

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ヶ月後および12ヶ月月後に、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。
- 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(CMV)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) 感染症発現患者数の推定:肺感染症発現率を10-20%として、2年間で約800例の登録、80-160例の肺感染症発現例と720-640例の非発現例の比較を行う。
- 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 11 月までに 16 施設が患者登録を開始し、480 例が登録された(平成 22 年 1 月 525 例)。

疾患別の登録症例数は関節リウマチが最も多く 161 例、ついで全身性エリテマトーデス 133 例、血管炎症候群 70 例、皮膚筋炎 40 例、多発性筋炎 31 例、成人 Still 病 29 例、全身性硬化症 15 例、混合性結合組織病 13 例、原発性シェーグレン症候群 10 例、ベーチェット病 3 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 62.0%、免疫抑制薬の新規投与または増量が合計 23.4%、生物学的製剤の新規投与、変更、または増量が 22.9%であった(表 1)。

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。内訳は細菌性肺炎 10 件、PCP 6 件、CMV 肺炎 2 件、真菌性肺炎 4 件、結核性胸膜炎 1 件、その他の肺感染症 3 件であった。また、肺感染症以外の感染症は 56 件報告された。

新登録患者中女性が 73.1%を占め、平均年齢は 53.3+/-17.9 才、平均体重は 53.6+/-10.3 kg であった(表 2)。肺感染症有り群(n=18)と肺感染症無し群(n=215)で各種の患者背景因子を単変量解析によって比較した。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(表 3)。

免疫抑制治療と肺感染症発現の間には、現時点では有意な関連は認められなかった。

肺感染症の予後は、治癒 77.8%、軽快 16.7%、死亡 5.6%であった。原疾患の予後は、治癒 45.1%、改善 39.5%、不変 11.2%、悪化 2.1%、死亡 1.3%、未確定 0.9%であった。

D. 考察

登録状況は予定よりは遅れているものの、順調な進捗

を見せている。今回の中間解析において、肺感染症発現頻度(7.7%)が予想の 10-20%よりも若干低かったため、プロトコルの改訂を行い、肺感染症発現観察期間を当初の 6 カ月から 1 年に延長した。これによって、肺感染症をより多く集積可能となり、解析感度が上昇すると予測される。

現時点で抽出されている肺感染症発現予測候補因子のうち、非重篤感染症、糖尿病、年齢は従来から報告されてきた因子である(年齢は現時点では p=0.051)。肺結核既往が肺感染症発現と関連している理由としては、呼吸機能の低下、肺構造の改変などが考えられ、症例数の集積状況を見つつ詳細に検討する。Performance status は癌治療では広く用いられているが、膠原病・リウマチ領域では感染危険因子として取り上げられてこなかった因子である。Performance status は患者の全身状態を表す臨床的な意義が大きい予測因子として注目される。

本研究の症例登録を 2010 年 6 月まで継続し、データを収集後に最終的な解析を行う予定である。

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. 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 jirovecii pneumonia in patients with rheumatoid arthritis treated with infliximab: A retrospective review and case-control study of 21 patients. Arthritis Rheum. 61(3):305-12, 2009
2. 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

3. Koike R, Harigai M, Atsumi 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

【和文】

1. 駒野有希子, 針谷正祥: 生物学的製剤による副作用予防とリスクマネージメント ニューモシスチス肺炎. 内科 103(4):711-714, 2009.
2. 針谷正祥: 多発性筋炎・皮膚筋炎. 薬局増刊号(病気と薬パーフェクト Book2009)、60(4):699-700、2009.
3. 針谷正祥: 生物学的製剤の適応と副作用。よくわかる関節リウマチのすべて、宮坂信之 編集、永井書店、186-201、2009.
4. 針谷正祥: 8. 高齢者・小児・妊婦での使い方。研修医のためのステロイドの使い方のコツ、編/川合眞一、文光堂、70-79、2009.
5. 針谷正祥: 生物学的製剤で副作用が起こったら? ～副作用の対処方法～。正しい生物学的製剤の使い方(関節リウマチ)、宮坂信之 編、医薬ジャーナル社、53-61、2009.
6. 針谷正祥: わが国の薬害監視学。内科 2 103(2):343-348, 2009.
7. 針谷正祥: ステロイドと他剤との相互作用。モダンブイジヤン 29(5):573-576, 2009.
8. 針谷正祥: 合併症症例における抗リウマチ薬の選択とリスクマネージメント(特集 関節リウマチ-治療を目指す治療の新時代へ-)。最新医学 64(5): 78(1034)-83(1039), 2009.
9. 針谷正祥: Window of Opportunity(特集 関節リウマチ-早期治療のインパクトとピットフォール)。Current Therapy 27(6):68-69, 2009.

2. 学会発表

【国際学会】

Koike R, Tanaka M, Komano Y, et al. Tacrolimus-induced pulmonary injury in patients with rheumatoid arthritis. American College of Rheumatology, 2009 annual scientific meeting, Philadelphia. Arthritis Rheum 2009; 60; S607.

Tanaka M, Sakai R, Nanki T, Miyasaka N, Harigai M. Pneumocystis jiroveci pneumonia (PCP) associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. The 9th World Congress on Inflammation, Tokyo. The abstracts 2009:180.

Komano Y, Nanki T, Tanaka M, et al. Analysis of severe adverse events in patients with rheumatoid arthritis under the treatment with biologics; report from the registry of Japanese rheumatoid arthritis for long-term safety. EULAR 2009; abstract number FRI0237.

Tanaka M, Sakai R, Koike R, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2009; abstract number FRI0216.

【国内学会】

針谷正祥. アダリムマブ全例市販後調査における安全性と有効性. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2009;137.

酒井良子、駒野有希子、田中みち、他. 関節リウマチ患者におけるメトトレキサートの安全性: 8mg/週以下と8mg/週超の比較. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2009;188.

田中みち、酒井良子、駒野有希子、他. 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. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東京. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2009;204.

田中みち、酒井良子、駒野有希子、他. エタネルセプト投与下での関節リウマチ患者におけるニューモシスチス肺炎. 第53回日本リウマチ学会総会・学術集会. 東

京, 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2009;311.

H. 知的財産権の出願・登録

針谷正祥. 国内におけるアダリムマブのエビデンス. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2009;488.

針谷正祥. 日本人関節リウマチ患者におけるタクロリムスの安全性. 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会, 東京, 第 53 回日本リウマチ学会総会・学術集会プログラム・抄録集 2009;510.

針谷正祥. リウマチ性疾患における生物学的製剤と重症感染症. 第 58 回日本感染症学会(東日本地方会学術集会)、第 56 回日本科学療法学会(東日本支部総会)抄録集 2009; 91.

特記事項なし

表3 6か月経過症例を用いた肺感染症リスク因子探索

項目	肺感染症 有	肺感染症 無	p値
例数	18	215	--
年齢 (歳)	61.1	52.1	0.051
喫煙歴 (%)	38.9	25.6	0.170
肺結核既往有 (%)	11.1	1.4	0.007
肺疾患合併・既往歴有 (%)	50.0	34.9	0.199
非重篤感染症合併有 (%)	16.7	3.7	0.043
糖尿病合併有 (%)	38.9	14.0	0.012
PS 3+4 (%)	33.3	10.2	0.012

PS=performance status

表1 登録対象となった免疫抑制療法(n=432)

	新規	変更	増量	合計
ステロイド	37.3%	N/A	24.8%	62.0%
免疫抑制薬	21.1%	1.4%	0.9%	23.4%
生物学的製剤	16.0%	6.5%	0.5%	22.9%

表2 感染リスク候補因子ベースラインデータ抜粋 (n=432)

項目	頻度(%)または 平均(SD)
女性	73.1%
年齢 (歳)	53.3 (17.9)
体重 (kg)	53.6 (10.3)
肺疾患合併・既往有	34.6%
肺結核既往有	2.3%
肺結核治療歴有	1.9%
心不全合併有	3.0%
心不全既往有	2.5%
糖尿病合併有	7.4%
非重篤感染症合併有	4.2%
6か月以内重篤感染症有	2.3%
嚥下障害有	1.9%
PS(3/4) (%)	14.1%
血清 Cr (mg/dL)	0.81 (0.91)
Hgb (g/dL)	11.3 (2.1)
WBC (/microL)	8,369 (4,749)
好中球 (%)	74.6 (13.3)
リンパ球 (%)	16.7 (9.9)
血清 Alb (g/dL)	3.3 (0.69)

関節リウマチにおける肺合併症の発生状況 - *NinJa*2003 (5) ~2008 より -

研究分担者 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
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。そして、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構築されたデータベース（*NinJa* : National Database of Rheumatic Diseases by iR-net in Japan）を利用し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」に関する情報を解析するとともに、インフリキシマブ・エタネルセプト・トシリズマブ市販後調査結果との比較を行った。

NinJa 解析の結果、①本邦 RA 患者における結核の標準化罹患比（SIR）は、相変わらず高い（SIR=4.28）。女性 RA 患者と比較して観察人年が少なかった男性 RA 患者における結核 SIR も、データの蓄積により統計学的に有意なリスクを示すことが判明した。（男性 RA 結核 SIR=4.60、女性 RA 結核 SIR=4.06）②肺癌 SIR は一般人口と比して差異はない。（男性 RA 肺癌 SIR=0.99、女性 RA 肺癌 SIR=1.14）③間質性肺炎（ニューモシスティス肺炎含む）発生率は 0.43%であり、内死亡率は 15.2%であった。④その他の肺炎発生率は 0.97%であり、内死亡率は 7.20%であった。⑤市販後調査におけるインフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ投与群では結核の RIR（*NinJa* との比較）の増加を示したが、薬剤間の差異が示唆される結果であった。⑥インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ投与群では、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。⑦インフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ投与群では、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生物学的製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りうること、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。種々の抗リウマチ薬が開発され、続々と上市され続けている。*NinJa* の役割はますます重要なものとなっている。

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、トシリズマブ）市販後調査結果と①で得られた結果を比較することにより、生物学的製剤投与群における肺合併症発生リスクを検討する。なお、2010年2月時点でアダリムマブ市販後調査結果が固定、公開されていないため*NinJa*との比較はできなかった。

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 2003-08 年度

(29245 患者年)、「間質性肺炎」・「その他の肺炎」に関しては、2005-08 年度 (21339 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 (2304 患者年)、エタネルセプト (3641 患者年)、トシリズマブ (1575 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生状況 (表 1、2 参照)：2003 年度-2008 年度の 6 年間 (29245 患者・年) に 29 症例の新規発生が見られた。24 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、1 例が結核性腹膜炎であった。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 = 4.28 (95%信頼区間：2.72~5.83) 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。前年度まで、男性 RA 患者における SIR は有意なものではなかったが、観測の蓄積により男性 RA 患者においても結核罹患リスクが統計学的に高いことが示された。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、3 参照)：2003 年度-2008 年度の 5 年間 (29245 患者・年) に肺癌の新規発生が 28 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、男性患者：SIR = 0.99 (0.43~1.55)、女性患者：SIR = 1.14 (0.58~1.70) 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-2008 年度の 4 年間 (21339 患者・年) に 92 症例の「間質性肺炎発症あるいは増悪」がみられ (14/92 が死亡)、また

207 症例の「その他の呼吸器感染症」が観測された (15/207 が死亡)。

表1 RA患者における重篤な肺合併症
(*Ninja* 2003(5)-2008)

	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)	29 (24)	29245	0.10 (0.08)	0	0
肺癌	28	29245	0.10	—	—
間質性肺炎: PCP含む	92	21339	0.43	14	15.2
その他の呼吸 器感染症	207	21339	0.97	15	7.20

表2 本邦 RA における結核発症数と SIR
Ninja 2003~2008
-結核予防協会との比較-

		発症数	患者・年	SIR	95%CI
結核 (肺結核)	男女	29 (24)	29245	4.28	2.72-5.83
結核 (肺結核)	男	12 (10)	5182	4.60	2.00-7.20
結核 (肺結核)	女	17 (14)	24063	4.06	2.14-6.03

表3 本邦 RA における肺癌発症数と SIR
Ninja 2003~2008
-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
肺癌	男	12	5182	0.99	0.43-1.55
肺癌	女	16	24063	1.14	0.58-1.70

④インフリキシマブ/エタネルセプト/トシリズマブ市販後調査結果と *Ninja* の比較 (表 4 参照)：インフリキシマブ/エタネルセプト/トシリズマブ市販後調査結果と *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 = 6.17 (3.98~8.37)、間質性肺炎 RIR = 5.44 (4.34~6.55)、その他の呼吸器感染症 RIR = 7.06 (6.15~7.96)、エタネルセプト投与群では、全結核 RIR = 3.15 (1.82~4.47)、間質性肺炎 RIR = 4.35 (3.57

～5.13)、その他の呼吸器感染症RIR=4.31 (3.78～4.84)、トシリズマブ投与群では、全結核RIR=2.59 (0.87～4.32)、間質性肺炎RIR=4.05 (2.97～5.13)、その他の呼吸器感染症RIR=3.31 (2.65～3.98)であり、トシリズマブの結核を除き、いずれも有意に発症リスクを高めていた。

表4

表4 市販後調査結果とNinJaの比較
(相対罹患リスク RIRと相対死亡率 RMR)

	生物学的製剤	患者人年	RIR	95%CI	RMR	95%CI
全結核	インフリキシマブ	2304	6.17	3.98-8.37	—	—
	エタネルセプト	3641	3.15	1.82-4.47	—	—
	トシリズマブ	1575	2.59	0.87-4.32	—	—
間質性肺炎 : PCP含む	インフリキシマブ	2304	5.44	4.34-6.55	3.51	0.81-6.21
	エタネルセプト	3641	4.35	3.57-5.13	3.00	1.22-4.78
	トシリズマブ	1575	4.05	2.97-5.13	2.24	0.04-4.43
その他の肺炎	インフリキシマブ	2304	7.06	6.15-7.96	3.87	0.23-7.51
	エタネルセプト	3641	4.31	3.78-4.84	3.28	1.25-5.32
	トシリズマブ	1575	3.31	2.65-3.98	2.58	0.05-5.12

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、さらに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してきた。今回新たに解析することができたトシリズマブに関しては、統計学的有意差こそ認められなかったが、結核罹患 SIR は増加傾向を示していた。他方、生物学的製剤により SIR に差異があることを示唆する結果であった (IFX>ETN>TSL)。

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、観察患者年数を増やした今回の調査においても、本邦において、それは否定的であった。

③：RA 患者の死因としても重要な「間質性肺炎」「その他の呼吸器感染症」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。

④：新規承認薬であるインフリキシマブ、エタネルセプト、トシリズマブ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

Furukawa H, Ozawa Y, Tohma S. Mod Rheumatol. 2009;19(5):556-62. Epub

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なものとなった。

F. 健康危険情報 なし

G. 研究発表

1.論文発表

1. Impact of biologics on the prevalence of orthopedic surgery in the National Database of Rheumatic Diseases in Japan. Yasui T, Nishino J, Kadono Y, Matsui T, Nakamura K, Tanaka S, Tohma S. Mod Rheumatol. 2010 Jan 8. [Epub ahead of print]
2. Role of SLAM-Associated Protein in the Pathogenesis of Autoimmune Diseases and Immunological Disorders. Furukawa H, Tohma S, Kitazawa H, Komori H, Nose M, Ono M. Arch Immunol Ther Exp (Warsz). 2010 Jan 5. [Epub ahead of print]
3. Involvement of a disintegrin and metalloproteinase 10 and 17 in shedding of tumor necrosis factor- α . Hikita A, Tanaka N, Yamane S, Ikeda Y, Furukawa H, Tohma S, Suzuki R, Tanaka S, Mitomi H, Fukui N. Biochem Cell Biol. 2009 Aug;87(4):581-93.
4. Neutrophil CD64 as a marker of infection in patients treated with tocilizumab. Matsui T, Komiya A, Shimada K, Nakayama H, Tohma S. Mod Rheumatol. 2009 Aug 29.
5. Neutrophil CD64 expression in the diagnosis of local musculoskeletal infection and the impact of antibiotics. Tanaka S, Nishino J, Matsui T, Komiya A, Nishimura K, Tohma S. J Bone Joint Surg Br. 2009 Sep;91(9):1237-42.
6. Diffuse chronic leptomenigitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomenigitis. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, Takaoka H, Ikenaka T, Komiya A, Nakayama H, Hagiwara F, Sugii S, 2009 Jun 12.
7. Prevalence of joint replacement surgery

in rheumatoid arthritis patients:
cross-sectional analysis in a large
observational cohort in Japan. Nishino J,
Tanaka S, Matsui T, Mori T, Nishimura K,
Eto Y, Kaneko A, Saisho K, Yasuda M,
Chiba N, Yoshinaga Y, Saeki Y, Seki A,
Tohma S. Mod Rheumatol.
2009;19(3):260-4. Epub 2009 Mar 14.

2.学会発表

1. 免疫異常ネットワークリウマチ部門
(iR-net)が明らかにしてきたこと 當間重人 第63回国立病院総合医学会
20091023 仙台
2. 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、西野仁樹、久我芳昭、當間重人 第63回国立病院総合医学会
20091023 仙台
3. NinJaが明らかにしてきた生物学的製剤の現状と問題点 當間重人 第30回リウマチセンター間連絡会 20090704 徳島
4. 生物製剤投与中の手術症例の解析 NinJa Database 2007年度データより 西野仁樹、松井利浩、田中栄、門野夕峰、廣瀬旬、中村正樹、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423-25 東京
5. 関節リウマチにおける手術的治療の短期的効果—NinJaによる Short Follow-up study—西野仁樹、松井利浩、田中栄、門野夕峰、廣瀬旬、中村正樹、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会
20090425 東京
6. NinJaにみる薬物療法の動向（横断的および縦断的検討）～生物学的製剤の登場後の変化とその効果～ 末永康夫、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会
20090423 東京
7. NinJaを利用した関節リウマチ患者の2007年度の死因分析 金子敦史、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会
20090423 東京
8. NinJa(iR-net)による関節リウマチデータベース)を利用した2003-2007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53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423 東京
9. NinJaにみる関節リウマチ患者の結核罹患率とTNF阻害療法の影響 吉永泰彦、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423 東京
10. 虚血性心疾患にて入院した関節リウマチ(RA)患者16症例の検討 NinJa(2005年～2007年)より 杉井章二、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会

20090423 東京

11. NinJa(iR-net)による関節リウマチデータベース)を利用した患者解析—2007年度版5543症例におけるステロイド投与に関する施設間比較— 河辺庸次郎、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会
20090423 東京
12. 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治療におけるステロイド剤の使用頻度の検討. 吉澤 滋、當間重人 第53回日本リウマチ学会総会学術集会 20090423 東京

膠原病に合併する間質性肺病変の臨床像

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 : 膠原病患者において、間質性肺炎は生命予後を規定する因子にもなりうる。昨年度までの研究では、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詳細に検討してきた。今年度は、PBSCT 群の対象として従来治療をうけた 27 名の後ろ向き検討を行った。さらに、RA 以外の膠原病患者全般を対象とし、高分解能CTにて間質性肺病変を有する膠原病患者の基礎疾患の頻度や基礎疾患別・画像パターン別の予後を明らかにすることを目的とした臨床観察研究を行った。間質性肺病変を有する患者の基礎疾患としては、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症の頻度が高く、画像パターン分類としては NSIP が多かった。画像パターン別の経過は NSIP では多様であったが、UIP パターンをとる例では不変例が多く、COP では良好な治療反応性が得られた。

A. 研究目的

○ 膠原病患者において、間質性肺炎は生命予後を規定する因子にもなりうる。特に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。

○ 急速進行性の全身性強皮症患者の皮膚硬化に末梢血幹細胞移植(PBSCT)が有効であるとされているが、本治療が肺病変に対して与える影響については明らかになっていない。

○ 高分解能CT (HRCT)は、これまでに捕捉しきれなかった間質性肺病変を詳細に描出できるが、その膠原病領域における意義は必ずしも明らかにはなっていない。本研究では、HRCT 上間質性肺病変を有する膠原病患者を対象に、基礎疾患の頻度や基礎疾患別の予後を明らかにし、今後の診療に役立てることを目的とした臨床観察研究を行った。

B. 研究方法

<強皮症に合併する肺病変に対する末梢血幹細胞移植の有効性>

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27名を対象とした。全身性強皮症患者

に対してPBSCTを選択する基準および治療プロトコールについては、昨年までの報告書に記載のとおりである。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。他の5名に対しては、CD34非選択PBSCTを施行した。これらの患者の肺病変をHRCT、呼吸機能等にて経時的に評価し、治療効果を検討した。また、今年度はおもに、従来治療群の強皮症患者27名についてHRCT、呼吸機能などを後ろ向きに評価した。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。

<高分解能CTにて間質性肺病変を呈した膠原病患者の臨床的検討>

当科において膠原病及び類縁疾患を有する患者のうち、2006年9月から2009年8月の3年間に外来及び入院中に行われた全ての胸部HRCT検査を検索した。関節リウマチ(RA)のみを基礎疾患としてもつ患者は除外した。これらの中から画像上間質性肺病変を有する症例を抽出し、基礎疾患、間質性肺病変の分類、治療内容および臨床経過について後ろ向きに検討した。

(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。

C. 研究結果

<強皮症に合併する肺病変に対する末梢血幹細胞移植の有効性>

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、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 2 名で新たに間質性肺病変が出現した。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, %DLCO, KL-6, LDH には有意な変動を認めなかった。

従来治療群 27 名の検討では、フォローアップ開始時に 13 名が間質性肺病変を有し、14 名では肺病変を認めなかった。治療は 9 名にステロイド、3 名にシクロスポリン、1 名にタクロリムスが投与され、2 名で IVCY が施行された。HRCT による画像評価では、肺病変を有した群では、改善は 0 名、10 名で不変、3 名で増悪を認めた。うち 1 例は在宅酸素を導入となり、他の 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 13 名では 1 名で間質性肺病変が新たに出現した。治療前後の %VC, %DLCO, KL-6, LDH には明らかな変化を認めなかった。

<高分解能 CT にて間質性肺病変を呈した膠原病患者の臨床的検討>

間質性肺炎合併の膠原病患者は、女性 75 例、男性 24 例の計 99 例で、年齢は平均 54.6 歳 (16~82 歳) であった。基礎疾患は、皮膚筋炎 (DM) および多発性筋炎 (PM) 32 例、強皮症 (SSc) 23 例、血管炎症候群 16 例、全身性エリテマトーデス (SLE) 12 例、シェーグレン (SS) 症候群 7 例、混合性結合組織病 (MCTD) 3 例、原発性抗リン脂質抗体症候群 (APS) 2 例、その他 4 例

であった。DM および PM の 32 例中、DM は 20 例、うち 3 例が amyopathic DM であり、PM は 12 例であった。血管炎症候群 16 例中、顕微鏡的多発血管炎 (MPA) は 12 例、多発性結節性動脈炎 (PN)、アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) はそれぞれ 2 例であった。SLE 患者のうち 2 例、SS 患者の 1 例、PM 患者の 2 例に RA の合併があった。その他 4 名の内訳は、PM/SSc/SS のオーバーラップ、PM/SSc/RA のオーバーラップ、SSc/PM のオーバーラップがそれぞれ 1 名であった (図 1.)。間質性肺病変のタイプは NSIP 52 例、UIP 25 例、COP 16 例、LIP 4 例、DAD 2 例であった。NSIP を呈した 52 名の患者のうち、PM/DM が 21 例 (DM 12, PM 9 例) と最多であり、次いで SSc が 14 例であった。UIP 25 名に関しては血管炎症候群が 8 例と最多であったが、残りの症例では疾患に偏りがなかった。疾患別の画像パターン解析では、PM/DM および SSc で NSIP パターンの頻度が高く、血管炎症候群では UIP パターンをとる頻度が高かった (図 2.)。臨床経過は寛解 15 例、不変 64 例、増悪 7 例、死亡 2 例であり、消長を繰り返した症例が 8 例であった。NSIP 52 例の臨床経過は寛解 7, 増悪 6, 残りは不変または消長、UIP では 25 例中 22 例が不変、COP では 14 例中 8 例が寛解した。DAD パターンの 2 例はいずれも死亡した (図 3.)。寛解した 15 例のうち、基礎疾患は DM /PM 7 例と最多であったが、増悪群では基礎疾患に偏りはなかった (図 4.)。ステロイド中等量 (プレドニゾロン換算 30mg/日) 以上または免疫抑制剤による治療介入をおこなった積極治療群 66 例では、15 例が寛解、増悪と死亡がそれぞれ 4 例であったが、積極治療がなされなかった 33 例では変化なしが 26 例、増悪が 3 例、死亡 0 であった (図 5.)。積極治療が行われた疾患の内訳は、PM/DM 25 例と最多、次いで MPA が 12 例であった。非積極治療群の基礎疾患は、SSc が 14 例と最多であった。

D. 考察

<強皮症に合併する肺病変に対する末梢血幹細胞移植の有効性>

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。

<高分解能 CT にて間質性肺病変を呈した膠原病患者の臨床的検討>

間質性肺病変の基礎疾患としては、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症の頻度が高く、病変分類としては NSIP が多かった。画像パターン別の経過は UIP パターンをとる例では不変例が多く、COP では良好な治療反応性が得られた。PM/DM 症例および MPA 症例の大部分に積極的な治療介入が行われ、治療成績は寛解から死亡まで様々であった一方で、積極治療が選択されなかった症例では肺病変もほぼ不変であった。治療が必ずしも肺病変に対して行われたものではないことを勘案すると、間質性肺病変は原病の活動性を反映することが多いことが示唆された。

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。ただし、従来治療と比較して肺病変・呼吸機能の悪化をより有効に阻止できる可能性が考えられた。

○ 高分解能 CT 画像上間質性肺病変を呈した膠原病患者の臨床像を後ろ向きに解析した。

F. 健康危険情報

当科において PBSCT を行った強皮症の症例において、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、抗ウイルス剤等による治療により軽快傾向した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 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*. 2009 Jun;68(6):1030-5
- Bohgaki T, Atsumi T, Bohgaki M, Furusaki A, Kondo M, Sato-Matsumura KC, Abe R, Kataoka H, Horita T, Yasuda S, Amasaki Y, Nishio M, Sawada K, Shimizu H, Koike T. Immunological reconstitution after autologous hematopoietic stem cell transplantation in patients with systemic sclerosis: relationship between clinical benefits and intensity of immunosuppression. *J Rheumatol*. 2009 Jun;36(6):1240-8.

2. 学会発表

- S. Yasuda, T. Odani, Y. Fujieda, N. Yoshida, H. Kataoka, T. Horita, T. Atsumi, T. Koike. Autologous peripheral blood stem cell transplantation as a treatment for the interstitial lung diseases in patients with systemic sclerosis. 4th Asian congress on autoimmunity. Sep 11-13, 2009, Singapore

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。

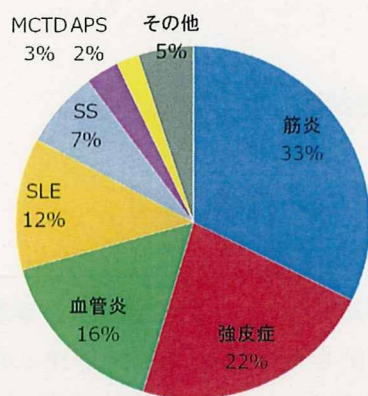


図1; 患者の基礎疾患



図2; 間質性肺病変の画像パターン(疾患別)

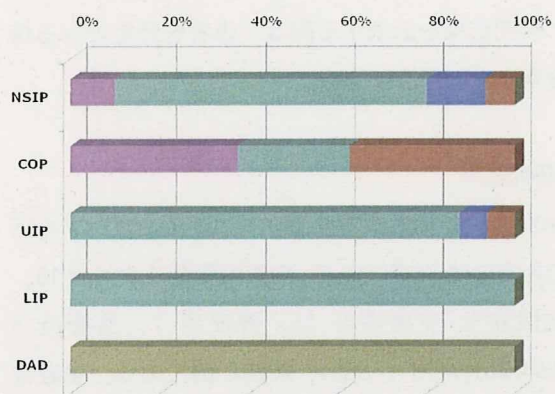


図3; 画像パターン別の臨床経過



図4; 基礎疾患別の臨床経過

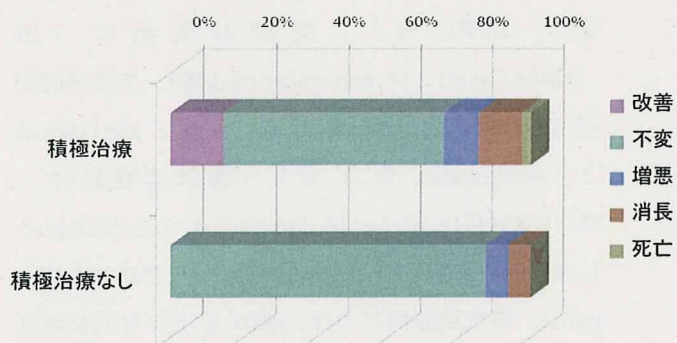


図5; 治療別の臨床経過

膠原病における間質性肺炎に関する前向き試験

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：膠原病における間質性肺炎（IP）の生命予後とその規定因子を同定するために前向きコホート試験を計画した。関節リウマチ、多発性/皮膚筋炎、強皮症、血管炎を有し、IP を新規発症または既存 IP の増悪のために入院した症例を登録し1年間観察する。2009年11月末時点でベースライン値を回収できたのは51例で、最も多い関節リウマチでも19例に過ぎなかった。今後さらに症例数を増やす努力が必要である。

A. 研究目的

膠原病における間質性肺炎（IP）は生命予後を規定する重要な病態であるが、その早期診断、鑑別法、治療法は未だに確立していない。そこで、国内のエビデンスを得るために前向きコホート試験を計画し、膠原病における間質性肺炎の生命予後とその規定因子の同定を研究目的とした。

B. 研究方法

対象患者は、関節リウマチ、多発性筋炎/皮膚筋炎、強皮症、血管炎を有し、IP を新規に発症または既存の IP 増悪のために入院治療を受ける患者とした。この際、明らかな感染性疾患は除外するが、薬剤性肺障害は除外しない。該当する患者が入院した場合、同じ研究班で行っている PREVENT 試験の Web 登録の画面を使って登録する。患者は登録後1年間経過観察を行う。患者最終登録は2010年6月末とする。

主要評価項目は、IP 合併膠原病における疾患毎の生命予後とし、副次的評価項目として、IP により入院加療を要した患者の生命予後規定因子の同定、IP の活動性をより正確に評価する方法の検討、IP における線維化マーカーの有用性の検討、薬剤性肺障害の頻度、IP に対する治療法の比較検討を行う。

（倫理面への配慮）

本研究は介入を行わない、前向きの観察研究であ

るため、治療上の不利益は一切発生しない。また、本研究に係る医療情報は各医療機関において連結可能匿名化を行ったデータのみとする。本研究の目的以外に試験で得られた患者データを原則的に使用せず、研究結果を公表する際は、患者を特定できる情報を含めないようにする。

C. 研究結果

2009年11月末の時点でベースラインデータを回収できたのは51例である。内訳は関節リウマチ19、多発性筋炎/皮膚筋炎15、強皮症7、血管炎5（MPA3, WG1, AGA1）、SLE4、MCTD1例である。患者背景は女性58.8%、年齢60.8歳、罹病期間52.6月、喫煙者45.1%（Brinkman Index=717）、肺結核の既往5.9%、既存の肺疾患としてIPが82.4%。前治療として、ステロイド剤は45.1%、DMARDは19.6%（MTX6, BUC3, SASP1例）、免疫抑制剤は7.8%（tacrolimus3, cyclophosphamide1例）、生物学的製剤13.7%（infliximab3, etanercept2, adalimumabとtocilizumab各1例）。臨床検査値は、WBC:9588±4918/ml, Ly:16.1±8.1%, IgG:1586±520mg/dl, CRP:3.8±5.5mg/dl, LDH:401±334IU/L, BNP:202±70pg/ml。呼吸機能検査では、MRC3以上の有症状者は41.2%、%VC:77.8±22.6%、%FEV₁:78.8±22.6%、FEV₁:%84.0±11.3%、%DLco:58.9±21.6%、%TLC:79.2±20.8%、%FRC:75.6±32.0%。PaO₂:77.9±15.2Torr、

PaCO₂:37.7±5.1Torr、PH:7.44±0.04、KL-6:1173±1118U/ml、SP-A:61.4±37.7ng/ml、SP-D:223±223ng/ml。入院後のIPの治療は、ステロイド剤が84.3%（パルス療法が27.5%）。免疫抑制剤は52.9%（cyclophosphamide16, tacrolimus8, cyclosporine4, azathioprine1例）、生物学的製剤は5.9%（infliximab1, etanercept2例）であった。現時点ではベースラインデータの収集のみで、1年間を経過観察したデータは得られていない。

D. 考察

現時点でベースラインデータを回収できたのは51例であり、1年後のフォローアップ終了時データは回収できていない。また、最も症例数が多い関節リウマチでも19例に過ぎず、疾患毎の生命予後、予後規定因子を同定するには症例不足であると言わざるを得ない。最終登録は2010年6月末までであるため、今後、各研究参加医療機関に働きかけて症例数を増やすよう努力を行いたい。

また、限られた数の研究機関で、実質2年間の調査期間では十分な症例数を集積することが難しいことが今回の調査で明らかになった。今後、同様な調査研究を行う場合には、より多くの研究参加機関を募り、十分な研究期間を取って症例数を確保することが望ましいと思われる。

E. 結論

膠原病における間質性肺炎に関する前向き試験の中間報告を行った。現時点ではベースラインデータを回収できた症例数は51例に過ぎず、最も多い関節リウマチでも19例である。疾患毎の生命予後や予後規定因子を同定するには症例数不足は否めず、今後さらに多くの症例のエントリーを働きかけていく必要がある。

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。

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

研究分担者 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

研究協力者 五野貴久 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 助教

研究要旨 皮膚筋炎（dermatomyositis, DM）は、特徴的な皮膚症状を呈する炎症性筋症のひとつである。多発筋炎と比較して、筋炎症状が軽いことが多い。特に、臨床的に筋力低下がみられない皮膚筋炎は amyopathic DM とよばれ、難治性の間質性肺病変を合併する頻度が高い。この間質性肺病変の診断に重要な因子の同定を試みた。間質性肺病変の早期診断および活動性の指標として血清中フェリチンが重要であった。DM 診断時に血清のフェリチンが、500 ng/ml 以上であった場合は、急性間質性肺炎の発症に留意する必要がある。

A. 研究目的

皮膚筋炎（dermatomyositis, DM）は、ヘリオトロープ疹、ゴットロン丘疹などの典型的な皮疹を有する炎症性筋症の一つである(1)。皮膚症状および筋炎に関しては、副腎皮質ステロイド療法が奏效することが多く、予後、良好である。一方、間質性肺病変には、副腎皮質ステロイドに反応良好の病態と抵抗性の病態があることがよく知られている。今までの研究において、筋炎症状に乏しい、amyopathic DM (ADM) に治療抵抗性で急速に進行する間質性肺炎が合併することが報告されている(2)。この間質性肺炎は、今までの副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制薬の併用療法でも治療抵抗性で生命予後が非常に悪いことが知られてきている。そこで、早期に診断し、早期より強力な免疫抑制療法を試みる必要があると考える。今回の研究では、後ろ向きに DM 症例を解析し、急性間質性肺炎（acute interstitial pneumonia, AIP）の血清学的指標を同定することを目的とした。

B. 研究方法

東京女子医科大学附属青山病院に入院した 64 名の DM 患者を対象とした。DM の診断には、Peter and

Bohan の分類基準を用いた。間質性肺病変の合併の評価には、全例、胸部 CT 検査をおこなっている。AIP と慢性間質性肺炎（chronic interstitial pneumonia, CIP）の診断は、間質性肺炎の初発症状から 3 ヶ月以内に急速に臨床的に進行する症例を AIP とし、急速な進行を呈さない症例を CIP とした。これは、米国胸部学会と欧州呼吸器学会の指針に基づいて行った(3)。臨床症状と血液検査の結果は、診療録より集積した。

統計学的解析には、Fisher の正確検定や Mann-Whitney の検定を用いた。

C. 研究結果

64 名の DM 患者のうち、間質性肺炎を合併した症例は 43 例であり、そのうち、AIP が 19 例、CIP が 24 例であった。表 1 に示したように、AIP では、CIP および間質性肺病変の合併の無い DM 症例と比較して、DM と診断されてから入院までの期間が短かった。また、AST, ALT, γ -GTP の肝逸脱酵素とフェリチンが有意に高値であった。

入院時に血清フェリチンが 500 ng/ml 以上とそれ未満にて、AIP の発症症例の頻度を検討した。表 2 に示すように、血清フェリチン 500 ng/ml では、有意

に AIP の発症が高頻度であった。Odd ratio は、6.9 であった。

D. 考察

今回の研究で、血清フェリチン高値が、DM に伴う AIP の有用な血清学的指標であることを示した。今まで、ADM であり、抗 Jo-1 抗体が陰性の症例に合併する間質性肺炎は、AIP であり予後不良と考えられていた。今回の検討でも、抗 Jo-1 抗体陽性例は、CIP を合併しており、AIP 症例では、抗 Jo-1 抗体陽性例はみられなかった。AIP は、病理学的には、diffuse alveolar damage (DAD) に分類されることが多く、急速に広範囲の肺組織に傷害を起し、6 ヶ月後の生命予後が 50-60% であると考えられる。急速な進行が認められてから AIP と診断し、その後の治療では、すでに、肺傷害が進行している症例が多く、治療抵抗性となる。しかしながら、胸部 CT 上、間質性肺炎が軽度の状態で、その後に、AIP に発展することが予測できれば、強力な治療を行う方針が早期に立てられる。その指標として、血清フェリチン値は有用な指標の候補であると考ええる。今後、前向きの検討が必要ではあるが、入院時に間質性肺病変があり、血清フェリチン値が、500 ng/ml 以上であれば、早期から強力な免疫抑制療法を行っていくことが必要であると考ええる。

血清のフェリチンは、肝臓由来が多くとしめ、貯蔵鉄の指標として知られている。しかし、成人発症 Still 病や血球貪食症候群の病態において、血清で異常高値を示すことが知られている。この病態では、マクロファージの活性化が重要な役割を担っており、フェリチンはマクロファージ由来であることが推定されている。AIP を合併する DM において高値を示すフェリチンは、肝臓由来ではなく、マクロファージ由来であることが推測される。つまり、肺胞のマクロファージが活性化していることを仮定している。特発性肺線維症や全身性強皮症に伴う間質性肺病変では、血清フェリチンが高値を呈することは無い。つまり、DM に伴う AIP は、同じ間質性肺病変と考えられているが、病態は大きく異なることがわかる。

肺胞マクロファージが活性化される過程は、まだ、不明であるが、治療のターゲットは、肺胞マクロファージであると考えられる。

E. 結論

DM に合併する AIP は、生命予後不良の合併症であり、従来の副腎皮質ステロイドやシクロホスファミドによる治療に抵抗性を示すことが多い。血清フェリチンが高い症例では、早期から、副腎皮質ステロイド、シクロホスファミド、シクロスポリン A の 3 剤併用療法を行うことを考えており、今後、前向きに検討していく方針である。

F. 文献

1. Callen J. Dermatomyositis. Lancet 2000;355:53-7
2. Ito M, Kaise S, Suzuki S, et al. Clinico-laboratory characteristics of patients with dermatomyositis accompanied by rapidly progressive interstitial lung disease. Clin Rheumatol 1999;18:4627
3. American Thoracic Society. Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS) and the European Respiratory Society (ERS). Am J Respir Crit Care Med 2000;161:64664

G. 研究発表

1. 論文発表

Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) in press

H. 知的財産権の出願・登録

無し

表1 入院時の臨床症状および検査結果

	DM		
	DM with AIP	DM with CIP	DM without ILD
No.	19	24	21
Age, y	45.8 ± 14.5	48.4 ± 15.0	48.4 ± 14.1
Female, no.	16 (84.2%)	20 (83.3%)	14 (66.7%)
Duration, mo	2 [1-5]	5 [1-65]***	8 [1-252]***
Muscle weakness, no.	14 (72.2%)	19 (79.2%)	16 (76.2%)
CK, IU/L	259 [35-4572]	358.5 [42-7641]	496 [61-12700]
LD, IU/L	555 [243-1122]	528 [187-1030]	425 [192-2975]
CK/LD	0.48 [0.096-4.75]	1.03 [0.10-8.38]	0.77 [0.12-7.06]
AST, IU/L	116 [35-652]	56.5 [19-242]**	43 [19-698]**
ALT, IU/L	90 [30-542]	51 [13-321]**	30 [14-402]***
γ-GTP, IU/L	66 [8-403]	15 [7-148]**	16 [10-72]**
Ferritin, ng/mL	790 [121-8330]	188 [33.1-673]***	160 [4.3-1100]***
CRP, mg/dL	0.9 [0.02-7.66]	0.38 [0-9.3]	0.2 [0-3.2]*
ANA ≥ 160×, no.	2 (10.5%)	7 (29.2%)	6 (28.6%)
Jo-1, no.	0 (0%)	5 (20.8%)*	0 (0%)

The values of Age indicate mean ± SD, and those of Duration, CK, LD, CK/LD, AST, ALT, γ-GTP, ferritin and CRP indicate median [range].

* $P < 0.05$, ** $P < 0.01$, *** $P < 0.001$ compared to DM with AIP using Mann-Whitney U test or the Fisher exact test.

表2 血清フェリチンと間質性肺炎発症との関連

	Ferritin <500 ng/mL	Ferritin ≥500 ng/mL	P value (versus DM with A/SIP)	OR (95% CI)
DM with AIP [$n = 19$], no.	7 (37%)	12 (63%)	—	—
DM without AIP [$n = 45$], no.	36 (80%)	9 (20%)	0.0009	6.9 (2.1-22.4)

The P value was estimated by the Fisher exact test.

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

研究分担者 高崎芳成 順天堂大学医学部膠原病内科 教授

研究協力者 天野浩文、金子俊之、小笠原倫大 順天堂大学医学部膠原病内科

研究要旨

血清中の KL-6 は間質性肺炎（IP）のマーカーとして感度・特異度共に優れていることから、膠原病に合併した IP 患者について血清学的な側面から IP と自己抗体との関連についての検討を行った。当科の患者血清で、抗核抗体陽性 705 症例について KL-6 高値群 140 症例と KL-6 正常群 565 症例に分け、抗核抗体の染色パターン、自己抗体の陽性率、血清免疫グロブリンについて比較検討した。抗核抗体陽性患者において、KL-6 高値症例は Nucleolar 型の陽性率は有意に高く、逆に Homogenous 型の陽性率は有意に低かった。また、KL-6 高値症例は有意に抗 U1-RNP 抗体陽性率が高く、血清免疫グロブリンについては IgA 値が有意に高かった。当院当科における抗核抗体陽性 KL-6 高値例では、Nucleolar 型が多く、抗 U1-RNP 抗体陽性率が高く、血清 IgA が高値であった。血清学的観点から、IP を合併する膠原病患者では、IP の合併のない患者と比較した際、異なる自己抗体および血清学的特徴を有すると考えられた。

A. 研究目的

膠原病に合併する間質性肺炎（IP）は、治療や予後に影響を及ぼす重大な病態である。血清中の KL-6 は肺胞 II 型上皮細胞、クララ細胞、気管支上皮細胞に局在する膜蛋白であり、胞隔炎による細胞障害時に局所で産生され、IP のマーカーとして感度・特異度共に優れていることがよく知られている。我々は当院に入院もしくは外来通院している膠原病患者について、血清学的な側面から IP と自己抗体、その他の血液・血清学的パラメータとの関連についての検討を行った。

B. 研究方法

当院当科に 2008 年 1 月より 2008 年 3 月まで外来および入院加療をおこなった患者血清で、抗核抗体陽性（20 倍以上）705 症例（平均年齢 54.2 ± 15.0 歳）について KL-6 高値群（500U/ml 以上）140 症例と KL-6 正常群 565 症例に分け、抗核抗体の染色パターン、

各種自己抗体の陽性率、血清学的パラメータ、血清免疫グロブリンについて比較検討した。

（倫理面への配慮）

対象患者にインフォームドコンセントを得て末梢血を採取した。

C. 研究結果

抗核抗体陽性患者において、KL-6 高値症例は Nucleolar 型の陽性率は有意に高く（ $p < 0.005$ ）（図 1）、逆に Homogenous 型の陽性率は有意に低かった（ $p < 0.001$ ）（図 2）。また、KL-6 高値症例は有意に抗 U1-RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体の陽性率が高く（抗 U1-RNP 抗体: $p < 0.05$, Scl-70 抗体: $p < 0.001$ ）、血清免疫グロブリンについては IgA 値（KL-6 陽性群 vs 陰性群: 340.3 ± 119 vs 287.1 ± 136.1 mg/dl, $p < 0.001$ ）が有意に高かった。他のパラメータについては、年齢（KL-6 陽性群 vs 陰性群: 59.7 ± 12.3 vs 53.0 ± 15.3 才, $p < 0.001$ ）、WBC（KL-6 陽性群 vs 陰性群: 8727

±4102 vs 7622±3347/u1, $p<0.005$)、ESR (KL-6 陽性群 vs 陰性群: 42.1 ± 29.4 vs 33.2 ± 25.6 mm/H, $p<0.005$)、RF (KL-6 陽性群 vs 陰性群: 476.4 ± 1116.0 vs 75.5 ± 113.0 IU/ml, $p<0.05$) において高値を示した。

D. 考察

当院当科における抗核抗体陽性 KL-6 高値例では、Nucleolar 型が多く、抗 U1-RNP 抗体、抗 Scl-70 抗体陽性率が高かったことから、強皮症、あるいは混合性結合組織病との関与が示唆される。Homogeneous 型が有意に低かったことは、全身性エリテマトーデスにおける間質性肺炎の合併頻度が低いことと関連している可能性がある。

E. 結論

血清学的観点から、IP を合併する膠原病患者では、IP の合併のない患者と比較した際、異なる自己抗体および血清学的特徴を有すると考えられた。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

		KL6		計
		陰性	陽性	
Nucleolar	陰性	510	114	624
	陽性	56	24	80
計		566	138	704

Fisher's exact test: $p=0.0017$



図 1

		KL6		計
		陰性	陽性	
Homogeneous	陰性	290	95	385
	陽性	276	43	319
計		566	138	704

Fisher's exact test: $p=0.0002$

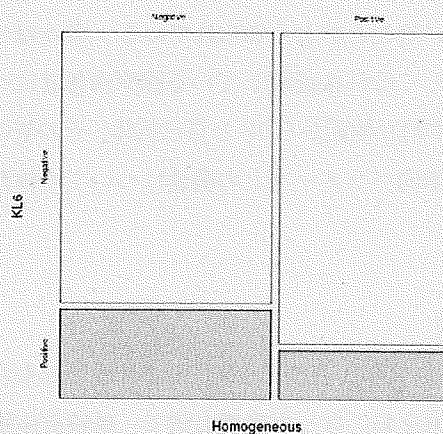


図 2

parameter	Sample size			statistic (mean±sd)			p-value
	KL-6(+)	KL-6(-)	Total	KL-6(+)	KL-6(-)	Total	
Age	141	612	753	59.745±12.288	52.958±15.290	54.228±15.003	1.34E-06
CRP	124	462	586	1.9251±5.1661	1.7184±4.0197	1.7623±4.2839	0.1464
ESR	102	525	627	42.088±29.431	33.173±25.595	34.624±26.437	0.0014
IgA	104	415	519	340.289±119.022	287.135±136.116	297.786±134.455	6.18E-06
IgG	126	519	645	1627.333±643.089	1497.017±479.187	1522.474±517.340	5.76E-02
IgM	104	413	517	125.856±94.574	118.811±67.545	120.228±73.730	0.7338
RF	16	56	72	476.375±1115.992	75.518±112.927	164±597±548.784	0.0184
SPD	3	2	5	189±75.147	49.95±46.315	133.38±95.709	0.2
UA	71	259	330	5.3±1.444	5.233±1.415	5.248±1.420	0.8899
IgE	6	8	14	173.667±213.599	347±737.178	272.714±563.994	0.651
WBC	132	531	663	8.727±4.102	7.622±3.347	7.842±3.535	0.0024

parameter	Sample size (positive/negative)			OR (95% CI)	p-value
	KL-6(+)	KL-6(-)	Total		
Gender	18/123	81/531	753	0.959(0.522,1.686)	1
DNA	23/60	86/236	405	0.951(0.540,1.715)	0.8898
RNP	30/35	58/144	267	2.122(1.145,3.928)	0.0147
Sm	2/63	3/199	267	2.099(0.172,18.748)	0.5981
ss-A	31/51	132/312	526	1.436(0.847,2.404)	0.1542
ss-B	6/76	21/423	526	1.589(0.508,4.244)	0.4098
Scl-70	16/6	8/24	54	7.640(2.019,33.276)	0.0008
Jo-1	4/7	3/16	30	2.926(0.383,25.728)	0.3717
Centromere	1/1	4/16	22	0.271(0.003,24.492)	0.4112
p-ANCA	0/6	4/11	21	0(inf,3.817)	0.2807
c-ANCA	1/3	2/7	13	1.153(0.015,31.662)	1
CCP	1/2	9/17	29	0.946(0.014,20.601)	1

図3

有意水準5%で検定を行った場合、量的変量では、年齢(Age)、ESR、IgA、RF、WBCが、質的変量では、RNP、Scl-70が統計的に有意であった