

## SLE における感染症の危険因子に関する研究

研究分担者 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** 全身エリテマトーデスの治療は、病態に応じステロイド薬の大量投与および免疫抑制薬が必要である。一方で免疫抑制療法中に発症する感染症は SLE の予後に影響を及ぼす因子であり、SLE の死因でも感染症は上位である。感染症の発症を少なくすることは SLE の予後改善につながると考えられる。私達は 0.8 mg/kg 以上のステロイドが必要であった SLE 症例において、何が感染症の危険因子であったのかコホートをを用いて後ろ向きに検討した。感染症の危険因子として、ステロイド薬の総投与量、年齢が抽出された。一方でエンドキサンパルス療法などの免疫抑制療法は感染症の危険因子として抽出されなかった。ステロイド薬の減量が困難な症例は免疫抑制療法を併用しステロイド薬の減量を試みるべきと考える。

### A. 研究目的

全身性エリテマトーデス (SLE) の死因の第 1 位は未だに感染症である。SLE における免疫異常に加え、治療に大量のステロイド薬や免疫抑制薬が用いられることも易感染性の一因となっている。そこで我々は病勢のコントロールのために大量ステロイドの投与が必要であった SLE 患者について、感染症発症の危険因子を検討した。

### B. 研究方法

2004 年 1 月～2005 年 12 月までの間に東京女子医科大学附属青山病院で加療した SLE 105 例中、最大ステロイド投与量がプレドニン換算で 0.8 mg/kg 以上であった SLE 63 例を対象とした。

従属変数を感染症罹患としたロジスティックモデルにより、危険因子を検討した。非線形性は折れ線モデルにより表現した。尚、これらの症例で間欠的シクロフォスファミドパルス療法 (IVCY) を行った例、リンパ球数が 400/ $\mu$ l 以下の例にはニューモシスチス肺炎予防のため、ST 合剤の予防投与を行っていた。

(倫理面への配慮)

### C. 研究結果

非感染症群 (48 例)、感染症群 (15 例) の平均年齢はそれぞれ 36.7  $\pm$  13.2 歳, 39.1  $\pm$  15.7 歳; 最大 PSL 投与量は 50.2  $\pm$  20.1 mg/日, 60.7  $\pm$  21.9 mg/日で 2 群間に有意差はなかった。中枢神経ループスやループス腎症など臓器病変の偏りもなく、2 群間の患者背景

に差はみられなかった。

感染症群の内訳はニューモシスチス肺炎 6 例、尿路感染症 2 例、帯状疱疹 2 例、サイトメガロウイルス肺炎 1 例、細菌性肺炎 1 例、非定型抗酸菌感染症 1 例、カンジタ症 1 例、気管支炎 1 例であった。ニューモシスチス肺炎 6 例中 1 例は死亡例であった。

ロジスティックモデルによる解析では、総ステロイド投与量が 7000 mg 以上が有意な感染症の危険因子であった (P = 0.0006, OR = 1.00, 95% CI 1.000-1.001)。更に年齢 35 歳以上が感染症の危険因子として示唆された (P = 0.057, OR = 1.06, 95% CI 1.00-1.13)。また、感染症罹患時の PSL 投与量は 51.2  $\pm$  20 mg で、1 例は PSL 20mg/日内服下であった。今回の解析で一般的に感染症の指標になると考えられる白血球数、リンパ球数、免疫グロブリン量は 2 群間で有意差はなかった。ST 合剤の予防投与量は 2 群間で有意差はなかった。

### D. 考察

入院中の SLE 患者において、ステロイド総投与量が多い患者は感染症に罹患しやすく、死亡につながる症例も認められた。また、35 歳以上が感染症発症の危険因子であった。感染症の内訳では呼吸器感染症が多く、ニューモシスチス肺炎は 15 中 6 例と最多で、そのうち 1 例は死亡例で、ST 合剤の予防投与はなされていなかった。

今回、解析前に感染症の危険因子として抽出されるであろうと予測していたエンドキサンパルス療法は、感染症の危険因子ではなかった。従って、ステロイド薬が減量困難な患者には、早期からエンドキサンパルス療法などを併用しステロイド薬総投与

量の減量を試みるべきであると考え。

#### E. 結論

積極的な治療が必要な SLE 患者において、重篤な感染症罹患を予測する指標が描出された。総ステロイド投与量が 7000 mg を超える症例および年齢が 35 歳以上の症例は重篤な感染症に罹患しやすく、注意を要する。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

##### 2. 学会発表

SLE 患者における感染症罹患の危険因子

副島誠, 高木香恵, 杉浦智子, 馬場さゆみ, 菅野朗子,  
栃本明子, 勝又康弘, 市田久恵, 深澤千賀子, 川口鎮  
司, 立石睦人, 鎌谷直之, 原まさ子

日本リウマチ学会総会・学術集会・国際シンポジウム  
プログラム・抄録集 51 回・16 回 Page 254 (2007. 04)

#### H. 知的財産権の出願・登録

なし

感染症のうちわけ	(人)
呼吸器感染症	11
ニューモシチス肺炎	6
サイトメガロウイルス肺炎	1
細菌性肺炎	1
非結核性抗酸菌症	1
カンジタ肺炎	1
気管支炎	1
尿路感染症	2
帯状疱疹	2

表1 感染症のうちわけ

	罹患率群 n = 15	非罹患率群 n = 48	P 値
平均年齢	39.1 ± 15.7	36.7 ± 13.2	n.s.
35 歳以上	7/15 (46.7%)	25/48 (52%)	n.s.
性別(男:女)	1:14	3:45	n.s.
最大*PSL 量	62.0 ± 19.7	51.6 ± 18.4	P<0.05
ループス腎炎	3 (20.0%)	18 (37.5%)	n.s.
中枢神経障害	5 (33.3%)	5 (10.4%)	P<0.05
血球減少症	3 (20.0%)	3 (6.25%)	n.s.

表2 治療開始時点での患者背景

\*PSL: プレドニゾロン

	罹患率群 n = 15	非罹患率群 n = 48	P 値
総*PSL 量 (g)	8.19 ± 60.81	3.40 ± 2.85	P<0.01
ステロイドパルス療法	8 (53.3%)	13 (27.1%)	P<0.05
エンドキサンパルス療法	8 (53.3%)	21 (43.8%)	n.s.
罹患時白血球数	6893.3 ± 2464.2	6804.2 ± 3134.4	n.s.
罹患時リンパ球数	1273.1 ± 879.4	1620.5 ± 1402.4	n.s.
罹患時IgG	1134.9 ± 474.0	1265.2 ± 582.6	n.s.

表3 感染症罹患時の比較

\*PSL: プレドニゾロン

	回帰係数	P 値	OR	95%CI
総*PSL 7g 以上	0.00059	0.0019	1.00	1.0002-1.0009
年齢 35 歳以上	0.062	0.056	1.06	1.00-1.13

表4 多変量解析を用いた検討

\*PSL: プレドニゾロン

## 膠原病に合併する急性進行性間質性肺炎へのサイトメガロウイルス感染の関与に関する研究

研究分担者 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** 1) 膠原病に合併する間質性肺炎は時に急速進行性の予後不良の経過をとる。従って、この病態の理解と治療法の確立は、膠原病に合併する肺病変の診療の上で重要である。本研究では、急性進行性間質性肺炎におけるサイトメガロウイルス(CMV)感染の関与の可能性について検討した。関節リウマチに合併して生じ、急性の経過で呼吸不全に至った1症例では、CMVに対するIgM抗体価が上昇し、肺門リンパ節腫脹、脾腫を伴っていた。一方、対照とした亜急性あるいは慢性進行性の膠原病随伴性間質性肺炎3例では、CMV-IgM抗体価の上昇は認められなかった。2) インターロイキン(IL)-17の肺障害における意義について、マウスのモデルを用いて検証した。IL-17の前投与は、プレオマイシンにより惹起される急性の肺傷害に対して抑制作用を示した。今後、作用機序について検討する必要があると考えられた。

### A. 研究目的

膠原病に合併する間質性肺炎(interstitial pneumonia: IP)の多くは、慢性・緩徐進行性の経過をとるが、時に急性に増悪して予後不良の転帰をとる場合がある(急性増悪)。あるいは、発症直後から急速に進行してゆく症例も稀に経験される。臨床的には、感冒罹患を契機として急性に進行する症例が経験されることから、誘因の一つとしてウイルス感染の関与が従来から想定されている。しかし、その実態は明らかで無く、明確なエビデンスは確立されていない。急性増悪に対する治療として、現状ではステロイド薬のパルス療法と免疫抑制薬の併用が試みられる事が多い。もし急性増悪にウイルス感染が一義的に関与しているのであれば、従来の治療法に加えて、ウイルス自体に対する治療も急性増悪に対する有効な治療法となり、患者の生命予後の改善に寄与する可能性がある。本研究では、膠原病に合併するIPの中で、特に急速に進行する症例を対象として、サイトメガロウイルスの血清抗体価を測定し、その変動を解析することによって、急性増悪あるいは急速進行性病態へのウイルス感染の関与の可能性を解析する事を目的とした。

一方で近年、従来のTh1/Th2細胞に加えて、IL-17を産生するTh17細胞の自己免疫疾患における意義が明らかにならつつある。従来Th1型疾患と考えられていた多発硬化症や関節リウマチは、現在ではTh17細胞により引き起こされると再認識されている。従って、膠原病に合併する間質性肺病変

も、Th17細胞の関与を含めた視点で捉え直す必要がある。そこで本年度研究では、マウスの肺線維症モデルの実験系を用いて、ここにIL-17を供給することにより、肺の線維化に及ぼすTh17型免疫応答の意義についての検討の予備実験も施行した。

### B. 研究方法

#### 1) 急性進行性間質性肺炎におけるサイトメガロウイルス感染の関与に関する検討

IPを呈する膠原病患者の中で、特に急速に進行する症例を選び、病変の進展時における血清中のサイトメガロウイルス(CMV)抗体価(IgG, IgM)を測定した。対象症例として、亜急性・慢性進行性のIP症例を選び、同様にCMV抗体価を測定した。一部の症例では、単純ヘルペスウイルス(HSV)に対する抗体価(IgG, IgM)も測定した。

#### 2) マウス肺線維症モデルにおけるIL-17の意義についての検討

C57BL/6マウスにプレオマイシン(Bleo)を気管内投与し肺傷害・肺線維化を惹起する実験系を用いた。この系に、IL-17を産生するプラスミドあるいはコントロールプラスミドを投与し、2日後にBleo(3.5mg/kg body weight)を気管内投与して1ヶ月間観察し、急性肺傷害による死亡への影響を検討した。

(倫理面への配慮)

IP症例についての臨床的検討は、通常の臨床活動の一環として行われたものであり、本検討による患者への不利益や負担は無かった。マウスを用いた実

験は、東京大学の実験動物指針に則り行った。

### C. 研究結果

#### 1) 急性進行性間質性肺炎におけるサイトメガロウイルス感染の関与に関する検討

今回検討し得た急性進行性の IP 症例は 1 例であった。症例は 76 歳の女性。2007 年 8 月に胸部 CT 上間質性病変を指摘されたが、無症状のために経過観察となった。2008 年 11 月、37 度台の微熱とともに乾性の咳が出現、多発関節痛も出現し、当科外来を紹介受診した。入院の予約待ちをしている間に呼吸困難が出現し急速に増悪したため、救急外来を受診し、室内気吸入下で PaO<sub>2</sub> が 68 Torr と低酸素血症を認めたため緊急入院となった。入院時 CT では、両側肺野に広範なスリガラス陰影と肺門部リンパ節の腫大・軽度の脾腫を認めた。多発性の関節の腫脹に加えて、血清マーカーは RF460 (IU/ml)、MMP-386.8 (mg/ml) といずれも上昇し、抗 CCP 抗体も陽性 (100 U/ml) であった。鑑別診断の結果、関節リウマチ (RA) に随伴した急速進行性 IP と診断された。ステロイドパルス療法、エンドキサンパルス療法、シクロスポリンの経口投与を組み合わせた集中治療により呼吸不全は改善し、胸部 CT 上でも広範なスリガラス陰影は改善した。入院直後の検索で、CMV 抗体価の測定の結果、IgG の上昇 (29.6) に加えて、IgM も 3.02 と上昇しており、新たな感染の可能性が疑われた。さらに、単純ヘルペスウイルスに対する抗体価も、IgG56.1、IgM 6.29 といずれも上昇していた。一方で、対照とした RA に合併した亜急性進行型の IP の症例 (58 歳、女性) では、CMV-IgM の上昇は認められなかった。同様に、慢性進行性の経過をたどる、SSc に合併する IP 2 症例 (67 歳女性と 77 歳女性) でも、CMV-IgM の上昇は認められなかった。

#### 2) マウス肺線維症モデルにおける IL-17 の意義についての検討

マウスに Bleo を気管内投与し、投与後 1 カ月後まで、体重減少と生存率を観察した。この系に、IL-17 を産生するプラスミドを投与した。IL-17 の生体内への投与は、mIL-17-pCAGGS プラスミドを尾静脈より急速静注することで実施した。本方法により、投与 2 日後に、血清中で 400 ng/ml、気管支肺泡洗浄液中で 300 pg/ml の IL-17 が確認された。血清中では、IL-17 は少なくとも投与 5 日後まで検出された。Bleo を投与後 1 カ月間観察し、体重減少と肺障害による死亡に及ぼす影響について検討した。コントロールプラスミド投与群 (コントロール群) では、IL-17

産生プラスミド投与群 (IL-17 群) と比べて体重減少が大きい傾向を示した。Bleo 投与によりコントロール群では投与 2 週までに 10 匹中 9 匹が死亡したが、IL-17 群では死亡は 1 匹のみであった。

### D. 考察

1) 本症例は、RA の活動性の上昇とともに、既存の IP が急速に増悪・進行した症例である。強力な免疫抑制療法を施行した結果、呼吸不全から脱却し、救命した。諸検査・鑑別診断の結果、薬剤性肺炎や細菌性肺炎の可能性は否定され、IP は原病に伴うものと考えられた。一方で、血清 CMV-IgM 抗体価が上昇しており、CMV の初感染が疑われた。本症例では、ウイルス抗体価の上昇とともに、発熱や肺門リンパ節腫脹・脾腫が認められた。一般に、成人の初感染の CMV 感染では、発熱・リンパ節腫脹・脾腫を伴い、EB ウイルスの感染に類似の病像を示すことが知られており、本症例に見られた所見と合致する。対照とした、RA に合併した亜急性進行型の IP では CMV-IgM の上昇は認められず、SSc に合併した亜急性・慢性進行性の IP 2 例でも上昇は見られなかった。以上より、RA 原病に起因して急性進行性 IP を呈した症例のみで、CMV 感染の合併が認められた事は、急性進行性の病態の誘因として CMV 感染が関与する可能性を示唆している。従って、今後同様の症例数を増やして検討する価値はあると考えられた。一方で、CMV 抗体価は rheumatoid factor と交差反応を示す可能性も考えられる。本症例では、IgM 抗体価の上昇に伴い、発熱や肺門リンパ節腫脹・脾腫も認められており、臨床的にもウイルス感染が強く示唆される。今後の検討においても、単に抗体価の上昇のみでなく、臨床的背景も考慮しながら検討を進める必要があると考えられた。

2) プラスミドの急速静注法により、少なくとも投与 5 日後まで血清中で IL-17 の上昇が確認された。従ってこの方法は、生体内で IL-17 を一過性に発現させてその効果を解析するのに適した系であると考えられた。この系を応用して急性肺傷害に及ぼす IL-17 の効果を検討したところ、プレオマイシンにより惹起される急性肺傷害に対して抑制効果が認められた。近年、IL-17 の産生細胞として、Th17 細胞以外に、マクロファージや好酸球も知られて来ている。従って、IP の病態の中で、これらの細胞が IL-17 を産生し、防衛的に作用している可能性も理論的には考えられる。IP における IL-17 の意義を明らかにするためには、今後、IL-17 の標的臓器やその作用機

序を明らかにする必要があると考えられた。

#### E. 結論

1) 膠原病に伴う間質性肺炎の急性進行例で、同時にサイトメガロウイルス(CMV)の初感染を示唆する症例を経験した。急性進行性のIPの背景・誘因としてのCMV感染の可能性について、今後も検討する価値があると考えられた。

2) IL-17はブレオマイシンによる実験的肺線維症の系で、急性の肺傷害に対して抑制作用を及ぼしている可能性がある。今後、作用機序を明らかにすることで、肺障害に対する新しい治療戦略を開発でき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

##### 論文発表

1. Imamura M and Dohi M. "A room for statins?" *Thorax* 2009, in press.
2. Nakagome K, Okunishi K, et al. and Dohi M. IFN- $\gamma$  attenuates Ag-induced overall immune response in the airway as a Th1-type immune regulator cytokine. *J Immunol* 2009; in press.
3. Okunishi K, Sasaki O, et al. and Dohi M. Intratracheal delivery of hepatocyte growth factor directly attenuates allergic airway inflammation in mice. *Int Arch Allergy Immunol* : 2009; in press.
4. Harada H, Imamura M, et al. and Dohi M. Upregulation of lung dendritic cell functions in elastase-induced emphysema. *Int Arch Allergy Immunol* 2009; in press.
5. Imamura M, Okunishi K, et al. and Dohi M. Pravastatin attenuates allergic airway inflammation by suppressing antigen-sensitization, IL-17 production, and antigen-presentation in the lung. *Thorax*

64:44-49, 2009.

6. Kawahata K, Yamaguchi M, Kanda H, et al. Severe airflow limitation in two patients with systemic lupus erythematosus: effect of inhalation of anticholinergics. *Mod Rheumatol* 18:52-56, 2008.
7. Tokuda H, Sakai F, Yamada H, et al. 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* 47:915-923, 2008.

##### 学会発表

1. 土肥眞：関節リウマチに伴う進行性間質性肺炎の一例。第170回東京内科医会臨床研究会。2008、東京
2. 中込一之、土肥眞、奥西勝秀、他：抗原全身感作前のIL-5遺伝子導入は、OVA抗原特異的アレルギー性気道炎症を抑制しうる。日本呼吸器学会。2008、神戸。
3. 今村充、土肥眞、奥西勝秀、他：マウス喘息モデルにおけるpravastatinの効果についての検討。日本呼吸器学会。2008、神戸。
4. 松本拓、土肥眞、中込一之、他：アレルギー性鼻炎マウスモデルに対するenhanced pause (Penh)を用いた鼻過敏性変化の再検討。日本アレルギー学会。2008、東京。
5. 中込一之、土肥眞、奥西勝秀、他：気管支喘息モデルにおける、IFN- $\gamma$ 遺伝子導入による好酸球性気道炎症の抑制効果。日本アレルギー学会。2008、東京。
6. 佐々木啓、土肥眞、奥西勝秀、他：HGF・ゼラチンハイドロゲル複合体の気管内投与によるアレルギー性気道炎症抑制効果に関する実験的検討。日本アレルギー学会。2008、東京。

#### H. 知的財産権の出願・登録

特になし。

## 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - NinJa2003(5)～2007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  
研究協力者 島田浩太（独）国立病院機構相模原病院 リウマチ科医師  
研究協力者 小宮明子（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研究員

**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」、「その他の呼吸器感染症」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・タクロリムス市販後調査結果との比較を行った。

NinJa 解析の結果、①肺結核の標準化罹患比（SIR）は高い（SIR=4.19）が、予後は良好である。②肺癌の発生率（SIR：1.22）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0.41%であり、内死亡率は16.4%であった。④その他の肺炎発生率は0.41%であり、内死亡率は3.50%であった。⑤インフリキシマブ、エタネルセプト投与群では全結核のRIR（NinJaとの比較）の有意な上昇増加を示したが、予後は良好であった。⑥インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス投与群では、ともに間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎を含む）のRIR（NinJaとの比較）が有意に増加していた。特にタクロリムス群ではNinJaとの比較において相対的死亡リスクが有意に増加していた。⑦インフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス投与群では、ともに「肺結核、間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）」以外の呼吸器感染症のRIR（NinJaとの比較）が有意に増加しており、エタネルセプト投与群における相対的死亡リスクも有意に増加していた。

本邦RA患者に関する肺合併症という有害事象を観測したところ、以上のような結果を得たわけであるが、これらの事が直ちに新規薬剤を否定することにはならないと考えられる。治験段階とは異なり、患者背景因子が異なること、治療効果を含めた総合的判断（いわゆるリスク・ベネフィット）ではないからである。2008年、本邦においては、新規抗リウマチ薬（トシリズマブ、アダリムマブ）が承認されている。いずれも全州市販後調査が行われているところであり、本分担研究では、引き続きNinJaとの比較検討を行う予定である。

### 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」、「その他の呼吸器感染症」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）、タクロリムス市販後調査結果と①で得られた結果を比較することにより、新規承認薬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」、「その他の呼吸器感染症」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2003-07年度（22854患者年）、「間質性肺炎」「その他の肺炎」に関しては、2005-07年度（14948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今年度の解析においても、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)、タクロリムス (1383 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り、「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症状況 (表 1、2 参照)：2003 年度・2007 年度の 5 年間 (22854 患者・年) に 22 症例の新規発生が見られた。18 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、1 例が結核性胸膜炎であった。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=4.19 (95%信頼区間: 2.44~5.94) 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・2007 年度の 5 年間 (22854 患者・年) に肺癌の新規発生が 25 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=1.22 (0.53~1.91) であり、一般人口における罹患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「その他の呼吸器感染症」の発症状況 (表 1 参照)：2005 年度・2007 年度の 2 年間 (14948 患者・年) に 61 症例の「間質性肺炎発症あるいは増悪」がみられ (10/61 が死亡)、また 143 症例の「その他の呼吸器感染症」が観測された (5/143 が死亡)。

表 1 RA 患者における重篤な肺合併症 (*Ninja*2003-2007)

	発症件数 (件)	患者年 (人年)	発症件数 / 患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
結核 (肺結核)	22 (18)	22854	0.10 (0.08)	0	0
肺癌	25	22854	0.11	—	—
間質性肺炎: PCP 含む	61	14948	0.41	10	16.4
その他の呼吸器感染症	129	14948	0.86	7	5.43

表 2 *Ninja*2003~2007

RA における結核・肺癌発症数と 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
結核 (肺結核)	男女	22 (18)	22854	4.19	2.44-5.94
	男女	25	22854	1.22	0.53-1.91

## 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、その他の呼吸器感染症では 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  
インフリキシマブ市販後全例調査 5000 人 x 24 週間

	発症件数 (件)	患者年 (人年)	発症件数 / 患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
結核	14	2500	0.56	0	0
肺癌	0	2500	0	—	—
間質性肺炎: PCP 含む	43	2500	1.72	3	7.00
その他の呼吸器感染症	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、「その他の呼吸器感染症」116 症例が観測されている。間質性肺炎では 5 症例が死亡、その他の呼吸器感染症では 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  
エタネルセプト市販後全例調査 7091 人 x 24 週間

	発症件数 (件)	患者年 (人年)	発症件数 / 患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
結核	10	3546	0.28	0	0
肺癌	0	3546	0	—	—
間質性肺炎: PCP 含む	55	3546	1.55	5	9.10
その他の呼吸器感染症	116	3546	3.27	5	4.30

## ⑥タクロリムス投与 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 5 参照)：



タクロリムス市販後調査(1383患者・年)の報告によると、「全結核」2症例(「肺結核」2症例)、「肺癌」0症例、「間質性肺炎(当方でPCPも含算した)」17症例、「その他の呼吸器感染症」29症例が観察されている。間質性肺炎では5症例が死亡、その他の呼吸器感染症では1症例が死亡していた。

表5 RA患者における重篤な肺合併症  
タクロリムス市販後調査2765人×24週間

	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 (%)
結核	2	1383	0.14	0	0
肺癌	0	1383	2.10	—	—
間質性肺炎: PCP含む	17	1383	1.23	5	29.4
その他の肺炎	29	1383	1.23	1	3.4

⑦インフリキシマブ/エタネルセプト/タクロリムス市販後調査結果とNinjaの比較(表6参照):インフリキシマブ/エタネルセプト/タクロリムス市販後調査結果とNinjaを比較することにより、これら新規承認薬の肺合併症発生への影響をみた。ここではNinjaを母集団として性年齢を補正した肺合併症のRIR(相対的罹患比)及びRMR(相対的死亡リスク)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RIR=5.77(3.64~7.91)、間質性肺炎RIR=5.10(4.02~6.18)、その他の呼吸器感染症RIR=6.19(5.36~7.01)、エタネルセプト投与群では、全結核RIR=2.98(1.68~4.29)、間質性肺炎RIR=4.17(3.39~4.94)、その他の呼吸器感染症RIR=3.83(3.39~4.39)、タクロリムス投与群では、全結核RIR=1.53(0.03~3.03)、間質性肺炎RIR=4.17(3.39~4.94)、その他の呼吸器感染症RIR=2.92(1.94~3.90)であり、タクロリムスの結核を除き、いずれも有意に発症リスクを高めていた。また、RMRに関しては、タクロリムス投与群における間質性肺炎とエタネルセプト投与群におけるその他の呼吸器感染症で有意の増加が認められた。

表6:末尾参照

#### D. 考察

本邦RA患者における肺合併症(結核、癌、間質性肺炎、その他の呼吸器感染症)の現状がより明らかになった。

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、インフリキシマブあるいはエタネルセプト投与によるリスクの増加について報告をしてきた。今回新たに解析に加えたタクロリムスに関しては結核発生リスクに影響を及ぼさないとする結果が得られた。

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、本邦における観察患者年数を増やした今回の調査においても、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」「その他の呼吸器感染症」に関する疫学情報がさらに蓄積さ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であろう。

④⑤⑥⑦:新規承認薬であるインフリキシマブ、エタネルセプト、タクロリムス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があるなど)、3)投与患者背景が異なる可能性がある、などである。

#### E. 結語

本分担研究により本邦RA患者における肺合併症の現状がより明らかになりつつある。2008年には、さらに2つの抗リウマチ薬が新規承認された。本分担研究では、それらの全例市販後調査結果との比較検討も行う予定である。

#### F. 健康危険情報 なし

#### G. 研究発表

##### 1.論文発表

1) Prevalence for joint replacement surgeries in rheumatoid arthritis patients: Cross-sectional analysis in a large observational cohort in Japan. Jinju Nishino, Sakae Tanaka, Toshihiro Matsui, Toshihito Mori, Keita Nishimura, and **Shigeto Tohma**. Modern Rheumatology in press. 2009

##### 2.学会発表

1) 関節リウマチ患者の疾患活動性、身体機能の経年的変化の検討 ~Ninjaを利用した解析 ~ 松井利浩、當間重人 第52回日本リウマチ学会総会 20080422 札幌  
2) Ninjaにみる関節リウマチ(RA)患者における急性間質性肺炎の発症状況 當間重

- 人 第 52 回日本リウマチ学会総会
- 3) 関節リウマチにおける人工関節手術の意義と効果—NinJa (iR-net)による関節リウマチデータベースによる解析— 西野仁樹、當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
  - 4) NinJa (iR-net)による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ関連骨関節腫手術の分析(第3報)2006年度について 税所幸一郎、當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
  - 5) NinJa(iR-net)による関節リウマチデータベース)を利用した2003-2006年度のRA患者における悪性疾患の発生率の検証 千葉実行、當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
  - 6) NinJa にみる関節リウマチ患者の結核罹患率:iR-netによる前向き調査(第2報)吉永泰彦、當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
  - 7) NinJa(iR-net)による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ患者の年間感染症関連入院(結核を除く)の検討(第2報)金子敦史、當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
  - 8) NinJa(iR-net)による関節リウマチデータベース)を利用した関節リウマチ患者の死因分析(第3報)金子敦史、當間重人 第 52 回日本リウマチ学会総会 20080423 札幌
  - 9) 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況—NinJa データと生物学的製剤市販後調査の比較 當間重人 第 6 回リウマチ性疾患病診連携の会 20080731 町田
  - 10) エンブレル投与中に間質性肺炎を発症したRA症例(その後の経過) 當間重人 第 6 回リウマチ性疾患病診連携の会 20080731 町田
  - 11) NinJa にみる関節リウマチ患者の予後と問題点 當間重人 第 23 回日本臨床リウマチ学会 20081129 横浜

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む。)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし

表6 市販後調査結果とNinJaの比較  
(相対罹患リスクRIRと相対死亡リスクRMR)

	NinJa	インフリキシマブ	エタネルセプト	タクロリムス	
観察患者年	22854	2500	3546	1383	
全結核	発生数	23	14	10	2
	罹患率(%)	0.10	0.56	0.28	0.14
	死亡数	0	0	0	0
	RIRvsNinJa(95%CI)	1.00	5.77(3.64-7.91)	2.98(1.68-4.29)	1.53(0.03-3.03)
	RMRvsNinJa(95%CI)	1.00	-	-	-
観察患者年	14948	2500	3546	1383	
間質性肺炎 (PCPを含む)	発生数	61	43	55	17
	罹患率(%)	0.41	1.72	1.55	1.23
	死亡数	10	3	5	5
	RIRvsNinJa(95%CI)	1.00	5.10(4.02-6.18)	4.17(3.39-4.94)	2.92(1.94-3.90)
	RMRvsNinJa(95%CI)	1.00	2.86(0.57-5.15)	2.60(0.99-4.22)	5.09(1.94-8.25)
その他の呼吸器感染症	発生数	143	108	116	29
	罹患率(%)	0.96	4.32	3.27	2.1
	死亡数	5	2	5	1
	RIRvsNinJa(95%CI)	1.00	6.19(5.36-7.01)	3.83(3.39-4.39)	2.07(1.54-2.60)
	RMRvsNinJa(95%CI)	1.00	5.58(0.11-11.04)	5.66(2.15-9.16)	1.94(0.00-4.63)

## 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

研究分担者 宮坂信之 東京医科歯科大学大学院歯学総合研究科 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、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(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、実施中である。①膠原病各疾患の外来受診患者数: RA 16678件、SLE 4357件、PM 473件、DM 432件、SSc 1388件、MCTD 687件、MPA 263件、WG 110件。②入院加療を要した症例: 総数 683件。このうち、膠原病各疾患別の患者数と割合は、RA 271件(40%)、SLE 78件(11%)、PM 41件(6%)、DM 96件(14%)、SSc 112件(16%)、MCTD 35件(5%)、MPA 40件(6%)、WG 10件(1%)。肺合併症別の患者数と割合は、間質性肺炎 274件(40%)、肺高血圧 55件(8%)、肺胞出血 14件(2%)、肺肉芽腫症 5件(1%)、肺感染症 335件(49%)であった。観察期間1年までの各肺合併症別の生存率は、間質性肺炎 88.2%、肺高血圧 84.2%、肺胞出血 71.4%、肺肉芽腫症 100%、肺感染症 81.4%であった。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、個人情報に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した。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中である。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、解析した。平成19年度には、①および、②のうちの2005年4月1日から2007年3月31日の期間についての調査を施行した。平成20年度には、平成19年度に収集した情報を解析し、更に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である。

#### (倫理面への配慮)

①本研究はヘルシンキ宣言(2000年改訂)を遵守して実施した。

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」を遵守して実施した。

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した。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した。

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した。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した。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した。

#### C. 研究結果

①膠原病各疾患の外来受診患者数：外来受診患者数は、膠原病各疾患の母集団となる患者数を把握する

ために調査した。重複症候群はそれぞれの疾患としてカウントし、疾患毎のカウントであることを示すために「人」ではなく、「件」を単位として用いた。RA 16678件、SLE 4357件、PM 473件、DM 432件、SSc 1388件、MCTD 687件、MPA 263件、WG 110件であった。

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割合(図1)：

図1 入院症例の疾患別の割合

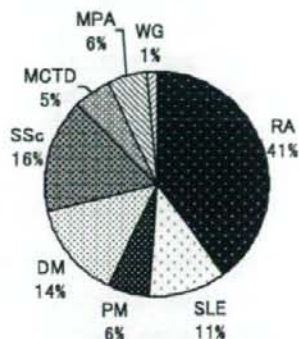
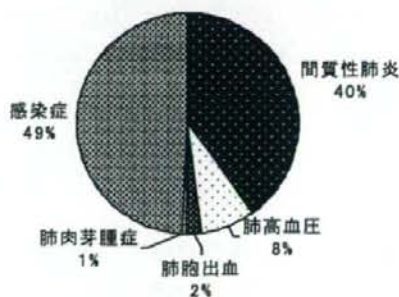


図2 入院症例の合併症別の割合

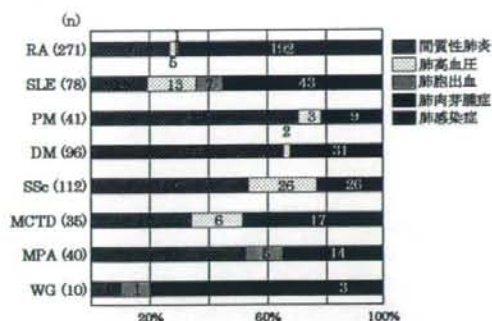


入院加療を要した患者総数は683件であった。このうち、膠原病各疾患別の患者数と割合は、RA 271件(40%)、SLE 78件(11%)、PM 41件(6%)、DM 96件(14%)、SSc 112件(16%)、MCTD 35件(5%)、MPA 40件(6%)、WG 10件(1%)であった(図1)。また、肺合併症別の患者数と割合は、間質性肺炎 274件(40%)、肺高血圧 55件(8%)、肺胞出血 14件(2%)、肺肉芽腫症 5件(1%)、肺感染症 335件(49%)であった(図2)。

③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：膠原病各疾患における肺合併症の内訳とその割合を図3に示した。いずれの疾患においても、間質性肺炎および肺感染症の占める割合が多かった。また、SLEでは肺高血圧、肺胞出血、SScやMCTDでは

肺高血圧、MPA では肺胞出血、WG では肺肉芽腫症と  
いったそれぞれの疾患に特徴的な肺合併症の割合が  
多かった。

図 3 各疾患における肺合併症の割合



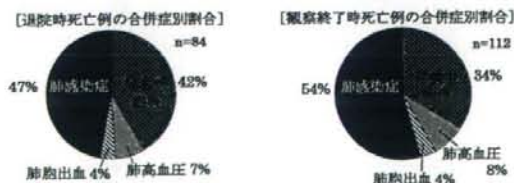
④各肺合併症により入院加療を要した患者の生命予  
後:2007年3月31日または死亡時あるいはフォロー中  
止時のうち最も早い時点を観察終了時とし、退院時およ  
び観察終了時の死亡症例の詳細を検討した。

表 1 退院時/観察終了時の死亡件数、死亡率

【退院時の死亡率】				【観察終了時の死亡率】			
肺合併症	死亡 (件)	入院患者数	死亡率	肺合併症	死亡 (件)	入院患者数	死亡率
間質性肺炎	35	274	12.8%	間質性肺炎	38	274	13.9%
肺高血圧	6	55	10.9%	肺高血圧	9	55	16.4%
肺胞出血	8	14	21.4%	肺胞出血	4	14	28.6%
肺肉芽腫症	0	5	0%	肺肉芽腫症	0	5	0%
肺感染症	40	335	11.9%	肺感染症	61	335	18.2%
合計	84	683	12.3%	合計	112	683	16.4%

表 1 に、退院時、観察終了時の各々の肺合併症にお  
ける死亡患者数と、その入院患者数に対する死亡率を  
示す。いずれの時点においても、死亡率が最も高いの  
は肺胞出血であったが、死亡件数、死亡率ともに高い  
のは、間質性肺炎および肺感染症であった。

図 4 死亡症例の合併症別の割合

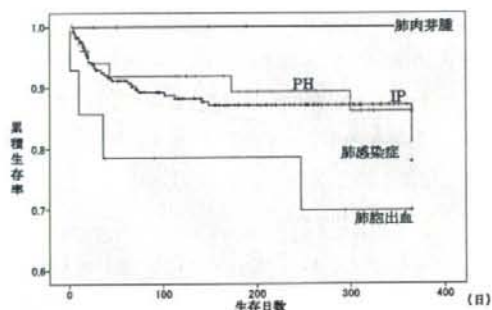


また、図 4 には、退院時、観察終了時の死亡症例の  
肺合併症別割合を示す。死亡症例全体における各合  
併症の割合については、間質性肺炎および肺感染症  
の占める割合が高く、死亡症例の約 9 割がこの 2 つの

肺合併症での入院患者であった。

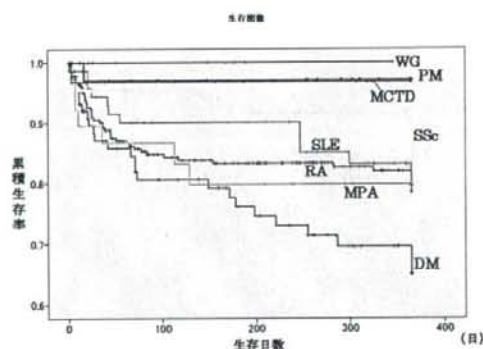
観察期間を肺合併症に対する治療開始日あるいは  
入院日から 1 年とした、カプランマイヤー生存曲線を図  
5、6 に示す。

図 5 合併症別の Kaplan-Meier 法による累積生  
存率



観察期間 1 年までの各肺合併症別の生存率は、肺肉芽  
腫症が 100% と最も高く、肺胞出血が 71.4% と最も低い  
結果であった。間質性肺炎は 88.2%、肺高血圧は  
84.2%、肺感染症は 81.4% と、その中間に位置した。

図 6 疾患別の Kaplan-Meier 法による累積生存  
率



また、入院加療を要する肺合併症を有した膠原病  
患者の各疾患別の死亡率では、DM の生存率が最も低  
く、WG、MCTD、PM では生命予後は比較的良好であ  
った。RA、SLE、SSc、MPA はその中間に位置した。

#### D. 考察

膠原病における入院加療を要した肺合併症につい  
て、後向きにその種類、頻度、生命予後を調査し、日本

人の大規模な患者集団を対象としたエビデンスを得た。

本研究において対象とした肺合併症は、いずれの膠原病においても、患者の生命予後に関わる重要なものであるが、その頻度や予後は、報告により様々である。RAにおける肺合併症としては、間質性肺炎が主要であるが、その頻度は、胸部単純XPで同定できるのは1-5%、CTでは50%、肺機能検査では40%、肺生検では80%と報告されている。予後については、肺病変による呼吸機能低下の進行は緩徐であり比較的予後良好とする報告から、間質性肺疾患にて入院したRA患者では予後不良であるとする報告まで様々である。SLEにおいては肺高血圧や肺動脈出血が重要であり、肺高血圧の頻度は5-14%、2年生存率は50%以下であるとの報告もある。また、肺動脈出血の頻度は1-20%、死亡率は50-90%と報告されており、比較的稀ではあるが予後不良の合併症である。PM/DMにおける肺合併症としては間質性肺炎が重要であり、診断時の間質性肺疾患の合併率は20-30%で、呼吸器障害による死亡は30-66%とやはり予後不良である。SScでは、肺高血圧と間質性肺疾患が重要であり、肺高血圧は5-33%の症例に認められ、最近の報告では3年生存率は56%とされ、予後不良な合併症である。またSSc患者では、その約25%が臨床的に明らかな間質性肺疾患に発展するとされ、確立した治療方法はなく、長期的な予後は不良と考えられている。MCTDは比較的予後良好な疾患であるが、主な肺合併症としては、間質性肺疾患、胸膜炎、肺高血圧が挙げられるが、特に肺高血圧は高頻度であることが知られているが、わが国の調査では合併頻度5-16%とされ、死亡の主要な原因である。MPAでは、間質性肺炎や肺動脈出血の頻度が高く、これらの生命予後は不良とされている。WGにおいては、肺肉芽腫症が特徴的な肺合併症である。

本研究においては、肺合併症にて入院加療を要した症例においては、対象とした膠原病患者全体においても、各々の疾患においても、間質性肺炎および肺感染症の頻度が高く、死亡症例数も多く認められた。また、症例数は少ないものの、これまでの報告と同様に、肺高血圧はSLE、SSc、MCTDにて、肺動脈出血はSLE、M

PAにて高頻度に認められた。短期的な生命予後は肺動脈出血が最も不良であり、肺高血圧は、間質性肺炎および肺感染症と同程度であった。

## E. 結論

膠原病における肺合併症においては、特に、間質性肺炎および肺感染症の2つの合併症がその生命予後に重要であることが確認された。

平成19、20、21年度の研究結果を統合し、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、更には本研究班で実施中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

1. Miyasaka N Clinical investigation in highly disease-affected rheumatologic arthritis patients in Japan with adalimumab applying standard and general evaluation: the CHANGE study. *Mod. Rheumatol.* 18(3):252-262, 2008

2. 越智小枝、窪田哲朗、杉原毅彦、小川純、駒野有希子、野々村美紀、宮坂信之 関節リウマチに伴う急速進行性間質性肺炎及び多発肺嚢胞の治療中に縦隔気腫を合併し、tacrolimus が有効であった1例. *Jpn. J. Clin. Immunol.* 31(1):62-67, 2008

3. Mizoguchi F, Nanki T, Takada K, Miyasaka N Recurrent pulmonary embolism due to intracardiac thrombi in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheum.* 26:157, 2008

4. Miyasaka N Adalimumab for the treatment of rheumatoid arthritis. *Expert Review of Clinical Immunology* in press

5. Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. Mod. Rheumatol. LETTER in press

2. 学会発表

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

研究分担者 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 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、それ自身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今年度から開始した。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、パーチェット病、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、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、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。平成21年1月21日までに165例が登録された。次年度も継続して各分担研究者、研究協力者の施設から登録して頂く予定である。本研究の解析結果は、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、それ自身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開始した。

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) 主要評価項目および副次的評価項目: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。
- ア) 主要評価項目: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。
- イ) 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結核予

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

- 5) 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。
- 6) 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。
- 7) 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。
- 8) 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。
- 9) 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)および疫学研究に関する倫理指針(平成19年文部科学省・厚生労働

省告示第1号)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 サイトを立ち上げ、倫理審査委員会等の承認手続きが完了した施設から症例登録を開始した。平成21年1月までに10施設が患者登録を開始し、165例が登録された。

疾患別の登録症例数は関節リウマチが最も多く63例、ついで全身性エリテマトーデス47例、血管炎症候群19例、多発性筋炎11例、皮膚筋炎10例、成人Still病8例、混合性結合組織病6例、全身性硬化症5例、原発性シェーグレン症候群4例、ベーチェット病2例の順であった。

登録対象となった免疫抑制療法の割合を表1に示した。副腎皮質ステロイド薬の新規投与または増量が合計60.4%、免疫抑制薬の新規投与または増量が合計25.5%、生物学的製剤の新規投与、変更、または増量が29.2%であった。

登録患者中女性が76.4%を占め、平均年齢は女性50.3±18.5才、男性58.4±14.8才、平均体重は女性52.4±10.0kg、男性61.0±13.1kg、平均罹病期間は女性87.7±125.2カ月、男性58.1±62.4カ月であった。

研究本部では参加施設から送付されたデータ内容を専門の担当者がチェックし、記載不十分な箇所、疑問点について各分担研究者に疑義紹介し、データを固定する作業を継続的に実施した。得られたデータは電子データとして入力し、統計解析に随時使用可能な状態として保存した。これまでに得られている感染リスク候補因子(ベースラインデータ)の抜粋を表2に示した。各感染リスク候補因子を有する患者、有さない患者が様々な頻度で登録されており、登録患者の多様性が推察された。

### D. 考察

症例の登録数の立ち上がりは、参加施設における倫理審査が予想よりも遅れたために、予想を下回ったが、

症例登録開始施設の増加とともに、症例登録速度は徐々に予測値に近づきつつある。研究計画書に記載した解析可能症例数の確保を確実にするため、来年度からの研究参加施設を増やす準備を進めている。

登録症例の患者背景には予想通り多様性があり、肺感染症発現率が従来の数値と同様であれば、予測因子の解析は十分可能と考えられる。

### 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. 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.
2. Nii T, Kubota T, Nanki T, Komano Y, Harigai M, Kohsaka H, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N. Reevaluation of antibody titers 1 year after influenza vaccination in patients with rheumatoid arthritis receiving TNF blockers. *Mod Rheumatol*. 2008 Nov 18. [Epub ahead of print]

【和文】

1. 針谷正祥: 生物学的製剤の副作用と対策. *Progress in Medicine* 28 (1): 6569, 2008.
2. 針谷正祥: 関節リウマチにおけるエタネルセプトとメトトレキサート併用は安全か—エタネルセプト全例調査結果の解析方法. *リウマチ科* 39 (1): 21-26, 2008.
3. 針谷正祥: <治療薬の使い方とリスクマネジメント>生物学的製剤の適応とリスクマネジメント. *内科* 101 (4): 698-703, 2008.
4. 針谷正祥: 自己免疫疾患のサイトカインネット

ワーク, 臨床検査 52(5): 489-495, 2008

5. 針谷正祥: アバタセプト(オレンシア)(次世代の生物学的製剤). 分子リウマチ治療 1(2):29-31, 2008.
6. 針谷正祥: TNF 阻害薬の有用性と問題点. 細胞 40(9):21-26, 2008.
7. 駒野有希子, 針谷正祥: 生物学的製剤と感染症リスク. *Frontiers in Rheumatology & Clinical Immunology* 2(1): 22-26, 2008.
8. 針谷正祥, 田中みち 副作用がでたら? (特集 生物学的製剤の使い方をやさしく教えます! ~インフリキシマブとエタネルセプト~) 分子リウマチ治療 1(1): 14-17, 2008
9. 駒野有希子, 針谷正祥: 日本発のエビデンスをどう読むか? 分子リウマチ治療 1(2):18-21, 2008.
10. 長坂憲治, 針谷正祥: 膠原病治療に伴う日和見感染症の治療と予防(膠原病に併発する病態・疾病とその治療の進め方). *Medical Practice* 25(8):1369-1372, 2008.
11. 駒野有希子, 針谷正祥: 関節リウマチに対する生物学的製剤~その効果と安全性~, 看護技術 54(13):19-24, 2008.
12. 針谷 正祥: 感染症 (PART.4 リウマチ・膠原病の合併症). からだの科学 256, リウマチ・膠原病のすべて, 2008 Winter, 竹内 勤編, 日本評論社, 144-147, 2008.
13. 針谷正祥: ステロイド剤と他剤との相互作用とは? 正しいステロイド剤の使い方(1. 内用剤編)改訂版, 宮坂信之 編, 医薬ジャーナル社, 34-38, 2008

## 2. 学会発表

### 【国内学会】

1. 針谷正祥. わが国におけるエタネルセプト有効性と安全性一約 14,000 例の全州市販後調査結果から一. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 抄録集, 151 頁.
2. 針谷正祥. アバタセプトによる共刺激分子標的治療. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会, 第

17 回国際リウマチシンポジウム, 抄録集, 172 頁.

3. 駒野有希子, 針谷正祥, 他. 日本における生物学的製剤使用関節リウマチ患者に関する疫学研究 (REAL 研究) による生物学的製剤の安全性の検討 (中間報告). 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 抄録集, 256 頁.
4. 針谷正祥, 杉山温人. DMARD・生物学的製剤治療における呼吸器感染症のリスクマネージメント. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 抄録集, 524 頁.
5. 針谷正祥. リウマチ医のための DMARD および生物学的製剤のファーマコビジランスより良い関節リウマチ治療のための科学的な道標一. 第 52 回日本リウマチ学会総会・学術総会, 第 17 回国際リウマチシンポジウム, 抄録集, 532 頁.
6. 針谷正祥. 生物学的製剤による生命予後の改善は可能か? 第 29 回日本炎症・再生医学会, 抄録集, 317 頁

### 【特別講演】

1. 針谷 正祥. 関節リウマチにおける生物学的製剤治療の進歩とわが国の課題. RA の最新治療における安全性検討会. 2008 年 4 月. 福島.
2. 針谷正祥. 関節リウマチにおける呼吸器合併症の診断と治療. 第 334 回西部胸部疾患懇話会. 2008 年 5 月. 浜松.
3. 針谷正祥. 関節リウマチ薬物療法の新潮流とわが国の課題. 第 6 回阪神 RA 研究会. 2008 年 5 月. 大阪.
4. 針谷正祥. 日本における関節リウマチ患者登録システム. 第 7 回安全性情報研究会. 2008 年 5 月. 東京.
5. 針谷正祥. 整形外科リウマチ専門医にとっての生物学的製剤使用のコツと注意点. 第 2 回九州生物学的製剤整形外科ミーティング. 福岡. 2008 年 6 月.
6. 針谷正祥. 関節リウマチ治療における生物学的製剤の有効性とリスクマネージメント. 京整会 RA 懇話会. 京都. 2008 年 6 月.

7. 針谷正祥. 関節リウマチにおける抗リウマチ薬・生物学的製剤投与下の呼吸器合併症. 第2回愛媛リウマチ医のための肺障害研究会, 松山市, 2008年6月.
8. 針谷正祥. わが国におけるエタネルセプトの有効性と安全性. リウマチ診療研究会・仙台. 仙台市, 2008年7月.
9. 針谷正祥. Biologic Era における関節リウマチの呼吸器合併症. 第65回東海呼吸器感染症研究会, 名古屋市, 2008年9月.
10. 針谷正祥. わが国のエビデンスに基づくTNF阻害療法のリスクマネージメント. 第6回リウマチとTNF- $\alpha$ 北海道. 札幌市, 2008年9月.
11. 針谷正祥. 関節リウマチ治療における生物学的製剤の新潮流. 茨木リウマチ. つくば市, 2008年11月.
12. 針谷正祥. 関節リウマチにおける生物学的製剤の適応とリスクマネージメント. 第15回大田区リウマチ膠原病研究会, 東京, 2008年11月.
13. 針谷正祥. 関節リウマチにおける生物学的製剤治療の新基軸. 宮崎膠原病リウマチ治療研究会, 宮崎, 2008年12月.
- H. 知的財産権の出願・登録  
特記事項なし

表1 登録対象となった免疫抑制療法

	新規投与	変更	増量	合計
副腎皮質ステロイド薬	34.9%	N/A	25.5%	60.4%
免疫抑制薬	23.6%	0%	1.9%	25.5%
生物学的製剤	17.9%	10.4%	0.9%	29.2%

表2 感染リスク候補因子ベースラインデータ抜粋

項目	頻度 (%)	項目	頻度または平均 (SD)
肺疾患合併・既往有	28.3	PS(0/1/2/3/4) (%)	28.3/34.0/26.4/7.5/3.8
心不全合併有	4.7	血清 Cr (mg/dL)	0.80 (0.7)
心不全既往有	4.7	Hgb (g/dL)	11.1 (2.1)
糖尿病合併有	18.9	WBC (/microL)	6650 (3662)
非重篤感染症合併有	5.7	好中球 (%)	74.9 (13.0)
6か月以内重篤感染症有	3.8	リンパ球 (%)	17.0 (9.9)
嚥下障害有	2.8	血清 Alb (g/dL)	3.4 (0.7)