

2009 34009 A

厚生労働科学研究費補助金
免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業

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

平成 21 年度 総括・分担研究報告書

平成 22 年 3 月

研究代表者 宮 坂 信 之

目次

I. 構成員名簿	1
II. 総括研究報告	
膠原病の生命予後規定因子である肺合併症の診断及び 治療法の再評価と新規開発に関する研究	3
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之	
III. 分担研究報告	
1. 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	9
東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科学 教授 宮坂信之	
2. 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	15
東京医科歯科大学大学院薬害監視学 教授 針谷正祥	
3. 関節リウマチにおける肺合併症の発生状況- <i>NinJa</i> 2003(5)~2008より-	20
(独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長 當間重人	
4. 膠原病に合併する間質性肺病変の臨床像	24
北海道大学大学院医学研究科内科学講座・第二内科 助教 保田晋助	
5. 膠原病における間質性肺炎に関する前向き試験	28
国立国際医療センター呼吸器科 医長 杉山温人	
6. 皮膚筋炎に合併する急性間質性肺炎に関する診断の研究	30
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 准教授 川口鎮司	
7. 抗核抗体陽性かつ KL-6 高値症例の自己抗体プロフィールと 血清学的特徴に関する研究	33
順天堂大学医学部膠原病内科 教授 高崎芳成	
8. 膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の CT 所見と 臨床特徴との関連に関する研究	36
慶應義塾大学医学部内科 助教 金子祐子	
9. 自己抗原発現マウスにおける肺線維化自然発症についての検討	39
東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 講師 土肥 眞	

1. 構 成 員 名 簿

平成21年度 免疫アレルギー疾患等予防・治療研究事業（宮坂班）構成員名簿

五十音順

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

II. 総括研究報告

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

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

研究要旨：本年度の研究により、膠原病患者における肺合併症として間質性肺炎及び肺感染症が生命予後に多大の影響を与えることが明らかとなった。このほか、肺高血圧症、肺胞出血が難治性病態として抽出された。疾患別には、皮膚筋炎の予後が悪く、間質性肺炎の合併が生命予後不良の原因となっていた。また、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では、感染リスク候補因子として肺疾患合併・既往、心不全合併、糖尿病合併、非重篤感染症合併、嚥下障害などが挙げられた。膠原病に合併する間質性肺炎に対しては、タクロリムスの有用性とその問題点が明確となった。本年度の成果として、「膠原病の肺合併症診療マニュアル」が完成したため、臨床現場に配布することとなった。

研究分担者

稲瀬直彦 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合
呼吸器病学分野 教授
金子祐子 慶應義塾大学医学部内科学 助教
亀田秀人 慶應義塾大学医学部内科学 講師
川口鎮司 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 准教授
杉山温人 国立国際医療センター呼吸器科 医長
高崎芳成 順天堂大学医学部膠原病内科学 教授
田中良哉 産業医科大学第一内科 教授
當間重人 (独)国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長
土肥 眞 東京大学医学部附属病院アレルギー・リウマチ内科 講師
西岡安彦 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部
准教授
針谷正祥 東京医科歯科大学薬害監視学講座 客員教授
保田晋助 北海道大学大学院医学研究科病態内科学・第2内科
助教

治療法の再評価と新規開発を行い、その成果を診療マニュアルとして公開することにより、国民に対する良質な医療を提供することを目的とする。研究分担者の各施設における過去5年間の膠原病における肺合併症のレトロスペクティブな実態調査を行い、肺合併症の病態の多様性とそれらの生命予後、生命予後不良因子などを明らかにする。特にRAについては東京女子医科大学のRA患者データベースIORRA、国立病院機構のNinJa、東京医科歯科大学薬害監視学講座のREALなどを駆使してこれらの調査を行う。さらに、各施設から膠原病による肺合併症で入院した症例、入院中に肺合併症を発症した症例などを集積して前向きの解析を行う。特に本年度には、これらのレトロスペクティブ及びプロスペクティブな解析結果を比較検討することによって有効性の高い治療法あるいは新規治療法を同定し、その成果を診療マニュアルの策定に還元する。また同時に、膠原病における薬剤性肺障害に特に注目してメトトレキサート(MTX)、生物学的製剤などの治療薬剤によって起こる薬剤性間質性肺炎及び日和見感染症の発生頻度の検討を行い、併せて早期診断法、鑑別法、治療法に対する対策を再評価するとともに、

A. 研究目的

本研究では、膠原病専門医と呼吸器専門医とが協同研究を行うことにより、膠原病の最大の生命予後規定因子である肺合併症の早期診断法、鑑別法及び

病態解析、早期診断法及び治療法の新規開発を行う。また、肺の線維化、組織破壊などの病態形成の分子機構について動物モデルを用いて検討を加える。さらに膠原病自体に基づく難治性肺合併症の新規治療法の開発を目指す、そのモデルケースとしてTACなど低分子化合物の臨床応用を試みる。

B. 研究方法

1. 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：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(IP)・肺高血圧(PH)・肺胞出血・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(観察終了時)での患者の転帰、個人情報を消去した退院時要約について調査した。2. 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：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、RA(MRAを含む)、SLE、PM、DM、SSc、MCTD、血管炎症候群、原発性シェーグレン症候群(SS)、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、変更または増量する患者。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する患者。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、ワクチンおよび予防投与)を専用の用紙に記入して提出する。登録半年後に、原疾患の診断と罹患臓器、肺感染症発症の有無・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、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研究専用ホームページから提出する。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(PCP)、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6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。3. 膠原病に対するTACの有効性の検討と薬剤抵抗性改善の検討：臨床症候、及び、画像にて進行性間質性肺炎を合併した膠原病患者50例(RA 26, PM/DM 8, SSc 16)を対象に、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した。主要評価項目は、6ヶ月後のATS/ERS全般的評価改善率とした。即ち、①臨床症候(呼吸困難、咳嗽など)、②HRCTスコア、③SpO₂の変化(>4%)の3項目を評価し、2項目以上で改善が見られた場合を「改善」と判定した。HRCTは大動脈弓、気管分岐部、右横隔膜頭側1cmの3レベルで点数化(0-3)した。副次的評価項目は、6ヶ月後の同各コンポーネント、臨床検査値(KL6,LDH)、酸素吸入量、ステロイド服用量、有害事象件数とした。本研究は、産業医科大学倫理委員会の承認を受け文書でインフォームドコンセント取得して行われた。4. NinJaデータベースを用いたRAにおけ

る肺合併症の発生頻度の解析。参加施設は27施設、情報収集期間は、2005年度～2008年度の4年間(間質性肺炎、肺炎)、21295患者年(男3850患者年、女17445患者年)と2003年度～2008年度の6年間(結核、肺癌)、29201患者年(男5170患者年、女24031患者年)である。5. PM/DMに合併する急速進行性間質性肺炎(RPIP)の治療に関する臨床疫学的解析。2004-08年に埼玉医大総合医療センターで初回治療を行ったDM44例/PM29例の計73例(男性28例、女性45例で、年齢は17-80歳、中央値57歳、観察期間は1-101ヶ月、中央値19ヶ月)を対象とした。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急速な陰影の改善を認めないことで再確認した。生命予後に関しては2002年までの既報データと比較した。6. 「膠原病の肺合併症診療マニュアル」は、研究分担者がエビデンスに基づいた執筆を行い、平成21年度に医療現場に配布する。

(倫理面への配慮)

本研究はヘルシンキ宣言および疫学研究に関する倫理指針に従い、各医療機関における倫理審査委員会等の審査・承認を経て実施した。

C. 研究結果

1. 膠原病の肺合併症診断及び治療法に関する後ろ向き研究；①膠原病各疾患の外來受診患者数：RA 16,678件、SLE 4,357件、PM 473件、DM 432件、SSc 1,388件、MCTD 687件、MPA 263件、WG 110件。②肺合併症により入院加療を要した膠原病患者総数は838件。各疾患別患者数は、RA 338件、SLE 85件、PM 54件、DM 120件、SSc 143件、MCTD 42件、MPA 43件、WG 13件。③各肺合併症別患者数は、IP 337件(RA 28.5%、SLE 4.7%、PM 11.3%、DM 22.6%、SSc 21.4%、MCTD 4.2%、MPA 7.1%、WG 0.3%)、PH 64件(RA 7.8%、SLE 23.4%、PM 6.3%、DM 4.7%、SSc 46.9%、MCTD 10.9%)、肺胞出血 17件(RA 5.9%、SLE 52.9%、MPA 29.4%、WG 11.8%)、肺肉芽腫症 6件(WG 100%)、肺感染

症 414件(RA 57%、SLE 10.9%、PM 2.9%、DM 9.9%、SSc 9.9%、MCTD 5.1%、MPA 3.4%、WG 1.0%)。④各肺合併症により入院加療を要した患者の転帰、生命予後：退院時の転帰は、IP(337件)；軽快 222件、不変 70件、悪化 1件、死亡 44件、PH(64件)；軽快 37件、不変 20件、悪化 1件、死亡 6件、肺胞出血(13件)；軽快 13件、悪化 1件、死亡 3件、肺肉芽腫症(6件)；軽快 6件、肺感染症(346件)；軽快 346件、不変 14件、悪化 2件、死亡 52件。観察終了時の死亡患者数は、IP 53件、PH 9件、肺胞出血 5件、肺肉芽腫症 0件、肺感染症 79件。肺合併症に対する治療開始日から1年間の累積生存率は、IP 86.4%、PH 88.5%、肺胞出血 70.6%、肺肉芽腫症 100%、肺感染症 81.9%であった。

2. 膠原病における免疫療法下の肺感染症に関する前向き研究：平成21年1月より隔月でニュースレター(PREVENT NEWS)を発行し、参加施設に登録状況の最新情報を提供するとともに、症例登録を継続的に依頼した。平成21年10月13日現在、合計447症例が15医療機関から登録された。疾患の内訳 RA 160例、SLE 120例、DM 32例、PM 27例、SSc 13例、MCTD 12例、血管炎症候群 65例、SS 9例、ベーチェット病 3例、成人Still病 29例であった。登録症例の主なベースラインデータは、女性73.3%、平均年齢(女性/男性、以下同じ) 51.2歳/59.6歳、平均体重 51.3kg/60.0kg、喫煙歴 18.6%/70.2%、原疾患罹病期間 74.9月/48.3月、Performance status 42.1%/3.8%であった。登録対象となった免疫抑制治療薬はグルココルチコイド 78.2%、免疫抑制薬 23.1%、生物学的製剤 23.8%(重複あり)であった。主な感染リスク候補因子は以下の通りであった：肺疾患合併・既往 36.9%、心不全合併 3.3%、糖尿病合併 17.8%、非重篤感染症合併 4.6%、過去6か月以内の重篤感染症合併 2.6%、嚥下障害 1.8%、HBVキャリア 1.0%、HCVキャリア 1.0%、C型肝炎合併 0.8%。6か月の観察期間完了例は259例で、そのうちのデータが固定された155例中、肺感染症(研究計画書に予め規定)は15例(9.7%)報告された。3. 膠原病に対するTACの有効性の検討と薬剤抵抗性改善の検討：分担研究者田中の施設で主要評

価項目に関しては、6ヶ月後に50例中19例(38%)が改善、23例(46%)が不変、8例(16%)が悪化した。疾患別には、改善/不変/悪化はそれぞれ RA26例中11/12/3例(42/46/12%)、PM/DM8例中3/2/3例(38/25/38%)、SSc16例中5/9/2例(31/56/2%)で、疾患別の χ^2 検定では有意差を認めなかった($p = 0.82$)が、RAで改善、SScでは不変が多い傾向であった。副次的評価項目であるHRCTスコアは27例中、改善16(59%)、不変10(37%)、悪化1(4%)で、実測値でも 1.88 ± 0.75 から 1.66 ± 0.69 へ有意に改善し($p < 0.01$)、疾患別ではRA($p = 0.009$)、SSc($p = 0.04$)と有意に改善した。主要評価項目改善群と非改善群について、背景の層別解析を行ったところ、単変量解析にて乾性咳嗽、労作時呼吸困難、HRCTスコア高値、HRCTでの線状影の4項目が抽出された。多変量解析ではHRCTスコアが独立した全般的効果予測因子として抽出され、ROC解析にてcut-off値2.387にて感度50.0%、特異度89.5%、尤度比4.75で、同値による層別にて $p = 0.0316$ で全般的効果の有意差が確認された。血清学的指標ではLDHは 252.3 ± 90.1 IU/lから 227.8 ± 74.4 IU/l($P = 0.0235$)、KL-6は 1170 ± 943 U/mlから 942 ± 858 U/ml($p = 0.0065$)と低下した。副腎皮質コルチコイド投与量は 17.79 ± 17.62 から 10.29 ± 8.93 mg/dayへ有意($p = 0.0004$)に減少した。重篤な有害事象としては、呼吸器感染症5例(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)、腎機能障害2例、皮膚潰瘍1例、心嚢水貯留1例で、呼吸器感染症5例は、いずれも蜂巣肺を有する症例で生じた。PM/DMでは3例が呼吸器感染症を併発し死亡し、いずれもclinically amyopathic dermatomyositis (CADM)の症例であった。

4. NinJa データベースを用いたRAにおける肺合併症の発生頻度の解析：間質性肺炎(原因を問わず)による入院は、21例/21295患者年(0.39%)であった。現在、その詳細(原因、治療内容、予後)について調査中である。男性10例(肺外1)/5170患者年(0.19%)、女性17例(肺外3)/24031(0.07%)患者年に、結核が発症した。標準化罹患比(SIR)は男性RAで3.84(95%信頼区間1.46-6.22)、女性RAが4.09

(2.15-6.04)と有意に高いものであった。肺結核、間質性肺炎を除く呼吸器感染症により180症例/21295患者年(0.85%)が入院していた。男性12例/5170患者年(0.23%)、女性15例/24031患者年(0.06%)に肺癌が発生していた。SIRは男性RAで1.03(0.45-1.61)、女性RAが1.09(0.54-1.64)と有意なリスクは認められていない。

5. PM/DMに合併する急速進行性間質性肺炎の治療に関する臨床疫学的解析：臨床的にはRPIPと考えられた18例を含む42例(57.5%)に間質性肺炎を認めた。組織診断は11例で試行され、剖検の3例はすべてDAD、VATSはNSIP3例、DADとLIPが各1例、TBLBの3例ではNSIPが示唆された。治療として免疫抑制薬は初回治療からの23例(54.8%)を含む32例(76.2%)に投与されており、21例に2剤以上(主にシクロスポリンとシクロホスファミドの併用)が使用された。生物学的製剤の使用は7例であった。最終転帰は30例(71.4%)が改善していたが、うち4例には経過中に再燃が見られた。増悪は死亡7例を含む10例(23.8%)、不変が2例であった。RPIPと臨床的に関連したのはpalmer papuleの存在であり、HRCT画像所見としては胸膜直下のconsolidationとそれに引き続くスリガラス陰影が特徴であった。また、死亡例の臨床病型はC-ADMが3例、DMとPMが各2例であった。C-ADMを含めてDM/PMの生命予後は2002年以前と比較して改善しており、感染症による死亡は1例のみで、死因はほとんどRPIPであった。

6. 「膠原病の肺合併症診療マニュアル」は、研究分担者がエビデンスに基づいた執筆を行い、完成した。

D. 考察

今回の調査において、膠原病の肺合併症に関する膨大な症例数の集積が行われた結果、膠原病患者における肺合併症としては、IPおよび肺感染症が入院患者、死亡患者共に多く認められ、特にこの2つの肺合併症が膠原病患者の生命予後に重要であることが改めて確認された。さらに、難治性病態として肺高血圧症、肺胞出血がリストアップされた。疾患別にみると、皮膚筋炎の生命予後がもっとも悪く、間

質性肺炎が最大の生命予後不良因子としてクローズアップされた。現在、進行中の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では、感染リスク候補因子として肺炎患合併・既往、心不全合併、糖尿病合併、非重篤感染症合併、嚥下障害などが挙げられた。また、NinJa データベースの解析結果からも、肺合併症は本邦 RA 患者における重篤な合併症として圧倒的に多いことが再確認され、特に呼吸器感染症は入院理由そして死因として最も頻度の高い合併症であった。これらの結果より、免疫抑制療法思考中の患者に対しては、積極的にインフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンを励行すること、結核の再燃を防ぐために必要に応じて抗結核薬を予防内服すること、ニューモシスチス肺炎防止のために必要に応じてST合剤を予防内服すること、高齢者では口腔内の清潔に保ち、誤嚥性肺炎の発生を防ぐなどの予防的措置の重要性が改めて示唆された。また、RA 患者における結核の発症リスクは、これまで報告してきたようにやはり高いものであったが、治療による予後は概ね良好であった。本邦 RA 患者における肺癌の発生については、標準化死亡率(SIR) 上有意な差異は認められなかった。また、膠原病に合併する活動性間質性肺炎に対するTACの有用性が明らかにされたが、一方で治療抵抗例の存在も確認された。このような症例は、皮膚筋炎に急速進行性の間質性肺炎を合併する症例であり、その臨床的特徴が明らかにされた。今後、これらの症例に対する新たな治療法の開発が求められる。

また、「膠原病の肺合併症診療マニュアル」が研究分担者の多大の努力により完成し、今後、臨床現場に配布される予定である。

E. 結論

本年度の研究により、わが国膠原病患者における肺合併症の現状が初めて明らかにされ、その対策、治療法も明らかとなった。また、膠原病に併発した活動性間質性肺炎に対して、TACの有用性が明らかとなり、IV-CYと共に **first line** での併用が推奨された。しかし、RPIP 合併 PM/DM 症例の一部ではこれらの治療に対して抵抗性を示すものも少なからず認められ、その臨床

的特徴が明らかにされた。また、これらの一部の症例に対しては、シクロスポリンとシクロホスファミドの併用療法が、さらに抵抗例にはイマチニブが有効である可能性も示唆された。本研究の結果は、「膠原病における肺合併症に対する診療マニュアル」にまとめられ、平成21年度中に臨床の現場に配布される。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

- ・Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N. *Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: a retrospective review and case-control study of 21 patients.* ArthritisRheum 61(3):305-312, 2009
- ・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 19:216-218, 2009
- ・Kishi J, Nanki T, Watanabe K, Takamura A, Miyasaka N. *A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus.* Letters to Editor Rheumatology 48:447-448, 2009
- ・Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J. *Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study): evidence of safety and efficacy in a 5-year*

extension study. Ann. Rheum. Dis.
68:1580-1584, 2009

・ Koike T, Harigai M, Inokuma S, Inoue K,
Ishiguro N, Ryu J, Takeuchi T, Tanaka Y,
Yamanaka H, Fujii K, Freundlich B, Suzukawa M.
Postmarketing surveillance of the safety and
effectiveness of etanercept in Japan. J Rheumatol.
May; 36(5):898-906, 2009

・ Okayasu K, Ohtani Y, Takemura T, Uchibori K,
Tamaoka M, Furuie M, Miyazaki Y, Inase N,
Yoshizawa Y: Nonspecific interstitial pneumonia
(NSIP) associated with anti-KS antibody:
differentiation from idiopathic NSIP. Intern Med
48: 1301-1306, 2009.

H. 知的所有権の出願・取得状況
特になし。

Ⅲ. 分 担 研 究 報 告

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

研究代表者 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後ろ向き研究にて実施した。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 832 件。このうち、膠原病各疾患別の患者数と割合は、RA 333 件(40%)、SLE 85 件(10%)、PM 54 件(7%)、DM 120 件(14%)、SSc 142 件(17%)、MCTD 42 件(5%)、MPA 43 件(5%)、WG 13 件(2%)。肺合併症別の患者数と割合は、間質性肺炎 332 件(39.9%)、肺高血圧 64 件(7.7%)、肺胞出血 17 件(2%)、肺肉芽腫症 6 件(0.7%)、肺感染症 413 件(49.6%)であった。いずれの疾患にも共通して間質性肺炎、肺感染症の頻度が高く、肺高血圧は、SLE、SSc、MCTD にて、肺胞出血は SLE、MPA、WG にて多く認められた。観察期間 2 年までの生命予後は、疾患別では DM、肺合併症別では肺胞出血が最も不良であった。縦隔気腫合併間質性肺炎症例では死亡症例が有意に多く認められた。肺胞出血 17 件はすべて初発症例で退院時には 3 件が死亡した。肺感染症では、入院時においても退院時の死亡例においても、一般細菌感染症が最多で、その他は真菌、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎といった日和見感染症の割合が多く認められた。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、その実態は不明な点が多く、また診断法、治療法も十分には確立されていない。本研究班の目的は、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」を作成することである。そのためには、膠原病各疾患における肺合併症実態を把握し、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、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、実施した。

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 9 月 30 日に、分担研究者の所属医療機関の外来を一度でも受診した、RA・SLE・PM・DM・SSc・MCTD・MPA・WG の患者数を調査。

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 のいずれかの患者で、入院中に間質性肺炎 (IP)・肺高血圧 (PH)・肺胞出血・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について調査。

平成21年度には、平成20年度に施行した②のうちの2005年4月1日から2007年3月31日の期間に關しての調査に、②の2004年4月1日から2005年3月31日の期間の調査を追加してデータを解析した。

(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

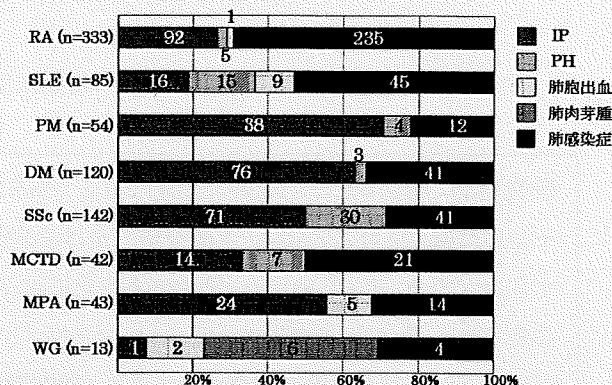
1. 入院加療を要した肺合併症を有する症例の詳細:入院加療を要した肺合併症を有する膠原病患者の総数は832件。複数の肺合併症を有した症例では、合併症毎にカウントしたために「件」を単位として用いた。その膠原病各疾患別の患者数と割合は、RA 333件(40%)、SLE 85件(10%)、PM 54件(7%)、DM 120件(14%)、SSc 142件(17%)、MCTD 42件(5%)、MPA 43件(5%)、WG 13件(2%)であった。

また、肺合併症別の患者数と割合は、IP 332件(40%)、PH 64件(7.7%)、肺胞出血 17件(2%)、肺肉芽腫 6件(0.7%)、肺感染症 413件(49.6%)であった。IP、肺感染症の2つの肺合併症が9割を占める結

果であった。

2. 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:

図1 各疾患における肺合併症の割合



膠原病各疾患における肺合併症の内訳とその割合を図1に示した。いずれの疾患にも共通して、IP および肺感染症の頻度が高かったが、特にPM、DM、SSc、MPAではIPが、RA、SLE、MCTDでは肺感染症の割合が多かった。また、PHはSLE、SSc、MCTDで、肺胞出血はSLE、MPA、WGにて多く認められ、原疾患の特徴を反映する結果であった。

3. 各肺合併症により入院加療を要した患者の生命予後: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2年とした、カプランマイヤー生存曲線を図2、3に示す。疾患別の累積生存率はDMが最も低く、ログランク検定による他疾患との比較においては(表1)、RA、SLE、PM、SSc、MCTDに比較して有意差が認められた。WGでは全例が生存、PM、MCTDは比較的予後が良好であり、RA、SLE、SSc、MPAがこれに次ぐ結果であった。各肺合併症別の累積生存率の検討においては、肺出血ついで肺感染症の生存率が低く、一方、肺肉芽腫は全例が生存、IP、PHがその中間に位置する結果であった。

図 2 疾患別の Kaplan-Meier 法による累積生存率

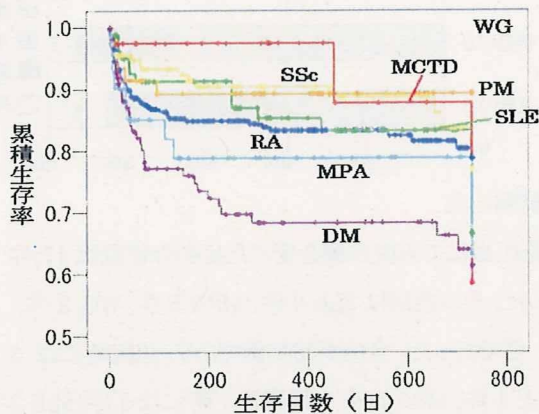


表 1 疾患別の累積生存率のログランク検定による比較

	RA	SLE	PM	DM	SSc	MCTD	MPA	WG
RA	/							
SLE	.947	/						
PM	.268	.272	/					
DM	.002	.030	.008	/				
SSc	.237	.360	.719	.001	/			
MCTD	.448	.525	.834	.042	.967	/		
MPA	.310	.330	.106	.462	.068	.163	/	
WG	.177	.197	.268	.069	.259	.256	.097	/

図 3 疾患別の Kaplan-Meier 法による累積生存率

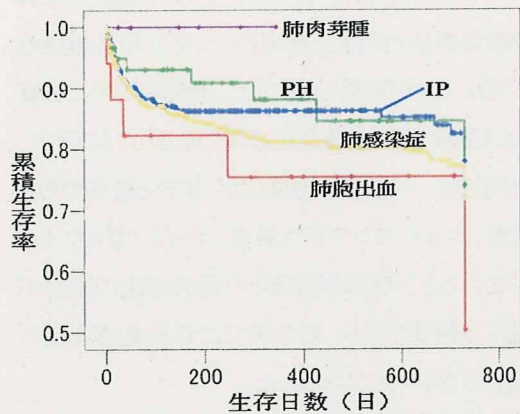


表 2 合併症別の累積生存率のログランク検定による比較

	IP	PH	肺胞出血	肺肉芽腫	肺感染症
IP	/				
PH	.821	/			
肺胞出血	.131	.179	/		
肺肉芽腫	.384	.476	.476	/	
肺感染症	.165	.342	.342	.341	/

4. 各肺合併症のサブ解析:

① 間質性肺炎 (IP)

IP にて入院加療をうけた症例に関しては、その初発、再燃の別を調査した。その疾患別の割合を図 4 に示す。SLE、PM、DM、MPA では初発例の割合が多く、RA、SSc、MCTD では再燃例の方が多く認められた。これらの症例の退院時の転帰を図 5 に示す。退院時の転帰を初発、再燃例別に検討すると、統計学的な有意差をもって、初発例においては軽快症例が、再燃例では不変症例が多い結果となった (χ^2 検定による $P=0.04$)。

図 4 各疾患における間質性肺炎の初発・再燃の割合

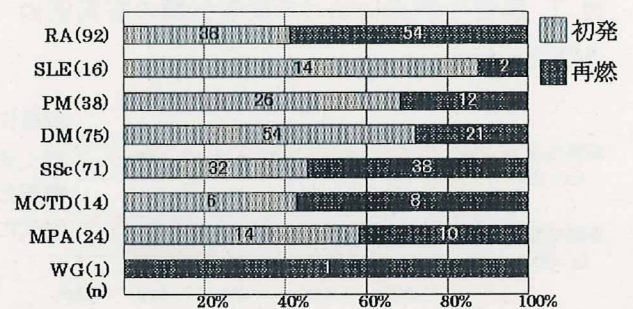
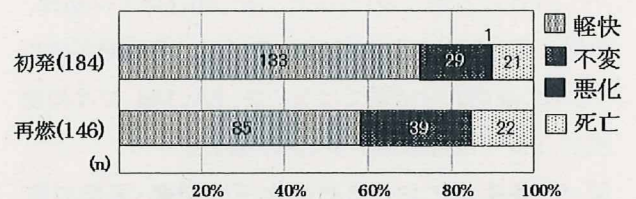


図 5 間質性肺炎における初発・再燃別の退院時の転帰



更に、IP 症例では縦隔気腫の合併の有無も調査した。縦隔気腫を合併した IP 症例の総数は 19 件であった。その疾患別の割合を図 6 に示す。DM が 9 件ではほぼ半数を占め、ついで PM が 4 件、RA、SSc、MPA でそれぞれ 2 件であった。IP 症例の縦隔気腫の合併の有無別の退院時の転帰を図 7 に示す。統計学的に検討した結果、縦隔気腫を合併した IP 症例では有意に死亡症例の割合が多いことが判明した (χ^2 検定による $P=0.033$)。

図 6 縦隔気腫を合併した間質性肺炎の疾患別の割合

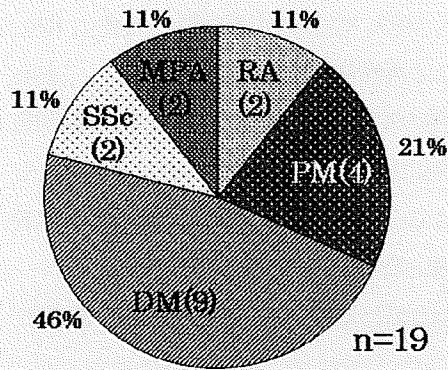
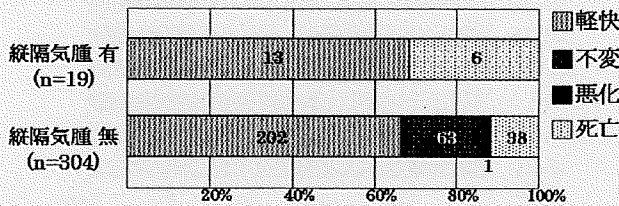


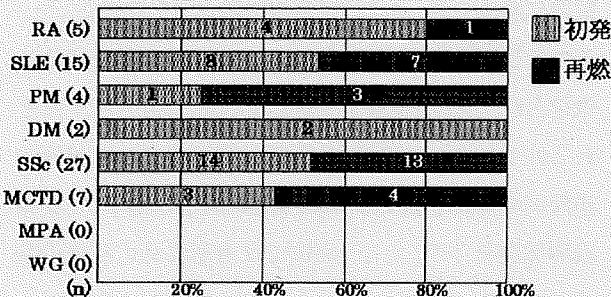
図 7 間質性肺炎における縦隔気腫の有無別の退院時の転帰



②肺高血圧 (PH)

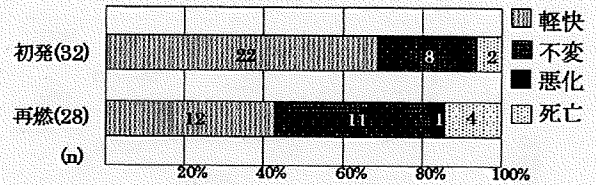
PH にて入院加療を受けた症例に関しても、その初発、再燃の別を調査した。その疾患別の割合を図 8 に示す。PH の合併の多い、SLE、SSc、MCTD では初発、再燃の割合はおおよそ 5 割ずつであった。症例数が極めて少なく確定的な結果ではないが、RA、DM では初発例が、PM では再燃例が多く認められた。

図 8 各疾患における肺高血圧の初発・再燃の割合



これらの症例の退院時の転帰を図 9 に示す。退院時の転帰を初発、再燃例別に検討すると、統計学的な有意差は認められなかったが、初発例においては軽快症例が多い傾向であった (χ^2 検定による $P=0.108$)。

図 9 肺高血圧における初発・再燃別の退院時の転帰



③肺胞出血

肺胞出血にて入院加療を受けた症例の総数は 17 件であった。その内訳は SLE 9 件、MPA 5 件、WG 2 件、RA 1 件であった。全例が初発例であり、退院時には 3 件 (SLE 1 件、MPA 2 件)、観察終了時には 5 件 (SLE 3 件、MPA 2 件) が死亡の転帰をとった。

2. 筋肉芽腫

筋肉芽腫にて入院加療を受けた症例の総数は WG の 6 件で、初発例が 3 件、再燃例が 3 件で、退院時には全例が軽快、観察終了時にも全例が生存の転帰をとった。

3. 肺感染症

肺感染症にて入院加療を受けた症例の総数は 413 件。その入院時の感染症の種類とその割合を図 12 に示す。一般細菌感染症が 66% と最多であった。ついで真菌、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎やこれらと一般細菌感染との混合感染といった日和見感染症の割合が多いことが判明した。また、退院時に死亡の転帰をとった症例における感染症の種類を図 13 に示す。入院時と同様に、一般細菌感染症が 46% と最多であったが、真菌、ニューモシスチス肺炎、サイトメガロウイルス肺炎やこれらと一般細菌感染との混合感染の割合が 50% を越える結果であり、死亡例では日和見感染症の占める割合が多いことが判明した。

図 12 入院時の肺感染症の種類と割合

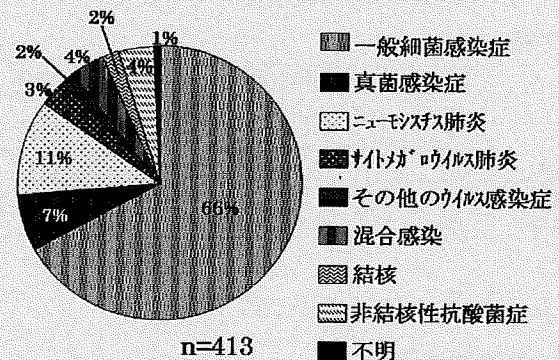
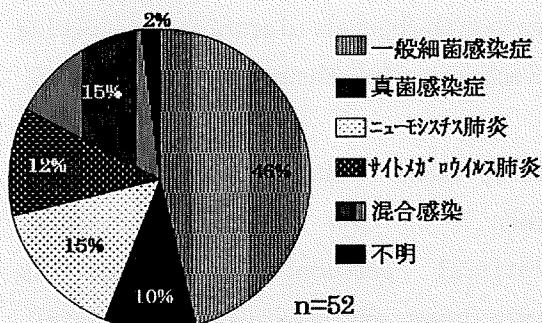


図 13 肺感染症における退院時死亡例の感染症の種類と割合



感染症の種類としては、細菌性では、肺炎 222 件 (80%)、気管支炎 36 件 (13%)、肺膿瘍 6 件 (2%)、胸膜炎 9 件 (3%)、膿胸 1 件 (0.4%) であった。起炎菌は 111 件で同定され、内訳は、緑膿菌 36 件、メチシリン耐性黄色ブドウ球菌 (MRSA) 18 件、インフルエンザ桿菌 17 件、肺炎球菌 16 件、クレブシエラ 10 件、黄色ブドウ球菌 8 件、クラミジア・ニューモニア 6 件であった。真菌感染症では、肺炎 26 件、アスペルギローマ 1 件で、起炎菌としては、カンジダ 4 件、カンジダ+アスペルギルス 1 件、アスペルギルス 14 件、クリプトコッカス 4 件、不明 4 件であった。その他のウイルス感染症の種類は、肺炎が 4 件、気管支炎が 3 件で、原因ウイルスは A 型インフルエンザウイルス 2 件、水痘 1 件、不明 4 件であった。結核では、肺結核 5 件、結核性胸膜炎 3 件、脊椎カリエス 1 件。非結核性抗酸菌症 19 件の起炎菌は、*M. avium* 10 件、*M. kansasii* 1 件、*M. chelonae* 1 件、*M. abscessus* 1 件、*M. goodii* 1 件、*M. neoaurum* 1 件、*M. mageritensis* 1 件、*M. indicus pranii* 1 件、不明 3 件であった。

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。本研究では、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、IP および肺感染症の頻度が高い特徴があった。この2つの肺合併症では、退院時および観察終了時の死亡件数も多く、観察期間2年間の累積生存率は、肺出血に次いで低く、特に重要な肺合併症と考えられた。

これまでの報告では、膠原病における IP 合併の頻度は、RA で 10-20%、SLE では急性が 1-14%、慢性が

3%、PM・DMでは50%前後、SScでは50-70%、MCTDでは30-40%、MPAやWGといったANCA関連血管炎では2-33%とされる。また、膠原病に合併するIP全般の5年生存率は80%程度で比較的良好とされている。しかし、RAやSScでは、usual interstitial pneumonia (UIP)の頻度が高く、その予後は不良である。またSLEでの急性IPやPM・DMでの急速進行性IPやANCA関連血管炎でのIPは予後が不良である。本研究では、IP症例の退院時の転帰の検討の結果、死亡例は13%に認められ、対象疾患全般のIP症例の予後は比較的良好であった。しかし、初発例では軽快症例が、再燃例では不変症例が、縦隔気腫合併例では死亡症例が有意に多く、初発再燃の別、縦隔気腫合併の有無がIPの生命予後に影響することが判明した。縦隔気腫はDM合併IP例を中心に従来から報告されてきたが、膠原病全体を対象とした報告は殆どなく、極めて貴重なデータと考えられる。

肺感染症に関しては、RAでは重症感染症合併のリスクは非RA人口の2倍で、特に呼吸器感染症の発現頻度が高い。SLEでは、感染症全体の頻度は8-40%、死因の30-50%を占め、特に肺感染症の頻度が高い。PM/DMの感染症全般の頻度は30%、感染症による死亡は4-7%で、肺感染症が占める割合も死亡率も高い。SSc、MCTD、MPA、WG患者では、感染症による死亡は10%前後に認められ、5-8割は呼吸器感染症であったと報告されている。本研究においては、各疾患における肺合併症に占める肺感染症の割合は、特にRAやSLE、MCTDで多く、その他の疾患でも20-30%であった。退院時の死亡は約13%で、原因病原体は緑膿菌、MRSA、真菌、ニューモシスチス、サイトメガロウイルスといった日和見感染症の頻度が高く、予後も不良であることが判明した。

PHは全体の症例数は少ないが、SLE、SSc、MCTDで多く認められた。これまでの報告でも、SLE、SSc、MCTDでの合併が多く、2000年のエポプロステノールの導入以降、予後は改善を示しているが、依然としてこれらの疾患の主要な死因を占める予後不良の合併症である。本研究でのPH症例の退院時の転帰の検討では統計学的な有意差はないものの、初発例で軽快症例

が多い傾向にあり、初期治療の重要性が示唆された。

肺胞出血も件数は少ないがこれまでの報告と同様に、SLE、MPA、WG で多く認められた。肺胞出血は、全例が初発例であり、退院時には 3 件、観察終了時には 5 件が死亡の転帰をとる予後不良な合併症であることが確認された。

肺肉芽腫症は WG に特徴的な肺合併症で、本研究における肺肉芽腫症 6 件は、初発例が 3 件、再燃例が 3 件で、退院時には全例が軽快、観察終了時にも全例が生存の転帰であり、治療反応性が良好であることが確認された。

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。

平成年 19、20、21 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」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

・Komano Y, Harigai M, Koike R, Sugiyama H, Ogawa J, Saito K, Sekiguchi N, Inoo M, Onishi I, Ohashi H, Amamoto F, Miyata M, Ohtsubo H, Hiramatsu K, Iwamoto M, Minota S, Matsuoka N, Kageyama G, Imaizumi K, Tokuda H, Okochi Y, Kudo K, Tanaka Y, Takeuchi T, Miyasaka N Pneumocystis jiroveci pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab : a retrospective review and case-control study of 21 patients. *Arthritis & Rheum.* 61(3): 305-312, 2009

・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.* 19:216-218, 2009

・Kishi J, Nanki T, Watanabe K, Takamura A, Miyasaka N A case of rituximab-induced interstitial pneumonitis observed in systemic lupus erythematosus. *Rheumatol.* 48 : 447-448, 2009

・Koike R, Harigai M, Atsumis T, Amano K, Kawai S, Saito K, Saito T, Yamamura M, Matsubara T, Miyasaka N Japan College of Rheumatology 2009 guidelines for the use of tocilizumab, a humanized anti-interleukin-6 receptor monoclonal antibody, in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 19 : 351-357, 2009

・Nishimoto N, Miyasaka N, Yamamoto K, Kawai S, Takeuchi T, Azuma J Long-term safety and efficacy of tocilizumab, an anti-IL-6 receptor monoclonal antibody, in monotherapy, in patients with rheumatoid arthritis (the STREAM study) : evidence of safety and efficacy in a 5-year extension study. *Ann. Rheum. Dis.* 68 : 1580-1584, 2009

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録

なし

厚生労働科学研究費補助金（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）
分担研究報告書

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継続実施中である。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 ヶ月後および 12 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。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 11 月までに 480 例が登録された。半年後のデータを固定した 233 例中、18 例、26 件の肺感染症が報告された。肺感染症発現患者と非発現患者のベースラインデータを単変量解析で比較したところ、肺結核既往歴有り ($p=0.007$)、非重篤感染症合併有り ($p=0.043$)、糖尿病合併有り ($p=0.012$)、Performance status 3 または 4 ($p=0.012$) が、肺感染症有り群で有意に高頻度に認められた。年齢は肺感染症有り群で高い傾向 ($p=0.051$) が認められた。2010 年 6 月まで症例登録を継続、順次データを収集し最終解析を実施する。膠原病における免疫抑制療法下の肺感染症のリスクマネージメントに、本研究結果が新しいエビデンスを提供することが期待できる。

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、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。