 宮 坂 信 之

# 目次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び 治療法の再評価と新規開発に関する研究	3
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之	
III. 分担研究報告	
1. SLE に随伴する肺病変に関する研究	7
東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 講師 土肥 真	
2. 強皮症患者の肺病変に対する末梢血幹細胞移植の有効性に関する研究	11
北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 助教 保田晋助	
3. 抗 KS (asparaginyl tRNA 合成酵素) 抗体の臨床・ 免疫遺伝学的特徴に関する研究	15
慶應義塾大学医学部内科 講師 平形道人	
4. 膠原病に合併する肺合併症の疫学的研究と病態解析、 動物モデルの開発に関する研究	18
徳島大学大学院分子制御内科学 教授 曾根三郎	
5. 多発性筋炎／皮膚筋炎の急速進行性間質性肺炎の治療に関する研究	21
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 亀田秀人	
6. リウマチ肺および強皮症肺における IL-6、IL-6 受容体および gp130 発現の検討に関する研究	24
東京医科歯科大学医学部附属病院統合呼吸器病学 教授 吉澤靖之	
7. 間質性肺炎を合併した膠原病患者の肺局所における Costimulatory 分子の発現に関する研究	28
順天堂大学医学部膠原病内科 教授 高崎芳成	
8. 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況－Ninja 2005・2006 より－	31
(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長 當間重人	
9. ニューモシスチス肺炎における HRCT 画像に関する研究	35
国立国際医療センター呼吸器科 医長 杉山温人	

10. 日本人全身性エリテマトーデス患者における ST 合剤の副作用と N-acetyltransferase 2 遺伝子多型に関する研究 . . . . .	38
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 原まさ子	
11. 膠原病に併発した間質性肺炎に対する タクロリムスによる治療に関する研究 . . . . .	42
産業医科大学第一内科学講座 教授 田中良哉	
12. 膠原病の肺合併症診断および治療法に関する後ろ向き研究 . . . . .	45
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之	
13. 膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症に関する前向き研究 . . . . .	48
東京医科歯科大学臨床試験管理センター 助教授 針谷正祥	
IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .	53

## Ⅰ. 構成員名簿

平成19年度 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業（宮坂班）構成員名簿

区分	氏名	職名	所 属
主任研究者	宮坂 信之	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学分野
分担研究者	亀田 秀人	講師	埼玉医科大学総合医療センターリウマチ・膠原病内科
	杉山 温人	医長	国立国際医療センター呼吸器科
	曾根 三郎	教授	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
	高崎 芳成	教授	順天堂大学医学部膠原病内科学講座
	田中 良哉	教授	産業医科大学第一内科
	當間 重人	部長	独立行政法人国立病院機構相模原病院臨床研究センター
	土肥 真	講師	東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ科
	原 まさ子	教授	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター
	針谷 正祥	客員 教授	東京医科歯科大学薬害監視学講座
	平形 道人	専任 講師	慶應義塾大学医学部内科学教室血液・感染・リウマチ内科
	保田 晋助	助教	北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科
	吉澤 靖之	教授	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野

## II. 総括研究報告

膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発に関する研究

主任研究者 宮坂 信之 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科膠原病・リウマチ内科学 教授

研究要旨：本研究では、膠原病の最大の生命予後規定因子である肺合併症の早期診断法、鑑別法及び治療法の再評価と新規開発を行い、その成果を診療マニュアルとして公開することにより、国民に対する良質な医療を提供することを目的とする。本年度は、1) 膠原病の肺合併症診断及び治療法に関する後ろ向き研究、2) 膠原病における免疫療法下の肺感染症に関する前向き研究、などを中心に研究を行った。

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  
杉山温人 国立国際医療センター呼吸器科 医長  
曾根三郎 徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部 教授  
高崎芳成 順天堂大学医学部膠原病内科学講座 教授  
田中良哉 産業医科大学第一内科 教授  
當間重人 (独)相模原病院臨床研究センター 部長  
土肥 眞 東京大学医学部附属病院アレルギー科 講師  
原 まさ子 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 教授  
針谷正祥 東京医科歯科大学薬害監視学講座 客員教授  
平形道人 慶應義塾大学医学部内科学教室血液・感染・リウマチ内科 専任講師  
保田晋助 北海道大学大学院医学研究科病態内科学講座・第二内科 助教  
吉澤靖之 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野 教授

各施設における過去5年間の膠原病における肺合併症のレトロスペクティブな実態調査であり、まず肺合併症の病態の多様性とそれらの生命予後を明らかにする。特にRAについては東京女子医科大学のRA患者データベース IORA, 国立病院機構の Ninja, 東京医科歯科大学薬害監視学講座の REAL などを使役してこれらの調査を行う。次年度以降は、各施設から膠原病による肺合併症で入院した症例、入院中に肺合併症を発症した症例などを集積してプロスペクティブな解析を行う。最終年度の3年目には、これらのレトロスペクティブ及びプロスペクティブな解析結果を比較検討することによって有効性の高い治療法あるいは新規治療法を同定し、その成果を診療マニュアルの策定に還元する。また同時に、膠原病における薬剤性肺障害に特に注目してメトトレキサート(MTX)、生物学的製剤などの治療薬剤によって起こる薬剤性間質性肺炎及び日和見感染症の発生頻度の検討を行い、併せて早期診断法、鑑別法、治療法に対する対策を再評価するとともに、病態解析、早期診断法及び治療法の新規開発を行う。また、間質性肺炎患者より肺胞気管支洗浄(BAL)、経気管支肺生検(TBLB)などによって得られる検体の免疫学的及び分子生物学的解析を行い、線維化、組織破壊などの病態形成の分子機構について検討を加える。さらに膠原病自体に基づく難治性肺合併症の新

A. 研究目的

本研究では、膠原病専門医と呼吸器専門医とが協同研究を行うことにより、膠原病の最大の生命予後規定因子である肺合併症の早期診断法、鑑別法及び治療法の再評価と新規開発を行い、その成果を診療マニュアルとして公開することにより、国民に対する良質な医療を提供することを目的とする。初年度は

規治療法の開発を目指す、そのモデルケースとしてタクロリムスなど低分子化合物の臨床応用を試みる。

## B. 研究方法

1. 1) 膠原病各疾患の患者数調査：2006年4月1日から2006年9月30日の期間に、分担研究者の所属医療機関の外来を一度でも受診したことのある、関節リウマチ (RA)・全身性エリテマトーデス (SLE)・多発性筋炎 (PM)・皮膚筋炎 (DM)・全身性硬化症 (SSc)・混合性結合組織病 (MCTD)・顕微鏡的多発血管炎 (MPA)・Wegener 肉芽腫症 (WG) の患者を対象に、各疾患の外来受診患者数を調査。2) 肺合併症を有する膠原病患者の詳細調査：対象は、2004年4月1日から2007年3月31日の期間に分担研究者の所属医療機関に入院した RA・SLE・PM・DM・SSc・MCTD・MPA・WG のいずれかを有する患者で、入院中に間質性肺炎(縦隔気腫を含む)・肺胞出血・肺高血圧・肺肉芽腫(初発・再燃の別を含む)および肺感染症の治療が施行された患者。疾患名・年齢・性別・罹病期間・肺合併症の種類・肺感染症の原因病原体の種類・退院時の肺合併症の転帰・2007年3月31日時点での患者の転帰、個人情報 を消去した退院時要約について調査。2. 膠原病における免疫療法下の肺感染症に関する前向き研究：上述の膠原病患者を対象とし、分担研究者の所属医療機関に入院した患者を Web サイトから登録することにより、肺感染症の種類、頻度、発症予測因子、ニューモシチス肺炎 (PCP) に対する予防投与、抗結核薬予防投与、肺炎球菌ワクチンの実施状況及び有効性、短期的生命予後などについて調査を行う。3. 膠原病に対するタクロリムスの有効性の検討と薬剤抵抗性改善の検討：ACR 診断基準などにて確定診断された膠原病患者で、胸写、胸部 CT にて活動性間質性肺炎を有する症例。タクロリムス 1.5-3mg で開始し、血中濃度を 5~20ng/ml に維持し得る用量を継続投与。咳嗽、呼吸困難、息切れなどの自覚症状、胸部単純 X 線、胸部 CT、KL-6、動脈酸素分圧などの客観的指標、有害事象を経過観察する。4. NinJa データベースを

用いた関節リウマチにおける肺合併症の発生頻度の解析。5. PM/DM に合併する急速進行性間質性肺炎の治療に関する臨床疫学的解析。6. 膠原病に合併した間質性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液を用いた免疫学的解析：サイトカイン及びそのレセプター、costimulatory 分子発現を検討する。7. PCP に対する予防法の開発と治療法の開発、特に ST 合剤に対する副作用発現機序の解明。

(倫理面への配慮)

これらの研究は、いずれもヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に従い、各医療機関における倫理審査委員会等の審査・承認を経て実施する。

## C. 研究結果

1. 膠原病の肺合併症診断及び治療法に関する後ろ向き研究；1) 膠原病各疾患の外来受診患者数、2) 各肺合併症により入院加療を要した患者の数およびその頻度と原疾患間での比較、3) 各肺合併症により入院加療を要した患者の生命予後の原疾患間での比較、4) 膠原病各疾患における入院加療を要した肺合併症の内訳、などが判明する予定である。

2. 膠原病における免疫療法下の肺感染症に関する前向き研究：本研究によって、膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症の種類・頻度、肺感染症発症予測因子、PCP に対する予防投与・抗結核薬予防投与・肺炎球菌ワクチンの実施状況および有効性、肺感染症が生命予後に及ぼす短期的影響などに関する研究結果が得られる予定である。

3. 膠原病に対するタクロリムスの有効性の検討と薬剤抵抗性改善の検討：分担研究者田中の施設で平成 15 年 4 月以降、タクロリムスを膠原病に伴う活動性間質性肺炎に使用した。症例は 40 例 (男 10、女 30)、平均年齢 57 歳 (27~84)、皮膚筋炎 7 (amyopathic DM 5)、強皮症 8、混合性結合組織病 5、関節リウマチ 19 (MRA 4)、シェーグレン症候群 1 例。平均 2.0 剤の免疫抑制剤での加療歴があり、シクロホスファミドパルス療法 (IV-CY) が 12 例、CsA が 14 名に使用されていた。タクロリムス開始時、全例に胸部 CT にて両肺びまん性スリガラス陰影を認め、KL-6 高値 (1249±984)、9 例



で酸素吸入を要していた。タクロリムス開始後、有効例が 17 例、不変（維持も含む）10、増悪 4、死亡 5（間質性肺炎の増悪 3 例うち縦隔気腫併発 2 例、ニューモシチス肺炎（PCP）2 例）であった。副作用は、細菌性肺炎 3 例、PCP 2 名、脱毛、腎機能障害、高尿酸血症、動悸、嘔気、高血圧、頭痛、皮膚潰瘍、高血糖各 1 例ずつであった。amyopathic DM 5 例に関しては極めて急速に低酸素血症が進行し、ステロイド大量療法開始後、IVCY とともにタクロリムスが初期量平均 4mg（2-6mg）で追加併用され、維持量 7mg（2-12mg）まで増量された。3 例は間質性肺炎の制御ができず縦隔気腫、混合感染を併発し死亡したが、他の 2 例では奏功し寛解を維持している。

4. NinJa データベースを用いた関節リウマチにおける肺合併症の発生頻度の解析：2005-2006 年度の登録 RA 患者 9289 患者年のデータベースを分析した。その結果、1）間質性肺炎（原因を問わず）による入院症例は男性 10 例、女性 23 例に認められた。現在、その詳細（原因、治療内容、予後）について調査中である。2）男性 5 例、女性 8 例に肺結核が発症した。現在、その詳細（患者背景、治療内容、予後）について調査中である。3）肺結核、感染性間質性肺炎を除く感染症により約 150 症例が入院していた。そのうち呼吸器感染症が最多であった。現在呼吸器感染症の詳細（感染部位、起因菌、治療内容、予後）について調査中である。4）男性 4 例、女性 5 例に肺癌が発生していた。現在、その詳細（患者背景、RA の治療状況）について調査中である。

5. PM/DM に合併する急速進行性間質性肺炎の治療に関する臨床疫学的解析：分担研究者亀田の施設では、2000 年 12 月から 2002 年 12 月までに診断した RPIP 合併 PM/DM10 例のうち、5 例がステロイド+CsA+IVCY で改善したが、残りの 5 例はやはり RPIP の進行による呼吸不全で 3 ヶ月以内に死亡した。2003 年以降ではこれまでに 9 例を診断し、様々な併用を試みるも、タクロリムス投与のべ 5 例中 3 例、IVCY 投与のべ 7 例中 4 例、rituximab 投

与 2 例中 1 例が RPIP の進行による呼吸不全で短期間に死亡しており、少なくともステロイドに単独で併用する有用性は限られている。しかし、IVCY とタクロリムスのいずれかの単独投与から併用への移行により改善を認める症例があった。さらに、ステロイド+CsA+IVCY にエタネルセプトを併用開始した症例では、その後改善を認めて人工呼吸器を離脱可能となった。

6. 膠原病に合併した間質性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液を用いた免疫学的解析：吉澤は、肺病変先行型リウマチ肺患者における血清及び BALF 中の IL-6, IL-6 受容体と gp130 発現を検討し、BALF 中で IL-6, IL-6 受容体値が上昇しており、肺拡散能と逆相関をすることを認めた。また、高崎は、間質性肺炎を合併した膠原病患者肺胞マクロファージの CD80, CD86 発現を検討し、それらの陽性細胞数は特発性間質性肺炎（IPF）に比較して高値を示すことを明らかにした。

7. PCP に対する予防法の開発と治療法の開発、特に ST 合剤に対する副作用発現機序の解明（遺伝子多型の検討）：ST 合剤の副作用頻度は予防投与量であっても、軽症のものも含め 54 名中 18 名（33.3%）と高率であった。コホート研究では NAT2 遺伝子が変異型である 7 症例中 5 例（71.4%）に ST 合剤の副作用がみられた。一方で NAT2 遺伝子が非変異型である場合 47 症例中 13 例（27.7%）に ST 合剤の副作用がみられた。NAT2 遺伝子が変異型である場合、ST 合剤副作用が生じるリスク比は 2.58 倍であった（ $P = 0.034$ ）。さらにケースコントロール研究にて重症副作用と NAT2 遺伝子との関連をみたところ、NAT2 遺伝子変異型は重症副作用 5 例中 3 例（60%）、非重症副作用 52 例中 6 例（11.5%）にみられた。重症副作用についても NAT2 遺伝子変異型をもつ場合、危険因子であることが証明された（ $P = 0.024$ , odds ratio = 11.5, 95%CI = 1.59-73.39）。

#### D. 考察

本研究の開始により、膠原病の肺合併症を有する患者のデータベース作成が可能となり、その概略が把握できることが期待される。特に、膠原病における

免疫抑制療法下における肺感染症の種類、合併頻度、発症予測因子、抗結核薬、ST 合剤などによる予防法、生命予後に及ぼす影響などが判明するものと思われる。今回の Ninja データベースの解析結果からは、関節リウマチに関しては、間質性肺炎、肺炎、肺結核などが重篤な病態として明らかにされた。また、膠原病の中でもこれまで生命予後がもっとも悪く、治療法が確立されていなかった PM/DM に合併する間質性肺炎に対する治療法が今後とも探索されると同時に、新たなる治療薬としてのタクロリムスの適応、その有効性・安全性などが明らかになりつつある。このほか、肺胞洗浄液あるいは生検肺組織を用いた免疫学的解析により、膠原病に合併する間質性肺炎の分子機構の一端がわかりつつある。また、膠原病患者の免疫抑制療法中に合併する PCP に対する治療薬に対する副作用の検討から、Sulphamethoxazole の代謝に関わる N-アセチル化に関わる N-acetyltransferase (NAT2) の遺伝子多型が重症副作用に関与することが判明したことから、本遺伝子検索をすることにより ST 合剤の重症副作用を回避できる可能性が示唆された。

#### E. 結論

本研究の遂行により、膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び治療法の再評価と新規開発を可能にすることが期待される。また、研究終了時までには、膠原病の肺合併症に対する診療マニュアルの作成を行う予定である。

#### F. 健康危険情報

特になし

#### G. 研究発表

##### 論文発表

1. Harigai M, Koike R, Miyasaka N, for the Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group: Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan. *N Engl J Med* 357 (18): 1874-1876, 2007
2. Takeuchi T, Tatsuki Y, Nogami Y, Ishiguro, N.,

Tanaka Y., Yamanaka, H., Kamatani, N., Harigai, M., Ryu, J., Inoue, K., Kondo, H., Inokuma, S., Ochi, T., Koike, T. Postmarketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67:189-94.

3. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, Sugihara T, Nonomura Y, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N: Anti-tumor necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod Rheumatol* 2007, 17:531-533.
  4. Takada K, Kishi J, Miyasaka N: Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis /polymyositis; a retrospective study. *Mod Rheumatol* 2007, 17:123-130.
  5. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H, Tohma S. Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. *Scand J Rheumatol.* 2007; 36(1):64-7.
  6. Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Katsumata Y, Takagi K, Nakajima A, Mitamura T, Mimori A, Hara M. Association of the diplotype configuration at the NAT2 gene with adverse events with co-trimoxazole in Japanese patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Res Ther.* 2007;9:R23.
  7. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Sato S, Nagai S, Genth E, Song YW, Mimori T, Targoff IN. Clinical and immunogenetic features of patients with autoantibodies to asparaginyl-transfer RNA synthetase. *Arthritis Rheum.* 2007, 56(4):1295-1303
- H. 知的財産権の出願・登録  
特になし

### III. 分担研究報告

SLEに随伴する肺病変に関する研究

分担研究者 土肥 眞 東京大学医学部 アレルギーリウマチ内科 講師

研究要旨：SLE に随伴する肺病変の実態について、画像所見により検討した。全 105 例を対象とした検討では、何らかの肺病変が随伴する頻度は半数近くへのぼり、胸膜病変と間質性病変がそれぞれ十数%をしめた。多くの病変は軽微であったが、肺胞出血と肺高血圧は時として予後不良であった。他の膠原病が合併すると間質性病変の程度は重くなり、今後この病態に対する治療法の進歩が必要と考えられた。

A. 研究目的

膠原病に合併する肺病変は、時として予後の規定因子となる。膠原病の中で、SLE では従来、間質性肺炎などの肺実質病変の合併が少なく、生命予後に与える影響も比較的軽いとされている。一方で、例えば肺胞出血は、従来予後不良の病態として認識されている。さらに免疫抑制状態に伴い罹患する日和見感染症は、例え原病の病勢が落ち着いていても、時として生命予後に影響を及ぼす。本年度の調査研究として、当科に受診歴のある SLE 症例を対象に、随伴する肺病変の実態についてレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

1996 年以降、当科に受診歴を有する、診断の確実な SLE 症例のうち、肺病変について解析可能であった症例を対象に、胸部単純 X 線写真を基本とし、これに実施が可能であった症例では胸部 CT 写真所見も加えて検討し、カルテの既往歴等も参照して、肺病変について検討した。画像読影は、日本呼吸器学会の専門医・指導医資格を有する呼吸器専門医が担当した。胸部単純写真あるいは CT で何らかの所見が確認され、その所見の形成に感染症の関与が明らかに否定される場合と、血管造影・肺血流シ

ンチなどの検査で血管病変が認められる場合を所見ありと判定した。種々の所見を総合して、肺感染症による肺病変の可能性が強く疑われる場合は、解析から除外した。

(倫理面への配慮)

データを記録した、個人名称の記されたリストは、インターネット等に接続されていない PC に保存し、原則として常時施錠している部屋にて保管管理した。

C. 研究結果

1) 解析可能であったのは、105 症例（男性 16 例、女性 89 例、平均年齢  $47.8 \pm 15.2$  歳(mean  $\pm$  SD)であった。SLE 単独例 66 例は、オーバーラップ症例は 39 症例であった。2) 原病による何らかの肺病変を有する症例は 54 例 (51.4%) であった。内訳は (SLE 単独例数/他の膠原病合併例数:全症例に対する%)で表示すると、気道病変 5 例(3/2: 4.8%)、胸膜病変 16 例 (7/9:15.2%)、間質性病変 12 例(5/7:11.4%)、肺胞出血 4 例 (3/1:3.8%)、急性ループス肺炎 1 例 (0/1:1.0%)、肺血栓塞栓症 5 例 (4/1:4.8 %) (重複あり) で、臨床的に明らかに問題となった肺高血圧は 1 例(0/1: 1.0%)であった(表 1)。3) SLE 単独例について検討すると、所見無し 43 例(65.1%)、気道病変 3 例(4.5%)、胸膜病変 7 例

(10.6%)、間質性病変 5 例(7.6%)、肺胞出血 3 例(4.5%)、急性ループス肺炎 1 例 (1.5%)、肺血栓塞栓症 4 例(6.1 %) であった。4) 胸部単純写真では検出できず、CT のみで病変が検出された例は 11 症例(10.5%)であった。病変の内訳は、気道病変 2 例、間質性病変 5 例、スリガラス陰影 2 例、気腫性囊胞 2 例、索状影、小結節影各 1 例であり、いずれも限局性で、肺葉を超える拡がりを示すものは無かった(表 2)。5) SSc, SjS を合併した間質性病変の中には、びまん性の肺の構造変化を来し、呼吸機能の低下や真菌感染症を併発する症例が認められた。6) 重症化し、集中治療或いはそれに準じる治療を必要とした症例は、肺胞出血 4 例、意識障害を伴う重症肺炎 2 例、急性ループス肺炎 1 例、心筋傷害 2 例、肺血栓塞栓症 3 例、肺高血圧症 1 例であった。7) 死亡例は、肺胞出血の前後に肺炎・膿胸を併発した 72 歳男性の 1 例と、肺高血圧が進行した 38 歳の男性 1 例であった。

#### D. 考察

1) 軽微な病変も含めれば、SLE の経過中に、原病に関係する何らかの肺病変が随伴する頻度は半数近くにのぼる。CT 撮影が施行される頻度が高くなる程(今回施行例は 54 例、51.4%)、微細な病変が検出される頻度も高まると予測される。2) 気道病変や間質性病変を合併する症例の多くは、他の膠原病を合併している事も多いが、明らかな合併が無くとも画像上病変が検出される SLE 単独例も存在した。その内訳は多様であったが、いずれも所見の範囲や程度は軽微であった。これらの病変については、他の膠原病の潜在的な合併や加齢に伴う変化の可能性も否定できない。3) 重篤な事態を招きうる病変としては、肺胞出血、肺血栓塞栓症、心筋炎による呼吸循環不全、意識障害を伴う重症感染症、ループス肺炎、進行性の肺高血圧が考えられた。以上より、SLE に随伴する肺病変はある程度の頻度で存在するが、その多くは軽微であり、幾つかの重篤な病態を除けば、生命予後を規定するものは少ないと考えられる。一方で、びまん性の間質性肺病変を来す他

の膠原病が合併すると、病変の程度が強くなり、予後に影響を与える可能性が出て来る。この場合には、間質性肺病変、特に間質性肺炎・肺線維症の進展をいかに抑制するかが重要となる。膠原病に合併する間質性肺炎・肺線維症の病態の詳細な機序は不明であるが、免疫学的な炎症の持続によって肺に非可逆的な線維化を来して行く過程が想像される。従って、免疫抑制作用と抗線維化作用を合わせ持つ生理活性物質があれば、理論上は有効な治療法となり得る。

そこで、この両者の作用を合わせ持つ増殖因子である肝細胞増殖因子 (hepatocyte growth factor:HGF) が、関節炎に対しても抑制効果を発揮するかについて、コラーゲン誘導関節炎モデルを用いて検討した。DBA1 マウスにタイプ II コラーゲンを CFA と共に尾静脈起始部の皮下に免疫し (day 0)、21 日後に再投与し、day 40 まで経時的に観察した。四肢関節の腫脹を以下の 4 段階に分けた：1) 腫脹なし、2) 1 つの指のみの腫脹あるいは軽度浮腫、3) 殆どの指におよぶ強い腫脹、4) 最強度の腫脹あるいは関節変形。各実験群のすべてのマウスについて、四肢関節のスコアを合計し、マウスの数で割る事で平均の関節炎重症度を算定した。Day 40 に各マウスより最も変化の激しい関節を取り出し、H&E 染色標本を作成し、軟骨、炎症細胞浸潤、パンス形成、骨びらんの 4 項目について、それぞれ 0 から 4 まで点数化して評価した。この実験系に、ゼラチンで徐放化したリコンビナントヒト HGF(rhHGF)100 $\mu$ g を、感作直後 (day 0) と、以後 10 日毎に合計 3 回投与した。その結果、HGF 投与は、関節炎の発症を視診上も病理所見でも強く抑制した(表 3)。さらに、脾臓ならびに大腿起始部のリンパ節から免疫担当細胞を取り出して調べると、HGF 投与によって IL-17 の産生は有意に抑制されていた。

#### E. 結論

SLE に随伴する肺病変の多くは、程度が軽く生命予後を規定しない。しかし、肺胞出血や重症心筋障害による呼吸循環不全などは、頻度は低いが、生

命予後に直結する。他の膠原病が合併する症例では、間質性肺炎・肺線維症が進展・増悪して予後に影響する場合があります、この病態に対する治療法の進歩が望まれる。一方で、HGF は免疫調節作用と抗線維化作用を合せ持つ増殖因子であり、今回の検討で実験的関節炎にも抑制効果を持つ可能性が考えられた。従って、今後投与方法等を工夫改良することで、HGF は膠原病の肺の線維化病態に対して有効である可能性が示唆された。

#### F. 健康危険情報

特になし。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

Okunishi K, Dohi M, Fujio K, Nakagone K, Tabata Y, Okasora T, seki M, Shibuya M, Imamura M, Harada H, Tanaka R, Yamamoto K. Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice. *J Immunol* 179:5504-5513, 2007.

##### 2. 学会発表

Okunishi Katsuhide, Dohi Makoto, Fujio Keishi, Nakagome Kazuyuki, Shibuya Mihoko, Yamamoto Kazuhiko. Hepatocyte growth factor suppresses antigen-induced immune responses with modulation of dendritic cell function and without induction of CD4+Foxp3+ regulatory T cells. Proceedings of the Japanese Society for Immunology (日本免疫学会総会学術集会記録) 2007. p235.

#### H. 知的財産権の出願・登録

特になし。

表1 SLEに随伴する肺病変の内訳

	SLE 単独例	合併例	合計 (全症例に対する%)
気道病変	3	2	5 (4.8%)
胸膜病変	7	9	16 (15.2%)
間質性肺炎5	7		12 (11.4%)
急性ループス肺炎	1	0	1 (1.0%)
肺胞出血	3	1	4 (3.8%)
肺血栓塞栓症	4	1	5 (4.8%)
重症肺高血圧	0	1	1 (1.0%)

表2 CT撮影の施行によりはじめて検出が可能であった病変の内訳

間質性肺病変	5
スリガラス陰影	2
気腫性嚢胞	2
気道病変	2
索状影	1
小結節影	1
陳旧性炎症像	1
合計	14例

表3 rhHGF投与によるコラーゲン誘発関節炎の抑制効果

病理所見上の評価項目		
軟骨	1.33 ± 0.441	0.111 ± 0.111
炎症細胞浸潤	1.22 ± 0.521	0.222 ± 0.222
パンヌス形成	1.11 ± 0.455	0.111 ± 0.111
骨びらん	1.11 ± 0.484	0.111 ± 0.111

9匹のマウスから得られたデータの平均値 ± 標準誤差を示す。

強皮症患者の肺病変に対する末梢血幹細胞移植の有効性に関する研究

分担研究者 保田 晋助 北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科 助教

研究要旨：強皮症患者において、間質性肺炎は生命予後を規定する因子にもなりうる。本研究では、急速進行性強皮症の皮膚病変に有効である末梢血幹細胞移植(PBSCT)が、肺病変に対して与える影響について検討した。強皮症患者 5 名に CD34 陽性細胞選択 PBSCT を、5 名に非選択 PBSCT を施行した。肺病変を HRCT, 呼吸機能, 血清 KL-6, 血清 LDH, 動脈血ガス分析にて経時的に評価した。結果、治療前に間質性肺病変を有する患者は 4 名であり、3 名が NSIP, 1 名が UIP パターンであった。全経過を通じて間質性肺病変を有した患者 6 名中、CT 画像上の変化は改善 2 名、増悪 2 名、不変 2 名であった。mRTSS による皮膚病変の改善度と間質性肺病変の改善度との間には一定の傾向がなかった。移植直前と 1 年後の %VC, %DLCO, KL-6 には改善傾向を認めなかった。強皮症患者の肺病変に対する PBSCT の治療効果は限定的であり患者集団として評価した場合には明らかな改善効果を認めなかったが、強皮症患者における間質性肺病変の進行を抑制した可能性も考えられ、さらなる検討が必要である。強皮症患者における間質性肺病変に対する治療として、末梢血幹細胞移植は必ずしも有効であるとはいえず、肺病変の治療効果は皮膚硬化の改善度と関連しなかった。

A. 研究目的

○強皮症患者において、間質性肺炎や肺高血圧症などの肺病変を伴う頻度は高く、時に生命予後を規定する因子にもなりうる。

○間質性肺炎に対する IVCY 療法など一定の有効性を示す報告はあるものの、治療法は確立されていない。

○本研究では、皮膚硬化に有効である末梢血幹細胞移植(PBSCT)が、肺病変に対して与える影響について検討する。

B. 研究方法

対象は、発症 3 年以内の全身性強皮症である。60 歳以上、高度の心不全、コントロール不能な不整脈、高度の腎障害等を有する症例は除外例とした。つまり、EF>45%, GFR>40 ml/min, sCr<2.0mg/dl, %DLCO>45%の条件を満たすことを必須条件とした。

治療プロトコールとしては、Granulocyte colony

stimulating factor (G-CSF)単独もしくは、

Cyclophosphamide (CPA) 2 g/m<sup>2</sup> x 2 日間投与後 G-CSF 併用で末梢血中へ血液幹細胞を動員 (mobilization)、採取を行う。CD34 選択移植群では、採取した末梢血幹細胞を磁気細胞分離システム (CliniMACS) を用いて CD34 positive selection を行い純化し凍結保存する。同時に CD34 純化を行わない末梢血幹細胞を back up 用として凍結保存する。CD34 非選択群では、CD34 純化を行わない末梢血幹細胞を採取、凍結保存する。CPA 200 mg/kg を 4 日間に分けて投与し移植前処置を行う。前処置後、純化凍結保存しておいた自己末梢血 CD34 陽性細胞を輸注し、その後、G-CSF 投与を行い造血能の回復を促す。

進行性の強皮症患者 10 名のうち、5 名に対して CD34 陽性細胞選択 PBSCT を施行した。末梢血幹細胞は 1 名では G-CSF のみを用いて、4 名ではシクロフォスファミド・G-CSF の併用にて動員した。他の 5 名に対しては、CD34 非選択 PBSCT を施行



した。5名ともシクロフォスファミドで末梢血幹細胞を動員した。患者の臨床像を末尾の表に示す。

これらの患者の肺病変を HRCT, 呼吸機能, 血清 KL-6, 血清 LDH, 動脈血ガス分析にて経時的に評価し、治療効果を検討した。あわせて mRTSS による皮膚病変の評価を行い、25%以上の改善をもって有効と判断した。皮膚病変の改善度と肺病変の改善度との関連も検討した。PBSCT 後のフォローアップ期間は 8 名で2年とし、2006 年に移植を行った 2 名では1年とした。

#### (倫理面への配慮)

本研究は、北海道大学医学研究科の倫理委員会の承認されている。個々の患者より書面でインフォームドコンセントを得た後に十分な個人情報管理のもとに行った。

#### C. 研究結果

治療直前に間質性肺病変を有する患者は CD34 陽性細胞選択 PBSCT を施行した 5 名のうち 2 名、非選択 PBSCT を施行した 5 名のうち 2 名の計 4 名であり、3 名が NSIP, 1 名が UIP パターンであった。このうち、移植後一時的にでも CT 画像の改善を認めた者は 3 名であったが、うち 1 名は再度増悪をきたし、移植後 1 年の時点で改善と判定されたのは 2 名、残り 2 名は不変であった。一方、移植前に間質性肺病変を認めなかった 6 名中、CD34 選択群のうち 1 名、非選択群のうち 1 名の計 2 名で経過観察期間に新たに間質性肺病変の出現を認めた。

総括して、全経過を通じて間質性肺病変を有した患者 6 名中、CT 画像上の変化は改善 2 名、増悪 2 名、不変 2 名であった。残りの 4 名においては、全経過を通じて間質性肺病変を認めなかった。経過中に間質性肺病変が悪化した 3 名に関しては、いずれもシクロスポリンによる治療を行い経過は良好であった。

mRTSS による皮膚病変の評価においては、CD34 選択群のうち 4 名、非選択群のうち 4 名がそれぞれ有効と判定されたが、皮膚病変の改善度と間質性肺

病変の改善度との間には一定の傾向がなかった。移植直前と 1 年後の %VC (図 1), %DLCO (図 2), KL-6, LDH には改善傾向を認めなかった。

#### D. 考察

強皮症患者の肺病変に対する PBSCT の治療効果を検討した報告は少なく、その結果も様々である。我々の検討では、進行した間質性肺病変を有する患者は除外されているため結果の解釈には注意を要するが、その治療効果は限定的であり患者集団として評価した場合には明らかな改善効果を認めなかった。

初期の線維化を伴わない NSIP 病変に対する治療効果は期待できる可能性があり、進行性 SSc において、自然経過で間質性肺病変は悪化することを考慮すると、aPBSCT が間質性肺炎の増悪を抑制した可能性が示唆される。一方、移植後 1 年以上を経て新たに間質性肺病変が出現した例や一旦改善後に再増悪した例があり、症例の選択が重要であるとともに慎重な経過観察が必要と考えられた。

#### E. 結論

強皮症患者における間質性肺病変に対する治療として、末梢血幹細胞移植は必ずしも有効であるとはいえず、肺病変の治療効果は皮膚硬化の改善度と関連しなかった。

#### F. 健康危険情報

当科において経験した強皮症症例において、治療期間中、感染性と思われる発熱、ウイルス感染によると思われる出血性膀胱炎、血球貪食症候群、心膜炎、骨髄抑制等を認めた。抗生剤、抗ウイルス剤等の使用により加療可能であったが、1 症例で自己末梢血幹細胞非選択移植を必要とした。いずれの症状も造血能回復とともに軽快傾向を示した。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

・Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Takeda M, Hashimoto T, Fukae J, Horita T, Kataoka H, Atsumi T, and Koike T.

Defective expression of ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 in a subset of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol.* 2007;179(7):4890-900.

・Kataoka H, Atsumi T, Hashimoto T, Horita T, Yasuda S, Koike T. Polymyalgia rheumatica as the manifestation of unclassified aortitis. *Mod Rheumatol.* 18(1):105-108,2007

・Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S and Koike T. A Polymorphism in the Human Platelet Antigen 6b represents a risk factor for thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 2007;56(8):2803-2805

・Horita T, Ichikawa K, Kataoka H, Yasuda S, Atsumi T and Koike T. Human monoclonal antibodies against the complex of phosphatidylserine and prothrombin from patients with antiphospholipid antibodies. *Lupus.* 2007;16(7):509-16

・Kon Y, Atsumi T, Hagiwara H, Furusaki A, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amengual O, Koike T: Thrombotic microangiopathy in patients with phosphatidylserine dependent antiprothrombin antibodies and antiphospholipid syndrome. *Clin Exp Rheumatol* (in press)

## 2. 学会発表

・Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Horita T, Kataoka H, Fukae J, Hashimoto T, Atsumi T and Koike T: Defective expression of Ras Guanine Nucleotide Releasing Protein 1 in a subset of patients with systemic lupus erythematosus. American College of Rheumatology, Boston, U.S.A., 2007

## H. 知的財産権の出願・登録

なし

## 謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科の大学院生、吉田修也先生、藤枝雄一郎先生ほか多くの医局員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. %VC の治療後の推移 (%)

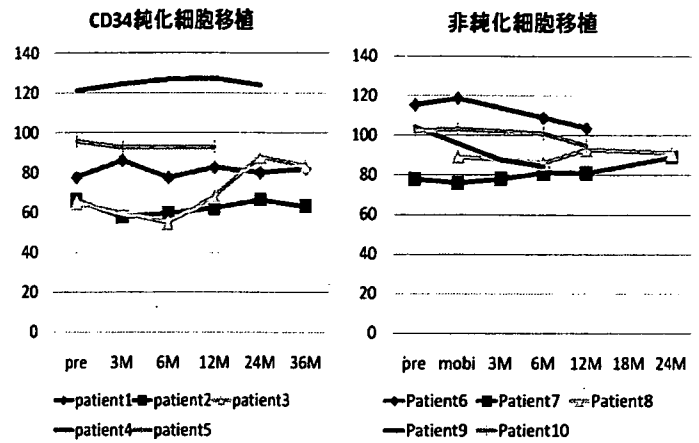
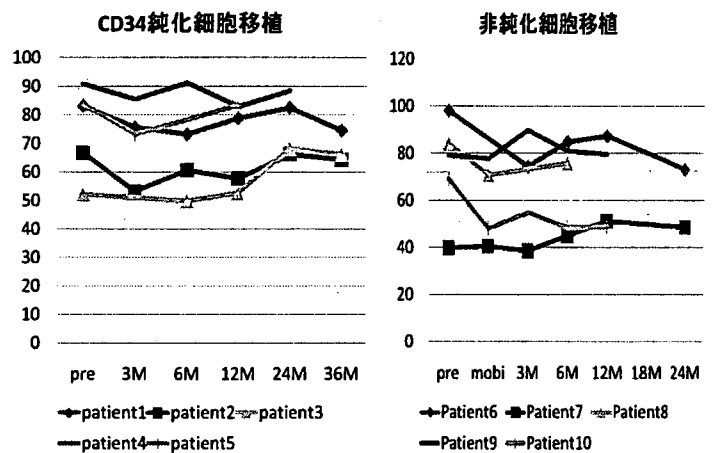


図2. %DLco の治療後の推移 (%)



表; CD34 選択・非選択末梢血幹細胞移植を行った強皮症 10 例の臨床像

	CD34 非選択移植										Mean±SD	p	
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10			
年齢	57	19	54	48	52	43	19	42	30	28	46±15.4	32.4±10.1	0.126
性別	M	F	F	F	M	M	F	F	F	F	-	-	-
mRTSS (0-51)	38	28	25	15	32	32	17	26	23	20	27.6±8.6	23.6±5.8	0.426
罹病期間(月)	21	31	21	12	36	16	24	18	8	12	24.2±9.4	15.6±6.1	0.175
mHAQ (0-3)	2.5	0.75	1.375	1.375	1.25	2.9	0.4	-	0.625	0.25	1.45±0.6	1.04±1.2	0.543
IP	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
GFR (ml/min)	76.53	121.43	101.43	114.39	99.32	139.29	120.3	101.8	82.62	103.42	102.6±17.2	109.5±21.3	0.591
%DLCO	83.0	66.8	52.2	90.9	83.8	92.5	54.7	113.4	48.0	94.4	75.3±15.7	80.6±28.0	0.725
-globulin (%)	19.5	24.7	24.1	16.8	12.5	20.5	19.8	-	16.8	16.7	19.5±5.1	18.5±2.0	0.488
抗 Scl 70 (index)	<5	92.3	204.6	8.7	158.6	16.1	128.2	<5	<5	202	92.8±90.2	69.3±91.5	0.692
治療歴	PG	PG, D, PSL	PG, PSL	PG, PSL	D, PSL, PG	PG	PG	D, PSL	D, PSL	PG	-	-	-
幹細胞動員	G	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	-	-	-
移植前処置	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	-	-	-
輸注 CD34 <sup>+</sup> 細胞 (10 <sup>6</sup> /kg)	2.96	5.21	2.75	3.14	12.7	3.95	2.77	4.28	14.9	2.81	5.4±4.2	5.7±5.2	0.920
移植合併症	CMV	CMV, HPS	CMV, HC, ES	-	-	-	ES	-	-	-	-	-	-

略語 ; PG; prostaglandins, PSL; prednisolone, D; D-penicillamine, G; G-CSF, CY; cyclophosphamide, CMV; cytomegalovirus antigenemia, HPS; hemophagocytic syndrome, HC; hemorrhagic cystitis, ES; engraftment syndrome

抗 KS(asparaginyl tRNA 合成酵素)抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴に関する研究

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** 抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体の各々の特異性による関連病態の相違が示唆されている。本研究は、抗 KS(asparaginyl tRNA 合成酵素)抗体陽性日本人患者の臨床および免疫遺伝学的特徴を追究すること、を目的とした。免疫沈降法で同定された抗 KS 抗体陽性 11 例の臨床特徴を検討した。間質性肺炎(IP)を全例に認め、その臨床経過は全例が慢性型を示した。多発関節炎を 4 例 (36%)、レイノー現象を 4 例(36%)に認め、3 例が悪性腫瘍（肺癌、前立腺癌、原発巣不明縦隔腫瘍）を併発した。HLA クラス II では、8 例中 7 例(88%)が DR2(DRB1\*1501/1502)を持ち、高頻度であった抗 KS 抗体は「抗 ARS 抗体症候群」の臨床症候を呈するが、筋炎所見を認めず、慢性型 IP と密接に関連し、その病像形成に免疫遺伝学的背景の関与が示唆された。

A. 研究目的

筋炎特異自己抗体(MSA)は多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)の診断、病型分類、臨床経過の予測など臨床的に有用である。抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体は代表的な MSA で、8 種類の ARS に対する自己抗体が報告され、間質性肺炎(IP)を合併する筋炎との密接な関連が知られている。しかし、近年、各抗 ARS 抗体特異性による関連病態の相違も示唆されている。本研究は、抗 KS(asparaginyl tRNA 合成酵素)抗体陽性日本人患者の臨床および免疫遺伝学的特徴を追究すること、を目的とした。

B. 研究方法

1) 教室で自己抗体を検索した膠原病患者 15,000 例血清中で抗 KS 抗体が検出された 11 例を対象とした。2) 自己抗体はアイソトープ標識 HeLa 細胞抽出物を用いた免疫沈降法により検索した。3) HLA クラス II 遺伝子は患者末梢血白血球より抽出した genomic DNA を用い、PCR-RFLP 法などにより同定した。4) 抗 KS 抗体陽性例の臨床症状・検査所見、臨床経過、胸部 X 線・CT 所見、肺組織所見などを履歴的に検討した。

(倫理面への配慮)

すべての臨床試験はヘルシンキ宣言を遵守し、患者よりの検体採取に際しては倫理審査委員会の承認を得るとともに患者より文書同意を取得して行うことを前提とする。

C. 研究結果

1) 抗 KS 抗体陽性 11 例（特発性間質性肺炎:9 例、強皮症:1 例、関節リウマチ:1 例）が見い出されたが、1 例も PM/DM と診断されなかった。2) 間質性肺炎(IP)を全例に認め、胸部 X 線所見下は肺野優位の結節状陰影、網状陰影を呈した。IP の臨床経過は全例が慢性型を示し、組織所見では UIP あるいは NSIP であった。3) 多発関節炎を 4 例 (36%)、レイノー現象を 4 例 (36%)に認めた。4) 3 例が悪性腫瘍（肺癌、前立腺癌、原発巣不明縦隔腫瘍）を併発した。5) 自己抗体では、2 例が抗 SS-A/Ro 抗体、1 例が抗リボソーム抗体を併存していた。6) HLA クラス II では、8 例中 7 例(88%)が DR2(DRB1\*1501/1502)を持ち、高頻度であった。