

200934009B

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 19 ～ 21 年度 総合研究報告書

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. 総合研究報告

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 . . . . . 11  
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 . . . . . 20  
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- *NinJa*2003(5)~2008 より- . . . . . 25  
(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 . . . . . 30  
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. 膠原病に伴う間質性肺疾患の臨床に関する研究 . . . . . 38  
国立国際医療センター呼吸器科 医長 杉山温人
6. 全身性強皮症、皮膚筋炎の間質性肺病変に関する研究 . . . . . 43  
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 前教授 原まさ子 (H19・20)  
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 (H21)
7. 膠原病患者における間質性肺炎に関する研究 . . . . . 50  
順天堂大学医学部膠原病内科 教授 高崎芳成
8. 抗KS抗体の臨床免疫遺伝学特徴、治療抵抗性筋炎と間質性肺炎に対する  
タクロイムスの有用性、および膠原病に合併するニューモシチス肺炎に関する研究 . . . . . 55  
慶應義塾大学医学部専修医センター 准教授 平形道人 (H19・20)  
慶應義塾大学医学部内科 助教 金子祐子 (H21)
9. 膠原病に随伴する間質性肺病変に関する臨床的・実験的研究 . . . . . 60  
東京大学医学部アレルギーリウマチ内科 講師 土肥 眞

10. 強皮症肺およびリウマチ肺における線維化に関わる因子に関する研究 . . . . .	67
東京医科歯科大学 理事 吉澤靖之 (H19・20)	
東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科 教授 稲瀬直彦 (H21)	
11. 皮膚筋炎／多発性筋炎に伴う急速進行性間質性肺炎の治療に関する研究 . . . . .	72
慶應義塾大学医学部内科学教室 講師 亀田秀人	
12. 膠原病に併発した間質性肺炎に対する	
タクロリムスによる治療に関する研究 . . . . .	77
産業医科大学第一内科学講座 教授 田中良哉	
13. 膠原病に合併する間質性肺炎の臨床像、病態、新規治療法に関する研究 . . . . .	82
徳島大学大学院ヘルスバ <sup>イ</sup> サイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野 教授 曾根三郎 (H19・20)	
徳島大学大学院ヘルスバ <sup>イ</sup> サイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野 准教授 西岡安彦 (H21)	
<b>IV. 研究成果の刊行に関する一覧表 . . . . .</b>	<b>89</b>

# 1. 構 成 員 名 簿

平成19～21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

順不同

区分	氏名	職名	所 属	担当年度
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	平成19～21
研究分担者	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	平成19～21
	杉山 温人	医長	国立国際医療センター呼吸器科	平成19～21
	高崎 芳成	教授	順天堂大学医学部膠原病内科学講座	平成19～21
	田中 良哉	教授	産業医科大学第一内科	平成19～21
	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	平成19～21
	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	平成19～21
	針谷 正祥	客員 教授	東京医科歯科大学薬害監視学講座	平成19～21
	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	平成19～21
	曾根 三郎	教授	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部	平成19～20
	西岡 安彦	准教授		平成21
	原 まさ子	前教授	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター	平成19～20
	川口 鎮司	准教授		平成21
	平形 道人	准教授	慶應義塾大学医学部医学教育統括センター	平成19～20
	金子 祐子	助教	慶應義塾大学医学部内科学	平成21
	吉澤 靖之	理事	東京医科歯科大学	平成19～20
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	平成21	

## 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：本研究では、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した。本研究により、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。また、前向き研究では感染リスク因子が明らかとなった。さらに、膠原病に合併する間質性肺炎に対するタクロリムスの有用性とその問題点が明確となった。本研究の成果として、「膠原病の肺合併症診療マニュアル」が完成し、臨床現場における診療の一助となることが期待される。

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。まず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プロスペクティブな解析を行う。最終年度の3年目には、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)、レフルノミド(LEF)、シクロホスファミド(CY)、タクロリムス(TAC)、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

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

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、病態解析、早期診断法及び治療法の新規開発を行う。また、間質性肺炎患者より肺胞気管支洗浄 (BAL)、経気管支肺生検 (TBLB) などによって得られる検体の免疫学的及び分子生物学的解析を行い、線維化、組織破壊などの病態形成の分子機構について検討を加える。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、個人情報情報を消去した退院時要約について調査。平成19年度は、①および、②のうちの2005年4月1日から2007年3月31日の対象患者の情報を収集し、平成20年度にその結果を報告。平成20年度には2004年4月1日から2005年3月31日の情報を収集し、前年度分の情報と併せて報告する。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)、②



HRCTスコア、③SpO<sub>2</sub>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。臨床症状や検査成績、治療内容と転帰を診療録より調べたところ、筋力低下は68.1%、筋電図所見陽性は85.5%、筋生検所見陽性は82.8%に認め、DMではヘリオトロープ疹を54.5%、ゴットロン疹/徴候は97.7%に認めた。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. 膠原病に合併した間質性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液を用いた免疫学的解析：サイトカイン及びそのレセプター、costimulatory分子発現を検討する。7. 「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 RA 26 例中 11/12/3 例 (42/46/12%)、PM/DM 8 例中 3/2/3 例 (38/25/38%)、SSc 16 例中 5/9/2 例 (31/56/2%) で、疾患別の  $\chi^2$  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  $1.88 \pm 0.75$  から  $1.66 \pm 0.69$  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  $252.3 \pm 90.1$  IU/l から  $227.8 \pm 74.4$  IU/l ( $P = 0.0235$ )、KL-6 は  $1170 \pm 943$  U/ml から  $942 \pm 858$  U/ml ( $p = 0.0065$ ) と低下した。副腎皮質コルチコイド投与量は  $17.79 \pm 17.62$  から  $10.29 \pm 8.93$  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、ニューモシスチス肺炎 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 NSIP 3 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. 膠原病に合併した間質性肺炎患者における気管支肺胞洗浄液を用いた免疫学的解析は、サイトカイン及びそのレセプター、costimulatory 分子発現、プロテオミクス解析などから多角的に行われた。

7. 「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、膨大な症例数の集積が行われたことは特筆に値する。その結果、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。これは、わが国で行われた膠原病の肺合併症に関しては最大のデータベースであると考えられ、わが国初のエビデンスが創出されたと考える。さらに、現在施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においては、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ている。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。これらの事実より、免疫抑制療法を行っている患者に対しては、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、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。今後とも陳旧性結核を有する場合の抗結核薬予防内服は必要であると考えられる。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、治療抵抗性の指標としては、臨床的には palmer erythema を有し、血液検査において CK/LDH が低く、高フェリチン血症を呈し、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を特徴としていることが明らかとなった。

#### E. 結論

本研究により、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。しかし、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

・ Harigai M, Koike R, Miyasaka N, for the Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group: Pneumocystis Pneumonia Associated with Infliximab in Japan. N Engl J Med 357 (18): 1874-1876, 2007.

・ 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):305-312, 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
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - 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.
  - Azuma, M., Nishioka, Y., Aono, Y., Inayama, M., Makino, H., Kishi, J., Shono, M., Kinoshita, K., Uehara, H., Ogushi, F., Izumi, K., and Sone, S. Role of alpha1-acid glycoprotein in therapeutic antifibrotic effects of imatinib with macrolides in mice. *Am J Respir Crit Care Med* 176(12):1243-1250, 2007.
  - Mitaya, J., Tani, K., sato, K., Otsuka, S., Urta, T., Lkhagvaa, B., Furukawa, C., Sano, N., Sone, S. Cathepsin G: the significance in rheumatoid arthritis as a monocyte chemoattractant. *Rheumatol Int.* 27(4): 375-82, 2007.
  - Nishioka, Y., Manabe, K., Kishi, J., Wang, W., Inayama, M., Azuma, M., Sone, S. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol.* 49(2):317-26.2007.

・Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H, Tohma S. Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Scand J Rheumatol. 2007;36(1):64-7.

・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.

・Katagiri A, Ando T, Kon T, Yamada M, Iida N, Takasaki Y: Cavitory lung lesion in a patient with systemic lupus erythematosus: an unusual manifestation of cytomegalo- virus pneumonitis. Mod Rheumatol 18: 285-289, 2008

・Njaman W, Iesaki T, Iwama Y, Takasaki Y, Daida H: Serum uric acid as a prognostic predictor in pulmonary arterial hypertension with connective tissue disease. Int Heart J 48: 523-532, 2007

H. 知的所有権の出願・取得状況

特になし。

### Ⅲ. 総 合 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 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。間質性肺炎における退院時の転帰に関しては、初発例では軽快症例が、再発例では不変症例が、また、縦隔気腫合併症例では死亡症例が有意に多く認められた。肺高血圧の退院時の転帰は、有意差は無いが初発例で軽快症例が多かった。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、肺肉芽腫 6 件は初発、再燃例は半数ずつで、すべて退院時には軽快した。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、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

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、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、縦隔気腫を含む)・肺高血圧(PH)・肺泡出血・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、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。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。

#### (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 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件であった。

2. 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件であった。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「人」ではなく、「件」を単位として用いた。

これらの症例の各疾患別の入院時の年齢を図1に、入院あるいは肺合併症の治療開始までの罹病期間を図2に示す。年齢の平均値±標準偏差は、RA 66.3±10.3歳、SLE 47.8±17歳、PM 55.7±10.1歳、DM 57.2±12歳、SSc 56.6±14.4歳、MCTD 51.8±12.6歳、MPA 66.4±13.7歳、WG 51.6±15.3歳で、RA、MPAは高齢で、SLE、MCTD、WGは比較的若年で、PM、DM、SScはその中間であった。罹病期間の平均値±標準偏差は、RA 160.1±134.5ヶ月、SLE 97.6±118.1ヶ月、PM 45.4±69.7ヶ月、DM 38.2±71.3ヶ月、SSc 126.9±124.614ヶ月、MCTD 115.3±99.7ヶ月、MPA 28.3±52.1ヶ月、WG 29.8±36ヶ月で、PM、DM、MPA、WGにて短く、これらの疾患では、原病に伴う肺合併症による発症早期の入院例が多いことがうかがえた。



図 1 各疾患別の年齢

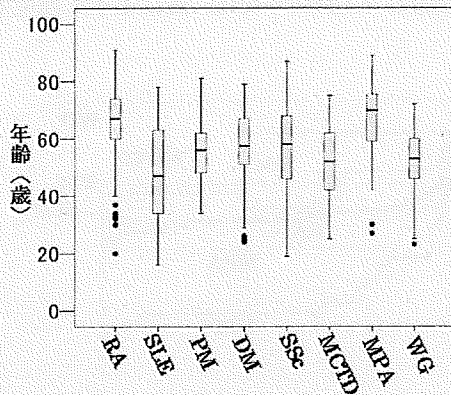
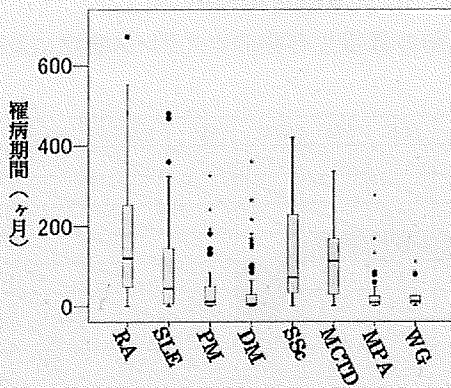


図 2 各疾患別の罹病期間



入院症例 832 件の、膠原病各疾患別の患者数と割合を図 3 に示す。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(図 3)。これらの外来患者数に対する割合を表 1 に示す。外来受診患者数を、おおよその膠原病各疾患の母集団となる患者数とすると、DM では約 3 割の患者が肺合併症のために入院加療を受けており、その他では、MPA や WG について PM、SSc での入院件数の割合が多かった。

図 3 入院症例の疾患別の割合

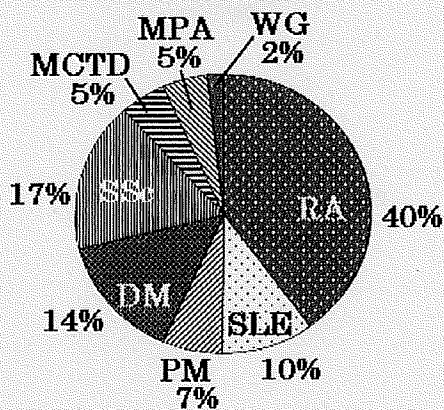
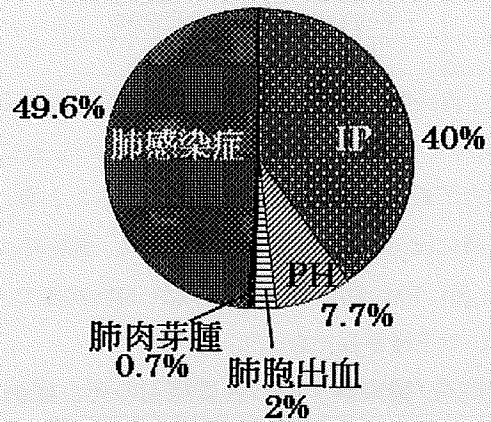


表 1 各疾患別の入院症例の外来患者数に対する割合

疾患名	入院症例・件 (外来患者数に対する割合・%)
RA	333 (2%)
SLE	85 (2%)
PM	54 (11%)
DM	120 (28%)
SSc	142 (10%)
MCTD	42 (6%)
MPA	43 (16%)
WG	13 (12%)

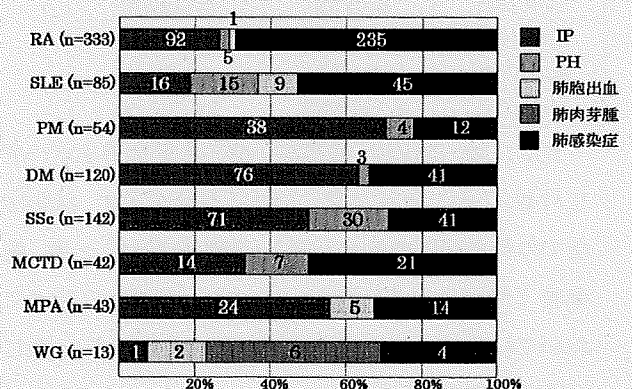
また、肺合併症別の患者数と割合は、IP 332 件(40%)、PH 64 件(7.7%)、肺胞出血 17 件(2%)、肺肉芽腫 6 件(0.7%)、肺感染症 413 件(49.6%)であった(図 4)。IP、肺感染症の 2 つの肺合併症が 9 割を占める結果であった。

図 4 入院症例の合併症別の割合



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:

図 5 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 5 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。

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 2 退院時/観察終了時の疾患別の死亡症例

疾患名	死亡症例・件 (入院症例に対する割合・%)	
	退院時	観察終了時
RA	44 (13.2%)	55 (16.5%)
SLE	8 (9.4%)	16 (18.8%)
PM	8 (14.8%)	7 (12.9%)
DM	27 (22.5%)	38 (31.6%)
SSc	12 (8.5%)	17 (12.0%)
MCTD	0 (0%)	4 (9.5%)
MPA	6 (14.0%)	9 (20.9%)
WG	0 (0%)	0 (0%)

表 2 に、退院時、観察終了時の膠原病各疾患における死亡件数と、その入院件数に対する割合を示す。死亡件数の割合が最も高いのは DM で、退院時には 2 割、観察終了時には 3 割を超える結果であった。退院時においては、RA、PM、MPA の死亡件数が 14% 前後で、DM について予後不良であった。

表 3 退院時/観察終了時の合併症別の死亡症例

合併症	死亡症例・件 (入院症例に対する割合・%)	
	退院時	観察終了時
間質性肺炎	44 (13.3%)	53 (16.0%)
肺高血圧	6 (9.3%)	9 (14.1%)
肺胞出血	3 (17.6%)	5 (29.4%)
肺肉芽腫	0 (0%)	0 (0%)
肺感染症	52 (12.6%)	79 (19.1%)

表 3 には、退院時、観察終了時の各肺合併症別の死亡件数と、その入院件数に対する割合を示す。肺胞出血での死亡症例の割合が高く、退院時には約 2 割、観察終了時には約 3 割であった。また、いずれの時点においても IP および肺感染症での死亡件数が多く、死亡件数全体の 9 割を占めている。

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 年間とした、 Kaplan-Meier 生存曲線を

図 6、7 に示す。

図 6 疾患別の Kaplan-Meier 法による累積生存率

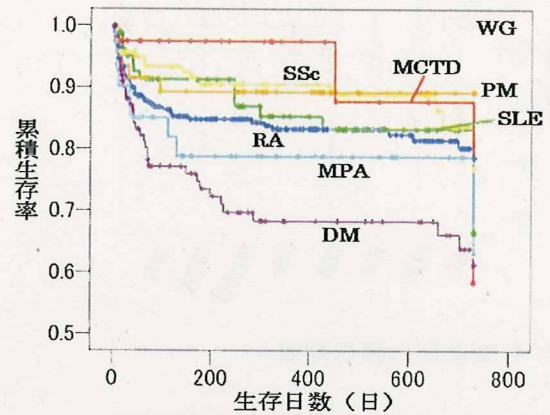


表 4 疾患別の累積生存率のログランク検定による比較

	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	/

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 4)、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。

図 7 肺合併症別の Kaplan-Meier 法による累積生存率

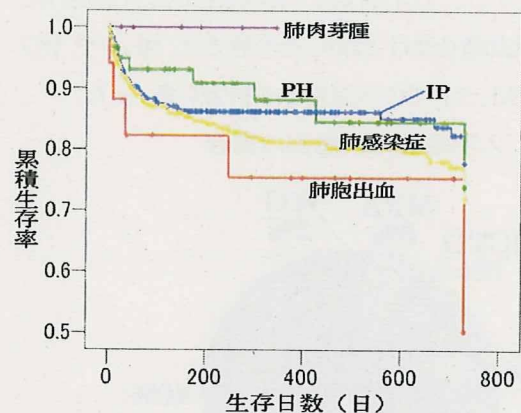


表 5 合併症別の累積生存率のログランク検定による比較

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

各肺合併症別の累積生存率の検討では、肺出血について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。

5. 各肺合併症のサブ解析

① 間質性肺炎 (IP)

IPにて入院加療を受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8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( $\chi^2$ 検定による $P=0.04$ )。

図 8 各疾患における間質性肺炎の初発・再燃の割合

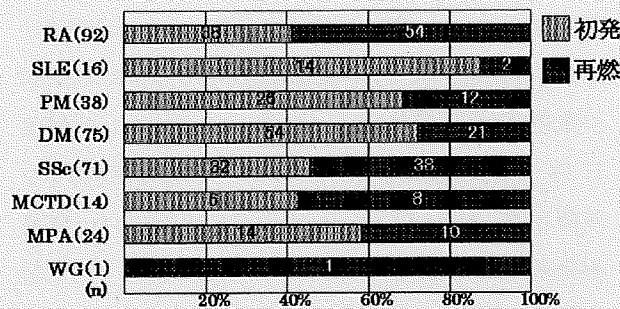
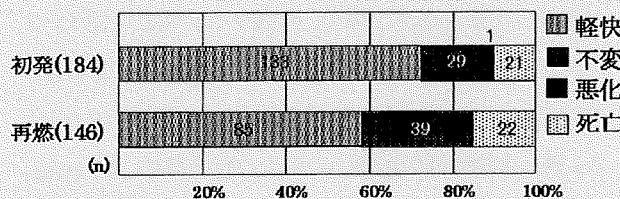


図 9 間質性肺炎における初発・再燃別の退院時の転帰



更に、IPの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10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11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( $\chi^2$ 検定による $P=0.033$ )。

図 10 縦隔気腫を合併した間質性肺炎の疾患別の割合

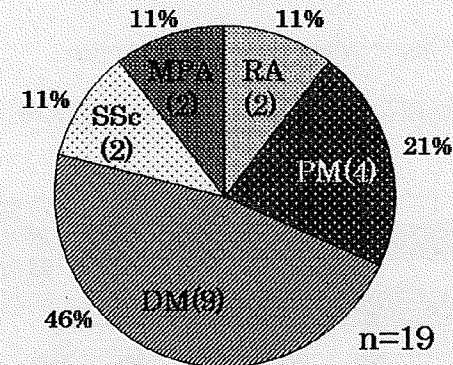
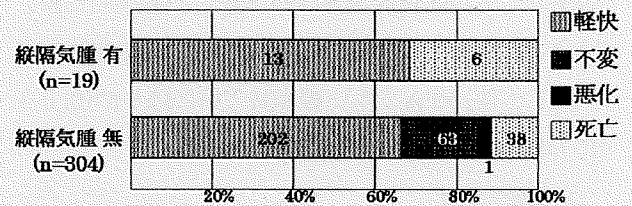


図 11 間質性肺炎における縦隔気腫の有無別の退院時の転帰



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12に示す。PHの合併の多い、SLE、SSc、MCTDでは初発、再燃の割合はおよそ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。これらの症例の退院時の転帰を図13に示す。退院時の転帰を初発、再燃例別に検討すると、初発例においては軽快症例が多い傾向であったが、有意差には至らなかった( $\chi^2$ 検定による $P=0.108$ )。

図 12 各疾患における肺高血圧の初発・再燃の割合

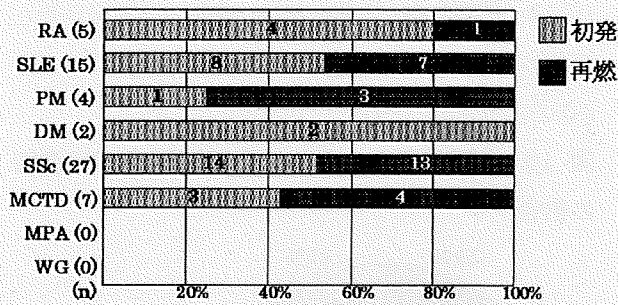
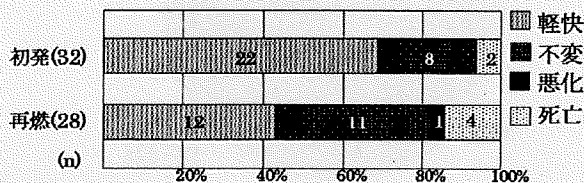


図 13 肺高血圧における初発・再燃別の退院時の転帰



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。

④ 肺肉芽腫

肺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。

⑤ 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 14 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 15 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 14 入院時の肺感染症の種類と割合

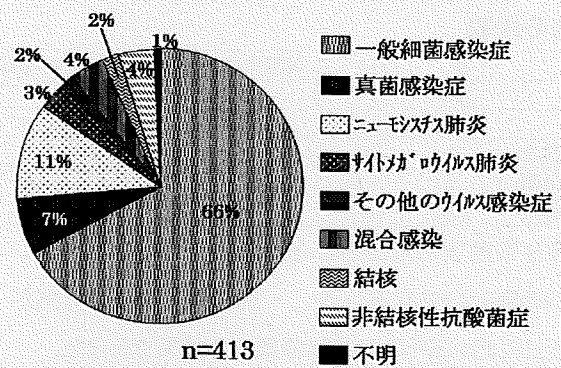
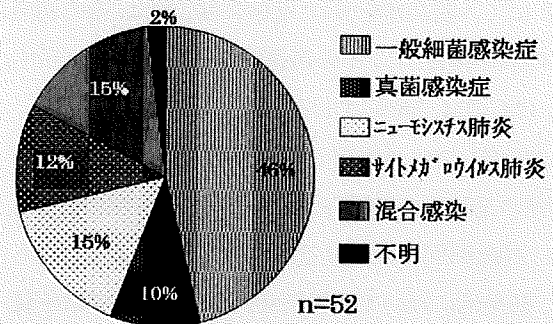


図 15 肺感染症における退院時死亡例の感染症の種類と割合



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. H scrotoch romogeous* 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