

#### D. 考察

抗 ARS 抗体陽性例は其中で多数を占める抗 Jo-1 抗体陽性例の臨床特徴から、「IP を併発する PM」と関連する均質な病像を呈するとされてきた。しかし、抗 KS 抗体は、抗 PL-12(alanyl tRNA 合成酵素)抗体と同様、筋炎よりむしろ IP と密接に関連することが確認された。さらに、抗 KS 抗体陽性例が高頻度(27%)に、悪性腫瘍を併発した点が注目された。これらの成績は、各抗 ARS 抗体特異性による関連病像の多様性を示している。一方、IP の経過は慢性型で、UIP、NSIP の所見を呈し、従来の抗 ARS 抗体陽性例の肺病変の特徴に一致していた。抗 PL-12 抗体と同様、抗 KS 抗体が DR2 を高頻度に持ち、HLA クラス II と病像との密接な関連が示唆された。

#### E. 結論

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。今後、症例の集積により同抗体と関連する臨床病態をより明確にするとともに、その産生機序の解明が重要な課題と考えられる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. 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.* 56(4):1295-1303, 2007
2. Sato S, Kuwana M, Hirakata M. Clinical characteristics of Japanese patients with anti-OJ (anti-isoleucyl-tRNA synthetase) autoantibodies. *Rheumatology* 46(5):842-845, 2007

3. 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
4. 白井悠一郎, 小泉加奈子, 小川理絵, 鈴木貴博, 小井戸則彦, 大曾根康夫, 秋月哲史, 高田哲也, 平形道人, 石原傳幸: 抗 signal recognition particle (SRP)抗体が検出されたステロイド療法抵抗性多発性筋炎の一例. 日本内科学会雑誌 96(11):2522-2524, 2007
5. 平形道人: Journal Club (a novel autoantibody to a 155-kd protein is associated with dermatomyositis./ cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease.) 分子リウマチ, 4(2):94, 2007
6. 平形道人, 金子祐子: 診断ピットフォール-症例から学ぶ-IV 膠原病/筋痛. 内科, 99(6):1293-1300, 2007
7. 平形道人: 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体と発症機序. 分子リウマチ, 4(3):69-76, 2007
8. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体とその臨床的意義. リウマチ科 38(5):478-485, 2007
9. 金子祐子, 平形道人: 多発性筋炎に対するタクロリムスの効果. リウマチ科 38(6):556-560, 2007
10. 平形道人: 多発性筋炎・皮膚筋炎における自己抗体とその臨床免疫学的意義. 日本臨床免疫学会雑誌 30(6):444-454, 2007

##### 2. 学会発表

1. Hirakata M, Suwa A, Takada T, Kaneko Y, Sato S, Kuwana: Clinical Features of Japanese Patients with Anti-Asparaginyl tRNA synthetase autoantibodies. The Immunogenetic Backgrounds. 71<sup>st</sup> annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
2. 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. 71<sup>st</sup> annual meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
3. 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. 71<sup>st</sup> Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston
4. 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. 71<sup>st</sup> Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2007 Nov, Boston

5. 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
6. 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
7. 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
8. 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
9. 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
10. 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
11. 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

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

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

分担研究者 曾根 三郎 徳島大学大学院分子制御内科学 教授

研究要旨 当院の多発性筋炎／皮膚筋炎（PM/DM）による間質性肺炎（IP）に対する治療成績を検討し、tacrolimus などの新たな治療薬の位置づけについて考察した。また、コラーゲン抗体誘導関節炎モデルを用いてリウマチ肺モデルの作製を目指した研究を進めている。

A. 研究目的

a)多発性筋炎／皮膚筋炎（PM/DM）患者の筋病変および間質性肺炎（IP）に対してはステロイド薬および免疫抑制薬を中心とした加療が行われているが、IP に対する免疫抑制薬の適応基準に関してのエビデンスは少ない。そこで、当科におけるこれまでのPM/DM に対する治療薬の選択と治療効果や予後との関係を調査研究し、tacrolimus などの新規治療薬の治療戦略における位置づけについて検討した。

b)膠原病による間質性肺炎は頻度も高く、また膠原病の予後規定因子となる重要な合併症であるがその動物モデルに関する報告は少ない。今回我々は関節炎動物モデルを用い、リウマチ肺モデルの作製に取り組んだ。

B. 研究方法

a)2000年8月から2006年12月までに当科で加療が開始され、6ヵ月以上経過が追えたPM/DM患者23例を対象とした。PM患者9例（女性7例）、DM患者14例（女性10例）で、平均年齢54歳であった。IPの診断はHRCT所見、PaO<sub>2</sub>値、肺機能検査にて行った。HRCT所見により usual interstitial

pneumonia (UIP)、nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)、organizing pneumonia (OP)およびdiffuse alveolar damage (DAD)パターンに分類した。

b)DBA/1マウスにArthritogenic mAb (Chodrex社)を用いたコラーゲン抗体誘導関節炎動物モデルを作製し、肺病変の存在を組織学的に評価した。

C. 研究成果

a)IPの合併は74%にみられた、PM患者（56%）よりDM患者（86%）にIP合併の頻度は高かった。HRCTパターンでみた組織型はNSIPが最も多く（65%）、次いでUIP（24%）であった（Table 1）。治療前の血清KL-6値はNSIP患者よりもUIP患者の方が高値であった。経口プレドニゾン（PSL）はPM/DM患者22例（91%）に投与された。メチルプレドニゾン（mPSL）パルス療法は7例（29%）に施行され、PM患者（14%）に比べDM患者（50%）に施行例は多かった。また、mPSL施行例は未施行例に比べ有意に年齢の若い症例が多かった。シクロスポリンA（CsA）はPM/DM患者の10例（42%）に使用され、DM患者（57%）がPM患者

(22%)より投与症例が多かった。時期別に見ると、mPSLパルス療法は2004年4月以前では18%、2004年4月以降では42%、またCsAも2004年4月以前では27%、2004年4月以降では58%とmPSLパルス、CsAともに最近の症例での使用頻度が高くなっていった(Table 2)。悪性腫瘍の合併は3例ですべてDM症例であり、その内訳は乳癌、上咽頭癌、胃癌1例ずつであった。重症感染症は6例にみられた。ニューモシスティス肺炎1例、細菌性肺炎3例、真菌感染1例、粟粒結核1例であった。治療開始から重症感染症発症発症までの期間の平均は15ヶ月であった。死亡例は2例で、一例はIPの急性増悪、もう一例は粟粒結核で、ともにDM症例であった。

治療中のIPの再燃は3例(13%)にみられた。1例はPM症例であり、PSL 7.5mg/日投与時にみられた。2例はDM症例であり、それぞれPSL 7mg、9mg/日投与時にみられた。

b)Arthritogenic mAbにより関節炎の誘発と体重減少は確認できた。関節炎群では対照群と比較して軽度の肺胞間質の浮腫性変化とうっ血像がみられた。

#### D. 考察

a)当科のPM/DM患者にIP合併例の割合が高かったのは当科が呼吸器内科も併設しているという要素が関係していると考えられた。今回の検討でIPに対する治療成績が比較的良好であった結果に関してはHRCT所見からみた組織型でNSIPパターンが多かったことがその要因の一つと推測された。最近の症

例でmPSLパルス療法併用、あるいはCsA併用患者が多くみられていたことから、最近のPM/DM治療にはより強い免疫抑制療法が行われる傾向にあることが示された。PSL単独、あるいはmPSL、CsA併用によりPM/DMのIPに対する短期治療効果はみられたが、13%の症例にIPの再燃がみられた。悪性腫瘍の合併と死亡例はすべてDM症例であり、従来報告と同様にPM症例に比べてDM症例で予後の悪い結果であった。最近、mPSLパルス療法やCsAなどの免疫抑制薬の併用症例が増加していることから、感染症の予防と早期診断、早期治療の重要性は今後さらに高まるものと思われる。

b)関節リウマチによるIPが作製できる可能性が示唆された。抗体の投与量や投与回数などについて検討を加えていく必要がある。

#### E. 結論

今回の検討および他の報告からも近年PM/DMのIPに対するCsAを含めた免疫抑制薬の使用頻度は高まっている。今後はそれらの長期有用性に関する検討を行い、tacrolimusといった新規治療薬のPM/DM治療薬としての位置づけについての検討が必要である。膠原病肺の動物モデルの作製を進めていく。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

別紙

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

Table 1. Clinical findings of interstitial pneumonia

Interstitial pneumonia	Classified in HRCT	Number of patients	PM/DM	KL-6 (U/ml)	Muscular symptoms (+)	Elevation of CK (+)	Combination	
							mPSL pulse	CyA
-		6	4/2	226±54	6 (100)	6 (100)	1 (17)	0 (0)
+	UIP pattern	4	2/2	2384±3072	4 (100)	3 (75)	1 (25)	1 (25)
	NSIP pattern	11*	2/9	620±231	7 (64)	9 (82)	5 (45)	8 (73)
	DAD pattern	0*						
	OP pattern	2	1/1	1650±1429	2 (100)	1 (50)	0 (0)	1 (50)

Parentheses show percentage. Values express as mean ± SD.

UIP; usual interstitial pneumonia, NSIP; non-specific interstitial pneumonia, DAD; diffuse alveolar damage, OP; organizing pneumonia, CK; creatine kinase, mPSL; methylprednisolone, CyA; cyclosporin A

\*NSIP pattern in a patient changed into DAD pattern in clinical course.

Table 2. Comparison of clinical course between former and later times

	Number of patients	Sex (M/F)	Age	PM/DM	PSL + CyA	mPSL pulse	Muscular improvement		pulmonary improvement	
							Muscular symptoms	CK	HRCT	KL-6
Aug 2000 ~ Mar 2004	11	5/6	59±12	5/6	3 (27)	2 (18)	9 (100)	7 (100)	6 (67)	4 (50)
Apr 2004 ~ Oct 2006	12	1/11	51±13	4/8	7 (58)	5 (42)	10 (100)	12 (100)	7 (88)	4 (80)

Parentheses show percentage, Values express as mean ± SD.

PM; polymyositis, DM; dermatomyositis, CyA; cyclosporin A, PSL; prednisolone, mPSL; methylprednisolone CK; creatine kinase, HRCT; high-resolution computed tomography

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

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

多発性筋炎 (PM) /皮膚筋炎 (DM)、特に筋炎所見の軽微な clinically amyopathic DM (c-ADM) に合併しやすく、(Ⅲ) 急性の経過で進行する急速進行型間質性肺炎 (rapidly progressive interstitial pneumonia; RPIP) はステロイドを中心とした治療に抵抗性で高率に致命的であることが知られている。本研究では RPIP の発症・診断時より積極的に複数の免疫抑制薬併用や生物学的製剤をはじめとした新規治療薬を用いることで治療成績を向上させることを目的とした。

B.研究方法

RPIP の診断は (Ⅲ) 急性に進行する臨床経過と HRCT 画像所見 (組織診断として DAD/fibrotic NSIP が予想される所見) に拠り、ステロイドを含む治療後に速やかな陰影の改善を認めないことで確認した。まず 1985 年 8 月から 2000 年 11 月にまでには診療録を

調べると、RPIP 合併 PM/DM が 12 例認められ、うち 9 例が数ヶ月以内に死亡していた。そこで 2000 年 12 月から 2002 年 12 月までは、RPIP 合併 PM/DM には全例に診断時より大量ステロイドにシクロスポリン (CsA) とシクロホスファミドパルス静注療法 (IVCY) を併用した。その治療成績をふまえて、2003 年以降は CsA の代わりにタクロリムス、IVCY の 1 回投与量を 1000 mg から 2000 mg へ倍増、または投与間隔を 4 週毎から 2 週毎への短縮、IVCY に替えて rituximab の投与、そしてステロイド+CsA+IVCY に TNF 阻害薬の併用も試みた。

(倫理面への配慮)

PM/DM に対してはステロイドのみが保険適応となっており、免疫抑制薬などは広く使用されていても適応外使用であるため、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

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。

### D.考察

これまでの症例蓄積からRPIP合併PM/DM症例に対するステロイドの有効性は期待できず、感染リスク軽減を重視して早めの減量を心がけるべきであると考えられた。また、ステロイドに単独の免疫抑制薬や生物学的製剤を併用しても有用性は低く、また死亡例は全例が原疾患によると判断されたことから、併用による副作用リスクは原疾患のリスクより明らかに低く、早期からの積極的併用療法を支持する結果であった。

### E.結論

RPIP合併PM/DM症例においては、造血器悪性腫瘍などに対する多剤併用化学療法と同様の考え方で積極的治療に望むべきであると考えられた。

### F.健康危険情報

特になし。

### G.研究発表

#### 1. 論文発表

1) 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* 2007;26(9):1585-1589.

2) 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.

3) 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.

4) 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.

5) 亀田秀人, 竹内勤. リウマチ・膠原病内科からみた呼吸器病変. 日本胸部臨床 2007;66:450-455.

6) 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.

7) 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.

#### 2. 学会発表

1) 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.

2) 西英子, 亀田秀人, 鈴木勝也, 長澤逸人, 関口直哉, 武井博文, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 膠原病に対するミソリピンパルス療法の有用性の検討.

3) 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, 小川祥江, 津坂憲

政, 竹内勤. リウマチ性疾患に対するタクロリムス治療の安全性と有効性. 第51回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2007年4月, 横浜.

4) 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. . 71<sup>th</sup> Annual Scientific meeting of ACR, November 2007, Boston, USA.

5) 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. 71<sup>th</sup> Annual Scientific meeting of ACR, November 2007, Boston, USA.

6) 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.

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

#### H.知的財産権の出願・登録状況 (予定も含む)

##### 1. 特許取得

なし。

##### 2. 実用新案登録

なし。

##### 3. その他

特になし。



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

分担研究者 吉澤 靖之 東京医科歯科大学 医学部附属病院 統合呼吸器病学 教授

研究要旨 関節リウマチ (RA) において、炎症相で、TNF $\alpha$ や IL-1 により活性化された線維芽細胞により産生される IL-6 が、抗体産生、巨核球成熟、VEGF の誘導や、T 細胞、破骨細胞の活性化、接着分子の発現誘導などに関わり、疾患活動性を維持していることが知られている。一方、強皮症 (SSc) においても、IL-6 は、病後期の線維芽細胞増殖に強く関わっている。一方、IL-6 は正常肺線維芽細胞に対しては、アポトーシスを促進する働きをするが、特発性肺線維症患者肺線維芽細胞に対しては、アポトーシスを抑制するように働く事が報告されている。RA に伴う間質性肺炎 (RA-ILD) と、SSc に伴う間質性肺炎 (SSc-ILD) の両群で、血清、BALF 中の IL-6、IL-6 受容体および gp130 値の比較検討をし、両群の病態に関する IL-6、IL-6 R、gp130 の関与を検討した。又、肺病変先行型 RA-ILD と、通常型 RA-ILD における IL-6、IL-6 受容体および gp130 の検討を行い、病態の相違を検討した。

A. 研究目的

IL-6 は、関節リウマチ (RA) において、抗体産生、巨核球成熟、EGF の誘導、T 細胞、破骨細胞の活性化、接着分子の発現誘導などに関わり、疾患活動性を維持している<sup>1,2</sup>。一方、強皮症 (SSc) においても、病後期の線維芽細胞増殖に強く関わっている。特発性肺線維症患者肺線維芽細胞のアポトーシス抑制に関わる事も報告されている<sup>3</sup>。一方、膠原病肺の発症起源ははまだ解明が進んでいない。

RA に伴う間質性肺炎 (RA-ILD) および SSc に伴う間質性肺炎 (SSc-ILD) の両群で、血清、BALF 中の IL-6、IL-6 受容体、および gp130 値の比較検討を行い、線維化における IL-6、IL-6 R および gp130 の関与を検討する。肺病変先行型 RA-ILD と通常型 RA-ILD における、IL-6、IL-6 受容体、および gp130 の検討を行った。

B. 研究方法

当科および連携施設で 2001 年から 2007 年の間に経験した膠原病肺症例のうち、治療前の症例 42 例 (RA-ILD 27 例、SSc-ILD 15 例) を対象とし、血清および BALF 中の IL-6、IL-6 受容体 (IL-6

R) および soluble gp130 (sgp130) 値を ELISA 法を用いて測定した。以下の各群で、統計解析にて比較検討した。

- ① RA-ILD 群 (n=27) と SSc-ILD 群 (n=15)、
- ② RA-ILD の肺病変先行型 (P) 群 (n=6) と通常型 (NP) 群 (n=21)

また、RA-ILD において、IL-6、IL-6R および gp130 値と肺機能検査 (%VC、%FEV1.0、%DLco) との相関関係を検討した。(倫理面への配慮)医学倫理に対する配慮の概要; 研究対象となる群に対して、インフォームド・コンセントに基づき、説明書を用い、研究方法、危険性、研究結果の取り扱い等について説明、同意を頂いている。

C. 研究結果

① RA-ILD 群と SSc-ILD 群の比較では、KL-6、SP-D および肺機能の有意差は認めなかったが、RA-ILD 群で SSc-ILD 群と比較し、血清 IL-6 R 値が有意に高値を示した (p=0.0006) 【表 1】。

② 肺病変先行型と通常型 RA-ILD の比較にて、KL-6、SP-D および肺機能の有意差は認めなかった。また、血清および BALF 中 IL-6、IL-6 R および gp130

値の有意差も認められなかった【表2】。

③gp130 と肺活量 (%VC) 間に正の相関関係が認められた (相関関数 0.504、 $p=0.0381$ ) 【表3】。

#### D. 考察

IL-6 は、①IL-6 R、STAT-3 を介するシグナル伝達経路および②SHP2/GAB/PI3K/MAPK を介するシグナル伝達経路を活性化する。②の経路は①の経路を抑制し、①の伝達経路が抗体産生、B 細胞分化等に関係する。RA-ILD 群と SSc-ILD 群の両群にて、健常者群と比較し IL-6 の上昇を認めることより、肺線維化の共通のメカニズムに IL-6 が関与している可能性がある。

また、IL-6R には細胞膜上に発現している膜型 IL-6 R と、血中、体液中に存在する可溶性 IL-6 R が存在する。①の経路では、IL-6 が、細胞内刺激伝達系を持たない IL-6R と特異的に結合し、IL-6/IL-6R complex を形成し、その複合体は、細胞内に刺激を伝える gp130 と会合すると、gp130-の homodimer の形成を誘導。JAKs (Janus kinase family) が活性化され、gp130 のチロシン残基がリン酸化される<sup>49</sup>。RA-ILD 群で SSc-ILD と比較し、IL-6 R の有意な上昇を認めていることより、IL-6 R の RA-ILD 群に対するより強い関与が示唆される。

RA-ILD 群と SSc-ILD 群の両群において、soluble gp130 は、健常群と比較し低値であり、【表3】に示すように、gp130 と肺活量 (%VC) に正の相関を認めたことより、RA と SSc の肺病変に gp130 が関与していることが示唆される。

#### E. 結論

RA と SSc の、肺線維化の共通のメカニズムに IL-6 が関与している可能性がある。又、IL-6 R の RA-ILD 群に対するより強い関与も示唆される。

RA と SSc の肺病変の形成に gp130 が関与していることが示唆される。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

・平成19年度 厚生労働省 免疫アレルギー疾患予防、治験研究事業 合同研究発表会

・American Thoracic Society 2008 TRONTO (予定)

「IL-6 and its receptors, IL-6 receptor and gp130 in preceding interstitial lung disease associated with later developed rheumatoid arthritis」

・第48回日本呼吸器病学界学術講演会 (予定)

「リウマチ肺における IL-6、IL-6 受容体、gp130 発現の検討」

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

#### 参考文献

- 1) Tamura T, Tanaka S et al. Soluble interleukin-6 receptor triggers osteoclast formation by interleukin 6. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1993 vol 90. 11924-11928
- 2) Nakahara H, Jian song, Norihiro nishimoto et al: Anti-interleukin6 receptor antibody therapy reduces vascular endothelial growth factor production in rheumatoid arthritis. Arthritis & Rheumatism. 2003 vol48, 1521-1529
- 3) Yuben P, darryl A Knight et al: of interleukin-6 on apoptosis of fibroblasts from pulmonary fibrosis and normal lungs. Am. J. Respir. Cell Mol. Biol. 2003 Biol, 29, 490-498
- 4) Murakami M et al IL-6-induced homodimerization of gp130 and associated activation of tyrosine kinase. Science. 1993 18; 260(5115): 1808-10
- 5) Ohtani T, Hirano T et al. Dissection of signaling cascades through gp130 in vivo: reciprocal roles for STAT3- and SHP2-mediated signals in immune responses. Immunity. 2000 Jan; 12(1): 95-105

表 1. RA-ILD,SSc-ILD における血清、BALF 中  
IL-6, IL-6 receptor, GP130 解析

		RA-ILD (n=27)	SSc-ILD (n=15)	Normal (n=10)
IL-6	serum	41.7±19.8	13.3±13.3	5.6±3.9
	BALF	13.8±10.9	1.6±1.6	-
IL-6 R	serum *	544.9±82.9	331.8±51.6	196.7±12.6
	BALF	210.9±32.1	166.0±34.6	-
gp130	serum	5366.3±1367.5	3722.5±359.7	30892.0±3099.0
	BALF	3488.1±572.5	2123.3±422.9	-

\* RA-ILD vs SSc-ILD P<0.05

単位 ; pg/ml

表 2. 肺病変先行型 RA-ILD と通常型 RA-ILD における  
血清、BALF 中 IL-6, IL-6 receptor, GP130 解析

		肺病変先行型 (n=21)	通常型 (n=6)	Normal (n=10)
IL-6	serum	35.6±21.4	21.5±21.5	5.6±3.9
	BALF	27.5±27.5	4.2±2.83	-
IL-6 Receptor	serum	505.3±100.	434.2±105.0	196.7±12.6
	BALF	166.0±35.3	232.6±39.7	-
gp130	serum	6001.6±1674.3	4942.8±2038.1	30892.0±3099.0
	BALF	3849.9±887.8	3384.8±6994	-

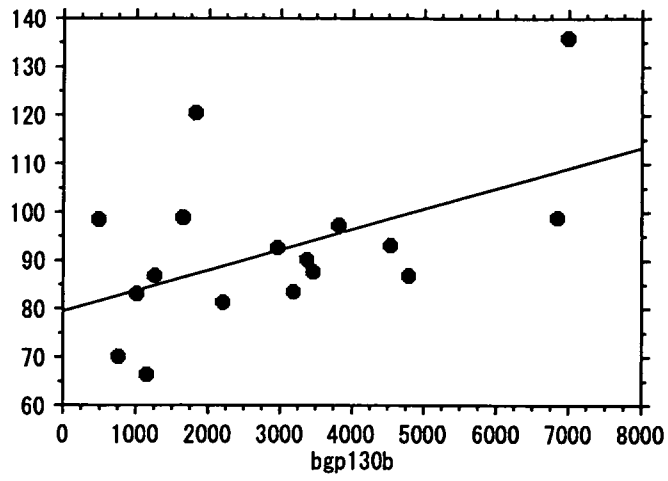
単位 ; pg/ml

表 3. RA-ILD における IL-6,IL-6 および receptor,gp130  
と%肺活量 (%VC) の相関

相関関数	Serum	BALF
IL-6	-0.081	-0.288
IL-6 R	-0.112	-0.005
Soluble gp130 *	0.239	0.504

\* p<0.05

散布図/回帰曲線



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

分担研究者 高崎 芳成 順天堂大学 医学部 膠原病内科 教授

**研究要旨** 動物モデルにおいては、肺肺線維症の発症・進展に Costimulatory 分子が関わる事が報告されている。そこで我々は、間質性肺炎を合併した膠原病患者(IPRD)の肺局所、及び気管支肺胞洗浄細胞における Costimulatory 分子の発現を調べた。IPRD で肺胞内マクロファージに CD80, CD86 の発現を多く認め、組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めたことから、それらの分子の病態への関与が示唆された。

A. 研究目的

動物疾患モデルにおいて自己免疫疾患と肺線維症の発症・進展に Costimulatory 分子が関わる事が報告されているが、ヒトについての報告は乏しい。そこで我々は間質性肺炎を合併した膠原病患者 (IPRD) の肺組織における CD28, CD80, CD86, CD40, CD40L の発現を免疫組織化学的に検討した。また気管支肺胞洗浄(BAL)細胞についても検討を行った。

B. 研究方法

当院で胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行した IPRD9 例 (RA 2 例, SjS3 例, SSc2 例, PM/DM1 例, PN1 例) 特発性間質性肺炎 (IPF) 3 例及び肺癌患者 5 例を対象とした。各凍結標本を薄切し、モノクローナル抗体を用いて染色した。また膠原病患者 20 例、IPF 患者 8 例の BAL 細胞のサイトスピンを行い、同抗体を用いて染色、免疫組織細胞学的検討を行った。

(倫理面への配慮)

入院担当医による十分なインフォームドコンセントのもと、検体採取を施行した。

C. 研究結果

肺癌患者健常部肺組織、IPF 患者肺組織と比べ

IPRDの肺組織では、肺胞内マクロファージにCD80, CD86 の発現を多く認めた。また、IPRD では組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めたのに対し、IPF では陽性細胞は認めなかった(図 1)。更に、BAL 中のマクロファージ 100 個あたりの CD80,CD86 の陽性細胞数は IPF と比較し IP を伴う膠原病患者では有意な高値を示し、特に CD80 において顕著であった(図 2)。

D. 考察

これまでマウスにおける肺の線維化のモデルにおいて、CD80, CD86 の関与 (Kuwano ら Int Arch Allergy Immunol 1999) や、CD40 の重要性 (Hashimoto ら Am J Respir Cell Mol Biol. 2004) が報告されている。今回我々は、間質性肺炎を合併した膠原病患者の肺胞マクロファージに Costimulatory 分子が高発現していることを見出し、肺組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めたことから、活性化したマクロファージ及びリンパ球がその病態形成に何らかの役割を果たしていると考えられる。

E. 結論

膠原病に伴う間質性肺炎では、IPF と比較すると

その線維化過程に、より上記 Costimulatory 分子が関与すると考えられた。

#### F. 健康危険情報

今回の実験では、ウイルス、放射性物質等を用いず、健康面での危機は極めて少ないと思われる。

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

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 第 44 回日本リウマチ学会総会

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 第 28 回日本臨床免疫学会総会

#### H. 知的財産権の出願・登録

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

No.	Diagnosis	CD28	CD40L	CD40	CD80	CD86
1	RA	++++	+	++++	++++	++++
2	PM	+++	+	++++	++++	++++
3	DM	+++	+	++++	++++	++++
4	SSc/SjS	++	+	+++	+++	+++
5	SSc	++	+	++++	+++	+++
6	SSc	+++	+	+++	+++	+++
7	SjS	++	++	++++	+++	+++
8	SjS	++++	+	++++	+++	+++
9	IPF	++	-	+	+++	++
10	IPF	++	-	++++	++	+++
11	IPF	++	-	++++	++	+++
12	Control	++	-	++	-	++
13	Control	++	-	++	++	++
14	Control	++	-	++	+	+
15	Control	++	-	++	+	+
16	Control	++	-	+++	+++	++
17	Control	++	-	++++	+	++

-;no positive cells, +;1-9, ++;10-99, +++;100-1000,  
 ++++;>1000 per 100 mm<sup>2</sup>

図1. 肺組織における組織スコア. IPRD では肺胞内マクロファージに CD80,CD86 の発現を多く認め、  
 組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めた。

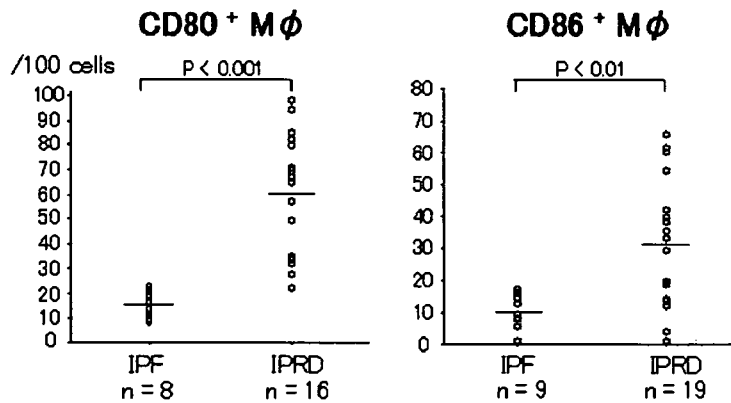


図2. BAL 中のマクロファージ 100 個あたりの CD80,CD86 の陽性細胞数  
 IPF と比較し IPRD では有意な高値を示し、CD80 において顕著であった。

関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - NinJa2005・2006 より -

分担研究者 當間 重人 （独）国立病院機構相模原病院臨床研究センター リウマチ性疾患研究部 部長

研究要旨：本研究班全体の目的は、膠原病における肺合併症の現状を把握するとともに、その対応策を検討することにある。本分担研究では関節リウマチ（RA）における肺合併症に関する情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」に関する情報を収集して構築されたデータベース（NinJa：National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）を解析するとともに、インフリキシマブ・エタネルセプト市販後調査結果との比較を行った。結果、①肺結核の標準化罹患比（SIR）は高い（SIR=2.43）が、予後は良好である。②肺癌の発生率（SIR：0.85）は高くない。③間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）発生率は0.38%であり、内死亡率は22.2%であった。④その他の肺炎発生率は0.82%であり、内死亡率は5.19%であった。⑤インフリキシマブ、エタネルセプトとも肺結核あるいは全結核のSIR（NinJaとの比較）の有意な増加を示したが、予後は良好であった。⑥肺結核、間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）以外の感染性肺炎のSIR（NinJaとの比較）は高いが、標準化死亡率SMR（NinJaとの比較）において有意差を認めなかった。⑦間質性肺炎（PCP含む）のSIR（NinJaとの比較）は高いが、SMR（NinJaとの比較）において有意差を認めなかった。

#### A. 研究目的

本研究班全体の目的は、膠原病における肺合併症の現状を把握するとともに、その対応策を検討することにある。膠原病の生命予後が改善されてきていることは事実であるが、しばしば合併する肺合併症は重篤化しやすく時に致命的であるため、その対策はきわめて重要である。そして膠原病のひとつである関節リウマチ（RA）においても、肺合併症対策は同様に重要である。すなわち、RAそのものに合併する種々の肺疾患、薬剤により惹起される肺疾患、日和見感染による肺感染症などに対する発症予防・適切な経過観察（早期診断）・治療などの対策が重要となる。すでにこれらの対策は実地臨床で行われているわけであるが、その効果の検証、あるいは新規対策の検討のためにも現状の把握が必須である。

我々は、この分担研究で膠原病の中で最も多い関節リウマチ（RA）に関する肺合併症に関する情報を収集することにより、日本における現状を明らかにすることを目的としている。

—以下に具体的な目的を挙げる—

①本邦 RA 患者における肺合併症発生状況及びその転帰に関する疫学調査を行い、現状を把握する。ここでいう肺合併症とは「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」を指す。

②生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト）市販後調査結果と①で得られた結果を比較することにより、生物学的製剤の肺合併症発生リスクを検討する。

#### B. 方法

①国立病院機構免疫異常ネットワークリウマチ部門（iR-net）を中心とした情報収集システムを用いて重篤な肺合併症である「肺結核」、「肺癌」、「間質性肺炎」、「その他の肺炎」に関する情報を収集しデータベースを構築した（NinJa）。

②「肺結核」「肺癌」に関しては2003-06年度（17312患者年）、「間質性肺炎」・「その他の肺炎」に関しては、2005-06年度（9406患者年）における重篤発症件数と予後を調査した。重篤とは入院を要し、かつ何らかの治療（「投与薬剤中止のみ」を含む）を行った症例をいう。

③今回の解析においては、鑑別診断に苦慮することも多いニューモシスティス肺炎（PCP）を「間質性肺炎」に含めて統計処理を行った。

④インフリキシマブ（2500患者年）、エタネルセプト（3546患者年）の市販後調査結果とNinJaを比較した。

倫理面への配慮：本研究は参加各施設の倫理審査委員会で審議され、承認されたものである。また、厚生労働省及び文部科学省より出された「疫学研究に関する倫理指針」、「臨床研究に関する倫理指針」に基づき行われている。すなわち、説明同意文書を用いて患者承諾を得るとともに、患者のプライバシー保護に留意し、データの送信または送付のいずれの場合にも患者氏名等は匿名化され、個人が特定できないようになっている。



C. 結果

①本邦 RA 患者における結核の発生状況(表1、2参照)：2003年度-2006年度の4年間(17312患者・年)に17症例の新規発生が見られた。14例が肺結核、1例が粟粒結核、1例が結核性リンパ節炎、1例が尿路結核であった。集計結果を結核予防会作成による「性・年齢階級別罹患数(率)」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦 RA 患者における結核の SIR (standardized incident ratio：標準化罹患比)は、全結核 SIR=2.96(95%信頼区間：1.55~4.36)、肺結核 SIR=2.43(1.16~3.71)であった。本邦 RA 患者の結核発症リスクが統計学上有意に高いことが再確認された。なお、死亡例はなかった。

②本邦 RA 患者における肺癌の発症状況(表1、2参照)：2003年度-2006年度の4年間(17312患者・年)に肺癌の新規発生が17例にみられた。この結果を国立がんセンター発表の「悪性新生物罹患数、罹患率および年齢階級別罹患率」と対比させ、性・年齢補正を行って算出した本邦 RA 患者における肺癌の SIR は、SIR=0.85(0.45~1.25)であり、一般人口における罹病率と差異を認めなかった。

③本邦 RA 患者における「間質性肺炎(PCP含む)」及び「その他の肺炎」の発症状況(表1参照)：2005年度-2006年度の2年間(9406患者・年)に36症例の「間質性肺炎発症あるいは増悪」がみられ(8/36が死亡)、また77症例の「その他の肺炎」が観測された(4/77が死亡)。

表1 RA患者における重篤な肺合併症(Ninjaによる)

	発生件数(件)	患者年(人年)	発生件数/患者年(%)	死亡者数(人)	死亡率(%)
全結核	17	17312	0.10	0	0
肺結核	14	17312	0.08	0	0
肺癌	17	17312	0.10	—	—
間質性肺炎(PCP含む)	36	9406	0.38	8	22.2
その他の肺炎	77	9406	0.82	4	5.19

表2 Ninja2003~2006 RAにおける肺癌・結核発症数とSIR -結核予防協会、国立がんセンターデータベースとの比較-

		発症数	患者・年	SIR	95%CI
全結核	男女	17	17312	2.96	1.55-4.36
肺結核	男女	14	17312	2.43	1.16-3.71
肺癌	男女	17	17312	0.85	0.45-1.25

④インフリキシマブ投与RA患者における重篤な肺合併症-市販後全例調査結果より-(表3参照)：インフリキシマブ市販後全例調査(2500患者・年)の報告によると、「全結核」14症例(「肺結核」7症例)、「肺癌」0症例、「間質性肺炎(当方でPCPも合算した)」43症例、「その他の肺炎」108症例が観測されている。間質性肺炎では3症例が死亡、その他の肺炎では2症例が死亡していた。

表3 RA患者における重篤な肺合併症(インフリキシマブ)

	発生件数(件)	患者年(人年)	発生件数/患者年(%)	死亡者数(人)	死亡率(%)
全結核	14	2500	0.56	0	0
肺結核	7	2500	0.28	0	0
肺癌	—	2500	—	—	—
間質性肺炎(PCP含む)	43	2500	1.72	3	7.00
その他の肺炎	108	2500	4.32	2	1.90

⑤エタネルセプト投与RA患者における重篤な肺合併症-市販後全例調査結果より-(表4参照)：エタネルセプト市販後全例調査(3546患者・年)の報告によると、「全結核」10症例(「肺結核」7症例)、「肺癌」0症例、「間質性肺炎(当方でPCPも合算した)」55症例、「その他の肺炎」116症例が観測されている。間質性肺炎では5症例が死亡、その他の肺炎では5症例が死亡していた。

表4 RA患者における重篤な肺合併症(エタネルセプト)

	発生件数(件)	患者年(人年)	発生件数/患者年(%)	死亡者数(人)	死亡率(%)
全結核	10	3546	0.28	0	0
肺結核	7	3546	0.20	0	0
肺癌	—	3546	—	—	—
間質性肺炎(PCP含む)	55	3546	1.55	5	9.10
その他の肺炎	116	3546	3.27	5	4.30

⑥インフリキシマブ/エタネルセプト市販後調査結果とNinjaの比較(表5、6参照)：インフリキシマブ/エタネルセプト市販後全例調査結果とNinjaを比較することにより、これら生物学的製剤の肺合併症発生への影響をみた。ここではNinjaを母集団として各種肺合併症のSIR及びSMR(標準化死亡率)を算出した。結果、イン

フリキシマブ投与群における全結核SIR=5.63 (3.55~7.72)、肺結核SIR=3.59 (1.71~5.47)、間質性肺炎SIR=5.40 (4.26~6.55)、その他の肺炎SIR=7.17 (6.21~8.12)、エタネルセプト投与群では、全結核SIR=2.95 (1.66~4.25)、肺結核SIR=2.57 (1.22~3.92)、間質性肺炎SIR=3.74 (2.98~4.51)、その他の肺炎SIR=2.55 (2.11~2.96) であり、いずれも有意に発症リスクを高めていたが、SMRに関しては現在までのところ有意な増減は認められていない。

表5 インフリキシマブ・エンブレル市販後調査結果と NinJaの比較 (標準化罹患比SIRと標準化死亡率SMR)

		SIR	95%CI	SMR	95%CI
全結核	フリキシマブ	5.63	3.55-7.72	—	—
	エタネルセプト	2.95	1.66-4.25	—	—
肺結核	フリキシマブ	3.59	1.71-5.47	—	—
	エタネルセプト	2.57	1.22-3.92	—	—

表6 インフリキシマブ・エンブレル市販後調査結果と NinJaの比較 (標準化罹患比SIRと標準化死亡率SMR)

		SIR	95%CI	SMR	95%CI
間質性肺炎 (PCP含む)	フリキシマブ	5.40	4.26-6.55	3.00	0.60-5.41
	エタネルセプト	3.74	2.98-4.51	2.31	0.88-3.74
その他の肺炎	フリキシマブ	7.17	6.21-8.12	5.83	0.12-11.54
	エタネルセプト	2.55	2.11-2.96	3.16	0.63-5.68

#### D. 考察

本邦 RA 患者における肺合併症（結核、癌、間質性肺炎、その他の肺炎）の現状が明らかになりつつある。

①：すでに NinJa では、本邦 RA 患者における結核罹患リスクが高いこと、インフリキシマブ投与によるリスクの増加について報告をしているが、今回エタネルセプト投与群においても罹患リスクを高めることが確認されたわけである。両 TNF 阻害薬間の結核発症リスクに統計学的差異が認められているかも知れないが、その差異が薬剤選択時に意義のある差異かどうかは別問題である。抗結核薬の予防投与等、他の理由が関与している可能性があるからである。それらに関しては、今後、他の疫学研究が明らか

にしてくれるかも知れない。

②：RA と悪性疾患の合併に関しては、これまでいくつもの報告がある。おしなべて言えば、全悪性疾患でみれば合併リスクは高くないが、悪性リンパ腫等、血球系悪性疾患の SIR は高いというものである。また、肺癌の合併リスクが高いとの海外報告もあるが、本邦における今回の調査では否定的であった。

③：RA 患者の死因としても重要な「間質性肺炎」「その他の肺炎」に関する疫学情報が得られたことは重要である。NinJa でも明らかにしてきたように、RA 患者の生命予後に大きな影響を及ぼす合併症は、「感染症」と「肺合併症」だからである。今後種々の疫学的臨床研究の対象データになるとよい。

④⑤⑥：本邦で市販されている2種類の TNF 阻害薬投与群における市販後調査結果と NinJa を比較することができた。そして感染症や間質性肺炎リスクが増大することを示唆するかもしれない結果が得られた。それではこれらの薬剤を市場から撤収すべきなのか？ 答えは「いいえ」である。それにはいくつかの理由がある。1) これら生物学的製剤における市販後全例調査とは異なり、NinJa では年間 2.5%までの追跡脱落症例があるため完全には比較検討できていないこと、2) 重篤の定義が必ずしも一致しない可能性があること（生物学的製剤投与症例では主治医の緊張感も高く、入院閾値が低くなっている可能性など）、などである。

#### E. 結語

NinJa により本邦 RA 患者における肺合併症の現状が明らかになりつつある。

- ① 肺結核の SIR は高い (SIR : 2.43) が、予後は良好である。
- ② 肺癌の発生率 (SIR : 0.85) は高くない。
- ③ 間質性肺炎 (PCP 含む) 発生率は 0.38% であり、内死亡率は 22.2% であった。
- ④ その他の肺炎発生率は 0.82% であり、内死亡率は 5.19% であった。
- ⑤ インフリキシマブ、エタネルセプトとも肺結核あるいは全結核とも SIR の有意な増加を示したが、予後は良好であった。
- ⑥ 肺結核、間質性肺炎 (PCP 含む) 以外の感染性肺炎の SIR は高いが、SMR において有意差を認めなかった。
- ⑦ 間質性肺炎 (PCP 含む) の SIR は高いが、SMR において有意差を認めなかった。

これらをより正確な情報とするためには、情報収集を継続する必要がある。

#### F. 健康危険情報 なし

## G. 研究発表

### 1.論文発表

- 1) Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. Ann Rheum Dis. 2007 Sep;66(9):1221-6.
- 2) 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 Jan-Feb;36(1):64-7.
- 3) Xiang Y, Matsui T, Matsuo K, Shimada K, Tohma S. Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. Comprehensive investigation of disease-specific short peptides in sera from patients with systemic sclerosis: complement C3f-des-arginine, detected predominantly in systemic sclerosis sera, enhances proliferation of vascular endothelial cells. Arthritis Rheum. 2007 Jun;56(6):2018-30.
- 4) Tohma S. Induction of malignant neoplasm. Nippon Rinsho. 2007 Jul;65(7):1321-6.

### 2.学会発表

- 1) DAS28 でみた関節リウマチ疾患活動性の季節性推移(第3報)～関東地方での検討～. 島田浩太、松井利浩、當間重人. 第72回日本温泉気候物理医学会学術集会 2007/5/18 箱根
- 2) 関節リウマチ治療における病診連携の意義 當間重人 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 20070719 相模原
- 3) レミケード投与中の有害事象 當間重人 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 20070719 相模原
- 4) エンブレル投与中の有害事象 當間重人 第5回リウマチ性疾患病診連携の会 20070719 相模原
- 5) iR-net 参加施設における関節リウマチ診療の現状～内科と整形外科の連携を中心に～松井利浩、島田浩太、道下和也、中山久徳、當間重人 第61回国立病院総合医学会 20071116 名古屋

- 6) *NinJa* における関節リウマチ患者の身体的機能および疾患活動性の変遷 (2002-2005年度) 當間重人 第61回国立病院総合医学会名古屋

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

ニューモシスチス肺炎における HRCT 画像に関する研究

分担研究者 杉山 温人 国立国際医療センター呼吸器科 医長

研究要旨： 生物学的製剤導入に伴うニューモシスチス肺炎（PCP）の早期診断のために、HRCT 画像所見を検討した。PCP 発症 AIDS 患者を対象とした場合、病初期はスリガラス陰影が必発で重症例に浸潤陰影が目立ち、その後に小葉間隔壁肥厚、嚢胞形成、気胸、縦隔気腫、線状陰影の出現を見た。これらの CT 所見は PCP の程度と進行度をかなりよく反映しており、生物学的製剤に伴う PCP の診断にも役立つ可能性が高い。

A. 研究目的

近年、生物学的製剤が臨床の場に登場して以来、日和見感染症としてのニューモシスチス肺炎（PCP）の合併が注目されているが、その早期診断には苦慮することが少なくない。そこで、ほぼリアルタイムで検査を行える CT 検査に着目し、CT 所見でどこまで PCP の診断に迫れるかを検討するために、まず PCP を発症した AIDS 患者の画像パターンを分析した。

B. 研究方法

過去 1 年間に当院に入院した PCP 発症 AIDS 患者 25 人を対照とし、臨床検査と HRCT 画像を検討した。なお、対照患者は全て、喀痰や BAL 液にて *P.jiroveci* を鏡検または PCR 法にて確認して PCP であると診断している。

（倫理面への配慮）

患者情報はすべて ID のみで管理し、患者個人情報 that 特定できないよう十分に配慮した。

C. 研究結果

平均年齢は 37.2 歳（24—54 歳）で男性 22 例、女性 3 例であった。発症時のリンパ球数は 650（80—1873）/ul、CD4 陽性細胞数は 37（3—134）/ul、

CRP は 5.1（0.1—16.3）mg/ml、LDH は 398（184—903）IU/l、 $\beta$ -D グルカンは 467（30—2693）pg/ml、KL-6 は 1806（440—3536）U/ml であった。胸部 HRCT 所見上、ground-glass opacities（GGO）：100%、浸潤陰影：32%、嚢胞：28%、気胸、縦隔気腫：16%、線状陰影：16%、小葉間隔壁肥厚：8%、結節陰影：8%であった。

D. 考察

病初期は GGO が中心であり、ほぼ必発であるが、その中でも重症例では浸潤陰影が目立つ。病気の進行や治療の経過に伴い、新たな浸潤陰影の出現、小葉間隔壁肥厚、嚢胞形成、気胸、縦隔気腫の出現、線状陰影の出現を見るようになる。これらの CT 所見は病気の程度と進行度をかなりよく反映していると考えられた。

E. 結論

PCP 発症 AIDS 患者で見られる限り、PCP 発症早期は GGO が中心であり、重症例では GGO の中に一部浸潤陰影が見られることがある。その他の所見は亜急性期や慢性期に見られることが多い。今後の課題としては、（1）さらに PCP 発症 AIDS 患者の HRCT 画像を集積して分析、検討すること