

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、肺胞出血に次いで低く、特に重要な肺合併症と考えられた。

これまでの報告での膠原病における 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 関連血管炎での報告は極めて限られているが 2-33%とされている。本研究は入院加療を要した症例を対象としたが、RA や SLE ではその 100 分の 1、SSc や MCTD、MPA/WG ではその 10 分の 1 程度が入院加療となり、PM/DM では 3 分の 1 で肺合併症にて入院加療となる症例が多いことが判明した。予後に関しては、膠原病全般に合併する IP は組織学的には、nonspecific interstitial pneumonia(NSIP) や usual interstitial pneumonia (UIP)が 多く、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 では他疾患に比して UIP の頻度が高く、その 5 年生存率は 40%と予後不良である。また、SSc においても UIP の場合には、5 年以降の生存率が低下し長期的予後は不良である。また SLE では急性間質性肺炎の死亡率は 50%とされ、PM・DM では進行性の経過をとる症例が多く死亡率は 40%で、また ANCA 関連血管炎でも死亡率は 40-50%と予後不良である。一方、MCTD では5年生存率は 80%と比較的予後良好である。本研究での IP 症例の退院時の転帰の検討では、死亡例は約 13%とこれまでの報告と同様であった。また、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。

肺感染症はいずれの疾患においても重要な肺合併症とされる。RA 患者では重症感染症の合併の危険は非RA人口の2倍で、特に呼吸器感染症の発現率が高いとされている。SLE 患者では感染症は死因の1位であり、感染症全体の頻度は 8-40%で死因の 30-50%を

占める。特に肺感染症の頻度が高く重症度が死亡率に大きく関与すると報告されている。PM/DM 患者では感染症全般の頻度は 30%、感染症による死亡は 4-7%とされる。感染症のうち肺感染症が占める割合は 7 割と高く死亡率も高い。SSc、MCTD、MPA、WG 患者での感染症合併に関するデータは少ないが、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。肺感染症症例の退院時の死亡例は約 13%で、これまでの報告とほぼ同程度であった。肺感染症の種類としては肺炎が多く、原因となる病原体は緑膿菌、MRSA、真菌、ニューモシスチス、サイトメガロウイルスが多く認められ、特に退院時に死亡の転帰をとった症例においては、これらの感染症の割合が多いことが判明した。原疾患やその治療を基盤に生ずる日和見感染症が予後に影響すると考えられた。

PH は全体の症例数は少ないが、SLE、SSc、MCTD で多く認められた。これまでの報告では、SLE の PH 合併の頻度は 0.5-14%、予後は不良で SLE の死因の 15%を占め、診断後 2 年までの死亡率は 25-50%とされる。しかし、2000 年のエボプロステノールの導入以降の 3 年生存率は 75%との報告もあり、予後は改善している。SSc では、PH は 8%前後に認められ、検査で検出されるものをあわせると約 3 割に及ぶともされる。平均生存期間は 1-3 年とされ、エボプロステノールの導入以降も 3 年生存率は 47%、間質性肺炎合併例では 28%と依然として予後不良である。MCTD では、PH 合併頻度は 5-16%とされ、主要な死因でもある。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ある。WG

では診断時には 45%、経過中には 87%で何らかの肺合併症が認められ、無症状であっても、3分の1で画像所見に異常があり、その 58%が結節影であるとされる。一般に治療反応性が良好で予後は良好であるとされている。本研究においても、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

- Takada K, Kishi J, Miyasaka N Step-up versus primary intensive approach to the treatment of interstitial pneumonia associated with dermatomyositis / polymyositis; a retrospective study. *Mod. Rheumatol.* 17 : 123-130, 2007
- Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, Sugihara T, Nonomura Y, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N Anti-TNF therapy dose not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 17 : 531-533, 2007
- Harigai M, Koike R, Miyasaka N ; Pneumocystis Pneumonia under Anti-Tumor Necrosis Factor Therapy (PAT) Study Group Pneumocystis pneumonia associated with infliximab in Japan. *New Engl. J. Med.* 357 (18) : 1874-1876, 2007
- Koike R, Takeuchi T, Eguchi K, Miyasaka N Update on the Japanese guidelines for the use of infliximab and etanercept in rheumatoid arthritis. *Mod. Rheumatol.* 17(6) : 451-458, 2007
- Mizoguchi F, Nanki T, Takada K, Miyasaka N Recurrent pulmonary embolism due to intracardiac thrombi in systemic sclerosis. *Clin. Exp. Rheum.* 26 : 157, 2008
- 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
- 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

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、それ自体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1月 21 日までに 480 例が登録され、順調に症例登録が進んでいる。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、それ自体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。

また、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。

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した。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。

7) 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。

1) 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: 研究統括医師は、本研究班の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)。「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する。

8) 研究結果の公表: 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。「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

患者登録およびデータ送信用専用Webサイトを立ち上げ、平成21年12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が62.0%、免疫抑制薬が合計23.4%、生物学的製剤が22.9%であった。

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(表2)。肺感染症発現をエンドポイントとしたKaplan-Meier曲線を示す(図1)。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+/-10.3kgであった(表3)。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4)。

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(表5)。

肺感染症および原病の予後を表6に示す。肺感染症による死亡が1例認められた。

D. 考察

膠原病の免疫抑制治療下の感染症に関して、これまでに報告されたエビデンスの多くが単施設の後ろ向き研究であり、エビデンスレベルの高い研究は極めて少ない。この点、本研究は多施設共同前向き研究であり、症例数も多く、我が国発の貴重なエビデンスを世界に向けて発信可能と考えられる。

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 $p=0.051$)。新しい候補因子として肺結核既往、Performance statusが抽出されているが、これらの詳細については症例数が増えた段階で検討する予定である。最終的には、多変量解析、あるいは共分散構造分析を行い、ベースラインの患者背景因子と肺感染症発現の因果関係を統計学的に明らかにする予定であり、現在の速度で症例登録が進めば、解析に十分な症例数が確保できると予測される。

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実施する。

F. 健康危険情報

特記事項なし

G. 研究発表

1. 論文発表 (英文のみ記載)

【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
4. 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.
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* 19(2):216-8, 2009
6. 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
7. 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.
8. Kubota T, Nii T, Nanki T, Kohsaka H, Harigai M, Komano Y, Sugihara T, Nonomura Y, Hirose W, Nagasaka K, Sakurai T, Miyasaka N: Anti-tumor

necrosis factor therapy does not diminish the immune response to influenza vaccine in Japanese patients with rheumatoid arthritis. Mod Rheumatol 2007, 17:531-533.

2. 学会発表

【国際学会】

1. Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Safety outcomes from a large Japanese post-marketing surveillance for etanercept. Arthritis & Rheumatism 2007;56:S182.
2. 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.
3. 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.

4. 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.
5. Tanaka M, Sakai R, Koike R, et al. Pneumocystis jiroveci pneumonia associated with etanercept in patients with rheumatoid arthritis. EULAR 2009; abstract number FRI0216.

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(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 報告された肺感染症と件数

肺感染症の種類	件数
細菌性肺炎	10
PCP	6
CMV 肺炎	2
真菌性肺炎	4
結核性胸膜炎	1
その他(PCP 疑い、真菌性肺炎疑い、不明 各1件)	3
合計	26

表3 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)

表4 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5 免疫抑制治療内容と肺感染症 (n=233)

治療内容	全体	肺感染症 有り群 (n=18)	肺感染症 無し群 (n=215)
GC 単独	64	6	58
IS 単独	1	0	1
Bio 単独	6	0	6
GC + IS	87	7	80
GC + Bio	15	1	14
IS + Bio	20	0	20
GC + IS + Bio	40	4	36

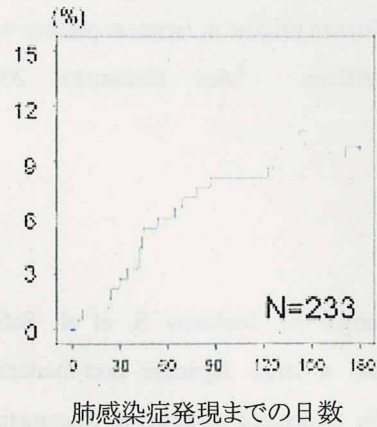
GC=glucocorticoid, IS=immunosuppressant,
Bio=biologics

肺感染症発現群では、登録から発現までの期間の治療内容。肺感染症非発現群では、登録から6ヶ月間の治療内容。ISのみ、Bioのみの症例を除いた時の χ^2 検定結果 p=0.848

表6 肺感染症および原疾患の予後

肺感染症 (n=18)		原疾患 (n=233)	
治癒	77.8%	治癒	45.1%
軽快	16.7%	改善	39.5%
不変	0%	不変	11.2%
悪化	0%	悪化	2.1%
死亡	5.6%	死亡	1.3%
未確定	0%	未確定	0.9%

図1 肺感染症発現の Kaplan-Meier 曲線



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
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。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た。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、近年、続々と導入される新規薬剤の市販後調査結果との比較を行った。

Ninja 解析の結果、①毎年度、20~25%（全入院件数/登録 RA 患者数）の入院があるが、肺合併症の占める割合が漸増傾向にあることがわかった。②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）そして経年的変化をみると、漸増傾向にあることがわかる。これは一般人口における結核罹患率が減少し続けている一方で、本邦 RA 患者の結核罹患率が減少していないためである。③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）④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。⑤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。⑥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。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。⑧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 (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。

図1 入院頻度
(全入院件数あるいは肺合併症入院
/登録患者数)

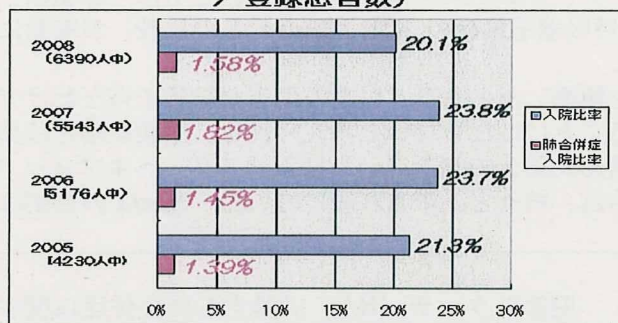
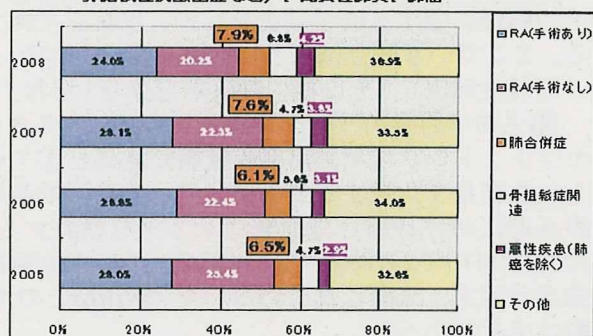


図2 入院理由の推移 NinJa2005-2008

肺合併症: 呼吸器感染症 (肺炎、気管支炎、気管支肺炎、嚥胸、結核、非結核性抗酸菌症など)、間質性肺炎、肺癌



② 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。

表1 RA患者における重篤な肺合併症
(NinJa2003(5)-2008)

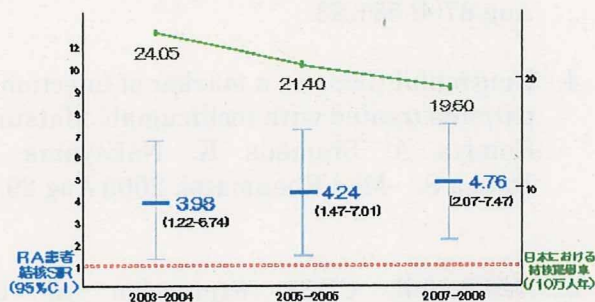
	発症件数 (件)	患者年 (人年)	発症件数 / 患者年 (%)	死亡者数 (人)	死亡率 (%)
結核 (肺結核)	29 (24)	29245	0.10 (0.08)	0	0
肺癌	28	29245	0.10	—	—
間質性肺炎: PCP含む	92	21339	0.43	14	15.2
その他の呼吸器感染症	207	21339	0.97	15	7.20

表2 本邦 RA における結核発症数と SIR
NinJa2003~2008
-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

なお、本邦 RA 患者における結核 SIR を経年的にみると漸増傾向にあるように見受けられるが、実際は本邦全体の結核罹患率が減少傾向にあるためである。つまり本邦 RA 患者の結核罹患リスクは相変わらず高いままなのであり、対策を要すると思われる (図 3)。

図3 本邦RAにおける結核SIRの推移
Ninja2003~2008
-結核予防協会との比較-



③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。

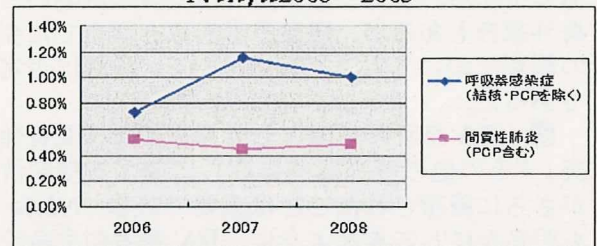
表3 本邦RAにおける肺癌発症数とSIR
Ninja2003~2008
-国立がんセンターデータベースとの比較-

		発症数	患者・年	SIR	95%CI
肺癌	男	12	5182	0.99	0.43-1.55
	女	16	24063	1.14	0.58-1.70

④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)。

経年的にみて、「間質性肺炎(PCP含む)」の発症頻度は変化なし、「その他の呼吸器感染症」については増加傾向が認められた。(図4)

図4 本邦RAにおける呼吸器感染症(結核、PCP除く)・間質性肺炎(PCP含む)の発症頻度
Ninja2006~2008



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と相対死亡リスク 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。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

悪性疾患であ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-alpha. 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 leptomeningitis with seropositive rheumatoid arthritis: report of a case successfully treated as rheumatoid leptomeningitis. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Hayakawa H, Futami H, Michishita K, Takaoka H, Ikenaka T, Komiya A, Nakayama H, Hagiwara F, Sugii S, Furukawa H, Ozawa Y, Tohma S. *Mod Rheumatol*. 2009;19(5):556-62. Epub 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.
8. A multicenter study of leukocytapheresis in rheumatoid arthritis. Ueki Y, Sagawa A, Tanimura K, Yamada A, Yamamoto K, Tsuda H, Tohma S, Suzuki K, Tominaga M, Kawabe Y, Mine M, Honda S, Tsukano M, Nakamura T, Hidaka T, Eguchi K. *Clin Exp Rheumatol*. 2007 Nov-Dec;25(6):810-6.
9. [Induction of malignant neoplasm] Tohma S. *Nippon Rinsho*. 2007 Jul;65(7):1321-6.
10. Comprehensive investigation of disease-specific short peptides in sera from patients with systemic sclerosis: complement C3f-des-arginine, detected predominantly in systemic sclerosis sera, enhances proliferation of vascular

endothelial cells. Xiang Y, Matsui T, Matsuo K, Shimada K, Tohma S, Nakamura H, Masuko K, Yudoh K, Nishioka K, Kato T. *Arthritis Rheum.* 2007 Jun;56(6):2018-30.

11. Methotrexate-related lymphomatoid granulomatosis: a case report of spontaneous regression of large tumours in multiple organs after cessation of methotrexate therapy in rheumatoid arthritis. Shimada K, Matsui T, Kawakami M, Nakayama H, Ozawa Y, Mitomi H, Tohma S. *Scand J Rheumatol.* 2007 Jan-Feb;36(1):64-7.
12. Disease Activity Score 28 (DAS28) using C-reactive protein underestimates disease activity and overestimates EULAR response criteria compared with DAS28 using erythrocyte sedimentation rate in a large observational cohort of rheumatoid arthritis patients in Japan. Matsui T, Kuga Y, Kaneko A, Nishino J, Eto Y, Chiba N, Yasuda M, Saisho K, Shimada K, Tohma S. *Ann Rheum Dis.* 2007 Sep;66(9):1221-6. Epub 2007 Mar 16.

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、田中榮、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、田中榮、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
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 20090423-25 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 20090423-25 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 20090423-25 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 20090423-25 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 20090423-25 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 20090423-25 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
13. レミケード投与中の有害事象 當間重人 第 5 回リウマチ性疾患病診連携の会 20070719 相模原
14. エンブレル投与中の有害事象 當間重人 第 5 回リウマチ性疾患病診連携の会 20070719 相模原
15. iR-net 参加施設における関節リウマチ診療の現状~内科と整形外科の連携を中心に~松井利浩、島田浩太、道下和也、中山久徳、當間重人 第 61 回国立病院総合医学会 20071116 名古屋
16. NinJa における関節リウマチ患者の身体的機能および疾患活動性の変遷 (2002-2005 年度) 當間重人 第 61 回国立病院総合医学会 20071116 名古屋

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

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。本研究では、前半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た。強皮症患者 10 名に PBSCT を施行、経過を通じて間質性肺病変を有した患者 6 名中、CT 画像上の変化は改善 2 名、増悪 2 名、不変 2 名であった。従来治療をうけた 27 名の検討では、経過を通じて間質性肺病変を有した患者は 14 名で、改善 0 名、増悪 10 名、不変 4 名であった。強皮症患者に対する PBSCT は、間質性肺病変の進行を抑制した可能性が考えられた。研究の後半では、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て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。

○ 間質性肺炎に対する IVCY 療法など一定の有効性を示す報告はあるものの、治療法は確立されていない。

○ 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。

○ 強皮症において間質性肺炎が発症する際の分子学的機構は明らかになっておらず、網羅的解析法を用いて患者末梢血において間質性肺炎に関わる分子を明らかにする。

○ 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 を選択する基準は、発症 3 年以内の症例で、60 歳以上、高度の心不全、コントロール不能な不整脈、高度の腎障害等を有しない症例とした。つまり、EF>45%、GFR>40 ml/min、sCr<2.0mg/dl、%DLCO>45% の条件を満たすことを必須条件とした。

治療プロトコールとしては、Granulocyte colony stimulating factor (G-CSF)単独もしくは、Cyclophosphamide (CPA) 2 g/m² x 2 日間投与後 G-CSF 併用で末梢血中へ血液幹細胞を動員(mobilization)、採取を行う。CD34 選択移植群では、採取した末梢血幹

細胞を磁気細胞分離システム (CliniMACS) を用いて CD34 positive selection を行い純化し凍結保存する。同時に CD34 純化を行わない末梢血幹細胞を back up 用として凍結保存する。CD34 非選択群では、CD34 純化を行わない末梢血幹細胞を採取、凍結保存する。CPA 200 mg/kg を4日間に分けて投与し移植前処置を行う。前処置後、純化凍結保存しておいた自己末梢血 CD34 陽性細胞を輸注し、その後、G-CSF 投与を行い造血能の回復を促す。

進行性の強皮症患者 10名のうち、5名に対して CD34 陽性細胞選択 PBSCT を施行した。末梢血幹細胞は1名では G-CSF のみを用いて、4名ではシクロフォスファミド・G-CSF の併用にて動員した。他の5名に対しては、CD34 非選択 PBSCT を施行した。5名ともシクロフォスファミドで末梢血幹細胞を動員した。

これらの患者の肺病変を HRCT, 呼吸機能, 血清 KL-6, 血清 LDH, 動脈血ガス分析にて経時的に評価し、治療効果を検討した。あわせて mRTSS による皮膚病変の評価を行い、25%以上の改善をもって有効と判断した。皮膚病変の改善度と肺病変の改善度との関連も検討した。PBSCT 後のフォローアップ期間は最長で5年間とした。また、従来治療群の強皮症患者 27名について HRCT, 呼吸機能, 血清 KL-6 値を経時的に評価した。こちらも、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。

強皮症における間質性肺炎の発症に関わる分子について網羅的な検索を行った。強皮症患者末梢血単球より RNA を抽出し、間質性肺炎の有無および PBSCT 治療歴の有無で4群に分け、プール RNA を用いて Human Gene 1.0 ST (Affymetrix)による遺伝子発現の網羅的解析を行った。具体的には、PBSCT をうけた2群間で比較して、間質性肺炎をもつグループで発現が3倍以上発現が増強している遺伝子と、従来治療をうけた2群間で比較して、間質性肺炎を有するグループで3倍以上発現が増強している遺伝子を探索した。

<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。個々の患者より書面でインフォームドコンセントを得た後に十分な個人情報管理のもとに行った。

C. 研究結果

<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、3名が NSIP, 1名が UIP パターンであった。このうち、移植後一時的にでも CT 画像の改善を認めた者は3名であったが、うち1名は再度増悪をきたし、移植後1年の時点で改善と判定されたのは2名、残り2名は不変であった。一方、移植前に間質性肺病変を認めなかった6名中、CD34 選択群のうち1名、非選択群のうち1名の計2名で経過観察期間に新たに間質性肺病変の出現を認めた。(表1)

総括して、全経過を通じて間質性肺病変を有した患者6名中、CT 画像上の変化は改善2名、増悪2名、不変2名であった。残りの4名においては、全経過を通じて間質性肺病変を認めなかった。経過中に間質性肺病変が悪化した3名に関しては、いずれもシクロスポリンによる治療を行い経過は良好であった。

mRTSS による皮膚病変の評価においては、CD34 選択群のうち4名、非選択群のうち4名がそれぞれ有効と判定されたが、皮膚病変の改善度と間質性肺病変の改善度との間には一定の傾向がなかった。移植直前と2年後の%VC, %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 (表 2.)。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。

強皮症患者末梢血における遺伝子発現の検討では、間質性肺炎を有する群で 3 倍以上の発現上昇を認めた分子は、PBSCT 群では 2 分子の、従来治療群では 17 分子の発現上昇を認めた。両者で上昇している唯一の分子は HLA-DRB5 であった。

<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。

HLA-DRB5 と自己免疫疾患との関連については、これまで多発性硬化症などが報告されているが、強皮症や強皮症における間質性肺炎では報告がない。今後、強皮症における間質性肺炎の発症に HLA-DRB5 が関与するかどうかについて、個々の症例で検討を行う必要があると考えられる。

<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。

○ HLA-DRB5 が、強皮症における間質性肺炎の発症に関与する可能性が示唆された。

○ 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.
 - Fukaya S, Yasuda S, Hashimoto T, Oku K, Kataoka H, Horita T, Atsumi T, Koike T. Clinical features of haemophagocytic syndrome in patients with systemic autoimmune diseases: analysis of 30 cases. *Rheumatology*.47(11):1686-1691,2008
 - Yasuda S, Stevens RL, Terada T, Takeda M, Hashimoto T, Fukae J, Horita T, Kataoka H, Atsumi T, and Koike T. Defective expression of ras guanyl nucleotide-releasing protein 1 in a subset of patients with systemic lupus erythematosus. *J Immunol*. 2007;179(7):4890-900.
- ##### 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
 - 小谷俊雄 保田晋助 吉田修也 藤枝雄一郎 片岡浩 堀田哲也 瀧美達也 小池隆夫 強皮

症患者の間質性肺炎に対する自家末梢血幹細胞移植 (aPBSCT) の効果に関する検討. 第 53 回日本リウマチ学会学術総会

- ・ 藤枝雄一郎, 渥美達也, 加藤将, 大友耕太郎, 橋本陶子, 奥健志, 古崎章, 片岡浩, 堀田哲也, 保田晋助, 南須原康行, 小池 隆夫. 関節リウマチ患者における肺疾患の検討. 第 53 回日本リウマチ学会学術総会
- ・ 栗田崇史, 小谷俊雄, 藤枝雄一郎, 大友耕太郎, 加藤将, 奥健志, 片岡浩, 堀田哲也, 保田晋助, 渥美達也, 小池隆夫. 膠原病患者における間質性肺病変の検討. 第 24 回日本臨床リウマチ学会

H. 知的財産権の出願・登録

なし

謝辞

本研究は、北海道大学大学院医学研究科 内科学講座・第二内科小谷俊雄先生、吉田修也先生、藤枝雄一郎先生ほか多くの医局員の御協力および小池隆夫教授の御指導でおこなわれた。各先生に深謝する。

表 1; CD34 選択・非選択末梢血幹細胞移植を行った強皮症 10 例の臨床像

	CD34 選択移植										Mean±SD		p
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	選択	非選択	
年齢	57	19	54	48	52	43	19	42	30	28	46±15.4	32.4±10.1	0.126
性別	M	F	F	F	M	M	F	F	F	F	-	-	-
mRTSS (0-51)	38	28	25	15	32	32	17	26	23	20	27.6±8.6	23.6±5.8	0.426
罹病期間(月)	21	31	21	12	36	16	24	18	8	12	24.2±9.4	15.6±6.1	0.175
mHAQ (0-3)	2.5	0.75	1.375	1.375	1.25	2.9	0.4	-	0.625	0.25	1.45±0.6	1.04±1.2	0.543
IP	-	-	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	-
GFR (ml/min)	76.53	121.43	101.43	114.39	99.32	139.29	120.3	101.8	82.62	103.42	102.6±17.2	109.5±21.3	0.591
%DLCO	83.0	66.8	52.2	90.9	83.8	92.5	54.7	113.4	48.0	94.4	75.3±15.7	80.6±28.0	0.725
γ-globulin (%)	19.5	24.7	24.1	16.8	12.5	20.5	19.8	-	16.8	16.7	19.5±5.1	18.5±2.0	0.488
抗 Scl 70 (index)	<5	92.3	204.6	8.7	158.6	16.1	128.2	<5	<5	202	92.8±90.2	69.3±91.5	0.692
治療歴	PG	PG, D, PSL	PG, D, PG, PSL	PG, PG, PSL	D, PSL	PG	PG	D, PSL	D, PSL	D, PSL	-	-	-
幹細胞動員	G	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	G+CY	-	-	-
移植前処置	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	CY	-	-	-
輸注 CD34 ⁺ 細胞 (×10 ⁶ /kg)	2.96	5.21	2.75	3.14	12.7	3.95	2.77	4.28	14.9	2.81	5.4±4.2	5.7±5.2	0.920
移植合併症	CMV	CMV, HPS	CMV, HC, ES	-	-	-	ES	-	-	-	-	-	-

略語:PG, prostaglandins, PSL, prednisolone, D; D-penicillamine, G; G-CSF, CY, cyclophosphamide, CMV; cytomegarovirus antigenemia, HPS; hemophagocytic syndrome, HC; hemorrhagic cystitis, ES, engraftment syndrome

表 2: 従来を行った強皮症 27 例の臨床像

	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	
年齢	56	55	54	49	56	56	60	54	58	36	38	39	24	41	58	
性別	F	M	F	M	F	F	F	M	F	F	F	F	F	F	M	
mRTSS (0-51)	10	6	14	8	8	3	10	36	144	121	24	5	24	172	48	
罹病期間(月)	77	2	120	13	3	6	6	10	36	144	121	24	5	24	172	48
mHAQ (0-3)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
IP	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
GFR (ml/min)																
%DLCO	85.4	88.8			61		121.8	83	83.3	68.8	121.6	52.6	77.4	173.2		
γ-globulin (%)	22.7	18.7	16.6				75.5	46.9	83.3	77.4	90.2	20.8	30.6	25.5	27.1	
抗 Scl 70 (index)	6.6	9.9	<5	<5	5.5	144	114.6	17.5	171.1	21.2	42.9	214.4	<5	190.2	<5	
治療歴	PSL	D,	PG	D	PG	D	PG	-	PSL	PG	PG	PSL	PSL	CsA	PSL	-
	PSL	D	D	D,	D,	D	PSL		D	CsA	PSL	IVCY	CsA	IVCY	IVCY	
										PSL	AZP					
											TAC					

	Mean ± SD														
	16	17	18	19	20	21	22	23	24	25	26	27			
年齢	45	37	43	37	56	59	60	33	32	52	15	55	46.5 ± 10.3		
性別	F	F	F	F	F	F	F	F	F	F	M	F			
mRTSS (0-51)	4	2	2	10							8				
罹病期間(月)	36	13	2	11	60	242	25	52	120	154	15	36	58.2 ± 50.8		
mHAQ (0-3)															
IP	+	+	+	-	-	-	-	-	-	-	+	-			
GFR (ml/min)	130.2			116.9	7.7						128.8	66.0			
%DLCO	85.5	82.8	98.3	81.5	68.1						72.7	100.2			
γ-globulin (%)	25.3	18.6	18.8	23.2	23.3	27.1	19.7		14.9	21.4	21.0	20.1			
抗 Scl 70 (index)	<5.5	9.2	15.3	8.1	8.3	10.5	7.2	77.3	6.7	5.6	219.1	11.3			
治療歴	-	-	-	D	-	PG	PG	PSL	D	D	PG	-			
				CsA				PG	PG	PG					

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