

別添1

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
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療
に関する研究
(H20-免疫-一般-008)

平成21年度 総括研究報告書

研究代表者 横田 俊平

平成22(2010)年 3月

目 次

I. 総括研究報告		
小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究	-----	3
横田俊平		
(資料 1) 二次調査結果 概要		
II. 研究成果の刊行に関する一覧表	-----	14
III. 研究成果の刊行物・別刷	-----	14

別添 3

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）
総括研究報告書

小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態の診断と治療に関する研究

研究代表者 横田 俊平 横浜市立大学医学研究科発生成育小児医療学 教授

研究要旨

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、「難治性病態」は治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。そこで、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成を研究の最終目標とし本研究班は設立された。

本年度は、(1)小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いての世界的規模での収集、(2)難治例・死亡例の詳細調査（二次調査票）の実施、等を行った。

研究分担者	武井 修治	鹿児島大学医学部保健学科	教授
	三好 麻里	兵庫県立こども病院アレルギー科	部長
	金城 紀子	琉球大学医学部小児科	助教
	森 雅亮	横浜市立大学附属市民総合医療センター小児科	准教授
	村田 卓士	大阪医科大学小児科	准講師
	永井 和重	札幌医科大学医学部小児科	講師
	今川 智之	横浜市立大学医学研究科小児科	准教授
	升永 憲治	久留米大学医学部感染医学講座	助教
	中野 直子	愛媛大学医学部小児科	医長
	小林 法元	長野県立こども病院総合診療科	医監
	岩田 直美	あいち小児保健医療総合センター感染免疫科	医長
	梅林 宏明	宮城県立こども病院総合診療科	

A. 研究目的(背景)

近年炎症病態の臨床医学による解明が進み、リウマチ・膠原病の病態理解の進歩は新しい治療薬の開発にまで至っている。早期診断・早期治療の原則さえ貫ければ臓器障害を成人期まで持ち越すこともなく、比較的良好な予後を期待できる。しかし小児科領域においては、小児リウマチ医が全国でわずか 40 数名と寡少のためリウマチ・膠原病診療の進歩が全国に行き渡らず、また「難治性病態」はさらに少数例のため治療法が未確立で長期的予後どころか短期的予後も不良のままである。

そこで平成 12 年度厚生省科研費補助金で行った「若年性関節リウマチの実態調査」を基礎に、小児期リウマチ・膠原病の「難治性病態」につき、(1)全国的な頻度調査を行い、罹患児と死亡例の主治医・病理医を糾合して検討会を設ける、(2)班員の総力を挙げて文献検索システムにより症例・報告を集めて難治性病態の診断・治療の世界的趨勢を知り、臨床経過、治療方法について検討を行う、(3)炎症学的検討により病態を分析し、個々の治療法の是非につき検討を行う、(4)以上の研究をまとめ上げ、エビデンスに基づいた、現状で考え得る最良の診断と治療方法についてガイドラインの作成を行い医療行政施策に資する、(5)小児リウマチ医の育成に向けた研修システムの構築を行う、などを研究の骨子とした研究目的とする。

B. 研究方法

本難治性病態の研究は 5 本の柱から成り、その達成目標は 1) 全国調査による小児難治例の収集と診断・治療に関わる問題

点の把握と改善、2) 文献検索システムによる世界的な希少難治性病態症例の収集と検討、3) 炎症病態の基礎的検討からの治療法評価、4) 診断・治療のガイドライン作成、5) 小児リウマチ医の育成システムの樹立、である。

本年度の研究として、(1)小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集、(2)難治例・死亡例の詳細調査(二次調査票)の実施および集計、の検討を行った。

(1) 文献検索システムによる難治性病態症例の収集

難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき文献検索システムを使って情報を集めて研究資料とし、研究班会議で診断の標準化、治療の有効性、新しい治療の導入の可能性の検討を行った。来年度は、これらの結果を診断・治療のガイドラインに生かしていく。

(2) 難治例・死亡例の詳細調査(二次調査)の実施および集計

昨年行なった全国調査の結果(「症例あり」との返答のあった 410 施設、計 2,832 症例)のうち、難治例・死亡例を有するとの回答があった 133 施設に二次調査用紙を送付した。その結果、73 施設(54.9%)から回答を得、計 312 症例が報告された。

本研究当初に「難治性病態」として選出した 9 疾患(①若年性特発性関節炎(JIA)におけるマクロファージ活性化症候群とメトトレキサート不応多関節型 JIA、②全身性エリテマトーデス(SLE)におけるループス腎炎、中枢神経ループス、肺胞出血(肺病変)と血小板低値持続症例、③若年性皮膚筋炎(JDM)における間質性肺炎・肺

病変、皮下脂肪織炎・lipodistrophy と石灰化症例、④小児強皮症における肺病変、シクロホスファミド抵抗症例、⑤混合性結合組織病 (MCTD) における肺高血圧症、レイノー現象に伴う皮膚潰瘍、⑥小児期の血管炎症候群における高安病の確定診断法、ステロイド+シクロホスファミド抵抗例の治療、⑦線維筋痛症における診断の手順、成人と小児の線維筋症の差異と小児線維筋症の臨床像、⑧小児リウマチ性疾患における眼病変、⑨シェーグレン症候群における長期的予後) に対して個別に二次調査票を作成し、調査を実施し得られた結果を集計した。

(倫理的配慮)

- ・本研究において研究対象となる患児ならびに保護者に対して研究参加に関する利益と不利益について口頭および文書にて説明し同意を得た上で、患者病歴について疫学的調査を行う。また患児と保護者より研究参加に関する同意がなされなかった場合にも不利益が生じない旨、口頭および文書にて伝えた。さらに本疫学研究に関して研究代表者が所属する横浜市立大学における研究倫理委員会に研究計画書を提出し承認を得た上で研究を開始した。
- ・個人情報保護に関する法律(平成15年5月法律第57号)第50条の規定に沿い、得られた患者の情報は外部に一切漏れないように厳重に管理する。研究結果の公表に際しては、個人の特が不可能であるよう配慮した。

C. 結果

1) 文献検索システムによる難治性病態症

例の収集:

各難治性病態に対する診断・治療の世界的な趨勢につき実情を把握できたので、現在情報整理を行っている。

2) 難治例・死亡例の詳細調査(二次調査)の実施および集計(資料1):

各難治性病態において、その重症化因子あるいは死因を探るため、それぞれの疾患に適した二次調査票を作成した。本年度これらの調査票を配し、詳細な実態調査(二次調査)を行なった。調査によって得られた結果の概要を以下に示す。

- ・難治症例は、JIA 症例が最も多く(184例、59%)、ついで SLE 症例(36例、11%)、JDM 症例(30例、10%)の順であった。
- ・JIA 症例の内訳は、①全身型(マクロファージ活性化症候群(MAS)合併例:28例(26.7%)、頻回再燃例:65例、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例:12例)、②多関節型(MTX不応例:59例、原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例:6例)、③少関節型(原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例:13例)だった。
- ・JIA の死亡例は、MAS、CMV 肺炎、間質性肺炎がそれぞれ1例ずつ認められた。
- ・SLE 症例に関しては、後述の研究分担者報告(武井 Dr)に詳細が記載されているので、参照のこと。
- ・SLE での死亡例はなかったが、JDM では間質性肺炎2例、脂肪織炎1例、不明1例の計4例が報告された。
- ・その他の疾患では、血管炎症候群で敗血症の死亡が1例みられた。

D. 考察

本年度は、昨年度行った難治性小児リウマチ性疾患についての一次調査結果に基づき、1) 小児リウマチ性疾患の難治症状・病態について、文献検索システムを用いて世界的規模での収集を行い、2) 難治例・死亡例の詳細調査(二次調査)を実施した。

難治性小児リウマチ性疾患ごとに文献検索システムによる難治性病態症例を収集することができたため、各難治性病態においてその重症化因子あるいは死因を探るための二次調査票を作成した。本年度はこれらの調査票を配し、詳細な実態調査(二次調査)を実際に行った。難治症例における死亡例の割合が高い、JDM と MCTD については、来年度開始早々に病理医、症例主治医を交えた死亡例の詳細な解析を予定している、また、その他の難治性小児リウマチ性疾患における死亡例についても順次検討を加

えていく予定である。

E. 結論

本研究の最終目標である小児期のリウマチ・膠原病の難治性病態に対する診断・治療のガイドライン作成に向けて、本年度は 1)文献検索システムによる難治性病態症例の収集整理,3)難治例・死亡例の詳細調査(二次調査)の実施、等の検討を行なうことができた。

来年度は上記の最終目標達成のため、更なる検討・解析を行っていく所存である。

F. 健康危険情報

特記すべきなし。

G. 研究発表

本年度はなし。

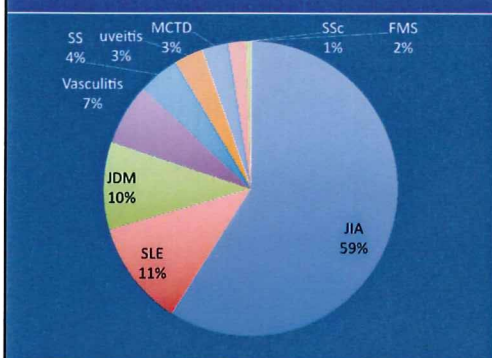
H. 知的財産権の出願・登録状況

該当せず。

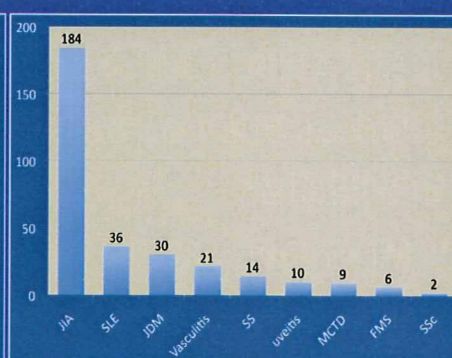
資料1.二次調査結果

二次調査の結果（1） ～難治病態を有する症例の内訳～

難治症例の内訳（％）



難治症例の内訳（実数）



一次調査の結果（１） ～難治病態を有する症例の内訳～

症例の内訳	症例数	(%)
①若年性特発性関節炎	184例	
②全身性エリテマトーデス	36例	
③若年性皮膚筋炎	30例	
④小児強皮症	2例	
⑤混合性結合組織病	9例	
⑥小児期血管炎症候群	21例	
⑦線維筋痛症	6例	
⑧小児リウマチ性疾患における眼病変	10例	
⑨シェーグレン症候群	14例	

難治性JIA(1)

<難治性病態>

①全身型

- マクロファージ活性化症候群(MAS)合併例:28例(26.7%)
- 頻回再燃例 :65例(61.2%)
- 原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例 :12例(11.4%)

②多関節型

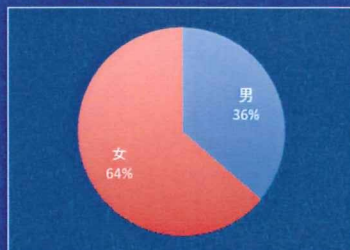
- MTX不応例 :59例(90.8%)
- 原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例 :6例(9.2%)

③少関節型

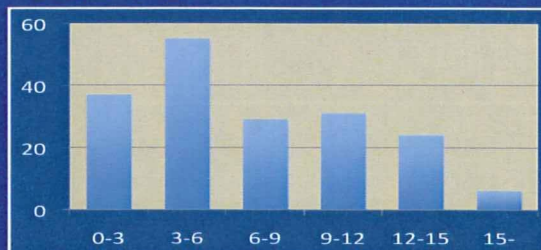
- 原疾患に関連すると考えられる重篤な合併症例 :13例

難治性JIA(2)

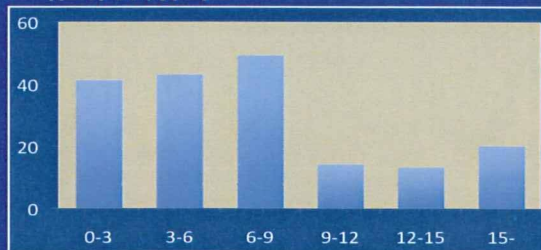
<性別>



<発症年齢>



<罹病期間>



難治性JIA(3)

<治療>

①全身型

NSAIDS	・・・143例	(78%)
経口ステロイド薬	・・・39例	(21%)
ステロイド静注(パルスを含む)	・・・144例	(78%)

②多関節型

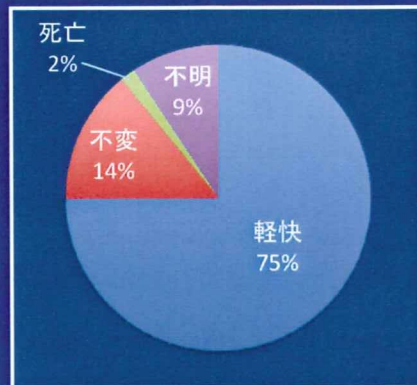
NSAIDS	・・・57例	(97%)
経口ステロイド薬	・・・39例	(66%)
MTX	・・・57例	(97%)

③少関節型

NSAIDS	・・・8例	(62%)
経口ステロイド薬	・・・8例	(62%)
MTX	・・・10例	(77%)

難治性JIA(4)

<転帰>



<死亡3例の内訳>

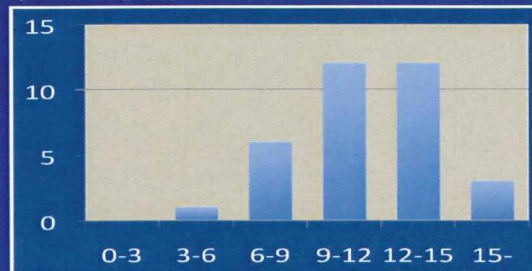
- (1) MAS
- (2) CMV肺炎
- (3) 間質性肺炎

難治性SLE(1)

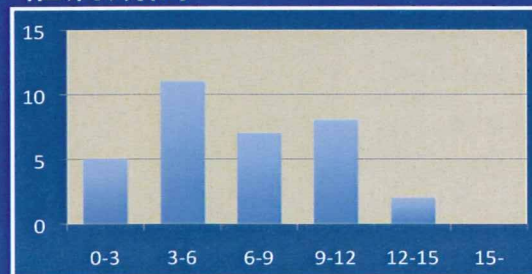
<性別>



<発症年齢>

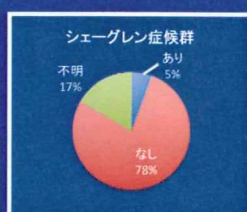
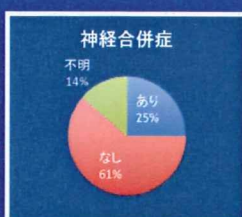
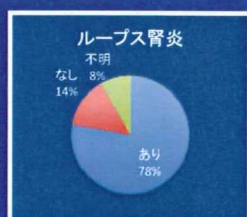


<罹病期間>



難治性SLE(2)

<合併症>

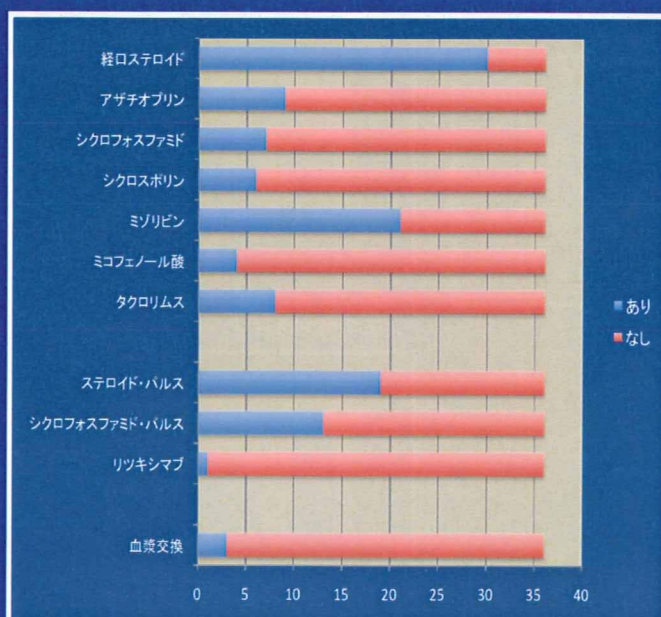


その他合併症 (3例)

- 閉塞性血管炎
- 肺出血
- 脂肪肝炎

難治性SLE(3)

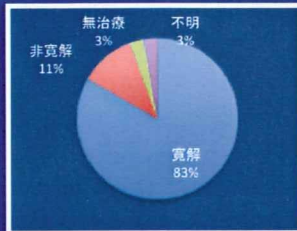
<治療>



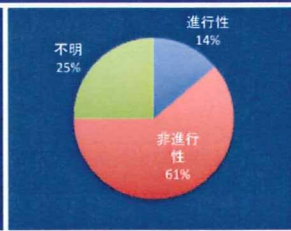
難治性SLE(4)

<転帰>

寛解率



疾患進行性



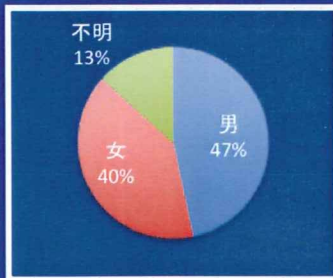
再燃率



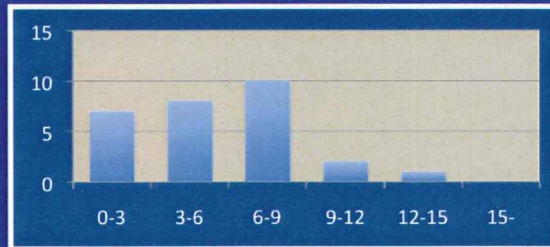
<死亡例> なし

難治性JDM(1)

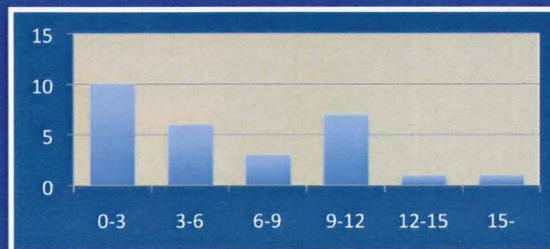
<性別>



<発症年齢>

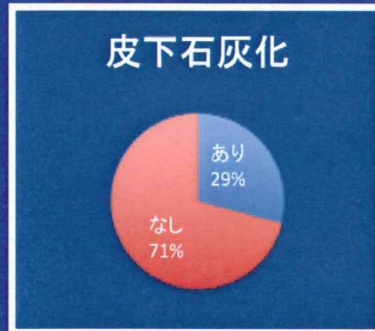
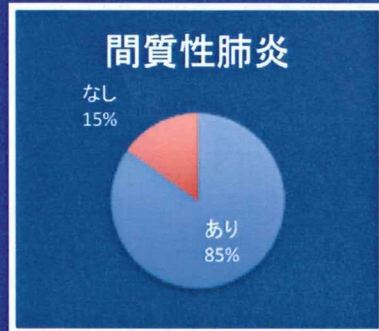


<罹病期間>



難治性JDM(2)

<合併症>



その他合併症 (5例)

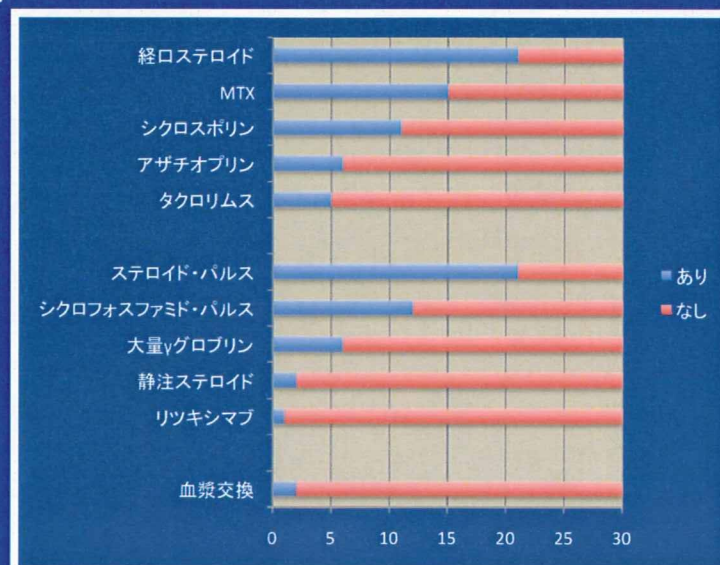
脂肪織炎/糖尿病/関節拘縮/肝障害

ITP/PDA/側弯/高血圧

無気肺、結膜炎、耳下腺腫脹

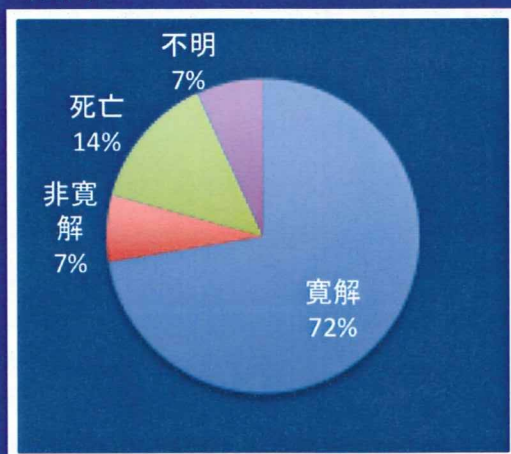
難治性JDM(3)

<治療>



難治性JDM(3)

<転帰>



死亡例(4例)の内訳
間質性肺炎 2例
脂肪織炎 1例
不明 1例

その他の難治性リウマチ性疾患(1)

<疾患と難治性たる理由>

①強皮症

- ・ 間質性肺炎 ・ 肺高血圧症

②混合性結合組織病

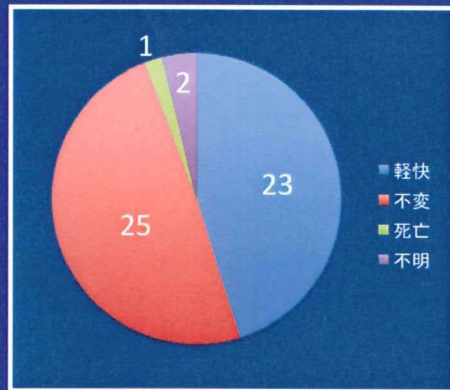
- ・ 肺高血圧症 ・ 膜性腎症 ・ 蛋白漏出性胃腸症

③繊維筋痛症、シェーグレン症候群

- ・ 治療抵抗性

その他の難治性リウマチ性疾患(2)

<転帰>



死亡例(1例)の内訳
敗血症(血管炎症候群)

<分担研究>

小児 SLE の難治性病態と治療に関する研究

分担研究者 武井修治 鹿児島大学医学部保健学科 教授

研究要旨

小児 SLE の治療指針策定のために、1995～2006 年の小児 SLE に対する全国調査を行い、その難治性病態に関与する因子を検討した。

その結果、小児 SLE の生命予後は著明に改善しており、死亡例からの難治性病態の解析は不可能であった。そこで、永続的な機能障害や後遺症を event とした event-free 累積生存率を検討したところ、難治性病態としては CNS ループスや抗リン脂質抗体症候群の存在が抽出された。一方、ClassIV腎炎は難治性病態としては抽出されず、その要因として、初期治療から導入された cyclophosphamide pulse 療法(IVCY)の関与が示唆された。また治療抵抗性に関与する因子として、10 歳未満発症例と、6 か月以降の IVCY 導入が抽出された。

小児 SLE の治療指針の策定にあたっては、これらの難治性病態に関与する患者背景や臨床病態、治療薬の選択や導入時期などを考慮する必要がある。

KeyWords:小児 SLE、ループス腎炎、CNS ループス、予後、難治性病態

研究協力者

今中啓之、根路銘安仁、野中由希子、山崎雄一、嶽崎智子、久保田知洋（鹿児島大学小児科）

A. 研究目的

16 歳未満に発症した小児リウマチ性疾患では、その疾患スペクトラムは成人同様に多様であるが、その病態や経過、予後や薬剤に対する反応性・副作用などは、多様な面で成人とは異なっている。

小児リウマチ性疾患のうち、全身性エリテマトーデス SLE は、若年性特発性関節炎に次いで多い疾患である。その病態の本態はⅢ型アレルギーを機序とした血管炎病態であることから、経過とともに腎や中枢神経系などの臓器機能が障害される。また、基本的な治療薬がステロイドと免疫抑制薬であることから、小児では成長や将来

的な生殖に及ぼす影響を考慮しながら、寛解導入と長期に亘る寛解維持を目指した使い方が求められるが、時際には明確な治療指針は示されていない。

本研究の最終的な目的は、小児 SLE の治療指針を確立することにある。この目的のために、本年度の研究では、小児 SLE の難治性病態を多数例で評価し、難治性病態に関与する因子を明確にすることで、治療指針の確立に資する情報を集積する。

B. 研究方法

昨年度の本研究班で得られた情報を元に、小児 SLE の症例を報告した医療機関

に対して、調査票による全国二次調査を行い、1995～2006年に発症した小児 SLE を対象にその病態、治療、予後や経過に関する医療情報を収集した。

難治性病態の解析では、生命予後に関する解析、機能予後に関する解析、治療抵抗性に関する解析に分けて行った。

生命予後に関する解析では、Kaplan-Meier 法による累積生存率で検討し、Log rank テストを用いて死亡に関連する因子を検討した。

機能予後に関する解析では、腎機能低下、CNS 症状の持続または反復、抗リン脂質抗体症候群の持続あるいは反復、骨頭壊死、

表 1: 対象のプロファイル

症例数	186	
男:女	33:149	(1:4.5)
発症年齢 (歳)	11.3±2.7 (1.6-15.9)	
家族歴	(n)	(%)
あり	33/177	18.6
SLE	13	7.3
RA	10	5.6
JIA	1	0.6
SjS	1	0.6
DM	1	0.6
他	6	
初診時年齢 (歳)	12.2±2.7	1.9～19.5
発症から		
初診時 (年)	0.8±1.5	2.7～10.5
最終評価 (年)	6.2±3.0	0.5～13.7

表 2: 初発症状 (n=182)

	(n)	(%)
蝶形紅斑	120	65.9

発熱	119	65.4
関節症状	87	47.8
全身倦怠感	61	33.5
尿異常	45	24.7
日光過敏	28	15.4
貧血	23	12.6
浮腫	22	12.1
ディスクロイド疹	21	11.5
リンパ節腫大	19	10.4
出血傾向	17	9.3
口内潰瘍	17	9.3
他の皮疹	13	7.1
腹痛	12	6.6
脱毛	11	6.0
レイノー	9	4.9
胸痛	9	4.9
けいれん	3	1.6
他	27	14.8

肺高血圧症など、患児に永続的な障害を残す病態を event と定義し、Kaplan-Meier 法を用いて event-free 累積生存率を解析した。尚、event の出現時期が不明な項目については、最終評価時を event 出現時期とした。

治療抵抗性に関する解析では、最終評価時までの治療経過から、担当医が寛解維持が可能か困難であったかを判断し、初期病態や選択した治療内容を 2 群間で比較検討した。

C. 結果

1) 対象のプロファイル

国内の医療機関 32 施設から、206 例の小児 SLE の医療情報が収集された。そのうち、発症年齢が 16 歳を超えていたもの (8 例)、診断基準を満たしていないもの (6 例)、複数の施設から登録されていたもの

(6例)、計20例を除外した186例を解析対象とした。

対象となった小児SLEの男女比は1:4.5で、発症年齢は平均11.3歳であり、発症から平均0.8年で調査した医療機関を受診していた。また、最終評価時の罹病期間は平均で6.2年であった(表1)。

家族歴では、3親等以内に膠原病の家族歴を持つものが18.6%(33/177例)に認められた。疾患別には、SLEが7.7%(13/177例)と最も多く、次いでRAの5.6%(10/177例)が多かった。

2)臨床像

初発症状としては、蝶形紅斑(65.9%)と発熱(65.4%)が最も多く、次いで関節症状(47.8%)、全身倦怠感(33.5%)などが多かった(表2)。

最終評価時までの経過中にみられた所見を、診断基準項目ごとに表3に示す。抗核抗体(98.9%)と免疫異常(98.9%)はほぼ全例で陽性であり、診断時にもそれぞれ97.3%、93.0%と高い陽性率を示した。また低補体血症(88.2%)も、診断時から高率(78.0%)にみられた。

皮膚症状としては、蝶形紅斑(79.0%)、日光過敏(33.9%)、円盤状紅斑(25.8%)の順に多く、特に蝶形紅斑は診断時から高率(73.1%)に観察された。

臓器障害としては、腎炎(62.4%)、関節炎(41.9%)が多く、神経症状(17.2%)、漿膜炎(12.4%)と続いたが、腎炎は診断時に42.5%に出現していた。

3)治療の選択

治療内容を、発症から6か月以内(初期治療)と全経過中の治療に分けて検討した

(表4)。

ステロイドパルス療法(mPSLp)は、初期

表3:最終評価時までに見られた臨床像(n=186)

	診断時		全経過	
	(n)	(%)	(n)	(%)
1 蝶形紅斑	136	73.1	147	79.0
2 円盤状紅斑	33	17.7	48	25.8
3 日光過敏	43	23.1	63	33.9
4 口腔潰瘍	28	15.1	43	23.1
5 関節炎	62	33.3	78	41.9
6 漿膜炎	18	9.7	23	12.4
a 胸膜炎	10	5.4	17	9.1
b 心膜炎	11	5.9	12	6.5
7 腎炎	79	42.5	116	62.4
a 尿蛋白	70	37.6	93	50.0
a 細胞円柱	30	16.1	38	20.4
8 神経症状	13	7.0	32	17.2
a 痙攣	5	2.7	11	5.9
b 精神	5	2.7	17	9.1
9 血液異常	135	72.6	150	80.6
a 溶血性貧血	23	12.4	37	19.9
b 白血球減少	97	52.2	118	63.4
c リンパ球減少	72	38.7	99	53.2
d 血小板減少	57	30.6	71	38.2
10 免疫異常	173	93.0	184	98.9
a 抗DNA抗体	171	91.9	179	96.2
b 抗Sm抗体	59	31.7	73	39.2
c 抗AP抗体	64	34.4	73	39.2
11 ANA陽性	181	97.3	184	98.9
12 低補体血症	145	78.0	164	88.2

治療において62.4%、全経過で83.3%に

導入されていた。また、経口の免疫抑制薬は、初期治療では 40.9%、全経過では 87.6%に使用されていたが、点滴で投与するシクロフォスファミドパルス療法 (IVCY)は、初期治療から 16.7%に導入されていた。

4) 難治性病態に関する因子の解析

a) 生命予後と危険因子

対象の 186 例のうち、死亡例は 9 歳発症の男児と、11 歳発症の女児の 2 例(1.1%)であった。いずれもループス腎炎を合併し(腎生検は未施行)、腎機能低下(発生時期は不明)をきたしており、直接死因は、前者が怠薬によるもの、後者が腸管出血であった。

死亡時期はそれぞれ発症後 1.9 年と 1.7 年であり、この結果、5 年及び 10 年の累積生存率は 98.7%であった。

死亡例が 2 例と少ないことから、生命予後に関する危険因子や、難治性病態に関する因子の検討はできなかった。

表4: 治療
(n=186)

	初期治療		全経過	
	(n)	(%)	(n)	(%)
ステロイド				
PSL	182	97.8	186	100.0
mPSLp	116	62.4	155	83.3
免疫抑制薬		0.0		0.0
AZT	29	15.6	85	45.7
経口 CY	8	4.3	21	11.3
CsA	5	2.7	44	23.7
MZR	30	16.1	81	43.5
MMF	1	0.5	42	22.6
Tac	1	0.5	22	11.8
MTX	1	0.5	7	3.8
いずれか	45	24.2	86	46.2
IVCY	31	16.7	77	41.4

全免疫抑制薬*	76	40.9	163	87.6
その他		0.0		0.0
血漿交換	6	3.2	13	7.0
Rituximab	0	0.0	8	4.3

PSL: プレドニゾロン、mPSLp ス

テロイドパルス

AZT: アザチオプリン、CY シクロ

フォスファミド

CsA: シクロスポリン A、

MZR: ミゾリビン

MMF: マイコフェノレート

モフェティル

Tac: タクロリムス、MTX:

メソトレキサート

IVCY: CY 点滴パ

ルス療法

*経口免疫抑制薬 and/or IVCY

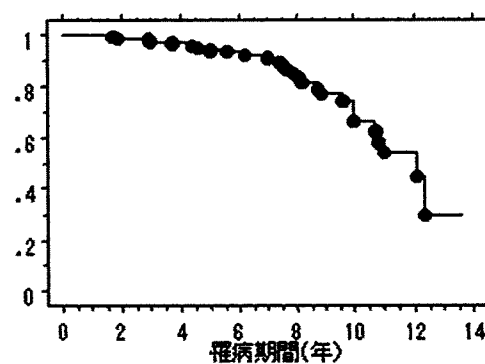


図1: Event-free累積生存率

b) 機能予後と危険因子

死亡例の検討では、難治性病態の解析が困難であることから、永続的な機能障害や後遺症を event とした event-free 累積生存率を検討した。臓器機能障害や後遺症などのない、質の高い寛解状態を反映させた指標とするため、event としては、腎機能低下、CNS 症状の持続または反復、抗リン脂質抗

表5:治療抵抗性に関する因子

	寛解維持 (n=138)	寛解困難 (n=41)	p値
男:女	25:110	8:32	ns
家族歴	22/129	11/40	ns
発症年齢	11.5± 2.6	10.8± 2.8	ns
10歳未満	31/134	17/40	0.0255
診断時項目			
ACR基準	4.9± 1.3	4.7± 1.3	ns
厚労省基準	5.7± 1.4	5.5± 1.4	ns
診断時検査			
ANA陽性	134/138	41/41	ns
DNA陽性	128/136	37/40	ns
Sm陽性	45/116	12/31	ns
RNP陽性	35/110	10/29	ns
LAC陽性	21/84	6/18	ns
ACL陽性	37/108	13/31	ns
RF陽性	26/102	3/22	ns
腎炎	112/138	32/41	ns
初回腎生検			
III	21/123	4/33	ns
IV	35/123	11/33	ns
V	11/123	3/33	ns
III+IV	56/123	15/33	ns
CNSルー プス	35/138	6/41	ns
APS合併	13/138	7/41	ns
SS合併	34/138	11/41	ns
初期治療			

mPSL	87/138	27/41	ns
IVCY	25/138	5/41	ns
免疫抑制	61/138	13/41	ns
途中治療			
mPSL	27/138	12/41	ns
IVCY	30/138	16/41	0.0404
免疫抑制	65/138	24/41	ns
SLEDAI			
初期	13.7± 8.1	12.4± 7.2	ns
最終評価	2.8± 4.2	8.1± 11.9	0.0002
Damage Index			
初期	0.7± 2.0	0.6± 1.0	ns
最終評価	0.5± 0.9	1.1± 2.2	0.0440

体症候群の持続あるいは反復、骨頭壊死、肺高血圧症を抽出した。

得られた event-free 累積生存曲線を図 1 に示す。発症 5 年時の event-free 累積生存率は、95.3%と比較的良好であったが、7年を過ぎたころから event-free 生存率は低下し、10 年時には 66.1%まで低下した。

この event-free 累積生存率に影響した因子を検討すると、性差、発症年齢(10 歳前 vs 後)、膠原病の家族歴の有無では有意差は見られなかった。併発病態では、腎炎の有無だけでなく、ClassIVの病理組織像の有無(初回腎生検)でも有意差を認めなかった。

一方、CNS 症状や抗リン脂質抗体症候群の有無では、所見を認めた例で有意に低い event-free 累積生存率を示した(いずれも P<0.0001)。治療では、初期治療として、