

と、(2) これらの知見を基にして、生物学的製剤使用後に発症したPCP症例のCT画像を検討すること、(3) 同じPCPを発症しても、AIDSと生物学的製剤を使用した例ではCT所見に差異があるかどうかを検討すること、が挙げられる。

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

なし。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

PCP 発症 AIDS 患者の HRCT 画像

GGO(ground-glass opacities)	25/25	100%
Consolidation	8/25	32%
Cyst	7/25	28%
気胸、縦隔気腫	4/25	16%
線状陰影	4/25	16%
小葉間隔壁肥厚	2/25	8%
結節陰影	2/25	8%

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

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

研究要旨 SLE 患者において ST 合剤の副作用は、重症副作用を含め NAT2 遺伝子多型により予測が可能である。

A. 研究目的

ニューモシスチス肺炎(PCP)は重篤な日和見感染症の一つで、免疫抑制療法を行っている膠原病患者においても発症することがある。ST 合剤(sulphamethoxazole-trimethoprim)は主に免疫抑制状態で発生するニューモシスチス肺炎(PCP)の治療、予防に効果的な薬剤であり、当院においては 1999 年以降、免疫抑制剤使用下の全身性エリテマトーデス(SLE)を対象に ST 合剤の予防投与を行い、PCP の発症は著しく低下した。一方で ST 合剤は予防量であっても重症薬疹や血球減少などの副作用がみられることが知られている。免疫抑制療法中にみられる ST 合剤の副作用は過去の研究から主に Sulphamethoxazole に起因すると考えられており、私達は ST 合剤の副作用を事前に予知することを目的とし、Sulphamethoxazole の代謝に関わる N-アセチル化に関わる *N-acetyltransferase 2* (NAT2) 遺伝子多型と ST 合剤の副作用との関連について研究を行った。

B. 研究方法

2001 年 7 月～2006 年 5 月までの期間に文書での同意の上 DNA 採取ができた 166 名の SLE 患者のうち、54 名の SLE 患者は PCP の予防のため ST 合剤が投与された。予防量の ST 合剤副作用と NAT2 遺伝子多型、GST 遺伝子多型との関連をコホート研究として解析した。重症副作用については当施設で 2 例と

少なかったため他院で重症副作用がみられた 3 例と合わせ 5 例をケース群、重症副作用のなかった 52 例をコントロール群としてケースコントロール研究として解析した。NAT2 遺伝子は TaqMan 法、PENHAPLO program を用いた。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の許可を得て、患者さんのインフォームドコンセントのもと DNA を採取した。

C. 研究結果

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 遺伝子に変異型である 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 遺伝子に変異型である場合、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

SLE の治療において、様々な免疫抑制剤の出現により SLE の予後は飛躍的に改善されている。しかし一方で SLE 治療中の感染症は非常に大きな問題である。その中で PCP は致死的で重篤な感染症であり、感染症の危惧が高い症例には ST 合剤の投与が推奨されている。しかし、重篤な ST 合剤は予防投与量であっても致死的な重篤な感染症を引き起こす。本研究では ST 合剤の副作用は重篤な副作用を含め、NAT2 遺伝子多型を調べることで推測可能であることが証明された。NAT2 遺伝子変異型をもつ症例には ST 合剤を減量して投与するか、ペナンボックスの吸入に変更するなどの対処が必要である。

E. 結論

SLE 患者において ST 合剤の副作用は、重症副作用を含め NAT2 遺伝子多型により予測が可能である。ST 合剤の重症副作用を予防するためには NAT2 遺伝子の検索が必要である。

F. 健康危険情報

該当なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

・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.

2. 学会発表

・Soejima M, Sugiura T, Kawaguchi Y, Kawamoto M, Kanno T, Tochimoto A, Katsumata Y, Ichida H, Takagi K, Mitamura T, Mimori A, Hara M, Kamatani N.

The slow acetylator genotype at the NAT2 gene is the key predictor for the adverse effects of co-trimoxazole in patients with systemic lupus erythematosus.

Arthritis & Rheum 2006; 54 (Suppl): S268

H. 知的財産権の出願・登録

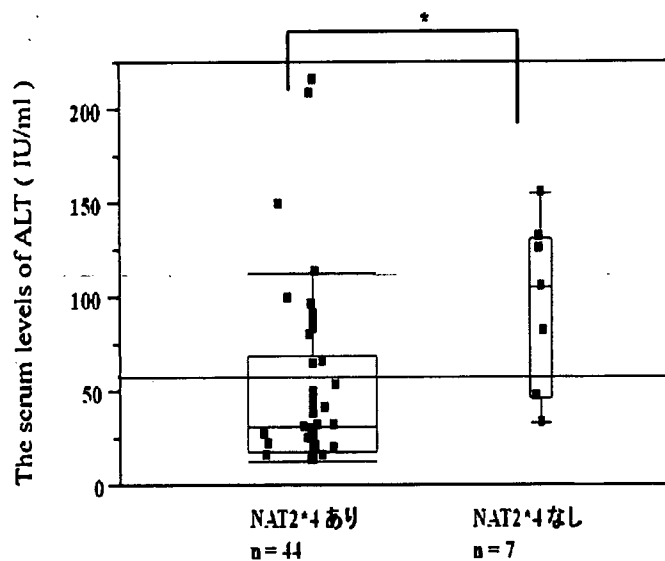
該当なし。

Co-trimoxazole の副作用とNAT2遺伝子

Genotypes	副作用有り n = 18	副作用なし n = 33
NAT2*4なし	5 / 7 (71.4%)	2 / 7 (28.6%)
NAT2*4あり	13 / 44 (29.5%)	31 / 44 (70.5%)

P = 0.045, RR = 2.418, 95% CI = 1.257-4.649
Fisher's exact probability test

ST合剤投与2週間後のALT値



* $P = 0.0082$, Mann-Whitney U test

Co-trimoxazole の重症副作用例とNAT2遺伝子

Genotypes	重症副作用例 n = 5	非重症副作用例* n = 50
NAT2*4なし n = 9	3 / 5 (60%)	6 / 50 (12%)
NAT2*4あり n = 46	2 / 5 (40%)	44 / 50 (88%)

P = 0.027, OR = 11, 95% CI = 1.52-79.84

Fisher's exact probability test

*非重症副作用例は副作用が無かった例と、あったものの
継続可能であった例を含む

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

分担研究者 田中 良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授

研究要旨 膠原病諸疾患に併発する間質性肺炎はしばしば重篤で予後不良であるが、申請者らは、タクロリムス、シクロスポリン、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬を使用し、臨床経過を改善できるとの予備的成績を得た。本年度は、当院で膠原病による間質性肺炎に対するタクロリムスを使用した 40 症例について、有用性をレトロスペクティブに検討した。膠原病（関節リウマチ 19 例、強皮症 8、皮膚筋炎 7 (amyopathic DM 5)、混合性結合組織病 5) に併発した活動性間質性肺炎に対して、タクロリムスは 40 症例中 56% で有用で、予後を改善しうる有効な治療法と考えられた。副作用は、細菌性肺炎 2 例、ニューモシチス肺炎 2 例、腎機能障害 2 例であった。タクロリムスは、RA では比較的有用性が高いが、皮膚筋炎、特に ADM ではタクロリムスの使用にも拘らず、死亡 3 例を認めた。また、斯様な急速進行性間質性肺炎の抑止においては初期治療の確実性が極めて重要であり、タクロリムスをステロイド大量療法、IV-CY と共に first line で併用することを考慮すべきと考えられた。また有効性評価は、臨床症候、CT 所見、動脈血酸素分圧、必要酸素量やステロイド量、血清 KL-6 値などから総合的に評価する必要が示唆された。

A. 研究目的

膠原病諸疾患に併発する間質性肺炎はしばしば重篤で予後不良であるが、申請者らは、タクロリムス、シクロスポリン (CsA)、シクロホスファミドなどの免疫抑制薬を使用し、臨床経過を改善できるとの予備的成績を得た。本年度は、当院で膠原病による間質性肺炎に対するタクロリムスを使用した 40 症例について、その有用性をレトロスペクティブに検討した。

B. 研究方法

2002 年～2007 年、ACR 診断基準等にて確定診断された関節リウマチ (RA) を含む膠原病患者で、理学所見・画像所見にて活動性間質性肺炎が確認された 40 症例を対象とした。タクロリムス投与プロトコールは、1.5～3.0mg/日より開始し、血中濃度を 5～20ng/ml に維持しうる容量を継続投与とした。RA 以外は、当大学倫理委員会承認後に IC を取得し、患者のインフォームドコンセントを書面で交換した上で実施した。評価は、咳嗽、呼吸困難、息切れ等の自覚症状、胸部単純 X 線、胸部 CT、KL-6、

動脈血酸素分圧などの客観的指標の推移についてレトロスペクティブに行った。有効性は、①自覚症状の改善、②客観的指標の改善：CT 所見の改善、SpO₂ の改善、KL-6 の持続的低下 (20%以上)、③必要酸素量の低下、ステロイド減量成功にて判定した。(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所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) 40 症例は、男 10 例、女 30 例、平均年齢 57 歳 (27～84)、基礎疾患としては、関節リウマチ 19 (MRA 4)、強皮症 8、皮膚筋炎 7 (amyopathic DM 5)、混合性結合組織病 5、

シェーグレン症候群 1 例であった。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。

- (2) 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)、動脈血酸素分圧は 79 ± 18 Torr で、9 例で酸素吸入を要していた。
- (3) 副作用は、細菌性肺炎 2 例、ニューモシスチス肺炎 (PCP) 2 例、腎機能障害 2 例で、脱毛、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。
- (4) タクロリムス開始後、画像上間質性肺炎の進行が抑制・改善、KL-6 値、動脈血酸素分圧が改善するなど有効例が 20 例 (56%)、不変 10 例、増悪 6 例 (17%) であった。
- (5) 死亡は 5 例で、原病による間質性肺炎の増悪が 3 例 (うち 2 例が縦隔気腫を併発)、PCP と混合感染症 2 例であった。基礎疾患は、3 例が amyopathic DM、RA が 1 例、MRA が 1 例であった。
- (6) 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、混合感染を合併し死亡したが、他の 2 例では奏功し寛解を維持している。
- (7) RA では、臨床的な間質性肺炎の有無により血清 KL-6 値に有意差を認めたが、疾患活動性スコア DAS28 値と KL-6 値には全く相関がなく、RA の疾患活動性を反映していなかった。
- (8) タクロリムス治療により、RA では KL-6 値の有意な改善が認められたが、強皮症、MCTD、皮膚筋炎では改善がなく、臨床症候の改善、CT 所見の改善、必要酸素量やステロイド量の低下のほうが、客観的指標としては重要であることが再認識された。

D. 考察

膠原病に伴う間質性肺炎は、しばしば治療抵抗性かつ急速進行性である。タクロリムスは 40 症例中 56% で有用で、予後を改善しうる有効な治療法と考えられた。タクロリムスは、カルシニューリン阻害作用による T 細胞の活性化制御、および、P 糖蛋白質拮抗作用によるステロイドなどの薬剤に対する抵抗性改善作用を有し、既存の薬剤と異なる作用機序を介して病態の改善効果を示す可能性があり、今後の症例の蓄積を要する。また、IV-CY やステロイドパルス療法などの既存治療法との比較検討も必要である。

血清 KL-6 値については、RA では臨床的な間質性肺炎の有無により血清 KL-6 値に有意差を認めたが、疾患活動性スコア DAS28 値と KL-6 値には全く相関がなく、RA の疾患活動性を反映していなかった。また、タクロリムス治療により、強皮症、MCTD、皮膚筋炎では血清 KL-6 値の改善はなく、臨床症候の改善、CT 所見の改善、必要酸素量やステロイド量の低下のほうが、客観的指標としては重要であることが再認識された。

一方、細菌性肺炎や PCP の併発が認められ、感染症の発症には十分な注意が必要で、特に PCP に関しては原疾患の増悪時と同様の間質性肺炎像を呈することから、PCR による早期診断システム、予防・治療法等を確立しておく必要がある。

E. 結論

膠原病に併発した活動性間質性肺炎に対して、タクロリムスは 40 症例中 56% で有用で、予後を改善しうる有効な治療法と考えられた。RA では比較的有效性が高いが、皮膚筋炎、特に ADM ではタクロリムスの使用にも拘らず、死亡例を認めた。また、斯様な急速進行性間質性肺炎の抑止においては初期治療の確実性が極めて重要であり、タクロリムスをステロイド大量療法、IV-CY と共に first line で併用することを考慮すべきと考えられた。また、有効性評価は、臨床症候、CT 所見、動脈血酸素分圧、

必要酸素量やステロイド量、血清 KL-6 値などから総合的に評価する必要が示唆された。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod Rheumatol* (2007) 17, 191-197
2. 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* (2007) 66, 470-475
3. Nakayamada S, Saito K, Nakano K, Tanaka Y. α_1 integrin transduces an activation signal in T cells of patients with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 1559-1568
4. 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* (2007) 179: 6479-84
5. Nakano K, Okada Y, Saito K, 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* (2007) 46, 597-603
6. Yamaoka K, Saito K, Nakayamada S, Yamamoto M, Tanaka Y. Clinical images: Takayasu's arteritis. *Arthritis Rheum* (2007) 56, 2466
7. 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)

2. 学会発表

1. Tanaka Y. An emerging strategy for the treatment of SLE: Can B-cell-targeting biologics break through the treatment? The 1st Lupus International Symposium: Clinical Science (シンポジウム), Seoul. 平成 19 年 5 月 21-22 日
2. Tanaka Y, Tokunaga T, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Nakayamada S, Saito K. Long-term Benefits of Rituximab (Anti-CD20) for Refractory Systemic Lupus Erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2007, Barcelona. 平成 19 年 6 月 13-17 日
3. Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Suzuki K, Iwata S, Yamaoka K, Saito K. Long-term follow up of rituximab (anti-CD20) therapy for refractory systemic lupus erythematosus. The 71st National Meeting of American college of Rheumatology, Boston. 平成 19 年 11 月 6-11 日
4. 田中良哉. SLE の新規治療への挑戦 ～薬物抵抗性の克服と新規生物学的製剤の導入～. 第 51 回日本リウマチ学会総会学術集会 (シンポジウム) 横浜. 平成 19 年 4 月 26-29 日
5. B 細胞を標的とした炎症性免疫疾患の制御. 第 28 回日本炎症・再生医学会 (シンポジウム) 東京. 平成 19 年 8 月 2-3 日

H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

1. 特許取得

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

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

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

分担研究者 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 膠原病における肺合併症は重要であるが、その実態には不明な点が多く、早期診断法、鑑別法、治療法も十分には確立されていない。本研究班の最終目的は、「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」を作成することである。そのためにはまず、膠原病各疾患における肺合併症の種類・頻度・生命予後などの実態を把握することが必要である。そこで、関節リウマチ・全身性エリテマトーデス・多発性筋炎・皮膚筋炎・全身性硬化症・混合性結合組織病・顕微鏡的多発血管炎・Wegener 肉芽腫症の患者を対象として、分担研究者の所属する医療機関におけるこれら各疾患の患者数および入院加療を要した肺合併症を有する患者の詳細な臨床データを収集するための後ろ向き研究を計画した。この研究結果から、わが国の膠原病患者の肺合併症の概要を把握し、上記マニュアル作成のためのエビデンスの一部として活用する。

A. 研究目的

膠原病における肺合併症は生命予後を規定する重要な病態であるが、この肺合併症の実態に関しては不明な点が多く、また早期診断法、鑑別法、治療法も十分には確立されていない。本研究班では、この肺合併症に対する現在の診断法・鑑別法・治療法の再評価および新規開発を試みることにより「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」を作成することを目的としている。そのためにはまず、膠原病各疾患における肺合併症の種類・頻度・生命予後などの実態を把握し、わが国におけるエビデンスとしてまとめることが重要と考えられる。そこで、かかるデータの収集を目的として、分担研究者の所属する医療機関における膠原病各疾患の患者数および入院加療を要した肺合併症を有する膠原病患者の詳細データを収集するための後ろ向き研究を計画した。

B. 研究方法

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、個人情報消去した退院時要約について調査。①、②の調査は、東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学講座を研究本部とし、既存資料のみを用いた後ろ向き疫学研究として施行する。各実施医療機関における倫理審査委員会等による審査・承認、開始時の対象患者への周知の手順を経て、2010年3月末日までを研究期間として本研究を実施する。各実施医療機

関に情報収集用紙を配布し、研究本部が用紙を回収し、解析する。平成 19 年度は、①および、②のうちの 2005 年 4 月 1 日から 2007 年 3 月 31 日の期間に関しての調査を施行することとする。平成 20 年度には 2004 年 4 月 1 日から 2005 年 3 月 31 日の期間に入院加療を要した肺合併症を有する膠原病患者を対象とした詳細調査を追加して、同様の検討を行う予定としている。

(倫理面への配慮)

- ①本研究はヘルシンキ宣言（2000 年改訂）を遵守して実施する。
- ②本研究は厚生労働省の「疫学研究（平成 19 年改正）に関する倫理指針」を遵守して実施する。本研究は通常の診療で既に判明している情報のみを収集し、対象患者集団への十分な周知を行うので、同指針に基づき同意取得を省略する。
- ③倫理審査委員会・治験等審査委員会等による審査：疫学研究の実施にあたり倫理審査委員会等による審査が必要な医療機関においては、本計画書を当該委員会に提出し、承認後に研究を実施する。各医療機関の研究責任医師は本研究計画書を遵守して本研究を実施する。
- ④人権への配慮（プライバシーの保護）：各医療機関の研究責任医師および研究協力者が本研究に係る医療情報および同意書等を取扱う際は、対象患者の秘密保護に十分配慮する。研究本部に提出するデータは、各医療機関がそれぞれ付ける患者整理番号により連結可能匿名化を行なったデータのみとする。研究結果を公表する際は、対象患者を特定できる情報を含まないようにする。研究統括医師および研究責任医師は本研究の目的以外に、試験で得られた対象患者のデータを原則的に使用しない。今後発生する新たな医学的な目的のために本研究のデータを使用する場合には、倫理性および科学性を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（主任研究者 宮坂信之）研究班で十分に検討したのちに研究統括医師がその可否を決定する。

C. 研究結果

以上の研究により得られた情報から以下の項目に

ついて検討する予定である。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。

D. 考察

本研究結果から、入院加療を要する肺合併症を有する膠原病患者の概要を把握できると考えられる。この領域における既存のエビデンスと本研究結果を比較することによって、わが国の膠原病専門医療機関において、どのような肺合併症がどの膠原病疾患において診断・治療・生命予後上特に問題となっているのかが明らかとなる。さらに、本研究班で実施予定の肺感染症および間質性肺疾患に関する前向き研究結果と併せることによって、治療成績の向上および生命予後の改善に結びつく研究成果が得られると期待される。

E. 結論

平成 19 年度、20 年度の研究結果を併せて、入院加療を要した肺合併症を有する膠原病患者の実態を明らかにし、「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」作成のためのエビデンスの一部として活用する。

F. 健康危険情報

本研究は後ろ向き疫学研究であるので、健康および治療上の不利益などは一切発生しない。

G. 研究発表

1. 論文発表

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.* 17:123-130,2007

Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N,

Miyasaka N, Sumida T, Shima Y, Takada K, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A multi-center phase I/II trial of rituximab for refractory systemic lupus erythematosus. *Mod. Rheumatol.* 17:191-197,2007

Harigai M, Koike R, Miyasaka N. Pneumocystis pneumonia in infliximab treated patients with rheumatoid Arthritis in Japan. *New Engl. J. Med.* in press

2. 学会発表

・小池竜司、小川 純、宮坂信之、針谷正祥： 関節リウマチ (RA)患者に対するインフリキシマブ (IFX)投与下のニューモシスティス肺炎 (PCP)症例のレトロスペクティブ検討。第 50 回(中)日本リウマチ学会総会、2006、長崎市。

・駒野有希子、針谷正祥、小池竜司、小川 純、宮坂信之： インフリキシマブ (IFX) 投与下の関節リウマチ患者におけるニューモシスティス肺炎 (PCP) 発症危険因子の解析。第 51 回日本リウマチ学会総会、2007、横浜市。

H. 知的財産権の出願・登録

なし

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

分担研究者 針谷 正祥 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科薬害監視学 客員教授

研究要旨

膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症は原疾患に対する適切な治療の開始あるいは継続を妨げるのみならず、それ自体が患者の生命予後に重大な影響を及ぼす肺合併症と位置付けられる。そこで、膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症の発症予測因子を前向きコホート研究の手法を用いて同定することを主要目的とする共同研究を本研究班として実施することとした。関節リウマチ（悪性関節リウマチを含む）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、混合性結合組織病、血管炎症候群、原発性シェーグレン症候群、ベーチェット病、成人 Still 病を有する患者で、原疾患の活動性病変に対して副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬、生物学的製剤のいずれかを開始、増量、変更する入院患者を対象とする。対象患者を同定後、2 週間以内に本研究班専用の Web サイトから登録し、登録後4週間以内にベースラインデータを提出する。登録 6 ヶ月後に、感染症発現の有無・診断・治療、原疾患の治療などを含むデータを提出する。登録 1 年後には、生命予後およびその時点での治療内容を提出する。本研究の主要評価項目は、単変量解析および多変量解析による肺感染症発症予測因子の同定である。単施設では膠原病に合併する肺感染症について十分な症例数が得られないため、かかる前向き多施設共同研究によって今後の診療に有用なエビデンスを作ることは临床上重要かつ有益と考えられ、本研究班の目的である「肺合併症の早期診断法、鑑別法、治療法の再評価」に資することが可能な結果をもたらすと期待できる。

A. 研究目的

膠原病に対する治療には副腎皮質ステロイド薬および免疫抑制薬が主として用いられ、さらに近年では難治症例に対するさまざまな生物学的製剤の使用も報告されている。これらの薬剤は疾患活動性とともにも患者の免疫機能を強く抑制する場合があります。弱毒菌による日和見感染症、特に肺感染症の発現に少なからぬ影響を与えている。膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症は原疾患に対する適切な治療の開始あるいは継続を妨げるのみならず、それ自体が患者の生命予後に重大な影響を及ぼす肺合併症と位置付けられる。そこで、膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症の発症予測因子を前向きコホート研究の手法を用いて同定することを主な目的とする共同研究を本研究班として実施することとした。

一般に、宿主の免疫能と病原体の感染力のバランスによって感染症の発症が規定されるが、宿主の感染防御能を高める方策として化学予防法（結核、ニューモシスチス肺炎に対する予防投与）あるいはワクチン接種（インフルエンザワクチン、肺炎球菌ワクチンなど）が様々な基準で実施されている。これらの方策は、肺感染症発現の頻度や重症度に影響を与えると予測される。そこで、主目的のために収集する予防投与・ワクチン接種のデータを利用し、これらの実施状況ならびに有効性を評価し、生命予後とその規定因子を同定することを本研究の副次的な目的として設定した。

これらの研究結果を「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」の結果および既存の国内外の同領域の報告と統合することにより、本

研究班による「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」作成のためのエビデンスとして活用する。

B. 研究方法

- 1) 対象患者：以下の①、②を満たし、入院中に③、④または⑤に示す治療を受ける患者を対象とする。
①分担研究者の所属医療機関に入院する、関節リウマチ（悪性関節リウマチを含む）、全身性エリテマトーデス、多発性筋炎、皮膚筋炎、全身性硬化症、混合性結合組織病、血管炎症候群、原発性シェーグレン症候群、ベーチェット病、成人 Still 病を有する患者。②本研究への参加に関する同意を文書にて得られる患者。③原疾患による活動性病変（病変の種類は問わず）に対し、ステロイド薬の新規投与または増量（投与量は問わない、パルス療法を含む）を受ける患者。④原疾患による活動性病変に対し、免疫抑制薬の新規開始、変更または増量を受ける患者。⑤原疾患による活動性病変に対し、生物学的製剤を新規開始または変更を受ける患者。
- 2) データ収集方法および観察項目：分担研究者は対象患者を同定後、2 週間以内に本研究班専用の Web サイトから登録する。登録後 4 週間以内にベースラインデータ（人口統計学的項目、診断、感染症リスク因子、過去 6 ヶ月間の治療内容、登録対象となった治療内容、ワクチン接種および予防投与等）を専用の用紙に記入して提出する。登録 6 ヶ月後に、原疾患の診断と罹患臓器、肺感染症発現の有無・診断根拠となる検査所見・画像所見・重症度・治療内容、肺以外の感染症、感染症リスク因子、免疫抑制療法の内容、予防投与とワクチン接種、肺感染症および原疾患の転帰等について専用の用紙に記入して提出する。登録 1 年後には、生命予後およびその時点での治療内容を Web サイトから入力・送信する。
- 3) 対象とする肺感染症：細菌性肺炎、非定型肺炎、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎、真菌性肺炎、肺結核、非結核性抗酸菌症、その他（気管支炎・胸膜炎・肺膿瘍など）

4) 研究実施予定期間：2008 年 4 月から 2010 年 6 月を患者登録期間、2011 年 7 月までを研究実施期間とする。

5) 対象患者数の推定：各医療機関で対象患者の基準に合致する患者が毎月 4 名発生したとすると、参加予定施設数は 12 施設であるので、年間 $4 \times 12 \times 12 = 576$ 名が登録される。登録期間は 2 年間であるので、1152 名の患者登録が見込まれる。感染症発現率を 10-20% と予測し、100-200 例の感染症発現例と 800-900 例の感染症非発現例の比較解析が可能と予測した。

6) 研究組織：本研究全体の研究統括医師は、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 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）である。上記研究班の分担研究者が所属する医療機関において本研究を実施する。また、「膠原病の肺合併症診断および治療法に関する前向き研究」研究本部を東京医科歯科大学薬害監視学講座内に設置し、研究本部はデータの回収・集計・統計解析を担当する。

7) 研究結果の公表：本研究のデータおよび結果は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研究班に帰属する。本研究の結果は、毎年度の上記研究班研究報告書で報告すると同時に、最終的には感染症学あるいはリウマチ学専門誌等に投稿し、一般に公開する。

8) 研究資金および利益相反：本研究は、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研究班の研究費、および東京医科歯科大学大学院薬害監視学講座の研究費を利用して実施する。各医療機関における本試験の計画・実施・報告において、試験の結果および結果の解釈に影響を及ぼすような「利益相反」については、各医療機関のそれぞれの規定に従って対応する。

（倫理面への配慮）

以下のように研究計画書に記載した。

本研究はヘルシンキ宣言（2000 年改訂）および疫学研究（平成 19 年改正）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

上記研究計画を実施するための患者登録およびデータ送信用専用 Web サイトを今年度に作成した。また、研究計画書を各施設に配布し、倫理審査委員会等の承認手続きを開始した。Web サイトの運用開始（患者登録開始）を平成 20 年 5 月に予定し、全ての施設で遅くとも平成 20 年 6 月末までに 1 例目の患者登録が行なわれるように研究を進める予定である。

以下に、主要評価項目および副次的評価項目を示す。尚、解析対象は、全登録患者から試験参加中止基準に合致する患者を除いた集団とする。

- 1) 主要評価項目：単変量解析および多変量解析により肺感染症発症予測因子の同定。
- 2) 副次的評価項目：①肺感染症が生命予後に及ぼす影響、②PCP予防投与の実施状況および有効性、③抗結核薬予防投与の実施状況および有効性、④肺炎球菌ワクチンの実施状況および有効性

D. 考察

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。単施設では膠原病に合併する肺感染症について十分な症例数が得られないため、かかる前向き多施設共同研究によって今後の診療に有用な多くのエビデンスを作ることは临床上重要かつ有益と考えられ、本研究班の目的である「肺合併症の早期診断法、鑑別法、治療法の再評価」に資することが可能な結果となることが期待される。

E. 結論

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を本研究班で実施し、「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」結果および既存の報告と併せて、「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」作成のためのエビデンスとして活用する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表

【英文】

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.

【和文】

1. 針谷正祥：《関節リウマチ治療薬の副作用への対処法》ニューモシスチス肺炎。内科 99 (4): 646-649, 2007.
2. 針谷正祥：生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システムによるエビデンスの構築。医学のあゆみ 221 (5): 423-428, 2007.
3. 針谷正祥：生物学的製剤を含む抗リウマチ薬投与下の肺病変－薬剤性肺障害との鑑別－。日

本胸部臨床 66 (6): 485-495, 2007.

4. 小池竜司、針谷正祥： インフリキシマブ使用中にみられるニューモシスチス肺炎の特徴とその対策. リウマチ科 38 (3): 212-219, 2007.
5. 針谷正祥： インフリキシマブの影：注意すべき点とその対策. Mebio24 (12): 16-19, 2007.
6. 駒野 有希子、針谷 正祥： 生物学的製剤使用時にみられるニューモシスチス肺炎－早期診断へのアプローチと治療指針. 医学のあゆみ 221 (5): 410-414, 2007.

2. 学会発表

【国際学会】

1. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Safety outcomes from a large Japanese post-marketing surveillance for etanercept. Arthritis & Rheumatism 2007;56:S182.

【国内学会】

1. 針谷 正祥. エタネルセプトーわが国における有効性と安全性. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集:2007:156
2. 小池竜司、針谷正祥、駒野有希子、小川 純、宮坂信之. 生物学的製剤使用関節リウマチ患者登録システム (REAL) の集計結果と今後の課題. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 ; 2007 : 303
3. 駒野有希子、針谷正祥、小池竜司、小川 純、宮坂信之. インフリキシマブ (IFX) 投与下の関節リウマチ患者におけるニューモシスチス肺炎 (PCP) 発症危険因子の解析. 第 51 回日本リウマチ学会総会・学術集会抄録集 ; 2007 : 239

H. 知的財産権の出願・登録

特記事項なし

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（平成19年度）

分担研究者氏名： 土肥 眞

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
1	土肥 眞	薬物アレルギー	山口徹、北原光夫、福井次矢	医学書院	2008
			今日の治療指針。	東京	601-604
2	土肥 眞	呼吸器疾患	山本一彦	羊土社	2007
			ステロイド薬ハンドブック	東京	135-182
3					
4					
5					
6					
7					
8					
9					
10					
11					
12					
13					

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度）

分担研究者氏名： 土肥 眞

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Kawahata K, Yamaguchi M, Kanda H, et al.	Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erthematosus: effect of inghalation of anticholinergic	Modern Rheumatology	18	52-56	2008
2	Okunishi K, Dohi M, Fujio K, et al.	Hepatocyte growth factor significantly suppresses collagen-induced arthritis in mice.	Journal of Immunology	179	5504-5513	2007
3	Nakagome K, Dohi M, Okunishi K, et al.	IL-5-induced hypereosinophilia suppresses thee antigen-inudced immune response via a TGF-beta-dependent mechanism.	Journal of Immunology	179	284-294	2007
4	Nakaya M, Dohi M, Okunishi K, et al.	Prolonged allergen challenge in murine nasal allergic rhinitis: nasal airway remodeling and adaptation of nasal airway responsiveness.	Laryngoscope	117	881-885	2007
5	土肥 眞	樹状細胞と肝細胞増殖因子	呼吸	26	814-821	2007
6	土肥 眞	呼吸器疾患と樹状細胞	Annual Review 呼吸器2007		7-16	2007
7	土肥 眞	運動によるアレルギー疾患の増悪と対応	アレルギーの臨床	27	48-52	2007
8	土肥 眞	気管支喘息における新規抗炎症療法の展望	臨床免疫・アレルギー科	48	630-637	2007
9	土肥 眞	気管支喘息の疫学-性差を中心に-	アレルギー・免疫	15	28-34	2007
10	中込一之、土肥 眞	アレルギー性炎症における好酸球の役割	Lung Perspective	16	91-96	2008
11	土肥 眞	PDEIV阻害薬（ロフルミラスト、シロミラスト）：喘息治療薬、 COPD治療薬。	アレルギー・免疫	15	298-305	2007
12	土肥 眞、田畑泰彦	DDSを応用した関節炎の実験的制御。	Medical Science Digest	34	13-16	2008
13						
14						
15						
16						

研究成果の刊行に関する一覧表（平成19年度）

分担研究者氏名： 保田 晋助

雑誌

	発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Takeda M, Hashimoto T, Fukae J, Horita T, Kataoka H, Atsumi T, Koike T.	Defective expression of ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 in a subset of patients with systemic lupus erythematosus.	J. Immunol	179(7)	4890-4900	2007
2	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 antibodies	Lupus	16(7)	509-516	2007
3	Amengual O, Atsumi T, Komano Y, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T	A polymorphism in human platelet antigen 6b and risk of thrombocytopenia in patients with systemic lupus erythematosus	Arthritis Rheum	56(8)	2803-2809	2007
4	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
5	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		
6						
7						
8						
9						
10						
11						
12						
13						
14						
15						
16						