

図1; 患者の基礎疾患

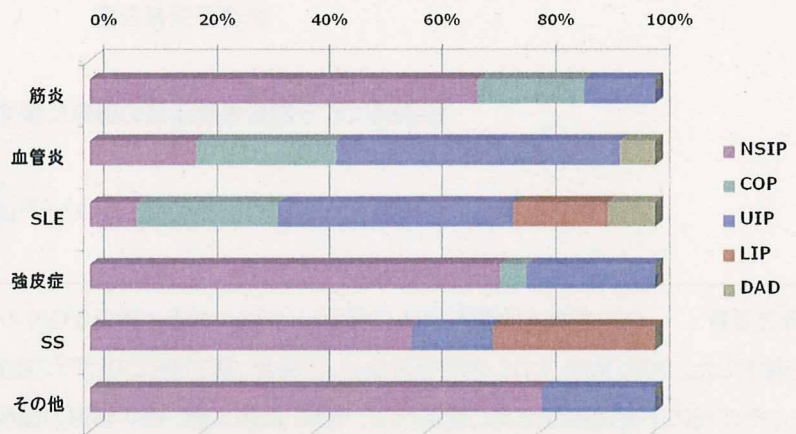


図2; 間質性肺病変の画像パターン(疾患別)

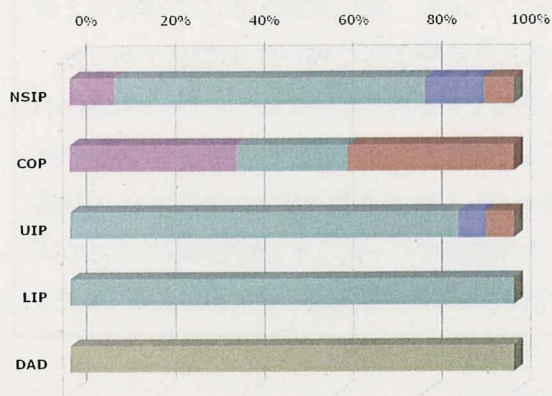


図3; 画像パターン別の臨床経過



図4; 基礎疾患別の臨床経過

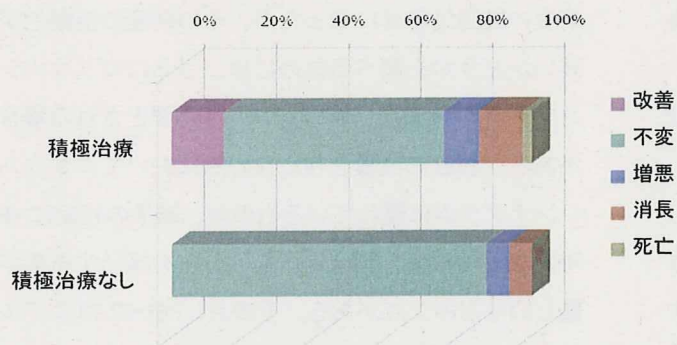


図5; 治療別の臨床経過

膠原病に伴う間質性肺疾患の臨床に関する研究

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： (1) 生物学的製剤導入に伴うニューモシスチス肺炎(PCP)の早期診断のために、HRCT 画像所見を検討した。PCP 発症 AIDS 患者を対象とした場合、病初期はスリガラス陰影が必発で重症例に浸潤陰影が目立ち、その後に小葉間隔壁肥厚、嚢胞形成、気胸、縦隔気腫、線状陰影の出現を見た。これらの CT 所見は PCP の程度と進行度をかなりよく反映しており、生物学的製剤に伴う PCP の診断にも役立つ可能性が高い。(2) HRCT の進歩によって間質性肺疾患の病変の描出は容易になったが、病勢の評価は簡単ではない。PET-CT は患者に侵襲を与えず、リアルタイムに病変を正確に描出できる利点があるため、間質性肺疾患の活動性を評価する上で PET-CT が有用であるかどうかを検討した。対象は間質性肺炎(IP):17 例（肺癌合併 7 例）と膠原病関連 IP:20 例（皮膚筋炎/多発性筋炎 10、関節リウマチ 5、強皮症 3、血管炎 2 例）である。臨床的に活動性が高いと評価された症例中 PET-CT が陽性であった例は、IP:7/7(100%)、膠原病関連 IP:5/7(陰性の 2 例はステロイド投与後)であり、臨床的に活動性が低いと評価された症例は全て PET-CT は陰性であった。PET-CT は間質性肺疾患の活動性を非侵襲的、リアルタイムに評価できる点で有用なツールである可能性が示された。(3) 膠原病における 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、皮膚筋炎/多発性筋炎、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疾患は生命予後を規定する重要な病態であるが、その背景は一様ではない。例えば、原疾患に伴う間質性肺炎 (IP) だけではなく、ニューモシスチス肺炎 (PCP) などの日和見感染症や薬剤性肺障害も含まれる多様な病態群である。しかも、各病態に対して正確な診断を行い、的確な治療法を施さねば生命に係る重大な病変でもある。

近年、生物学的製剤がリウマチ臨床の場に登場して以来、日和見感染症としての PCP の合併が注目されるようになってきたが、その早期診断には苦慮することが少なくない。そこで、ほぼリアルタイムで検査を行える CT 検査に注目し、HRCT 所見でどこまで PCP の診断に迫れるかを検討するために、まず PCP を発症した AIDS 患者の画像パターンを分析した (研

究課題 1)。

次に、間質性肺疾患の診断、治療に関してはその活動性を正確に評価することが欠かせない。先に述べたように、近年の HRCT 検査の進歩によって新出性病変の描出は容易になったが、その病変の活動性が高いかどうかを調べるためには、さらにガリウムシンチグラムや BAL、時には TBLB も必要とされる場合がある。患者に侵襲を与えない点においてガリウムシンチグラムは優れているものの、結果の判定に 48 時間も要する事、正確な病変の分布を描出する事が難しいなどの欠点がある。その点、PET-CT はリアルタイムに病変を正確に描出できる利点がある。そこで、間質性肺疾患の活動性を評価する上で、PET-CT が有用であるかどうかを検討した (研究課題 2)。

ここまで、HRCT や PET-CT などの最先端の検査機

器を用いて、膠原病に伴う肺疾患の早期診断、活動性の評価を行ってきたが、一施設だけでの検討では症例数が少ない。そこで、国内のエビデンスを得るために大規模な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目的とした研究計画を立案した(研究課題3)。

B. 研究方法

【研究課題1】過去1年間に当院に入院したPCP発症AIDS患者25人を対照とし、臨床検査とHRCT画像を検討した。なお、対照患者は全て、喀痰やBAL液にて*P.jiroveci*を鏡検またはPCR法にて確認してPCPであると診断している。

【研究課題2】過去3年間にPET-CTを施行したIP症例17例と、膠原病関連IP症例20例を対象とした。それぞれの平均年齢は71.2歳と67.9歳、性別は男性76.5%、50%であった。IP症例17例中肺癌合併は7例(41.2%)、膠原病の内訳は皮膚筋炎/多発性筋炎10例、関節リウマチ5例、強皮症3例、顕微鏡的多発性血管炎2例である。なお、全37例中11例は複数回(最高4回)のPET-CTが施行された。これらの症例ごとに臨床的なIPの活動性と、PET-CT画像上の活動性所見とを比較検討した。

【研究課題3】関節リウマチ、皮膚筋炎/多発性筋炎、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、本研究班員が所属する医療機関に入院して治療を受ける患者を対象とした。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)

研究課題1に関しては、患者情報はすべてIDのみで管理し、患者個人情報が特定できないよう十分に配慮した。研究課題2に関しては、後向き研究であり患者の同意は取得していないものの、患者情報は匿名化し特定できないよう十分に配慮した。研究課題3に関しては、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、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まないようにする。

C. 研究結果

【研究課題1】平均年齢は37.2歳(24—54歳)で男性22例、女性3例であった。発症時のリンパ球数は650(80—1873)/ μ l、CD4陽性細胞数は37(3—134)/ μ l、CRPは5.1(0.1—16.3)mg/dl、LDHは398(184—903)IU/L、 β -Dグルカンは467(30—2693)pg/ml、KL-6は1806(440—3536)U/mlであった。胸部HRCT所見上、ground-glass opacities(GGO):100%、浸潤陰影:32%、嚢胞:28%、気胸、縦隔気腫:16%、線状陰影:16%、小葉間隔壁肥厚:8%、結節陰影:8%であった(表1)。

【研究課題2】大量ステロイド剤投与後の高血糖のため、判定不能となった皮膚筋炎1例を除く36例を解析した。IP症例の中で肺癌を合併した7例は全例活動性が低いと評価され、その後もIPの増悪は認めなかった。非肺癌合併IP症例10例の中でPET-CTで活動性が高いと評価されたのは7例であり、実際に6例では大量のステロイド剤が使用された(1例は高齢、全身状態不良のため積極的治療をせず)。活動性が低いと評価された3例はいずれもステロイド療法を行わず経過観察となっていた。膠原病関連IP症例19例中、PET-CTにて活動性が高いと評価された症例は5例であった。その内訳は皮膚筋炎4例と強皮症1例であった。5例とも大量のステロイド剤が使用された。活動性が低いと評価された14例は、すでにステロイド剤を使用して病勢が鎮静化した症

例(2例)や、実際にステロイド剤の増量を行わずに経過観察できた症例であった(表2、3)。なお、経時的に経過を追えた症例では、病勢の消長とPET-CTでの評価とは関連性が認められた。

【研究課題3】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、皮膚筋炎/多発性筋炎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

【研究課題1】病初期はGGOが中心であり、ほぼ必発であるが、その中でも重症例では浸潤陰影が目立つ。病気の進行や治療の経過に伴い、新たな浸潤陰影の出現、小葉間隔壁肥厚、嚢胞形成、気胸、縦隔気腫の出現、線状陰影の出現を見るようになる。これらのCT所見は病気の程度と進行度をかなりよく反映していると考

えられた。

【研究課題2】間質性肺疾患の活動性を評価する上で、PET-CTは有用なツールであると考えられた。ただし、治療による修飾を受けやすい事、活動性を評価する明確な基準(適切なSUV値の設定、病変の拡がりの評価など)がない事、ガリウムシンチグラムと違ってリアルタイムに評価できるものの、いつでもどここの施設でも施行できる検査ではない事などの欠点がある。

今回のPET-CTでの評価には臨床的情報が加味されているため、本当に間質性肺疾患の評価に有用であるかどうかは今後の検討課題である。

【研究課題3】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

PCP発症AIDS患者で見ると、PCP発症早期はGGOが中心であり、重症例ではGGOの中に一部浸潤陰影が見られることがある。その他の所見は亜急性期や慢性期に見られることが多い。今後の課題としては、(1)さらにPCP発症AIDS患者のHRCT画像を集積して分析、検討すること、(2)これらの知見を基にして、生物学的製剤使用後に発症したPCP症例のHRCT画像を検討すること、(3)同じPCPを発症しても、AIDSと生物学的製剤を使用した例ではHRCT所見に差異があるかどうかを検討すること、が挙げられる。

IP 症例と膠原病関連 IP 症例を用いた PET-CT 検査では、PET-CT 検査は間質性肺炎の活動性を評価する上で有用であることが示唆された。しかし、この研究は後ろ向きの研究であるため、本当に PET-CT が間質性肺疾患の評価に有用であるかどうかを検証するためには、さらに前向きの研究が必要である。今後、放射線科の協力を得て前向き研究を行っていく予定である。また、PET-CT は高価な検査であるため、対象疾患全例に施行するのではなく、どんな症例に行うのがより有用であるかの検討も必要である。

他施設共同で行う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

・中道真仁、杉山温人他、間質性肺炎の活動性評価における PET-CT の有用性の検討。日本呼吸器学会、2009 年 5 月。

H. 知的財産権の出願・登録

なし。

表1:PCP 発症 AIDS 患者の HRCT 画像

GGO(ground-glass opacities)	25/25	100%
Consolidation	8/25	32%
Cyst	7/25	28%
気胸、縦隔気腫	4/25	16%
線状陰影	4/25	16%
小葉間隔壁肥厚	2/25	8%
結節陰影	2/25	8%

表 2 : IP 症例の活動性と PET-CT との相関(n=17)

	活動性あり	活動性なし
PET-CT(+)	7 (6例にステロイド投与)	0
PET-CT(-)	0	10 (1例はステロイド投与中)

表 3 : 膠原病関連 IP 症例の活動性と PET-CT との相関(n=19)

	活動性あり	活動性なし
PET-CT(+)	5 (皮膚筋炎 4、強皮症 1例)	0
PET-CT(-)	2 (ステロイド投与後)	12

全身性強皮症、皮膚筋炎の間質性肺病変に関する研究

研究分担者 原まさ子 東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター 前教授 (H19・20)

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 (H21)

研究協力者 栃本明子、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 全身性強皮症、皮膚筋炎では、間質性肺病変の合併が、その生命予後に重要である。全身性強皮症では、活動性の間質性肺炎の定義を考案してその症例に関して治療を行い、その4年後の評価をした。治療に関しては、シクロホスファミドと副腎皮質ステロイド薬の併用療法を行った。皮膚筋炎に関しては、難治性間質性肺炎の早期診断の指標として、血清フェリチンを見いだした。

A. 研究目的

膠原病のなかで、全身性強皮症と皮膚筋炎に伴う間質性肺病変は、難治性であることが多く、確立した治療方法がない。全身性強皮症は、皮膚をはじめとして強皮症患者の半数以上に間質性肺病変 (interstitial lung disease, ILD) が認められ、ILDは、肺高血圧症とならんで、生命予後を決定する重要な内臓病変の一つと考えられている。強皮症の間質性肺病変に対する治療法は確立されていないが、2006年に、米国、英国より、プラセボをコントロールとした1年間のシクロホスファミドの治療成績が発表された(1, 2)。早期での治療効果はプラセボと比較し、有意に高かった。日本人に対する評価は、今のところ、施設により一定しておらず、まとまった報告も少ない。そこで、我々は、活動性のある初回治療の間質性肺病変合併症例を選び、シクロホスファミド点滴静注療法を行ない4年間の治療効果を報告した。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(3)。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功することが多く、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(4)。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

全身性強皮症の対象は、2000年以降に東京女子医科大学附属青山病院にて入院加療を受けた方で、全身性強皮症と診断され、活動性のある間質性肺病変を有していた症例とした。全例が、過去にシクロホスファミドの点滴静注療法をうけたことの無い症例とした。13例の患者の背景を表1に示す。肺病変の活動性の評価は、自覚症状の悪化、胸部CTでのスリガラス陰影を伴った間質陰影の出現の2項目を満たし、それ以外に、肺胞洗浄液中のリンパ球または好酸球の増加、血液酸素濃度または呼吸機能検査の悪化、血清KL-6の悪化の3項目のうち少なくとも1

項目を満たすものとした。治療は、シクロホスファミドの点滴静注療法 (400 mg/m²/month) を6クールと中等量プレドニゾン(30-40 mg/day)の内服併用療法を行なうこととした。プレドニゾンは、投与後、1ヶ月目より週に2.5-5 mgの減量を行ない、10 mg/dayでの維持療法を行なった。

評価は、治療開始時、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後、48ヶ月後にて、自覚症状、CT所見、%VC、血清KL-6のそれぞれの項目をスコア化して行った。皮膚筋炎(DM)の症例は、東京女子医科大学附属青山病院に入院した64名の患者を対象とした。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(5)。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

48ヶ月の治療経過 13例のうち、1例で、シクロホスファミド投与1ヶ月後にウイルス性心筋炎(コクサッキーBウイルス)を併発したため、治療を中止した。5例にて、ILDの再燃がみられた。12ヶ月目までは全例で改善が認められたが、24ヶ月目までに4症例にて再燃が認められ、さらに、36ヶ月までに1例が再燃した。再燃の定義は、活動性の指標を満たしたときとした。患者の自覚症状、胸部高解像度CT、肺活量、血清KL-6の4項目を指標として、それぞれの時期での評価を行った。表2に示すように、治療により、自覚症状は有意に改善した。

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3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4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

全身性強皮症に対するシクロホスファミド静注療法(月に1度を2-6回、400 mg/m²)と中等量の経口プレドニゾン(30-40 mg/日)は、間質性肺病変に12ヶ月間有効であった。12ヶ月以降48ヶ月までに、5例(38%)で再発が認められたことより、シクロホスファミドの長期使用あるいは、他剤への変更を今後検討する。強皮症に合併した間質性肺病変に対しての治療として、d-ペニシラミンの有効性が低いことが推定されて以来(6)、コルチコステロイド大量療法やシクロホスファミド免疫抑制療法が試みられている。日本人での強皮症合併間質性肺病変にたいする免疫抑制療法の検討は今までのところ報告が少ない。今後、本治療後の維持療法に関して他の免疫抑制薬の併用を考えていく。

DMに関しては、今回の研究で、血清フェリチン高値が、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。今後、前向きな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。

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

シクロホスファミド点滴静注療法と中等量ステロイド内服療法は、4 年間の観察期間において、強皮症に合併する活動性間質性肺病変に有効な治療法であり、安全性も高いと考えられた。しかしながら、再発する症例があり、再発を早期に予測し、再発症例に対する治療法も検討して行く必要があると考え。

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。

文献

1. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354:2655-2666, 2006
2. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006
3. Callen J. Dermatomyositis. *Lancet* 2000;355:53-57
4. 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;18:462-467
5. 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;161:646-664
6. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman MH, Barr W, Moreland LW, Medsger TA Jr, Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles M, Seibold JR. 1999. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42:1194-1203, 1999

F. 健康危険情報

特記すべきこと無し

G. 研究発表

1. 論文発表

- Kawaguchi Y, Tochimoto A, Hara M, Kawamoto M, Sugiura T, Saito S, Kamatani N: Contribution of single nucleotide polymorphisms of the *IL1A* gene to the cleavage of precursor IL-1 α and its transcription activity. *Immunogenetics* 59:441-448, 2007
- Nishimagi E, Tochimoto A, Kawaguchi Y, Satoh T, Kuwana M, Takagi K, Terajima-Ichida H, Kanno T, Soejima M, Baba S, Kamatani N, Hara M: Characteristics of Patients with Early Systemic Sclerosis and Severe Gastrointestinal Tract Involvement. *J Rheumatol* 34:2050-2055, 2007
- Sumita Y, Sugiura T, Kawaguchi Y, Baba S, Soejima M, Murakawa Y, Hara M, Kamatani N: Genetic polymorphisms in the surfactant proteins in systemic sclerosis in Japanese: T/T genotype at 1580 C/T (Thr131Ile) in the SP-B gene reduces the risk of interstitial lung disease. *Rheumatology* 47:289-291, 2008
- Kawaguchi Y, Ota Y, Kawamoto M, Ito I, Tsuchiya N, Sugiura T, Katsumata Y, Soejima M, Sato S, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kuwana M, Yamanaka H, Hara M: Association study of a polymorphism of the *CTGF* gene and susceptibility to systemic sclerosis in the Japanese population. *Ann Rheum Dis* 68:1921-1924, 2009
- Gono T, Kawaguchi Y, Hara M, MD, Masuda I, Katsumata Y, Shinozaki M, Ota Y, Ozeki E, Yamanaka H: Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease complicated with dermatomyositis.
-

H. 知的財産権の出願・登録

無し

表1 患者背景

Pt	Sex	Age	Disease type	mRTSS	Disease duration (Months)	BALF			Autoantibodies except ANA
						L(%)	N(%)	E(%)	
1	F	61	Dc	30	8	11	-	-	ND
2	F	64	Dc	30	96		NT		Topo-I
3	F	47	Dc	39	7		NT		Topo-I
4	F	52	Dc	20	10		NT		U1-RNP
5	F	47	Lc	5	7	12	-	-	U1-RNP
6	F	73	Dc	30	14	61	5	-	ND
7	M	55	Lc	14	36	41	-	-	SS-A, SS-B
8	F	55	Dc	27	108	40	5	5	Topo-I, CENP
9	M	64	Dc	33	12	12	-	9	Topo-I
10	M	55	Dc	15	3		NT		U1-RNP, SS-A
11	F	50	Dc	23	12	7	-	1	Topo-I
12	F	67	Dc	44	10		NT		ND
13	F	43	Dc	34	8		NT		ND

Pt: patient; dc: diffuse cutaneous SSc; lc: limited cutaneous SSc; mRTSS: modified Rodnan total Skin-thickness Score; L: lymphocyte; N: neutrophil; E: eosinophil;

ANA: anti nuclear antibody; Topo-I: anti topoisomerase I antibody; CENP: anti centromere antibody; U1-RNP: anti U1-snRNP antibody; SS-A: anti SS-A antibody; SS-B: anti SS-B antibody; NT: not tested, ND: not detected.

表2 48ヶ月間の臨床評価

	baseline	3 Mo	6 Mo	12 Mo	24 Mo	36 Mo	48 Mo
Dyspnea	1 (1-3)	0.5 (0-3)*	0 (0-1)***	0 (0-1)***	0 (0-1)***	0 (0-1)***	0 (0-1)**
HRCT	3 (2-5)	2 (1-4)	2 (0-3)*	2 (0-3)*	2 (1-4)	2 (1-4)	2 (1-4)
%FVC	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-2)	1 (0-1)
KL-6	1 (0-5)	1.5 (0-3)	1 (0-3)	1 (0-4)	1 (0-2)	1 (0-5)	1 (0-5)
Total	7 (4-11)	4 (2-10)*	4 (1-8)**	4 (0-8)**	3.5 (2-6)**	3 (2-8)*	3 (3-7)*

Results indicated mean (range), and the differences were estimated by paired Wilcoxon's test. P values were determined in comparison with baseline. * P<0.05, ** P<0.01, ***P<0.001.

表3 DM患者の臨床症状と入院時の検査結果

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

The *P* value was estimated by the Fisher exact test.

膠原病患者における間質性肺炎に関する研究

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

膠原病に合併する間質性肺炎（IPRD）は、治療や予後に影響を及ぼす重大な病態であることから、その病態について、①IPRD 患者の肺局所、及び気管支肺胞洗浄細胞における Costimulatory 分子の発現の解析、② IPRD 患者末梢血における調節性 T 細胞の発現についての解析、③ 抗核抗体陽性かつ KL-6 高値症例についておける血液パラメータ及び自己抗体の解析を行った。その結果、①IPRD で肺胞内マクロファージに CD80, CD86 の発現を多く認め、組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めたことから、それらの分子の病態への関与が示唆された。②IPRD 患者末梢血において CD4⁺CD25⁺T 細胞の比率は、IP を合併していない膠原病 (RD) 患者群と比較し有意に低い結果となり、病態形成との関連が示唆された。更に③抗核抗体陽性 KL-6 高値症例の特徴として、Homogenous 型の陽性率は有意に低く、Nucleolar 型が有意に多かった。また抗 U1-RNP 抗体の陽性率が高く、血清 IgA が高値であった。以上のことから、IPRD では、IPF と比較するとその線維化過程に、より Costimulatory 分子が関与すると考えられ、更にその病態形成に調節性 T 細胞の関与が示唆された。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（IPRD）は、治療や予後に影響を及ぼす重大な病態である。我々は、IPRD 患者における病態について解析する目的で、①胸腔鏡下肺生検 (VATS) 及び気管支肺胞洗浄 (BAL) 標本を用いた免疫学組織学的解析 ②末梢血における免疫学的解析 ③末梢血の血清学的解析の3点について研究を行った。

① IPRD 患者の肺組織における CD28, CD80, CD86, CD40, CD40L の発現を免疫組織化学的に検討した。

更に BAL 細胞についての検討を行った。

② IPRD の病態に T 細胞の活性化が関与することが報告されており、この T 細胞の活性化は、主に CD8 陽性細胞の活性化が主体であると考えられている。

一方、免疫反応は促進因子だけではなく抑制因子が存在し、この両者のバランスで免疫反応の正負の方

向付けを調節している。抑制因子として TGF- β 、IL-10 等のサイトカインや、CTLA-4、CD22、KIR 等の細胞表面分子が知られ、調節性 T 細胞としては、CD4⁺CD25⁺T 細胞や、CD8⁺CD28⁻T 細胞が知られている。

我々は、T 細胞の活性化が病態の一つとされる IPRD 患者の末梢血を調べ、これらの調節性 T 細胞の異常が存在するかどうかを検討した。

③ 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、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

① 当院で胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行した IPRD9

例 (RA 2 例、SjS3 例、SSc2 例、PM/DM1 例、PN1 例) 特発性間質性肺炎 (IPF) 3 例及び肺癌患者 5 例を対象とした。各凍結標本を薄切し、モノクローナル抗体を用いて染色した。また膠原病患者 20 例、IPF 患者 8 例の BAL 細胞のサイトスピンを行い、同抗体を用いて染色、免疫組織細胞学的検討を行った。

② 当院加療中の IPRD 患者 34 例 (RA 8 例、SjS 4 例、SSc 7 例、PM/DM 8 例、MCTD 6 例、MPA 1 例)、IP を合併していない膠原病 (RD) 患者 21 例 (RA 6 例、SjS 1 例、SSc 3 例、PM/DM 6 例、MCTD 5 例) および健康者 (NC) 23 例を対象とした。末梢血単核球 (PBMC) を分離後、抗ヒト CD4、CD25、CD8、CD28 及び CD62L、CD95 (Fas)、IL-2R γ 抗体を組み合わせ染色後、フローサイトメトリーを用いて解析した。

③ 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行った患者血清で、抗核抗体陽性 (20 倍以上) 705 症例 (平均年齢 54.2 \pm 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及び胸腔鏡下肺生検標本を採取した。

C. 研究結果

① 肺癌患者健康部肺組織、IPF 患者肺組織と比べ IPRD の肺組織では、肺胞内マクロファージに CD80、CD86 の発現を多く認めた。また、IPRD では組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めたのに対し、IPF では陽性細胞は認めなかった (図 1)。更に、BAL 中のマクロファージ 100 個あたりの CD80、CD86 の陽性細胞数は IPF と比較し IP を伴う膠原病患者では有意な高値を示し、特に CD80 において顕著であった (図 2)。

② i) CD4⁺CD25⁺T 細胞の比率は、IPRD 患者群で、RD 患者群に比べて有意に低かった (図 3)。制御性 T 細胞と考えられる、bright な CD25⁺細胞や、より制御性が強いと言われる CD62L⁺細胞も同様に IPRD 患者群

で低かった。

ii) IPRD 患者群において、CD8⁺CD28⁻T 細胞の比率は、他群に比べ有意に高かった。

iii) CD8⁺CD28⁺T 細胞の減少に関し、組織移行の観点から CD62L の発現を調べたが、IPRD 患者群と RD 患者群に有意な差は認めなかった。

iv.) Activation induced cell death (AICD) の観点から CD95、IL-2R γ を調べた。正常群と比べ、CD95、IL-2R γ ともに患者群で有意に発現の上昇を認めたものの、IPRD 患者群と RD 患者群に有意な差は認められなかった。

v.) 治療前後で各細胞群の比率の変化を 4 例で観察した。CD4⁺CD25⁺T 細胞の比率は、治療後に増加する傾向を認めた。しかし、CD8⁺CD28⁻T 細胞および CD8⁺CD28⁺T 細胞の比率の変化は、疾患により違いを認めた。

③ 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)、Homogenous 型の陽性率は有意に低かった (p<0.001) (図 4)。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 \pm 119 vs 287.1 \pm 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 \pm 12.3 vs 53.0 \pm 15.3 才, p<0.001)、WBC (KL-6 陽性群 vs 陰性群: 8727 \pm 4102 vs 7622 \pm 3347/u1, p<0.005)、ESR (KL-6 陽性群 vs 陰性群: 42.1 \pm 29.4 vs 33.2 \pm 25.6 mm/H, p<0.005)、RF (KL-6 陽性群 vs 陰性群: 476.4 \pm 1116.0 vs 75.5 \pm 113.0 IU/ml, p<0.05) において高値を示した。

D. 考察

① 我々は、IPRD 患者の肺胞マクロファージに Costimulatory 分子が高発現していることを見出し、肺組織に浸潤するリンパ球に CD40L 陽性細胞を認めたことから、活性化したマクロファージ及びリンパ球がその病態形成に何らかの役割を果たしていると考えられた。

②IPRD 患者群において、末梢血中の CD4⁺CD25⁺T 細胞は減少していた。CD25 陽性 T 細胞は、活性化リンパ球を反映する可能性があるため、調節性 T 細胞とされる bright な CD25⁺細胞や、細胞接触性により、強い調節機能を持つとされる CD62L⁺細胞を調べたところ、同様に IPRD 患者群で比率の低下を認めた。これよりこの比率の低下は、IPRD の病態形成と関連していることが示唆された。IPRD 患者群において、サブプレッサー T 細胞を含むとされる CD8⁺CD28⁻T 細胞は有意に高い結果となり、量的減少は示さなかったが、これは CD8⁺CD28⁺T 細胞の減少による相対的な影響が考えられた。この CD8⁺CD28⁺T 細胞の減少に関して、肺への組織移行および AICD の両面で検討した。まず組織移行に関連する CD62L に関して、IPRD 患者群で低い傾向にあるものの、有意な低下は認めなかった。一方、AICD に関連する CD95、及び IL-2R γ の発現は、ともに、IPRD 患者群、RD 患者群両群で高い結果となった。以前我々は、IPRD 患者において、血中 IL-15 濃度が高いこと報告している結果から、CD8⁺CD28⁺T 細胞が、非常に死に陥りやすい環境下で、肺局所で IL-15 等の AICD 抵抗因子により生き残り、病態形成に関与しているのではないかと考えられた。

治療前後で各細胞群の比率の変化を 4 例で観察した結果では、CD4⁺CD25⁺T 細胞の比率は、治療後に増加する傾向を認めたことから、CD8⁺CD28⁻T 細胞および CD8⁺CD28⁺T 細胞の比率の変化は、PM 及び MPA 例では上昇する傾向にあったものの、SSc 例では明らかな変化は無く、疾患による違いがある可能性が示唆された。

③ 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

IPRD では、IPF と比較するとその線維化過程に、よ

り Costimulatory 分子が関与すると考えられ、更にその病態形成に調節性 T 細胞の関与が示唆された。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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

Katagiri A, Morimoto S, Nakiri Y, Nakano S, Mitsuo A, Suzuki J, Amano H, Nozawa K, Asano M, Tokano Y, Hashimoto H, Takasaki Y. Decrease in CD4⁺CD25⁺ and CD8⁺CD28⁺ T cells in interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*. 2008; 18: 562-569

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録

なし

No.	Diagnosis	CD28	CD40L	CD40	CD80	CD86
1	RA	++++	+	++++	++++	++++
2	PM	+++	+	++++	++++	++++
3	DM	+++	+	++++	++++	++++
4	SSc/SjS	++	+	+++	+++	+++
5	SSc	++	+	++++	+++	+++
6	SSc	+++	+	+++	+++	+++
7	SjS	++	++	++++	+++	+++
8	SjS	++++	+	++++	+++	+++
9	IPF	++	-	+	+++	++
10	IPF	++	-	++++	++	+++
11	IPF	++	-	++++	++	++
12	Control	++	-	++	-	++
13	Control	++	-	++	++	++
14	Control	++	-	++	+	+
15	Control	++	-	++	+	+
16	Control	++	-	+++	+++	++
17	Control	++	-	++++	+	++

-:no positive cells, +:1-9, ++:10-99,
 +++:100-1000,

図1. 肺組織における組織スコア. IPRDでは肺胞内マクロファージにCD80, CD86の発現を多く認め、組織に浸潤するリンパ球にCD40L陽性細胞を認めた。

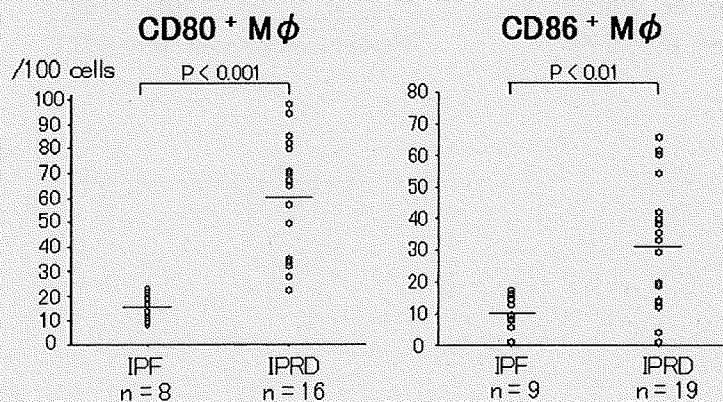


図2. BAL中のマクロファージ100個あたりのCD80, CD86の陽性細胞数
 IPFと比較しIPRDでは有意な高値を示し、CD80において顕著であった。

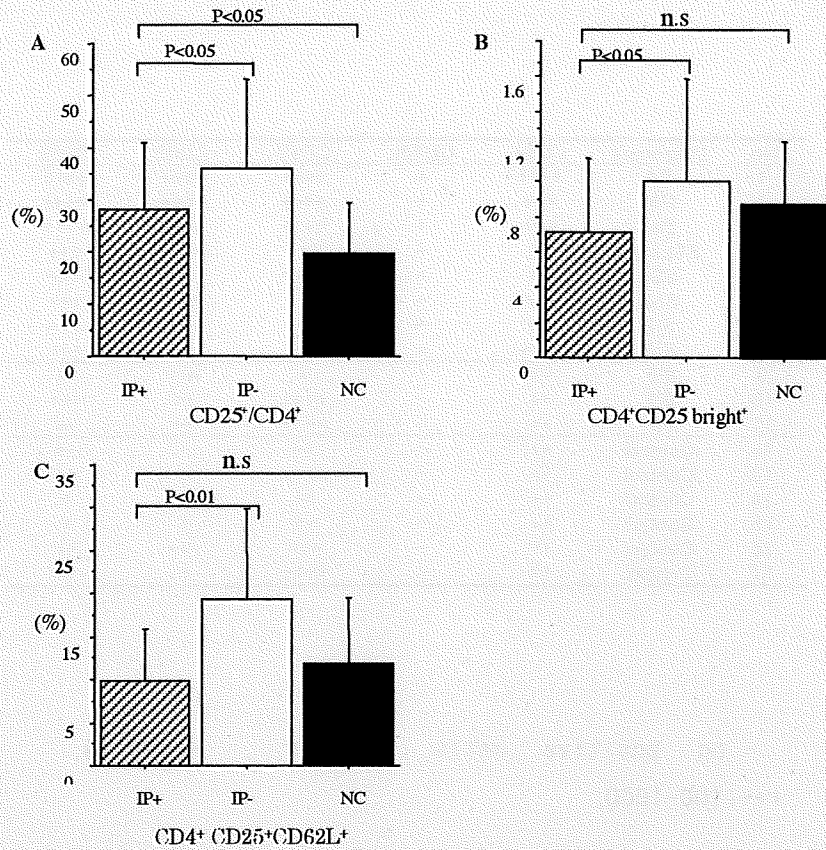


図3. IPRD患者末梢血における調節性T細胞の発現についての解析
IPRD患者群において、末梢血中のCD4⁺CD25⁺T細胞は減少していた。

		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

		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

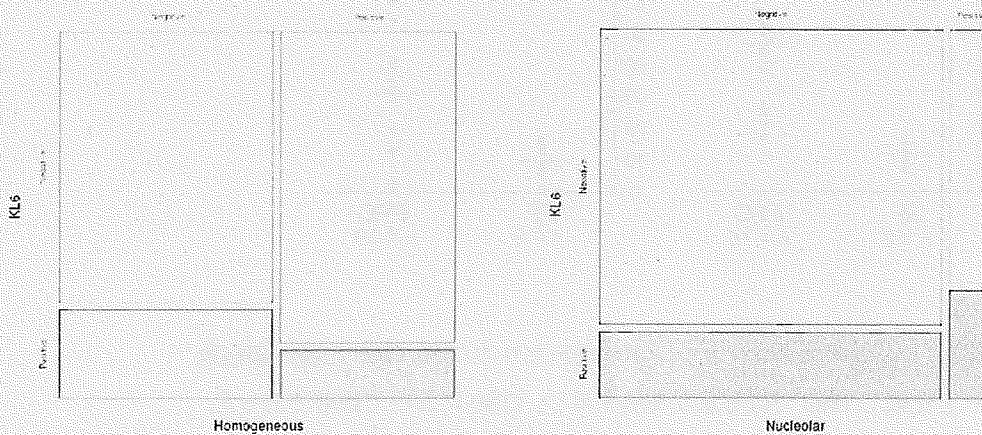


図4. 抗核抗体陽性患者において、KL-6高値症例はNucleolar型の陽性率は有意に高く、Homogeneous型は有意に低かった

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リムスの有用性、および膠原病に合併するニューモシスチス肺炎に関する研究

研究分担者 平形道人 慶應義塾大学医学部専修医センター 准教授 (H19・20)

研究分担者 金子祐子 慶應義塾大学医学部内科 助教 (H21)

研究要旨 本研究では、(1)抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体のひとつである抗 KS 抗体と肺病変等臨床免疫遺伝学的特徴を解析すること、(2) 治療抵抗性筋炎と筋炎に併発間質性肺炎(IP)に対するタクロリムス(tac)の有用性を検討すること、(3) 膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の CT 所見と臨床特徴との関連性を解明すること、を目的とした。(1)免疫沈降法で同定された抗 KS 抗体陽性 11 例の臨床特徴を検討した。全例に慢性型 IP を認め、多発関節炎を 4 例(36%)、レイノー現象を 4 例(36%)に認めた。3 例が悪性腫瘍を併発した。8 例中 7 例(88%)が HLA classII で DR2 を持っていた。抗 KS 抗体は抗 ARS 抗体症候群の臨床症候を呈するが、筋炎所見を認めず、慢性型 IP と密接に関連し、その病像形成に免疫遺伝学的背景の関与が示唆された。(2) 筋炎症状に関しては 8 例中 6 例が有効、2 例が無効であった。IP に関しては、1 例が急性期、2 例が慢性期に対して使用され、6 例中 2 例が有効、2 例が不変、1 例が増悪であった。既存の耐糖障害増悪が全 10 例中 3 例に認められた。有効例では併用ステロイド量と tac 血中濃度が高い傾向が認められ、今後その使用法を検討することが必要と考えられた。(3) 膠原病患者 18 例について PCP 発症時の胸部 CT 所見を type A-C に分類し検討したところ、A 群では B、C 群に比して、血清 β -D-グルカン値が低く、肺泡洗浄液中総細胞数が多い傾向が認められ、菌体量が少数であるが炎症が強いことが推測された。膠原病に合併する PCP は CT 所見によって病態が異なる可能性が示唆された。

A. 研究目的

膠原病における肺合併症には、間質性肺炎(IP)などの膠原病に併発する肺病変と、感染症を主とする治療中に伴う副作用があり、いずれも重要な生命予後規定因子である。本研究では、(1)抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体のひとつである抗 KS 抗体と肺病変等臨床免疫遺伝学的特徴を解析すること、(2) 治療抵抗性筋炎と筋炎に併発 IP に対するタクロリムス(tac)の有用性を検討すること、(3) 膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の CT 所見と臨床特徴との関連性を解明すること、を目的とした。

B. 研究方法

【抗 KS 抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴】1)対象は当

院で自己抗体を検索し膠原病患者のうち抗 KS(asparaginyl tRNA)抗体が検出された 11 名。2)自己抗体はアイソトープ標識 HeLa 抽出細胞物を用いた免疫沈降法により検索した。3)HLA classII 遺伝子は末梢白血球より抽出した genomic DNA を用い、PCR-RFLP 法により同定した。4)抗 KS 抗体陽性例の臨床症状、検査画像所見、臨床経過、肺組織所見などを履歴的に検討した。

【治療抵抗性筋炎と IP に対するタクロリムスの有用性】1)対象は治療抵抗性筋炎あるいは筋炎に IP を併存し、タクロリムスを使用した多発性筋炎(PM) 9 例、皮膚筋炎(DM) 1 例の全 10 例。2)PSL 0.6mg/kg 以上の PSL 治療を行い、効果不十分または再燃のため tac を使用した 8 例について、有効群・無効群に

層別化して、背景、tac 使用法、臨床経過を比較し、治療抵抗性筋炎に対する効果を検討した。3) IP を併発した 6 例について CT 画像、血清 KL-6 値などにより効果を検討した。4) 全 10 例について安全性を検討した。

【膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の CT 所見と臨床特徴との関連性】1) 対象は、10 年間に当院入院し、喀痰または気管支肺胞洗浄液 (BALF) で Grocott 染色による *Pneumocystis jirovecii* の嚢子検出または PCR 法陽性、もしくは (1→3) β -D-グルカン陽性により PCP と判定された 18 例。2) 発症時の胸部 CT 所見を、徳田らが提唱した画像パターン (Tokuda et al, Intern Med 47, 2008) により、type A (隣接する正常領域と境界が明瞭な汎小葉性のすりガラス影)、type B (均一または不均一でも境界不明瞭なすりガラス影)、type C (浸潤影などの A, B 以外の陰影) に分類し、その患者背景、検査所見、臨床経過などの臨床特徴を比較検討した。

(倫理面への配慮)

すべての臨床試験はヘルシンキ宣言を遵守し、患者よりの検体採取に際しては倫理審査委員会の承認を得るとともに患者より文書同意を取得して行うことを前提とする。

C. 研究結果

【抗 KS 抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴】1) 抗 KS 抗体陽性 11 例は、いずれも PM/DM と診断されなかった。2) IP を全例に認め、胸部 X 線で下肺野優位の結節上陰影、網状陰影を呈した。全例が慢性型を示し、組織所見では UIP または NSIP であった。3) 多発関節炎を 4 例 (36%)、レイノー現象を 4 例 (36%) に認めた。4) 3 例が悪性腫瘍 (肺癌、前立腺癌、原発不明縦隔腫瘍) を併発した。5) 自己抗体は、2 例が抗 SSA/Ro 抗体、1 例が抗リボゾーム抗体を併存していた。6) HLA class II では、8 例中 7 例 (88%) が DR2 (DRB1*1501/1502) を持っていた。

【治療抵抗性筋炎と IP に対するタクロリムスの有用性】1) 治療抵抗性筋炎に対する効果の検討では、

対象 8 例中 PM 7 例、DM 1 例であった。6 例は再燃、2 例は効果不十分に対して使用された。自己抗体は抗 SRP 抗体を 1 例、抗 Jo-1 抗体を 1 例、抗 EJ 抗体を 1 例、抗 Jo-1、抗 UI RNP 抗体併存を 1 例に認めた。4 例で IP を併発していた。有効性は有効群 6 例、無効群 2 例であった。有効群では無効群に比して、tac の血中濃度が高く、併用 PSL 量が多い傾向にあった。2) IP に対する有効性の検討では、6 例中 PM 5 例、DM 1 例であった。1 例は IP の急性期、5 例は慢性期に使用された。CT 上改善 2 例、不変 3 例であったが、1 例は急性増悪を認め tac が中止された。改善 2 例はいずれも抗 Jo-1 抗体陽性であった。(3) 有害事象は、既存の耐糖能障害の増悪を 3 例、高尿酸血症の増悪を 1 例、間質性肺炎の増悪を 1 例に認めた。

【膠原病に合併するニューモシスチス肺炎の CT 所見と臨床特徴との関連性】1) 対象 18 例の基礎疾患は、全身性エリテマトーデス 11 例、関節リウマチ 5 例、悪性関節リウマチ 1 例、混合性結合組織病 1 例で、2007 年以後はすべて関節リウマチであった。全例がステロイドまたは免疫抑制剤で加療されていた。2) 発症時 CT 所見により、type A 5 例、B 11 例、C 2 例に分類された。3) A 2 例 (40%)、B 8 例 (74%)、C 2 例 (100%) が嚢子検出によって、A 1 例 (20%)、B 1 例 (9%) が PCR 法によって、A 2 例 (40%)、B 2 例 (18%) が臨床的に判定された。4) PaO₂/FiO₂ < 200 Torr 以下の高度酸素化障害は、A 0 例、B 2 例 (18%)、C 2 例 (100%) であった。5) 発症時の年齢、ステロイド量、リンパ球数には差を認めなかった。A 群では B、C 群に比して、血清 β -D-グルカン値が低く (平均値 (pg/ml) A 24, B 287, C 484)、BALF 総細胞数が多い (平均値 (×10⁵/ml) A 17, B 5, C 2) 傾向が認められた。6) 16 例が ST 合剤とステロイド大量療法併用、呼吸不全を合併していなかった B 2 例が ST 合剤単独で治療され、転帰は A 1 例 (20%)、B 0 例、C 2 例 (100%) が死亡していた。

D. 考察

【抗 KS 抗体の臨床・免疫遺伝学的特徴】抗 ARS 抗体