

間質性肺炎合併強皮症の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析に関する研究

研究分担者 吉澤靖之 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学 教授

研究協力者 白濱龍太郎、宮崎泰成 東京医科歯科大学 統合呼吸器病学

間質性肺炎は、膠原病において予後を規定する重要な合併症の一つである。しかしながら、その病態は不明な点が多い。これまでの研究では、間質性肺炎を合併しない強皮症(SSc fib-)と間質性肺炎を合併する強皮症(SSc fib+)の間で16.3kDaから69.8kDaの発現量の差を認めた11種類の蛋白が報告されている。気管支肺胞洗浄液(BALF)中の蛋白の発現量の検討を行うことで、強皮症に伴う間質性肺炎の肺線維化の過程に関わる重要な蛋白を明らかにすることを目的とし当科で2004年より2008年の間に経験したSSc fib-群1例とSSc fib+群5例のBALF中の蛋白発現を、two-dimensional gel electrophoresis (2-DE), matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)を用いて検討した。

A. 研究目的

間質性肺炎は、膠原病において予後を規定する重要な合併症の一つである。しかしながら、その病態は不明な点が多い。これまでの研究では、間質性肺炎を合併しない強皮症(SSc fib-)と間質性肺炎を合併する強皮症(SSc fib+)の間で、16.3kDaから69.8kDaの発現量の差を認めた11種類の蛋白が報告されている¹⁾。気管支肺胞洗浄液(BALF)中の蛋白発現を網羅的に検討することで、強皮症に伴う間質性肺炎の肺線維化の過程に関わる重要な蛋白を明らかにする。

B. 研究方法

当科で2004年より2008年の間に経験したSSc fib-群1例とSSc fib+群5例のBALF中の蛋白発現を、two-dimensional gel electrophoresis (2-DE), matrix assisted laser desorption/ionization time of flight mass spectrometry (MALDI-TOF MS)を用いて検討した。

(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、同意を得た。

C. 研究結果

10.1kDaから123.0kDaまでの間に432のspotが認められ、

fib+群の発現量がfib-群の1.5倍以上、もしくは0.67倍以下であった16種類の蛋白を同定した。

SSc fib+群の発現量がSSc fib-群の3/2倍以上の蛋白はα-2-macroglobulin, transferrin, α-2-antiplasmin, α-1-antitrypsin, immunoglobulin heavy chain γ, pulmonary surfactant protein A, toll-like receptorの7種類(表I)であり、2/3倍以下であった蛋白は、immunoglobulin heavy chain α, L-FABP, immunoglobulin J chain α-1 antichymotrypsin, haptoglobin heavy chain α, α-2HS glycoprotein, hemopexin, glutathione S-transferaseの9種類(表II)であった。haptoglobin, glutathione S-transferase に関してはFiettaらの検討でも報告されていた。

D. 考察

SSc fib+群における発現量がSSc fib-群の3/2倍以上の蛋白のうち、α-1-antitrypsin, α-2-antiplasmin α-2-macroglobulinは急性反応性蛋白であり、serine protease inhibitor superfamilyと呼ばれる血清中の代表的なprotease inhibitorである。BALF中の発現に関しては、特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia; IPF)、SSc fib+において、サルコイドーシスと比較して亢進しているとする報告がある^{2,3)}。

pulmonary surfactant protein A (SP-A)は、肺胞II型上皮細胞で産生される肺サーファクタントの構成成分であり、リ

ン脂質とアポ蛋白で構成される。肺胞腔内のリン脂質を一定量に保ち、気道感染に対する自然免疫作用を持つ。SP-A は、SP-A1、SP-A2 と 2 種類の遺伝子でコードされるが、SP-A2 の遺伝子異常が IPF あるいは肺癌の発現に関与する可能性が示唆されている⁴⁾。IPF の BALF 中での発現が報告されている²⁾。

Toll-like receptor は、リンパ球、マクロファージ、気道上皮などで産生される、初期の免疫応答を引き起こす膜貫通蛋白である。ラット、マウス等で可溶性の toll-like receptor の存在が認められ、CD19 をリガンドとする toll-like receptor が、強皮症マウスモデルの肺繊維化に関与するとの報告がある⁵⁾。

SSc fib+ 群における発現量が SSc fib- 群の 2/3 倍以下の蛋白のうち、haptoglobin β 、 α -1 antichymotrypsin は急性炎症反応性蛋白であり、主に好酸球で生成され酸化的血管障害毒性を中和している。BALF の発現の検討では、サルコイドーシス、IPF で発現を認め、SSc fib+ で発現を認めないとする報告がある^{2,3)}。Ceruloplasmin は、急性炎症反応性蛋白であり銅の transport protein として知られるが、superoxide anion radical の scavenger としての血中の主要な抗酸化物質として働く。BALF に関しては、IPF で発現を認め、サルコイドーシス、SScFib+ で発現を認めなかった^{2,3)}。

L-FABP は、マクロファージに存在する脂肪酸結合蛋白で、細胞内のエネルギー・脂質代謝および疎水性リガンドの輸送を担っている。BALF に関する報告では、SSc fib+ と SSc fib- で有意差が無いが発現自体は認めた^{2,3)}。

Hemopexin は、血中に遊離した細胞毒性や活性酸素を発生するプロトフィリン鉄(III)錯体を捕捉し、肝臓に運ぶ作用がある。BALF に関する報告では IPF で発現認め、サルコイドーシス、SScFib+ で発現を認めなかった⁶⁾。glutathione S-transferase は、脂質過酸化反応の際に発生し、細胞傷害を起こすヒドロキシアルケナルなどを無毒化する抗酸化作用を持つ。BALF に関する報告では、SSc fib+ で発現せず、SSc fib- で発現を認めた³⁾。

E. 結論

SSc fib+ の肺線維化の過程に関わる重要な蛋白が示唆さ

れたが、更なる症例の蓄積と共に、SSc fib+ の個々の症例間の比較検討も必要である。

今回注目し検討した蛋白について、今後、VATS 組織、TBLB 組織の免疫染色、及び血清、BALF 中の ELISA による蛋白発現の確認をしていく。

引用文献

1. Fietta A, Bardoni A, Salvini R, Passadore I, Morosini M, Cavagna L, Codullo V, Pozzi E, Meloni F, Montecucco C. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid proteome from systemic sclerosis patients with or without functional, clinical and radiological signs of lung fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R160.
2. Wattiez R, Hermans C, Cruyt C, Bernard A, Falmagne P. Human bronchoalveolar lavage fluid protein two-dimensional database: study of interstitial lung diseases. *Electrophoresis.* 2000;21:2703-12.
3. Fietta A, Bardoni A, Salvini R, Passadore I, Morosini M, Cavagna L, Codullo V, Pozzi E, Meloni F, Montecucco C. Analysis of bronchoalveolar lavage fluid proteome from systemic sclerosis patients with or without functional, clinical and radiological signs of lung fibrosis. *Arthritis Res Ther.* 2006;8:R160.
4. Wang Y, Kuan PJ, Xing C, Cronkhite JT, Torres F, Rosenblatt RL, DiMaio JM, Kinch LN, Grishin NV, Garcia CK. Genetic defects in surfactant protein A2 are associated with pulmonary fibrosis and lung cancer. *Am J Hum Genet.* 2009;84:52-9.
5. Ayumi Y, Yohei I, Kazuhiro K, Fumihide O, Toshihide H, Eiji M, Motoi T, Kazuhiro S, Minoru H, Manabu T. CD19 regulates skins and lung fibrosis via toll-like receptor signaling in a model of bleomycin-induced scleroderma. *Am J Pathol.* 2008;172:1650-63
6. Magi B, Bargagli E, Bini L, Rottoli P. Proteome analysis of bronchoalveolar lavage in lung diseases. *Proteomics.* 2006;6:6354-69.

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

I. 論文発表

1. Yoshizawa Y et al, 1999. Chronic hypersensitivity pneumonitis in Japan: a national wide epidemiologic survey., *J Allergy Clin Immunol* 103:315-3 20
2. Ohtani Y et al, 2003. Clinical features of recurrent and insidious chronic bird fancier's lung., *Ann Allergy Asthma Immunol* 90:604-610.
3. Ohtani Y et al, 2005. Chronic bird fanciers lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonia., *Thorax* 60:665-671
4. Kondoh K et al. 2006. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in hypersensitivity pneumonitis., *J Med Dent Sci* 53:75-83
5. 宮崎泰成ら、2006.慢性鳥飼病における急性増悪の病態に関する検討-Th1/2タイプケモカインの役割について-びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成17年度研究報告書 78-83
6. MKisi et al 2008.Pathogenesis of cBFL in common with IPF?-correlation of IP-10/TARC ratio with histological patients., *Thorax*. 63:810-6

学会発表

- ・平成20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 (2008.12.17)「間質性肺炎合併強皮症の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析」
- ・American Thoracic Society 2009 SAN DIEGO (2009.5.19)「Proteome analysis of bronchoalveolar lavage fluid in SSc-ILD」
- ・第 49回日本呼吸器病学会学術講演会 (2009. 6.12)「間質性肺炎合併強皮症の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析」

H. 知的財産権の出願・登録

なし

表 I SScfib+ で発現の亢進を認めた蛋白 (SScfib+/SScfib- >1.5)

Protein	SScfib+ /SScfib-	AC	Method	M Score
immunoglobulin heavy chain γ	18.9	P-99006	GM	
α -1 antitrypsin	12.9	P-01099	MS	10
α -2 antiplasmin	9.2	P-08697	GM	
pulmonary surfactant protein A	5.8	P-07714	MS	10
Transferin	2.3	P-02766	MS	16
toll-like receptor 1	2.3	P-38593	MS	24
α -2 macroglobulin	2.0	P-01023	GM	

表 II. SScFib+ で発現の低下を認めた蛋白 (SScfib+/SScfib- <0.67)

Protein	SScfib+ /SScfib-	AC	Method	M Score
L-FABP	0	P-07148	GM	—
Immunoglobulin J chain	0	P-01591	GM	—
α -1 antichymotrypsin	0	P-01011	GM	—
Haptoglobin β	43.2	P-00737	GM	—
Ceruloplasmin	3.7	P-00450	MS	46
immunoglobulin heavy chain α	2.7	P-99002	GM	—
α -2 HS glycoprotein	2.6	P-08697	MS	74
Hemopexin	1.83	P-02790	MS	81
glutathione S-transferase	1.5	P-02911	MS	25

Spot quantity values: Measured on two BALF gel maps of individual SSc-ILD and SSc patients by software Progenesis PG220 Nonlinear. Result are expressed as median and interquartile range(IQR)

M Score: Probability Based Mowse Score, that is is $-10 * \log(P)$, where P is the probability that the observed match is a random event. Individual ions scores >41 indicate identity or extensive homology.

SScfib+: systemic sclerosis patients with functional lung fibrosis and signs of lung fibrosis on high-resolution computed tomography

SScfib-: systemic sclerosis patients with no signs and symptoms of lung fibrosis

AC: accession number from the SWISS-PROT database,

MS: MALDI-TOF MS

GM: Gel matching with two dimensional gel electrophoresis database from Swiss-PROT

間質性肺疾患の活動性評価における PET-CT の有用性に関する研究

研究分担者 杉山温人 国立国際医療センター戸山病院 呼吸器科医長

研究要旨：HRCT の進歩によって間質性肺疾患の病変の描出は容易になったが、病勢の評価は簡単ではない。PET-CT は患者に侵襲を与えず、リアルタイムに病変を正確に描出できる利点がある。今回、間質性肺疾患の活動性を評価する上で PET-CT が有用であるかどうかを検討した。対象は IP:17 例（肺癌合併 7 例）と膠原病関連 IP:20 例（皮膚筋炎-多発性筋炎 10、関節リウマチ 5、強皮症 3、血管炎 2 例）である。臨床的に活動性が高いと評価された症例中 PET-CT が陽性であった例は、IP:7/7 (100%)、膠原病関連 IP:5/7 (陰性の 2 例はステロイド投与後) であり、臨床的に活動性が低いと評価された症例は全て PET-CT は陰性であった。PET-CT は間質性肺疾患の活動性を非侵襲的、リアルタイムに評価できる点で有用なツールである可能性が示された。今後は前向き研究によって有用性を検証する必要がある。

A. 研究目的

間質性肺疾患の診断、治療に際してはその活動性を正確に評価することが欠かせない。近年、HRCT の進歩によって新出性病変の描出は容易になったが、その病変の活動性が高いかどうかを調べるためには、さらにガリウムシンチグラムや BAL、時には TBLB も必要とされる場合がある。患者に侵襲を与えない点においてガリウムシンチグラムは優れているものの、結果の判定に 48 時間も要する事、正確な病変の分布を描出する事が難しいなどの欠点がある。その点、PET-CT はリアルタイムに病変を正確に描出できる利点がある。そこで、今回、間質性肺疾患の活動性を評価する上で、PET-CT が有用であるかどうかを検討した。

B. 研究方法

過去 3 年間に PET-CT を施行した IP 症例 17 例と、膠原病関連 IP 症例 20 例を対象とした。それぞれの平均年齢は 71.2 歳と 67.9 歳、性別は男性 76.5%、50% であった。IP 症例 17 例中肺癌合併は 7 例 (41.2%)、膠原病の内訳は皮膚筋炎、多発性筋炎 10 例、関節リウマチ 5 例、強皮症 3 例、顕微鏡的多発性血管炎 2 例である。なお、全 37 例中 11 例は複数回（最高 4 回）の PET-CT が施行された。これらの症例ごとに臨床的な IP の活動性と、PET-CT 画像上の活動性所見とを比較検討した。

（倫理面への配慮）

本研究は後向き研究であり患者の同意は取得していないが、患者情報は匿名化し特定できないように十分に配慮した。

C. 研究結果

大量ステロイド剤投与後の高血糖のため、判定不能となった皮膚筋炎 1 例を除く 36 例を解析した。IP 症例の中で肺癌を合併した 7 例は全例活動性が低いと評価され、その後も IP の増悪は認めなかった。非肺癌合併 IP 症例 10 例の中で PET-CT で活動性が高いと評価されたのは 7 例であり、実際に 6 例では大量のステロイド剤が使用された（1 例は高齢、全身状態不良のため積極的治療をせず）。活動性が低いと評価された 3 例はいずれもステロイド療法を行わず経過観察となっていた。膠原病関連 IP 症例 19 例中、PET-CT にて活動性が高いと評価された症例は 5 例であった。その内訳は皮膚筋炎 4 例と強皮症 1 例であった。5 例とも大量のステロイド剤が使用された。活動性が低いと評価された 14 例は、すでにステロイド剤を使用して病勢が鎮静化した症例 (2 例) や、実際にステロイド剤の増量を行わずに経過観察できた症例であった。なお、経時的に経過を追えた症例では、病勢の消長と PET-CT での評価とは関連性が認められた。

D. 考察

間質性肺疾患の活動性を評価する上で、PET-CT は有用なツールであると考えられた。ただし、治療による修飾を受けやすい事、活動性を評価する明確な基準（適切な SUV 値の設定、病変の拡がりの評価など）がない事、ガリウムシンチグラムと違ってリアルタイムに評価できるものの、いつでもどここの施設でも施行できる検査ではない事などの欠点がある。

今回の PET-CT での評価には臨床的情報が加味されているため、本当に間質性肺疾患の評価に有用であるかどうかは今後の検討課題である。

E. 結論

この研究は後ろ向きの研究であるため、本当に PET-CT が間質性肺疾患の評価に有用であるかどうかを検証するためには、前向きの研究が必要である。今後、放射線科の協力を得て前向き研究を行っていく予定である。また、PET-CT は高価な検査であるため、対象疾患全例に施行するのではなく、どんな症例に行うのがより有用であるかの検討も必要である。

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

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

研究分担者 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。一方、従来治療を受けた強皮症患者19名の検討では、全経過を通じて間質性肺病変を有した患者は14名で、改善0名、増悪8名、不変6名であった。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

全身性強皮症に対してPBSCT治療を行った10名と、従来治療を行った19名を対象とした。全身性強皮症患者に対してPBSCTを選択する基準は、発症3年以内の症例で、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しない症例とした。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/m² 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最長で 5 年間とした。

また、従来治療群の強皮症患者 19 名について HRCT、呼吸機能、血清 KL-6 値を経時的に評価した。フォローアップ期間は治療開始時より最長で 5 年間とした。

(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 2 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。

従来治療群 19名の検討では、フォローアップ開始時に 12名が間質性肺病変を有し、7名では病変を認めなかった。治療は 13名にステロイド、3名にシクロスポリン、2名にタクロリムスが投与され、2名で IVCY が施行されていた。HRCT による画像評価では、肺病変を有した群では 6名で不変、8名で増悪を認めた。うち 1名は在宅酸素を導入となり、1例では人工呼吸器装着となった。肺病変を有しなかった 7名では 2名で間質性肺病変が新たに出現した。治療前後の %VC (図 1)、%DLCO (図 2)、KL-6、LDH には明らかな変化を認めなかった。

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。

一方、従来治療群では間質性肺病変が改善した症例は 1例もなく、QOL を著しく障害する例が 2例あったことから、PBSCT が強皮症による間質性肺病変の悪化を

阻止した可能性が示唆された。

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、PBSCT は必ずしも有効であるとはいえないが、従来治療と比較して肺病変・呼吸機能の悪化をある程度阻止できる可能性が考えられた。

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

Horita T, Atsumi T, Yoshida N, Nakagawa H, Kataoka H, Yasuda S, Koike T. STAT4 single nucleotide polymorphism, rs7574865 G/T, as a risk for antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* (in press)

Oku K, Atsumi T, Bohgaki M, Amengual O, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Koike T. Complement activation in patients with primary antiphospholipid syndrome. *Ann Rheum Dis* (in press)

Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology*.47(11):1686-1691,2008

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* 26(1):129-132,2008

2. 学会発表

吉田修也, 保田晋助, ほか;強皮症患者の間質性肺炎に対する自家末梢血幹細胞移植(aPBSCT)の効果に関する検討. 第52回日本リウマチ学会学術総会

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・第二内科小谷俊雄先生、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 (%)

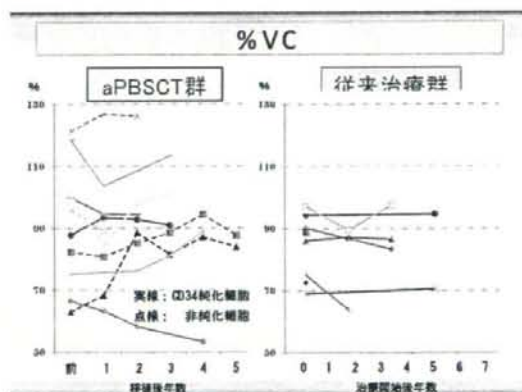
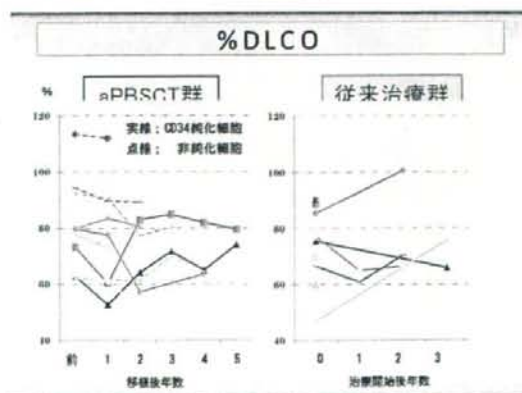


図2. %DLCO の治療後の推移 (%)



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 選択移植				CD34 非選択移植				Mean±SD		P		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10		選択	非選択
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
γ-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	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 ⁺ 細胞 (×10 ⁶ /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

表:従来を行った強皮症 19 例の臨床像

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	Mean±SD
年齢	56	55	54	51	56	57	60	54	58	36	46	38	54	39	25	52	24	50	25	48.1±10.7
性別	F	M	F	M	F	F	F	M	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F	F
mRTSS (0-51)	10	6	20	14	8	5	480	36	13	132	16	2	6	31	23	11	28	15	22	13.3±9.41
罹病期間(月)	72	3	2	2	5	5	5	36	13	132	16	2	6	18	23	11	33	22	7	47.7±10.9
mHAQ (0-3)	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
IP	-	-	-	-	-	-	+	+	+	+	+	+	-	+	+	+	+	+	+	+
GFR (ml/min)	85.4	88.3			83.5	116.	121.8	46.9	83	95.5	121.6	90.2	79.4	173.2	74.0	66.7	70.4	111.0	115	111.4±31.14
%DLCO	22.7	18.7	16.6				75.5	17.5	40.0	48.7	67.5	20.8	20.8	52.6	27.1	16.2	66.1	56.0	56.0	71.1±19.7
γ-globulin (%)	6.6	9.9	<5	<5	5.5	20.9	114.6	<5	171.1	30.5	<5	120.1	7.5	189.1	8.0	27.1	<5	<5	<5	23.6±9.42
抗 Scl 70 (index)	PSL	D,	PG	D	PG	PG	PG	-	D,	PG	PG	-	PSL	PSL	PSL	PG	PSL	PG	PG	
治療歴	PSL	D,	PG	D	D,	D	PSL	-	PSL	CsA	PSL	-	PSL	IVCY	D	D	CsA	PG	PG	
										PSL	AZP						IVCY	PSL	PSL	
										PSL	TAC						AZP	AZP	AZP	
																	MTX	MTX	MTX	
																	PSL	PSL	PSL	

略語:PG; prostaglandins, PSL; prednisolone, D; D-penicillamine, CY; cyclophosphamide, CsA;cyclosporine, TAC; tacrolimus, MTX; methotrexate, AZP; azathioprine

多発性筋炎／皮膚筋炎における治療抵抗性筋炎と間質性肺炎
に対するタクロリムスの有用性に関する研究

研究分担者 平形道人 慶應義塾大学医学部医学教育統轄センター 准教授

研究要旨 多発性筋炎／皮膚筋炎(PM/DM)の治療はプレドニゾン(PSL)をはじめとする副腎皮質ステロイドが基本であるが、20～30%はコントロール不良で免疫抑制薬併用が必要となる。本研究は治療抵抗性筋炎および併発する間質性肺炎に対するタクロリムス(tac)の有用性を検討した。筋炎症状に関しては8例中6例が有効、2例が無効、間質性肺炎に関しては5例中2例が有効、2例が不変、1例が増悪であった。既存の耐糖障害増悪が全10例中3例に認められた。有効例では併用ステロイド量と tac 血中濃度が高く、その使用法を検討することが今後必要と考えられた。

A. 研究目的

多発性筋炎／皮膚筋炎(PM/DM)の治療はプレドニゾン(PSL)をはじめとする副腎皮質ステロイドが基本であるが、20～30%はコントロール不良で免疫抑制薬併用が必要となる。近年、かかる治療抵抗性筋炎と間質性肺炎に対するタクロリムス(tac)有効例が報告されている。本研究は治療抵抗性筋炎および併発する間質性肺炎に対する tac の有用性および安全性を検討した。

B. 研究方法

対象は治療抵抗性筋炎あるいは間質性肺炎を併存し、tac を使用された多発性筋炎9例、皮膚筋炎1例の全10例。(1)治療抵抗性筋炎に対する効果：PM/DMに対して0.6mg/kg以上のPSL治療を行い、効果不十分または再燃のため tac を使用した8例を検討した。PSL減量が可能、または血清CPK値が30%以上低下した場合に有効と判定し、有効群・無効群に層別化して、tac使用法、臨床経過、最大血清CPK値、背景因子などについて比較検討した。(2)間質性肺炎に対する有効性：間質性肺炎を併発した6例について、胸部CT所見、血清KL-6値などを検討した。(3)安全性：全対象10例について tac の安全性を検討した。

(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)治療抵抗性筋炎に対する効果：8例中PM7例、DM1例であった。6例は再燃、2例は効果不十分に対して使用された。自己抗体は抗SRP抗体を1例、抗Jo-1抗体を1例、抗EJ抗体を1例、抗Jo-1、抗U1RNP抗体併存を1例に認めた。4例で間質性肺炎を併発していた。有効性は有効群6例、無効群2例であった。有効群では無効群に比して、tacの血中濃度が高く、併用PSL量が多い傾向にあった。(2)間質性肺炎に対する有効性：6例中PM5例、DM1例であった。1例は間質性肺炎の急性期、5例は慢性期に使用された。CT上改善2例(図1)、不変3例であったが、1例は急性増悪を認め tac が中止された。4例で tac 使用前後で血清KL-6値を測定したが、有効例では開始後2-3ヶ月で低下を

認め、不変例も KL-6 が徐々に低下し画像上 3 年間ほぼ不変で経過していることから、間質性肺炎の活動性を抑制している可能性が示唆された (図 2)。改善 2 例はいずれも抗 Jo-1 抗体陽性であった。(3)有害事象は、既存の耐糖能障害の増悪を 3 例、高尿酸血症の増悪を 1 例、間質性肺炎の増悪を 1 例に認めた。

D. 考察

(1)治療抵抗性筋炎に対して tac の有効性が認められた。特に、PSL 投与量が比較的多い状態で開始し、tac の血中濃度を維持することにより、有効性が得られることが示唆された。(2)筋炎に併発する間質性肺炎に対しても有用と考えられた。急性増悪 1 例を認めたが、tac 投与前から筋炎の疾患活動性が上昇しており、自然経過であった可能性も考えられた。(3) tac は比較的安全であるが、筋炎に併発する間質性肺炎に対しては慎重な経過観察を要するものと考えられた。

E. 結論

tac は治療抵抗性筋炎に対して有効であり、筋炎に併発する間質性肺炎に対しても効果が期待され、その安全性も高いと考えられた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, Johkoh T, Imamura A, Dohi M, Hirakata M, Yamada T, Kamatani N, Kikuchi Y, Sugii S, Takeuchi T, Tateda K, Goto H: Clinical and radiological features of pneumocystis pneumonia in patients with rheumatoid arthritis, in comparison with methotrexate pneumonitis and pneumocystis pneumonia in acquired immunodeficiency syndrome: a multicenter study. Intern Med. 47(10):915-23, 2008.
2. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T,

Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y: Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: Multicenter survey in a large patient population. Rheumatology 47(9):1373-1378, 2008

3. Suwa A, Hirakata M, Kaneko M, Sato M, Suzuki Y, Kuwana M: Successful treatment of refractory polymyositis with the immunosuppressant mizoribine: Case report. Clin Rheumatol 28(2):227-229, 2009
4. Takada T, Hirakata M, Suwa A, Kaneko Y, Kuwana K, Ishihara T, Ikeda Y: Clinical and histopathological features of myopathies in Japanese patients with anti-SRP autoantibodies. Modern Rheumatol. (in press)
5. 平形道人: 処方計画法「多発性筋炎・皮膚筋炎」総合臨床(増刊), 57:1299-1304, 2008.
6. 平形道人: 膠原病における自己抗体. 臨床検査 52(5):504-510, 2008.
7. 平形道人: 抗アミノアシル tRNA 合成酵素(ARS)抗体とその臨床的意義-抗 ARS 抗体関連肺病変など-. 日本胸部臨床 67(5):359-369, 2008.

2. 学会発表

1. Hirakata M, Takada T, Kaneko Y, Kuwana M. Clinical features are governed by immunogenetic background in Japanese patients with anti-aminoacyl tRNA synthetase autoantibodies. 72nd Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008 Oct, San Francisco.
2. Sato S, Hoshino K, Satoh T, Suwa A, Hirakata M, Inada S, Kuwana M. MDA5 (Melanoma-Differentiation-Associated Gene 5) as an autoantigen recognized by anti-CADM-140 antibody in patients with clinically amyopathic dermatomyositis. 72nd Annual Meeting of American College of Rheumatology, 2008 Oct, San Francisco.
3. 平形道人, 諏訪昭, 高田哲也, 香月有美子, 金子祐子, 佐藤慎二, 桑名正隆: 抗 KS(asparaginyl tRNA 合成酵素:AsnRS)抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴に関する研究. 第 52 回日本リウマチ学会総会, 2008 年 4 月, 札幌.

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

図 1

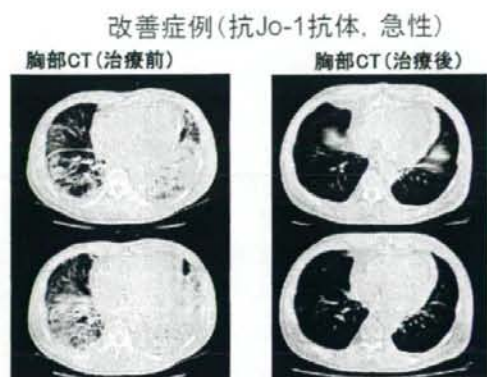


図 2



タクロリムスによる間質性肺炎の治療に関する研究

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 齋藤和義 同 准教授
研究協力者 中野和久 同 助教
研究協力者 平田信太郎 同 助教

研究要旨 膠原病に併発する間質性肺炎はしばしば重篤で予後不良であり、既存治療に抵抗性を示す。本年度は、当院で膠原病に併発した活動性間質性肺炎に対するタクロリムスを使用した 50 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。その結果、タクロリムスは 38% の症例で有効性、84% の症例で維持以上の効果を示し、IV-CY と共に first line での併用が推奨された。特に、amyopathic DM などの急速進行性の予後不良な病態に対して、病初期からのタクロリムス投与が有効で、初期治療の重要性が確認された。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。特に、HRCT のスコアリングシステムは、臨床症状、GC 投与量、治療効果判定と良好に相関しており、胸部画像の定量的評価法として有用である可能性が示された。また、タクロリムス投与中の重篤な副作用は、細菌性肺炎 2 例、ニューモシチス肺炎 2 例、非結核性抗酸菌症 1 例であり、いずれも蜂巣肺が確認された症例に出現しており、さらなる症例の蓄積により肺炎球菌ワクチンや ST 合剤による 1 次予防基準策定の必要性が明らかとなった。

A. 研究目的

膠原病に併発する間質性肺炎はしばしば重篤で予後不良であり、既存治療に抵抗性を示す。これまで、タクロリムス、シクロスポリン (CsA)、シクロホスファミドパルス療法 (IV-CY) 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 50 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

対象は、平成 15 年 2 月から 20 年 5 月の間に 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 HRCT にて活動性間質性肺炎が確認された 50 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 HRCT、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した。

主要評価項目として、ATS/ERS 基準に従って 2 名以上の内科医で治療効果を評価した。治療効果判定は、①自覚症状(呼吸困難・咳嗽)、②HRCT 上の肺野異常陰影、③SpO₂ による呼吸状態のうち 3 項目中 2 項目以上で改善を認めたものを「改善」、1 項目以上で悪化

を「悪化」と判定し、その他を「不変」とした。

また二次の評価項目として HRCT による画像的改善効果を評価した。HRCT 所見はタクロリムス開始前 1 ヶ月および開始後 6 ヶ月で 2 名以上の内科医により盲検的に評価した。HRCT 所見は治療前後に、大動脈弓レベル、気管分岐部レベル、右横隔膜ドームの 1cm 上方のレベルの 3 カ所の高さの HRCT 画像をあらかじめ選択し、2 名以上の内科医が各スライスについて下記の要領で採点しその平均を HRCT スコアとして 0-3 点で点数化した。(ref. Brantly, M. et al. Chest 2000; 0=normal CT, 1=mild disease (1 to 15 thickened interlobular septa per segment, 1 to 5 patches of reticulation, subpleural cysts, and pleural/parenchymal scars), 2=moderate disease moderate reticulation, peribronchovascular thickening, traction bronchiectasis, tracheal retraction) 3 = severe disease (areas of parenchymal consolidation, diffuse areas of peri peribronchovascular thickening, traction bronchiectasis, and patches of reticulation)。

(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。患者の個人情報が所属機関外に漏洩せぬよう、試料や解析デ

ータは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

平成 15 年 4 月以降、膠原病に伴う活動性間質性肺炎 50 症例 [男 12・女 38] に対してタクロリムスを使用した。基礎疾患は、関節リウマチ 26 (MRA 4)、強皮症 10、皮膚筋炎 8 (amyopathic DM 5)、混合性結合組織病 6 など。平均 2.0 剤の免疫抑制剤での治療歴があった。皮膚筋炎においては、他 3 疾患に比べ有意に SpO₂ 低値で、有意に大量の glucocorticoid (GC) を要し、1 例でステロイドパルス療法 (mPSL1g) を施行した。

タクロリムス投与 6 ヶ月後の臨床症状 (労作時呼吸困難、乾性咳嗽、酸素投与の要否) は、どの疾患でも明らかに頻度の低下が見られたが、とくに皮膚筋炎・多発性筋炎での臨床症状改善効果が目立っていた。

タクロリムス投与 6 ヶ月後の HRCT スコアは、全体では $p < 0.001$ と明らかな低下が確認された。関節リウマチ、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症のいずれも有意な改善が見られ、MCTD では HRCT 画像を評価し得た症例が 2 例と少数であるため統計学的解析は不可であったが、 $2.19 \pm 0.98 \rightarrow 1.92 \pm 0.59$ と低下を認めた。

タクロリムス投与 6 ヶ月後の GC 投与量 (prednisolone 換算量) は、全体では $p < 0.001$ と有意な減量効果が得られ、殊に、関節リウマチと皮膚筋炎で有意な減量効果を認めた。強皮症、混合性結合組織病では減量傾向があった (統計学的有意差は検出されず)。

タクロリムス投与後に出現した有害事象については、細菌性肺炎、ニューモシスチス肺炎、非結核性抗酸菌症が各 2、2、1 例に出現し、タクロリムス使用時には呼吸器感染症に対する留意が重要である事が示唆された。呼吸器感染症はいずれも HRCT にて蜂巣肺が確認された症例に出現した。

D. 考察

膠原病に伴う間質性肺炎は、治療抵抗性で急速進行性であるが、タクロリムスは 50 症例中 38% 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、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、IV-CY やステロイドパルス療法などの既存治療法に治療抵抗性の症例にも有用で、今後の比較検討も必要である。また、タクロリムスによる間質性肺炎の治療効果は、臨床症候や HRCT 所見の改善、必要酸素量やステロイド量の低下は、客観的指標としては重要であることが示された。特に、HRCT スコアは、臨床症状、GC 投与量、治療効果判定と良好

に相関しており、胸部画像の定量的評価法として有用である可能性が示された

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 HRCT にて蜂窩肺を認める症例には慎重投与を要すると同時に、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 50 症例に対し、タクロリムスは 38% の症例で有効性を示し、IV-CY と共に first line での併用が推奨された。特に、amyopathic DM などの急速進行性の予後不良な病態に対して、病初期からのタクロリムス投与が有効で、初期治療の重要性が確認された。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。特に、HRCT スコアは、臨床症状、GC 投与量、治療効果判定と良好に相関しており、胸部画像の定量的評価法として有用である可能性が示された。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tsujimura S, Saito K, Nakayama S, Tanaka Y. Bolus infusion of human urinary trypsin inhibitor improves intractable interstitial pneumonia in patients with connective tissue diseases. *Rheumatology* (2008) 47, 907-913
2. Tsujimura S, Saito K, Nawata M, Nakayama S, Tanaka Y. Overcoming drug resistance induced by P-glycoprotein on lymphocytes in patients with refractory rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) 67, 380-388
3. Tanaka Y, Takeuchi T, Inoue E, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Nawata M, Kameda H, Iwata S, Amano K, Yamanaka H. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: One-year clinical outcomes (RECONFIRM-2). *Mod Rheumatol* (2008) 18: 146-152
4. Nakano K, Higashi T, Hashimoto K, Takagi R, Tanaka Y, Matsushida S. Antagonizing dopamine D1-like receptor inhibits Th17 cell differentiation: Preventive and therapeutic effects on experimental

5. Takeuchi T, Tatsuki T, Nogami N, Ishiguro N, Tanaka Y, Yamanaka H, Harigai M, Ryu J, Inoue K, Kondo H, Inokuma S, Kamatani N, Ochi T, Koike T: Post-marketing surveillance of the safety profile of infliximab in 5,000 Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (2008) **67**, 189-195
 6. Nishida K, Okada Y, Nawata M, Saito K, Tanaka Y. Induction of hyperadiponectinemia following long-term treatment of patients with rheumatoid arthritis with infliximab (IFX), an anti-TNF-alpha antibody. *Endocrine J* (2008) **55**, 213-216
 7. Tanikawa R, Okada Y, Nakano K, Tanikawa T, Hirashima M, Yamauchi A, Hosokawa R, Tanaka Y. Interaction of galectin-9 with lipid rafts induces osteoblast proliferation through the c-Src/ERK signaling pathway. *J Bone Miner Res* (2008) **23**, 278-86
 8. Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Hirakata M, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases: multicentre survey in a large patient population. *Rheumatology* (2008) **47**, 1373-137
 9. Okada Y, Nawata M, Nakayamada S, Saito K, Tanaka Y. Commencing use of alendronate protects premenopausal women from bone loss and fracture associated with high-dose glucocorticoid therapy. *J Rheumatol* (2008) **35**, 2249-225
 10. Nawata M, Saito K, Nakayamada S, Tanaka Y. Discontinuation of infliximab in rheumatoid arthritis patients in clinical remission. *Mod Rheumatol* (2008) **18**, 460-464
 11. Takeuchi T, Yamanaka H, Inoue E, Nagasawa H, Nawata M, Ikari K, Saito K, Sekiguchi N, Sato E, Kameda H, Iwata S, Mochizuki T, Amano K, Tanaka Y. Retrospective clinical study on the notable efficacy and related factors of infliximab therapy in a rheumatoid arthritis management group in Japan: one-year outcome of joint destruction (RECONFIRM-2J). *Mod Rheumatol* (2008) **18**,
2. 学会発表
 1. Tanaka Y, Yamamoto K, Takeuchi T, Nishimoto N, Miyasaka N, Sumida T, Sawada T, Kohsaka H, Matsumoto I, Saito K, Koike T. A 2 year-extended follow-up of the phase I/II trial of rituximab for treatment of refractory systemic lupus erythematosus. Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
 2. Nakano K, Saito K, Yamaoka K, Sawamukai N, Tokunaga M, Nawata M, Iwata K, Suzuki K, Hanami K, Tanaka Y. Efficacy of a calcineurin-inhibitor tacrolimus on refractory interstitial pneumonitis complicated with connective tissue diseases. EULAR 2008, Paris 平成 20 年 6 月 11-14 日
 3. Tanaka Y, Tokunaga M, Nawata M, Iwata S, Nakano K, Yamaoka K, Mima T, Nishimoto N, Saito K. Different mechanisms are involved in different organ manifestation in SLE: learning from treatments with rituximab (anti-CD20) therapy. The 72nd National Meeting of American college of Rheumatology, San Francisco. 平成 20 年 10 月 25-29 日
 4. Tanaka Y, Takeuchi T, Mimori T, Miyasaka N, Koike T, Yamanaka H. Clinical and radiological remission of infliximab for RA patients in Japan. The 13th Asian Pacific League of Associations for Rheumatology (APLAR) Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月 23 日~27 日
 5. Tanaka Y, Nawata M, Iwata S, Yukawa S, Sawamukai N, Nakano K, Yamaoka K, Saito K. TNF inhibitors for elderly patients with rheumatoid arthritis. The 13th APLAR Congress, Yokohama, 平成 20 年 9 月 23 日~27 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

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

研究分担者 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

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、(亜)急性の経過で進行する急速進行性間質性肺炎 (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。1985年8月から2000年11月までに診断された RPIP 合併 PM/DM は12例で、うち9例が数ヶ月以内に呼吸不全で死亡した。2000年12月から2002年12月までに診断した10例では、半数の5例がステロイド+CsA+IVCYで改善した。2003年以降では18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7例中4例、リツキシマブ投与2例中1例、エタネルセプト投与3例中1例が RPIP の進行による呼吸不全で短期間に死亡した。従って、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り、ステロイド+CsA+IVCY の併用療法が現時点ではその中心に位置づけられるべきであると考えられた。

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、(亜)急性の経過で進行する急速進行性間質性肺炎 (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 (亜)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再確認した。まず1985年8月から2000年11月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) を併用したところ、5

例は軽快したが、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。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 に替えてリツキシマブの投与、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 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、全ての治療薬は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

2003年以降ではこれまでに18例を診断した。内訳は男性が10例と多く、病型も c-ADM が8例と DM が8例ずつ、PM は僅か2例であった。VATS による肺生検は5例で行われ、全例 non-specific interstitial pneumonia (NSIP) が主体と診断され、一方、剖検3例はいずれも diffuse alveolar damage (DAD) であった。様々な併用を試みるも、

タクロリムス投与のべ7例中4例、リツキシマブ投与2例中1例、エタネルセプト投与3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、確実に有効な単独の治療薬は見いだせなかった。全体としても2006年まででは12例中7例1が死亡しており、ステロイド+CsA+IVCYの併用療法の成績を他の治療が上回ることはなかった。そこで2007年以降はステロイド+CsA+IVCYの併用療法を全例に最初から行う方針に戻し、反応性不十分なら他剤を追加併用としたところ、6例中5例が軽快している。

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、初期の大量療法後は、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、また死亡例は臨床学または剖検上、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。また、線維化に対する治療薬としてメシル酸イマチニブの投与も選択肢の1つであると考えられた。

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にレジメとしての考え方で積極的治療に望むべきであり、ステロイド+CsA+IVCYの併用療法が現時点ではその中心に位置づけられる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. Lung disease in EBV infection. ed. by Michaela Bilic. Encyclopedia of Molecular mechanisms of Diseases. Springer, Heidelberg (in press).
- 2) Takizawa Y, Inokuma S, Tanaka Y, Saito K, Atsumi T, Kameda H, Hirohata S, Kondo H, Kumagai S, Tanaka Y. Clinical characteristics of cytomegalovirus infection in rheumatic diseases:

multicentre survey in a large patient population. Rheumatology 2008;47:1373-1378.

- 3) Suzuki K, Kameda H, Amano K, Nagasawa H, Takei H, Sekiguchi N, Nishi E, Ogawa H, Tsuzaka K, Takeuchi T. Single center prospective study of tacrolimus efficacy and safety in treatment of rheumatoid arthritis. Rheumatol Int (in press)
- 4) Suzuki K, Nagasawa H, Kameda H, Amano K, Kondo T, Itoyama S, Tanaka Y, Takeuchi T. Severe acute thrombotic exacerbation in two cases with anti-phospholipid syndrome after retreatment with rituximab in phase I/II clinical trial for refractory systemic lupus erythematosus. Rheumatology (in press).
- 5) 亀田秀人, 西英子, 竹内勤. PM/DMに伴う間質性肺炎の治療. 呼吸 2008;27(2):148-153.
- 6) 亀田秀人. 全身性エリテマトーデス. 内科 2008;101:623-628.
- 7) 亀田秀人, 長澤逸人. 多発性筋炎/皮膚筋炎関連間質性肺炎. 日本胸部臨床 2008;67:370-377.
- 8) 亀田秀人. 強皮症治療薬としてのイマチニブの可能性. リウマチ科 2008;39(4):361-367.
- 9) 亀田秀人. イマチニブによる自己免疫疾患の治療. 血液・腫瘍科 2008;56:741-748.
- 10) 亀田秀人. 多発性筋炎(皮膚筋炎). 山口徹, 北原光夫, 福井次矢 編集. 今日の治療指針. 医学書院, 東京, 610-12, 2009.

2. 学会発表

- 1) 鈴木勝也, 瀬戸山由美子, 鈴木美由紀, 吉本桂子, 亀田秀人, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 関節リウマチ患者末梢制御性T細胞の量的質的異常と治療薬の与える影響. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2008年4月, 札幌.
- 2) 近藤恒夫, 鈴木勝也, 亀田秀人, 長澤逸人, 倉沢隆彦, 奥山あゆみ, 西英子, 関口直哉, 武井博文, 阿部治男, 津坂憲政, 天野宏一, 竹内勤. 膠原病に対する経口シクロホスファミドパルス療法の安全性と有効性. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2008年4月, 札幌.
- 3) 倉沢隆彦, 長澤逸人, 亀田秀人, 近藤恒夫, 奥山あゆみ, 武井博文, 関口直哉, 鈴木勝也, 阿部治男, 天野宏一, 竹内勤. 間質性肺炎急性増悪に対し生物学的製剤を含む併用療法が奏効した多発性筋炎の1例. 第52回日本リウマチ学会総会・学術集会. 2008年4月, 札幌.

4) Kondo H, Suzuki K, Kameda H, Nagasawa H, Nishimura K, Kurasawa T, Okuyama A, Nishi E, Sekiguchi N, Takei H, Abe H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. 13th congress of the Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. 2008年9月、横浜.

5) Suzuki K, Setoyama Y, Suzuki M, Yoshimoto K, Kameda H, Tsuzaka K, Amano K, Takeuchi T. Tacrolimus has pleioropic molecular effects on human regulatory T cells. 72nd Annual Scientific meeting of ACR, October 2008, San Francisco, USA..

6) 近藤恒夫, 西英子, 亀田秀人, 西村幸治, 倉沢隆彦, 奥山あゆみ, 武井博文, 鈴木勝也, 長澤逸人, 天野宏一, 竹内勤, 田丸淳一, 岡輝明, 糸山進次. 急速進行性間質性肺炎に対してステロイドと免疫抑制薬 2 剤, エタネルセプト, イマチニブを投与した皮膚筋炎の 1 例. 第 19 回日本リウマチ学会関東支部学術集会. 2008 年 12 月, 高崎.

(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。