

D. 考察

APS 患者において酸化 LDL/ β 2GPI 複合体の血中濃度が健常人に比して有意に高いことが報告されている。酸化 LDL が APS 患者に高発現する理由については未知の点が多い。aCL と β 2GPI による上記の刺激実験では、スカベンジャー受容体を阻害しても完全な抑制は得られず、酸化 LDL/ β 2GPI 複合体と aCL の作用は複雑で、これ以外のレセプターが存在する可能性がある。

E. 結論

プロテオミクス解析から β 2GPI のヒト血清中における主要な結合タンパクは酸化 LDL と考えられた。酸化 LDL の存在下で aCL による TF 発現の亢進を認めたことから、酸化 LDL が抗リン脂質抗体症候群における血栓形成病態に関与する可能性が示唆された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Bertolaccini M, Amengual O, Atsumi T, Binder W, Laat B, Forastiero R, Kutteh W, Lambert M, Matsubayashi H, Murthy V, Petri M, Rand J, Sanmarco M, Tebo A, Pierangeli S. 'Non-criteria' aPL tests: report of a task force and preconference workshop at the 13th International Congress on Antiphospholipid Antibodies, Galveston, TX, USA, April 2010. *Lupus* 20, 191-205, 2011.

2. Ioannou Y, Zhang JY, Qi M, Gao L, Qi CJ, Yu DM, Lau H, Sturgess AD, Vlachoyiannopoulos PG, Moutsopoulos HM, Rahman A, Pericleous C, Atsumi T, Koike T, Heritier S, Giannakopoulos B, Krilis SA. Novel assays of thrombogenic pathogenicity for the antiphospholipid syndrome based on the detection of molecular oxidative modification of the major autoantigen beta2-glycoprotein I. *Arthritis Rheum* 63, 2774-82, 2011

3. Amengual O, Atsumi T, Koike T. Pathophysiology of thrombosis and potential targeted therapies in antiphospholipid syndrome. *Current Vascular Pharmacology* 9: 606-18, 2011

4. Otomo K, Atsumi T, Amengual O, Fujieda Y, Kato M, Oku K, Horita T, Yasuda S, Koike T. The efficacy of Antiphospholipid

Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. *Arthritis Rheum* (in press)

5. Hirakawa E, Saito K, Hirata S, Atsumi T, Koike T, Tanaka Y. A case of catastrophic antiphospholipid antibody syndrome complicated with systemic lupus erythematosus, double positive for anti-cardiolipin/ β (2) glycoprotein I and anti-phosphatidylserine/prothrombin autoantibodies. *Mod Rheumatol* (in press)

2. 学会発表

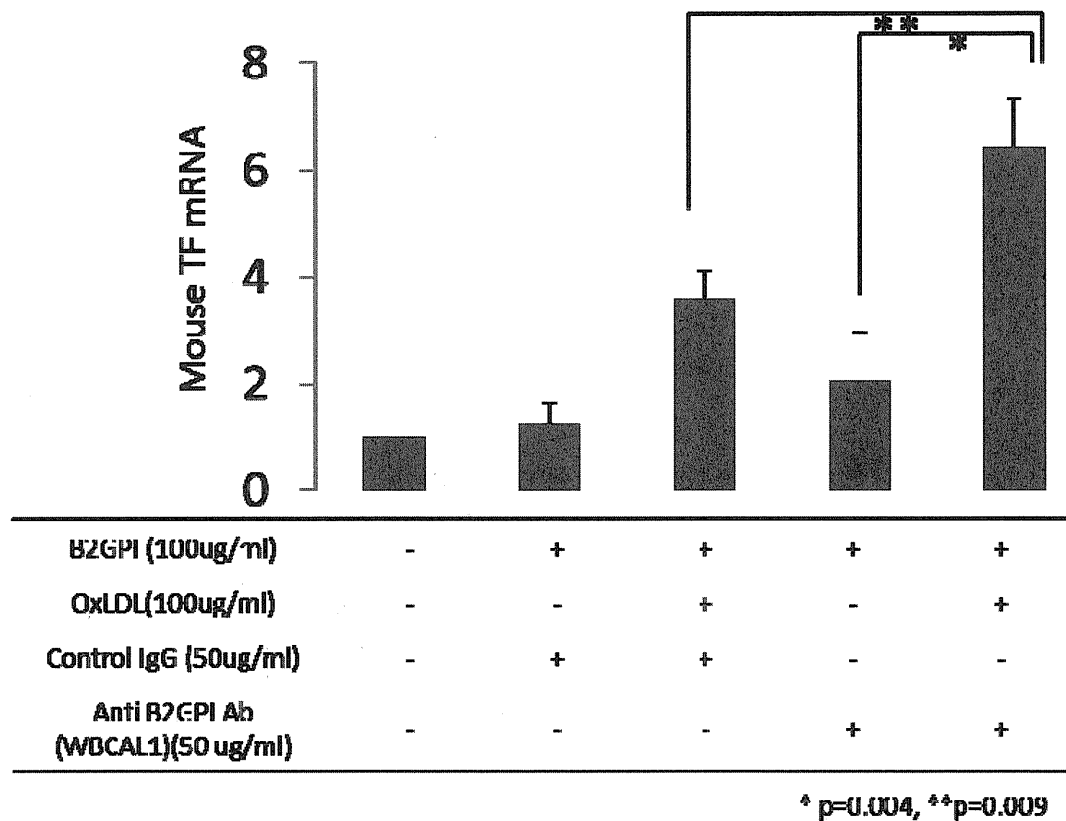
Otomo K, Atsumi T, Fujieda Y, Nakagawa H, Amengual O, Kato M, Horita T, Yasuda S, Matsumoto M, Hatakeyama S, Koike T. Role of apolipoprotein B100 and oxidized low-density lipoprotein in anti-beta2 glycoprotein I induced tissue factor expression on monocytes The 75th annual meeting of the American College of Rheumatology, Chicago, Illinois, USA, 5-9, November, 2011.

G. 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



図：酸化 LDL および β 2GPI 抗体による RAW264.7 細胞刺激時の TFmRNA 相対的発現量

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

B 細胞を標的とした全身性エリテマトーデスの治療の開発に関する研究

研究分担者 田中良哉 産業医科大学医学部第一内科学講座 教授
研究協力者 山岡邦宏 産業医科大学医学部第一内科学講座 講師
研究協力者 岩田 慈 産業医科大学医学部第一内科学講座 助教

研究要旨

全身性エリテマトーデス(SLE)の発症過程では、T細胞やB細胞の活性化、自己抗体産生、免疫複合体の組織沈着を介した多臓器障害が生ずる。本年度は、B細胞受容体の細胞内アダプター蛋白のITAMに結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼであるSykのB細胞の活性化における役割を解明し、SLE病態への関与を明らかにすることを目的とした。健康人(n=27)とSLE患者(n=58)から末梢血単核球を分離し、ナイーブB細胞(CD19+CD27-)とメモリーB細胞(CD19+CD27+)における増殖、共刺激分子やSykの発現、サイトカインや抗体産生能に対する影響を確認すると共に、特異性の高いSyk阻害剤により、その効果および作用機序を検討した。その結果、B細胞の活性化は、BCRと共刺激分子、及び、TLRを介するシグナルの共存により最大限に誘導された。その際、BCR-Sykを介する刺激がTLR、TRAF-6を誘導してB細胞の増殖、サイトカイン産生、抗体産生を齎した。さらに、SLE患者B細胞では、疾患活動性に依拠してSykリン酸化とTRAF6発現が無刺激下で亢進していた。以上より、SLEの病態形成においてB細胞のSykが中心的に関与すると共に、Syk阻害薬によるB細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス(SLE)の発症過程では、T細胞やB細胞の活性化、自己抗体産生、免疫複合体の組織沈着を介した多臓器障害が生ずる。研究者らは抗CD20抗体リツキシマブの作用機序を検討し、B細胞の再構成、またT細胞の活性化の制御により寛解を齎すことを解明した。しかし、欧米のSLEを対象とした抗CD20抗体等の生物学的製剤を用いた治験では芳しい結果が得られず、抗製剤抗体の出現の問題も含めて、経口摂取可能な低分子量化合物を用いた細胞内シグナル伝達の制御が改めて注目され始めた。本年度は、B細胞受容体の細胞内アダプター蛋白のITAMに結合してシグナルを伝達するチロシンキナーゼであるSykのB細胞の活性化における役割を解明し、SLE病態への関与を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

健康人(n=27)とSLE患者(n=58)から末梢血単核球を分離し、ナイーブB細胞(CD19+CD27-)とメモリーB細胞(CD19+CD27+)における増殖、共刺激分子やSykの

発現、サイトカインや抗体産生能に対する影響を確認すると共に、特異性の高いSyk阻害剤(BAY61-3606)により、その効果および作用機序を検討した。

(倫理面への配慮)

臨床検体を使用する場合には、所属機関の倫理委員会、或は、IRBで承認を得た研究に限定し、患者からインフォームドコンセントを得た上で、倫理委員会の規約を遵守し、所属機関の現有設備を用いて行う。患者の個人情報が入所機関外に漏洩せぬよう、試料や解析データは万全の安全システムをもって厳重に管理し、人権擁護に努めると共に、患者は、経済的負担を始め如何なる不利益や危険性も被らない事を明確にする。

C. 研究結果

①BCR架橋、sCD40L、CpG-ODNによる刺激は、メモリーB細胞に於いてナイーブB細胞に比し強力な細胞周期の進行に伴う増殖、CD80/86の発現、TNF- α 、IL-6、IL-10の産生、抗体産生能を誘導した。②Syk阻害剤は、B細胞の増殖、共刺激分子発現、サイトカイン産生、抗体産生能を濃度依存性に抑制した。③B細胞に於いて

BCR 架橋、CD40、TLR9 刺激の共存は、TLR9 の発現、TRAF-6 の発現、NF κ B のリン酸化を強く誘導し、これらは Syk 阻害薬により完全に抑制された。④SLE 患者末梢血 CD19+細胞における Syk のリン酸化は、健常人に比し有意に亢進し、SLE の疾患活動性指標 SLEDAI と有意な相関を示した。⑤SLE 患者 CD19+細胞における TRAF6 発現は、リン酸化 Syk の発現、及び、疾患活動性と有意に相関した。⑥SLE 患者 B 細胞を in vitro において Syk 阻害剤で処理すると、リン酸化 Syk と TRAF6 の発現が有意に抑制された。

D. 考察

ヒトメモリーB細胞では、BCRを介するシグナルはSykを介してTLR9 および TRAF-6 を強力に発現誘導し、BCR と共刺激分子に加えてTLRを介するシグナルの共存により、活性化が最大限に誘導されることが示された。また、SLE 患者 B 細胞では、BCR の Syk を介するシグナルが TRAF-6 の発現を誘導し、効率的な CD40、TLR9 のシグナルを促すことで、B 細胞の分化、活性化を齎し、SLE の病態形成において重要な役割を担うことが示唆された。SLE などの自己免疫疾患の発症、及び、増悪の際には、ss-DNA、ds-DNA、ウイルス蛋白、細菌の膜蛋白などによる刺激がトリガーとなるが、これらの結果はBCR-Syk の刺激がTLRを誘導して、これらのトリガーの受容機構を明らかにした。さらに、Syk 阻害により3者のシグナルを遮断することから、Syk を標的とした低分子量化合物を用いたB細胞活性化の制御を介してSLE への治療応用が示唆された。

E. 結論

B細胞の活性化は、BCRと共刺激分子、及び、TLRを介するシグナルの共存により最大限に誘導された。その際、BCR-Sykを介する刺激がTLR、TRAF-6を誘導してB細胞の増殖、サイトカイン産生、抗体産生を齎した。SLE患者B細胞では、疾患活動性に応じてSykリン酸化とTRAF6発現が無刺激下で亢進して病態形成に関与すると共に、Syk阻害薬によるB細胞活性化阻害を介した治療への臨床応用が期待された。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. Tanaka Y, Maeshima Y, Yamaoaka K. In vitro and in vivo analysis of a Jak inhibitor in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* (in press)
2. Takeuchi T, Tanaka Y, Amano K, Hoshi D, Nawata M, Nagasawa H, et al. Clinical, radiographic, and functional effectiveness of tocilizumab for rheumatoid arthritis patients - REACTION 52-week study -. *Rheumatology* (in press)
3. Koike T, Harigai M, Inokuma S, Ishiguro N, Ryu J, Tanaka Y, Ito K, et al. Postmarketing Surveillance of Tocilizumab for Rheumatoid Arthritis in Japan — Interim Analysis of 3,881 Patients. *Ann Rheum Dis* (in press)
4. Tanaka Y, Harigai M, Takeuchi T, Yamanaka H, Ishiguro N, Yamamoto K, et al. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody, injected subcutaneously every 4 weeks in Japanese patients with active rheumatoid arthritis in combination with methotrexate: results of the Phase 2/3, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled GO-FORTH study through 24 weeks. *Ann Rheum Dis* (in press)
5. Tak PP, Mease PJ, Genovese MC, Kremer J, Haraoui B, Tanaka Y, Bingham III CO, et al. Efficacy and safety of ocrelizumab in patients with active rheumatoid arthritis with an inadequate response to at least one TNF inhibitor: results from the phase III SCRIPT trial. *Arthritis Rheum* (in press)
6. Harigai M, Tanaka Y, Maisawa S; on behalf of the JA21963 study group. Safety and efficacy of various dosages of ocrelizumab in Japanese rheumatoid arthritis patients with an inadequate response to methotrexate therapy: a placebo-controlled, double-blind, parallel-group study. *J Rheumatol* (in press)
7. Maeshima K, Yamaoaka K, Kubo S, Nakano K, Iwata S, Tanaka Y, et al. A JAK inhibitor tofacitinib regulates synovitis through inhibition of IFN- γ and IL-17 production by human CD4+ T cells. *Arthritis Rheum* (in press)
8. Oshita K, Yamaoaka K, Udagawa N, Fukuyo S,



- Sonomoto K, Tanaka Y. Human mesenchymal stem cells inhibit osteoclastogenesis through osteoprotegerin production. *Arthritis Rheum* (2011) 63, 1658-1667
9. Nakano K, Yamaoka K, Hanami K, Saito K, Sasaguri Y, Tanaka Y. Dopamine induces IL-6-dependent IL-17 production via D1-like receptor on CD4 naïve T-cells and a D1-like receptor antagonist SCH-23390 inhibits cartilage destruction in a human rheumatoid arthritis/SCID mouse chimera model. *J Immunol* (2011) 186, 3745-3752
 10. Kameda H, Kanbe K, Sato E, Ueki Y, Saito K, Tanaka Y, et al. Continuation of Methotrexate (MTX) Resulted in Better Clinical and Radiographic Outcomes than Its Discontinuation upon Commencing Etanercept in Patients with Rheumatoid Arthritis: 52-Week Results from the JESMR Study. *J Rheumatol* (2011) 38, 1585-1592
 11. Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Yamaoka K, Nawata M, Tanaka Y. Phenotypic changes of lymphocytes in patients with systemic lupus erythematosus who are in longterm remission after B cell depletion therapy with rituximab. *J Rheumatol* (2011) 38, 633-641
 12. Komano Y, Tanaka M, Nanki T, Tanaka Y, Miyasaka N, Harigai M, et al. Incidence and risk factors for serious infection in rheumatoid arthritis patients treated with tumor necrosis factor (TNF) inhibitors; a report from the registry of Japanese Rheumatoid Arthritis Patients for Long-Term Safety (REAL). *J Rheumatol* (2011) 38, 1258-1264
 13. Tanaka Y, Suzuki M, Nakamura H, Toyozumi S, Twillich S. Phase 2 study of tofacitinib (CP-690,550) combined with methotrexate in patients with rheumatoid arthritis and inadequate response to methotrexate. *Arthritis Care Res* (2011) 63, 1150-1158
- inhibitor in RA. *Advances in Targeted Therapies* 2011, Dubrovnik
2. Tanaka Y. Is biologic-free remission possible in patients with RA? *Advances in Targeted Therapies* 2011, Dubrovnik
 3. Y. Tanaka, S. Hirata, M. Nawata, S. Kubo, K. Saito. Discontinuation of adalimumab after attaining remission in patients with rheumatoid arthritis. The Annual European Congress of Rheumatology 2011, London, England
 4. Y. Tanaka, M. Harigai, T. Takeuchi, H. Yamanaka, N. Ishiguro, K. Yamamoto, et al. Golimumab, a human anti-TNF- α monoclonal antibody administered subcutaneously every four weeks as monotherapy in patients with active rheumatoid arthritis despite methotrexate therapy: 4-week results of clinical and radiographic assessments. The Annual European Congress of Rheumatology 2010, London, England

G. 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

2. 学会発表

1. Tanaka Y. In vivo and in vitro analysis of a Jak

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

多発筋炎/皮膚筋炎の疫学調査（1）
－臨床調査個人票の解析による基本的疫学特性の把握－

研究分担者 太田 晶子 埼玉医科大学医学部公衆衛生学 講師
研究協力者 富満 弘之 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 助教
上阪 等 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 准教授

研究要旨

臨床調査個人票（以下、個人票）を利用し、多発性筋炎・皮膚筋炎の受給者数を推計し、基本的臨床疫学特性を明らかにした。我が国の2009年度の多発性筋炎・皮膚筋炎の受給者数は約17,000人、新規受給者は約1,800人と推計された。2004～2009年度の5年間で受給者数は1.3倍に増加していた。2009年度の個人票の入力患者数は13,710、入力率は80%とこれまでで最も高かった。2009年度の個人票解析による受給者の基本的疫学特性を以下に示す。入力患者数は13,710（男3,656、女10,054）、性比は（女/男）は2.75であった。受給者の年齢は30歳頃から増え始め60歳代にピークを示した。発病年齢をみるとこれよりも10歳程度若く、発病年齢のピークは50歳代であり、15歳未満が3%、60歳以上が25%を占めていた。受給者がどの程度、診断基準（1992年厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班で作成）を満たしているかをみると新規受給者で皮膚筋炎の診断基準、多発性筋炎の診断基準それぞれを満たす者の割合は、それぞれ39.1%、45.4%であった。個人票は多発性筋炎・皮膚筋炎の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、今後も有効活用が望まれる。

A. 研究目的

多発性筋炎・皮膚筋炎（polymyositis/

Dermatomyositis: PM/DM）は、厚生労働省により特定疾患治療研究事業として医療受給対象疾患に指定されている。特定疾患治療研究事業は、患者の医療費の自己負担分を公費で補助し、受療を促進することで多くの患者情報を得て病因解明や治療法開発などの調査研究を推進しようとするものである。

患者数の把握とその疫学特性の把握は疾病対策の基本である。「自己免疫疾患に関する調査研究班」と「特定疾患の疫学に関する研究班」が共同で行った全国疫学調査¹⁾により、1991年の多発性筋炎・皮膚筋炎の患者数は6,000人（95%信頼区間5,600–6,500人）と推計されているが、これ以降全国疫学調査による患者数把握はなされていない。

医療受給対象疾患の受給者数は、厚生労働省から各年度末現在の医療受給者証所持者数として公表されている^{2), 3)}。しかし、多発性筋炎・皮膚筋炎は疾患番号9「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」として2疾患まとめた受給者数のみが公表されていて、多発性筋炎・皮膚筋炎単独の受給者数が不明であるといった不都合な状況となっている。

一方、臨床調査個人票（以下、個人票）は全ての医療受給申請で提出され、これにより患者（医療受給者）の基本的臨床情報を得ることができる。個人票は、本来、治療研究のために利用されるべきものとして作られているが、電子入力が行われるまでは

その利用が難しかった。しかし2003年度以来、厚生労働省によって本格的に電子入力されるようになり、その利用が可能となっている。

本研究は、「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の個人票を利用し、多発性筋炎・皮膚筋炎の疫学特性を明らかにすることを目的とする。具体的には、①個人票の電子入力の現状（入力率）の確認、②多発性筋炎・皮膚筋炎単独の受給者数の推計、③受給者の疫学特性把握（患者の性、年齢他の基本的疫学特性と、症状、診断法、治療、合併症などの臨床的疫学特性の解析）、④受給者がどの程度、多発性筋炎・皮膚筋炎の診断基準を満たしているかの確認である。（③の臨床的疫学特性の解析については第2報として別途報告する。）

B. 研究方法

2011年6月現在電子入力済みの、2003年度から2010年度までの「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の個人票を利用した。個人票は厚生労働省に文書で利用申請し、使用許可を得た。

同じ年度に新規、更新両方が入力されていた例については、新規のみ採用した。その他、同一個人が重複して入力されていた場合は1件のみを採用して解析した。

個人票は必ずしもすべてが電子入力されているのではなく、その割合、入力率を確認することが必要である。そのための分母、受給者の全数を厚生統計

である保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）^{2）、3）}から得た。入力率は電子入力された個人票数／公表された受給者数として求めた。しかし残念ながらここで得られる受給者数は、多発性筋炎・皮膚筋炎だけのものではなく、多発性筋炎・皮膚筋炎と強皮症の2疾患を合せた、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の数となっている。そのため入力率は、「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の2疾患合せた形で算出した。

多発性筋炎・皮膚筋炎単独の受給者数が公表されていないといった不都合な状況になっている。しかし、臨床調査個人票では当然強皮症と区別できる。そこで電子入力された個人票の資料を用いて、受給者全体の数を推計することにした。すなわち「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の個人票入力件数を、「強皮症」と「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の、両者合計「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の入力率で割ってこれを受給者数全数とした。「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の入力率は、2疾患合計「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の入力率と異ならないと仮定したものである。

なお、対象疾患名、polymyositisについては、膠原病内科・皮膚科、神経内科の立場の違いによって、多発性筋炎と表記したり、多発筋炎と表記したりするが、本報では、タイトル部分のみ多発筋炎/皮膚筋炎と表記（第1報、第2報のタイトルを揃えるため）し、本文等では、多発性筋炎・皮膚筋炎を使用した。また、特定疾患治療研究対象疾患、臨床調査個人票で採用している疾患名は「皮膚筋炎及び多発性筋炎」となっている。このため受給者の統計資料（個人票含む）を引用するときに限って「皮膚筋炎及び多発性筋炎」を使用した。

（倫理面への配慮）

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づき実施した。利用したデータには、個人名、住所、受療医療機関など個人を同定できるものは含まれていない。

C. 研究結果

1) 個人票入力率

「強皮症」と「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の2疾患合せた個人票入力件数、入力率を表1に示した。2003年度から2009年度まで各年の「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」全受給者数はそれぞれ、31,829、32,944、34,592、36,110、37,975、39,970、41,648であり（2010年は未確定）、2003年度から2010年度までの個人票電子入力件数（2011年6月現在）は、20,162、21,709、22,057、20,031、16,388、20,242、33,309、16,528となっている。2003年度から2009年度までの入力率はそれぞれ0.63、0.66、0.64、0.55、0.43、0.51、0.80である。2006年度までは概ね60%程度、2007、2008年度は低いが2009年度は80%と大きな改善が見られている。

都道府県別に入力率をみると、その格差は大きく、ほぼ100%の入力をしているところもあれば全く入力していないところもある。また同じ都道府県でも年によって、入力したりしなかったりする。

「強皮症」と「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の入力件数の内訳は表2のとおりである。

2) 多発性筋炎・皮膚筋炎の受給者数の推計

「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の臨床調査個人票入力件数と推計受給者数を表3に示した。「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の入力件数は2003年度から2009年度までの各年8,332、9,043、9,327、8,139、6,328、7,919、13,710、6,618であり、これを各年の（「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の）入力率で割り戻すと、「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の全受給者数は、2009年度までの各年それぞれ13,225、13,702、14,573、14,798、14,716、15,527、17,138となる。新規受給者の各年の入力数499、879、1,114、823、826、1,058、1,459、974を同じ入力率で割り戻すと、各年それぞれ792、1,332、1,741、1,496、1,921、2,075、1,824となる。

2009年度の「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の全受給者数は約17,000人、新規受給者数は約1,800人と推計された。2004～2009年度の5年間で全受給者数は1.3倍に増加している。

3) 多発性筋炎・皮膚筋炎の受給者の基本的疫学特性

疫学特性をみるために、入力率が80%と最も高い2009年度データを解析した。「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の2009年度の性別入力患者数を表4に示した。入力患者数は13,710（男3,656、女10,054）、性比（女/男）は2.75であった。

2009年度受給者の年齢分布を図1に示した。受給者の年齢は30歳頃から増え始め60歳代がピークになっている。新規受給者の年齢分布を図2に示した。受給者全体に比べて、新規は年齢がやや若くなっている。

年齢別性比（女/男）を図3に示した。性比は15歳未満では平均して1.6と低い。

発病年齢分布を図4に示した。発病年齢は現在年齢よりも10歳程若くなくなり、発病年齢のピークは50歳代である。15歳未満が3%、60歳以上が25%を占める。

日常生活状況、社会活動状況をそれぞれ表5、表6に示した。全面介助、制限あり部分介助の割合は、新規受給者で23%と更新15%に比べ高い（表5）。

身体障害者手帳取得状況、介護認定状況（65歳以上）をそれぞれ表7、表8に示した。身体障害者手帳ありは、新規で4.3%、更新で15.9%と更新で高い（表7）。65歳以上の者について介護認定状況を見ると、要介護者は新規で7.9%、更新で16.6%と更新で高い（表8）。

受診状況について表9に示した。新規では主に入院の者が46.7%と約半数を占め、主に通院の者は

30.2%である。一方、更新では、主に通院が82%と最も高く、主に入院は2.3%と低い。主に通院の者の受診回数は、新規と更新ともに、月1～2回未満が最も多いが、新規で月2回以上の者が約26%と更新の約9%に比べやや多い。

4) 受給者と診断基準

受給者がどの程度、多発性筋炎・皮膚筋炎の診断基準を満たしているかを表10に示した。用いた診断基準は1992年に厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班で作成された診断基準(表11)⁴⁾である。皮膚筋炎の診断基準、多発性筋炎の診断基準それぞれを満たす者の割合(皮膚筋炎の基準を満たす者は必ず多発性筋炎の基準を満たすが、多発性筋炎の基準を満たす者の中からは皮膚筋炎の基準を満たす者を除外している)を確認した。ただし、個人票に記載する臨床症状は、新規では診断時又は最重症時、更新は最近1年以内の症状の有無を記すことになっているが、1992年の厚生省の診断基準では経過中に(一時的にでも)症状があれば診断されるものとなっている。従って厳密には、個人票に「ある」と記載された症状が、診断基準にあげられた症状を満たさない場合でも、その症例は誤って診断されていると判定できるものとは限らないが、個人票の記載内容からこの診断基準を適用して、その判定状況を確認した。

皮膚筋炎の診断基準、多発性筋炎の診断基準それぞれを満たす者の割合は、新規受給者で高く、更新受給者では低い。新規受給者で皮膚筋炎の診断基準、多発性筋炎の診断基準を満たす者の割合は、それぞれ39.1%、45.4%である。これらの割合に、性による違いはないが、若年(18歳未満)では皮膚筋炎の基準を満たす者の割合が66.7%と高い。新規であっても皮膚筋炎、多発性筋炎の診断基準のいずれも満たさない者が約15%あった。

D. 考察

これまで受給者数は多発性筋炎・皮膚筋炎だけでなく強皮症と合せた数しかわからなかった。今回、個人票の入力数と入力率をもとに、多発性筋炎・皮膚筋炎の全受給者数、新規受給者数を推計することができた。2009年度の全受給者数は約17,000人、新規受給者数は約1,800人と推計された。新規受給者数は新規発症数、罹患数を示すものではないが、その新発症数を反映する値であると考えられることは可能だろう。受給者数をこの様な形で推計する必要があったのは、厚生労働省の統計(保健・衛生行政業務報告(衛生行政報告例))により受給者数が「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」として2疾患まとめて公表され、「強皮症」と「皮膚筋炎及び多発性筋炎」とが区別できないためである。行政上の課題として、改善を求めたい。

患者の年齢分布、発病年齢分布はいずれも一峰性

であり、通常述べられているような若年者における明確な峰は認められない。若年者には別の医療費軽減手段(地方自治体による小児医療費補助)があることが現在受給中の若年者を少なくする効果を持ち、若年者の予後がよいことは現在受給者の若年発病者を少なくする効果を持つが、このための結果なのかどうかは検討を要する。

患者の年齢分布、特に発病年齢分布は個人票の解析によって明らかになる貴重な情報であると考えられる。しかし、これらは現在受給中の患者についてのものであり、発病後(受給開始後)死亡あるいは改善によって受給中止した患者は含まれていないことに注意すべきである。個人票から得られる発病年齢は、全発病者の発病年齢でなく、現受給者(有病者)の発病年齢であり、受給を中止した患者が含まれていないという点に留意が必要である。また、初めから受給を受けない患者も含まれていない。

日常生活状況、社会活動状況、身体障害者手帳取得状況、介護認定状況、受療状況等、ここに示した表は受給者の障害の程度を全体的に示すものである。他の難病と比較して見ることで、相対的な評価が可能であるが、絶対的な値は患者の医療、福祉の必要性を考えるうえで貴重な情報である。

受給者の中で、皮膚筋炎の診断基準、多発性筋炎の診断基準それぞれを満たす者の割合は新規で高く、更新では低い。これは経過とともに一部の症状がなくなっている(改善している)ことの反映であろう。新規であってもいずれの基準も満たさない者が15%弱あるが、これは診断基準でよしとされている経過中の症状発現が個人票には記載されていないことがあるためなのか、受給認定の手順に問題があるためなのかもしれない。個人票に記載する医師が診断基準を十分理解していないために不十分な記載をする、認定審査の段階で不十分な個人票を認めている、などの問題点があるのかどうかの検討が必要であるかもしれない。

若年(18歳未満)では高齢者に比べて皮膚筋炎の診断基準を満たす者の割合が高く、多発性筋炎の診断基準を満たす者の割合が低いという事実が示されたが、これはこの年齢で多発性筋炎よりも皮膚筋炎が多いことの反映である。

個人票は多発性筋炎・皮膚筋炎の疫学特性を全国規模で経年的に把握できる貴重な情報源であり、今後も有効活用が望まれる。

E. 結論

多発性筋炎・皮膚筋炎の受給者数の時間的変化、患者の基本的疫学特性を示した。

文献

1) 永井正規・他(編): 全国疫学調査結果のまとめ. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業

特定疾患の疫学に関する研究班，2006.

- 2) 厚生労働省大臣官房統計情報部編： 地域保健・老人保健事業報告（地域保健編）（平成 15 年度）
- 3) 厚生労働省大臣官房統計情報部編： 保健・衛生行政業務報告（衛生行政報告例）（平成 16、17、18、19、20 年度）
- 4) 谷本潔昭・他：皮膚筋炎・多発性筋炎の改訂診断基準．厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班，平成 4 年度研究報告書，1993，25-28.

F. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

G. 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

表1. 「強皮症」と「皮膚筋炎及び多発性筋炎」合計の臨床調査個人票の入力件数、入力率(2011年6月現在)

年度	入力件数		入力率†
	①	②	
2003	20,162	31,829	0.63
2004	21,709	32,944	0.66
2005	22,057	34,592	0.64
2006	20,031	36,110	0.55
2007	16,388	37,975	0.43
2008	20,242	39,970	0.51
2009	33,309	41,648	0.80
2010	16,528		

*各年度の保健・衛生行政業務報告による「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の受給者数

†入力率=①各年度の強皮症と皮膚筋炎及び多発性筋炎の臨床調査個人票入力件数の合計/②各年度の保健・衛生行政業務報告による強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎の受給者数

表2. 「強皮症」と「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の臨床調査個人票入力件数(2011年6月現在)

年度	強皮症、皮膚筋炎 及び多発性筋炎の 合計		強皮症	皮膚筋炎及び多 発性筋炎
	2003	20,162	11,830	8,332
2004	21,709	12,666	9,043	
2005	22,057	12,730	9,327	
2006	20,031	11,892	8,139	
2007	16,388	10,060	6,328	
2008	20,242	12,323	7,919	
2009	33,309	19,599	13,710	
2010	16,528	9,910	6,618	

表3. 「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の臨床調査個人票入力件数・受給者数の推計、新規・更新別

年度	入力件数			推計受給者数*			入力率†
	合計	新規	更新	合計	新規	更新	
	①	②	③	①/④	②/④	③/④	
2003	8,332	499	7,833	13,225	792	12,433	0.63
2004	9,043	879	8,164	13,702	1,332	12,370	0.66
2005	9,327	1,114	8,213	14,573	1,741	12,833	0.64
2006	8,139	823	7,316	14,798	1,496	13,302	0.55
2007	6,328	826	5,502	14,716	1,921	12,795	0.43
2008	7,919	1,058	6,861	15,527	2,075	13,453	0.51
2009	13,710	1,459	12,251	17,138	1,824	15,314	0.80
2010	6,618	974	5,644				

*推計受給者数=入力件数/入力率

†「強皮症、皮膚筋炎及び多発性筋炎」の臨床調査個人票入力率(2011年6月現在)

表4. 「皮膚筋炎及び多発性筋炎」の2009年度受給者
(入力患者数)、性別、新規・更新別

	合計	新規	更新
合計	13,710	1,459	12,251
男	3,656	461	3,195
女	10,054	998	9,056
性比(女/男)	2.75	2.16	2.83

図1. 受給者数、性・年齢別、2009年度受給者、皮膚筋炎及び多発性筋炎

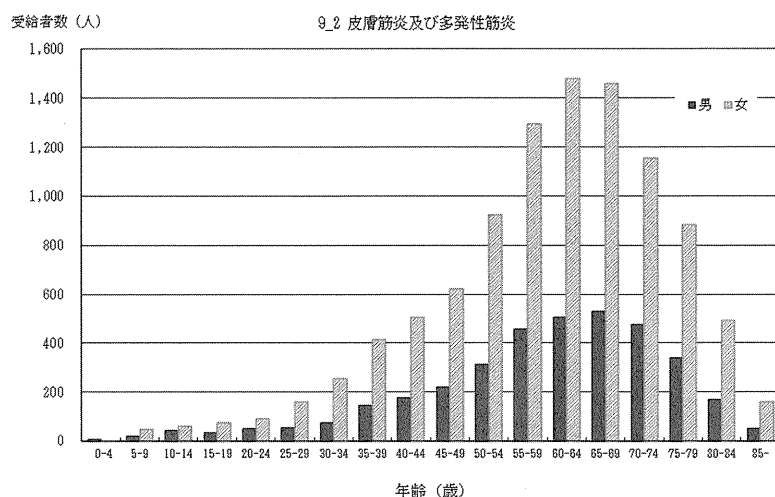


図2. 受給者数、性・年齢別、2009年度新規受給者、皮膚筋炎及び多発性筋炎

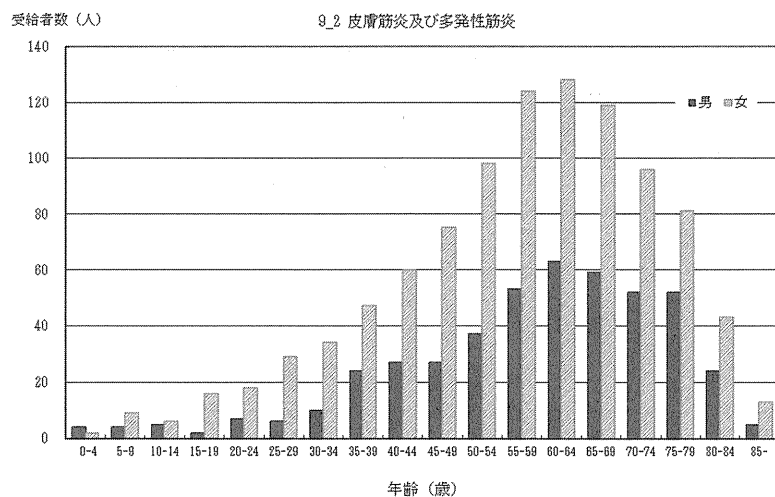


図3. 性比(女/男)、年齢別、2009年度受給者、皮膚筋炎及び多発性筋炎

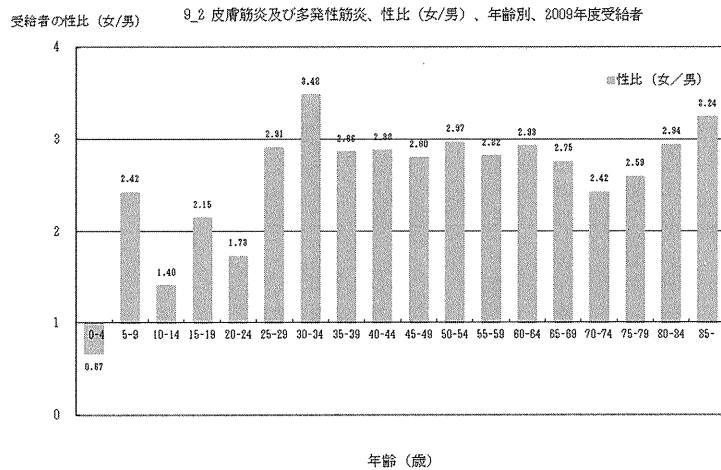


図4. 受給者数、性・発病年齢別、2009年度受給者、皮膚筋炎及び多発性筋炎

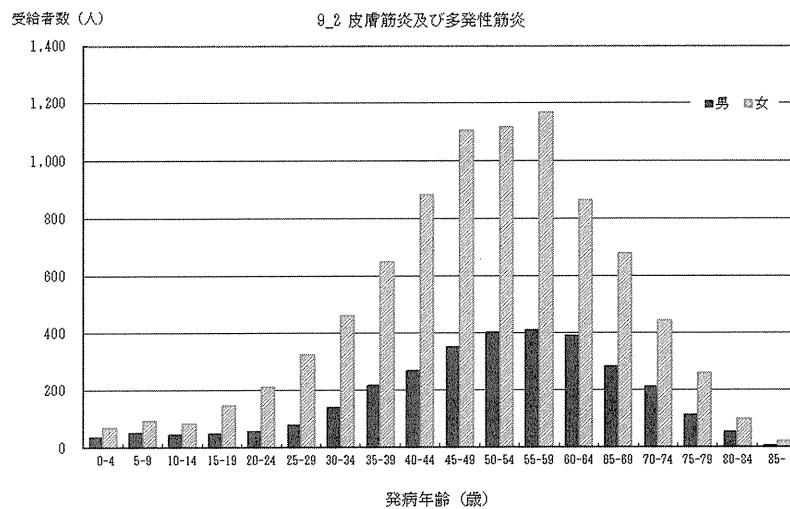


表5. 日常生活状況、新規・更新別、性別、2009年度受給者、皮膚筋炎及び多発性筋炎

	総数	日常生活状況										
		正常		やや不自由である が独力で可能		制限があり 部分介助		全面介助		不明		
全体		%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	
総数	13,710	100	3,582	26.1	6,580	48.0	1,902	13.9	337	2.5	1,309	9.5
男	3,656	100	1,041	28.5	1,703	46.6	448	12.3	102	2.8	362	9.9
女	10,054	100	2,541	25.3	4,877	48.5	1,454	14.5	235	2.3	947	9.4
新規受給者												
総数	1,459	100	295	20.2	745	51.1	270	18.5	71	4.9	78	5.3
男	461	100	101	21.9	214	46.4	87	18.9	30	6.5	29	6.3
女	998	100	194	19.4	531	53.2	183	18.3	41	4.1	49	4.9
更新受給者												
総数	12,251	100	3,287	26.8	5,835	47.6	1,632	13.3	266	2.2	1,231	10.0
男	3,195	100	940	29.4	1,489	46.6	361	11.3	72	2.3	333	10.4
女	9,056	100	2,347	25.9	4,346	48.0	1,271	14.0	194	2.1	898	9.9

表6. 社会活動状況、新規・更新別、性別、2009年度受給者数、皮膚筋炎及び多発性筋炎

	総数	社会活動状況													
		就労	就学	家事労働	在宅療養	入院	入所	その他							
全体	(100%)	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%			
総数	13,710	2,867	20.9	299	2.2	4,586	33.5	3782	27.6	930	6.8	118	0.9	85	0.6
男	3,656	1,357	37.1	109	3.0	275	7.5	1231	33.7	314	8.6	25	0.7	47	1.3
女	10,054	1,510	15.0	190	1.9	4,311	42.9	2551	25.4	616	6.1	93	0.9	38	0.4
新規受給者															
総数	1,459	296	20.3	34	2.3	369	25.3	261	17.9	549	37.6	11	0.8	9	0.6
男	461	140	30.4	10	2.2	24	5.2	102	22.1	196	42.5	5	1.1	6	1.3
女	998	156	15.6	24	2.4	345	34.6	159	15.9	353	35.4	6	0.6	3	0.3
更新受給者															
総数	12,251	2,571	21.0	265	2.2	4,217	34.4	3521	28.7	381	3.1	107	0.9	76	0.6
男	3,195	1,217	38.1	99	3.1	251	7.9	1129	35.3	118	3.7	20	0.6	41	1.3
女	9,056	1,354	15.0	166	1.8	3,966	43.8	2392	26.4	263	2.9	87	1.0	35	0.4

表7. 身体障害者手帳の取得状況と等級、新規・更新別、性別、2009年度受給者数、皮膚筋炎及び多発性筋炎

	総数	身体障害者手帳										身体障害者手帳ありの者の等級											
		あり			なし			不明				等級											
		あり	なし	不明	1	2	3	4	5	6	不明												
全体	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%							
総数	13,710	100	2,015	14.7	11,021	80.4	674	4.9	2,015	528	26.2	519	25.8	437	21.7	330	16.4	74	3.7	48	2.4	79	3.9
男	3,656	100	583	15.9	2,867	78.4	206	5.6	583	156	26.8	144	24.7	111	19.0	102	17.5	26	4.5	19	3.3	25	4.3
女	10,054	100	1,432	14.2	8,154	81.1	468	4.7	1,432	372	26.0	375	26.2	326	22.8	228	15.9	48	3.4	29	2.0	54	3.8
新規受給者																							
総数	1,459	100	63	4.3	1,305	89.4	91	6.2	63	10	15.9	14	22.2	16	25.4	12	19.0	3	4.8	1	1.6	7	11.1
男	461	100	19	4.1	406	88.1	36	7.8	19	3	15.8	4	21.1	3	15.8	6	31.6	1	5.3	0	0.0	2	10.5
女	998	100	44	4.4	899	90.1	55	5.5	44	7	15.9	10	22.7	13	29.5	6	13.6	2	4.5	1	2.3	5	11.4
更新受給者																							
総数	12,251	100	1,952	15.9	9,716	79.3	583	4.8	1,952	518	26.5	505	25.9	421	21.6	318	16.3	71	3.6	47	2.4	72	3.7
男	3,195	100	564	17.7	2,461	77.0	170	5.3	564	153	27.1	140	24.8	108	19.1	96	17.0	25	4.4	19	3.4	23	4.1
女	9,056	100	1,388	15.3	7,255	80.1	413	4.6	1,388	365	26.3	365	26.3	313	22.6	222	16.0	46	3.3	28	2.0	49	3.5

表8. 介護認定状況と要介護度、新規・更新別、性別、2009年度受給者数(65歳以上)、皮膚筋炎及び多発性筋炎

	総数	介護認定状況							要介護者の要介護度														
		要介護				要支援			要介護者の要介護度														
		要介護	要支援	なし	不明	1	2	3	4	5	不明												
全体	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%								
総数	5,702	100	897	15.7	383	6.7	3,921	68.8	501	8.8	897	223	24.9	220	24.5	174	19.4	111	12.4	81	9.0	88	9.8
男	1,561	100	211	13.5	66	4.2	1,134	72.6	150	9.6	211	45	21.3	50	23.7	44	20.9	29	13.7	25	11.8	18	8.5
女	4,141	100	686	16.6	317	7.7	2,787	67.3	351	8.5	686	178	25.9	170	24.8	130	19.0	82	12.0	56	8.2	70	10.2
新規受給者																							
総数	544	100	43	7.9	12	2.2	426	78.3	63	11.6	43	4	9.3	11	25.6	9	20.9	9	20.9	6	14.0	4	9.3
男	192	100	10	5.2	1	0.5	159	82.8	22	11.5	10	1	10.0	4	40.0	1	10.0	2	20.0	2	20.0	0	0.0
女	352	100	33	9.4	11	3.1	267	75.9	41	11.6	33	3	9.1	7	21.2	8	24.2	7	21.2	4	12.1	4	12.1
更新受給者																							
総数	5,158	100	854	16.6	371	7.2	3,495	67.8	438	8.5	854	219	25.6	209	24.5	165	19.3	102	11.9	75	8.8	84	9.8
男	1,369	100	201	14.7	65	4.7	975	71.2	128	9.3	201	44	21.9	46	22.9	43	21.4	27	13.4	23	11.4	18	9.0
女	3,789	100	653	17.2	306	8.1	2,520	66.5	310	8.2	653	175	26.8	163	25.0	122	18.7	75	11.5	52	8.0	66	10.1

表9. 受診状況(新規:最近6か月、更新:最近1年)、新規・更新別、性別、2009年度受給者数、皮膚筋炎及び多発性筋炎

	総数	受診状況											
		主に入院	入院と通院半々	主に通院	往診あり	入通院なし	その他						
全体	(100%)	%	%	%	%	%	%						
総数	13,710	958	7.0	1,018	7.4	10,487	76.5	121	0.9	16	0.1	82	0.6
男	3,656	319	8.7	295	8.1	2,737	74.9	25	0.7	6	0.2	18	0.5
女	10,054	639	6.4	723	7.2	7,750	77.1	96	1	10	0.1	64	0.6
新規受給者													
総数	1,459	682	46.7	378	25.9	441	30.2	6	0.4	7	0.5	10	0.7
男	461	234	50.8	112	24.3	131	28.4	1	0.2	3	0.7	3	0.7
女	998	448	44.9	266	26.7	310	31.1	5	0.5	4	0.4	7	0.7
更新受給者													
総数	12,251	276	2.3	640	5.2	10,046	82.0	115	0.9	9	0.1	72	0.6
男	3,195	85	2.7	183	5.7	2,606	81.6	24	0.8	3	0.1	15	0.5
女	9,056	191	2.1	457	5.0	7,440	82.2	91	1	6	0.1	57	0.6

表9. つづき 主に通院の者の受診回数(回/月)

全体	主に通院の者		0.5未満		0.5-1未満		1-2未満		2-4未満		4以上		不明	
	(100%)	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	10,487		123	1.2	729	7.0	7,993	76.2	883	8.4	144	1.4	615	5.9
男	2,737		34	1.2	198	7.2	2,044	74.7	242	8.8	36	1.3	183	6.7
女	7,750		89	1.1	531	6.9	5,949	76.8	641	8.3	108	1.4	432	5.6
新規受給者														
総数	441		1	0.2	12	2.7	248	56.2	102	23.1	15	3.4	63	14.3
男	131		1	0.8	6	4.6	69	52.7	29	22.1	2	1.5	24	18.3
女	310		0	0.0	6	1.9	179	57.7	73	23.5	13	4.2	39	12.6
更新受給者														
総数	10,046		122	1.2	717	7.1	7,745	77.1	781	7.8	129	1.3	552	5.5
男	2,606		33	1.3	192	7.4	1,975	75.8	213	8.2	34	1.3	159	6.1
女	7,440		89	1.2	525	7.1	5,770	77.6	568	7.6	95	1.3	393	5.3

表10. 診断基準*を満たす/満たさない受給者数、新規・更新別、性、年齢別、2009年度受給者

	新規						更新							
	計	満たさない		DM基準		PM基準		計	満たさない		DM基準		PM基準	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
総数	1,459	225	15.4	571	39.1	663	45.4	12,251	9,545	77.9	750	6.1	1,956	16.0
性別														
男	461	66	14.3	190	41.2	205	44.5	3,195	2,505	78.4	195	6.1	495	15.5
女	998	159	15.9	381	38.2	458	45.9	9,056	7,040	77.7	555	6.1	1,461	16.1
年齢														
0-17	42	5	11.9	28	66.7	9	21.4	196	171	87.2	17	8.7	8	4.1
18-39	181	23	12.7	76	42.0	82	45.3	1,097	855	77.9	92	8.4	150	13.7
40-59	501	86	17.2	194	38.7	221	44.1	4,007	3,084	77.0	270	6.7	653	16.3
60-	735	111	15.1	273	37.1	351	47.8	6,951	5,435	78.2	371	5.3	1,145	16.5

*: 1992年の厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班の診断基準(表11)

DM(皮膚筋炎)は、(1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上を満たし、かつ(2)から(9)までの4項目以上を満たすもの

PM(多発性筋炎)は、(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの

表11. 1992年の厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班の診断基準⁴⁾

1 診断基準項目

(1) 皮膚症状

- (a) ヘリオトロープ疹: 両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
- (b) ゴットロンの徴候: 手指関節背面の角質増殖や皮膚萎縮を伴う紫紅色紅斑
- (c) 四肢伸側の紅斑: 肘、膝関節などの背面の軽度隆起性の紫紅色紅斑

(2) 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下

(3) 筋肉の自発痛又は把握痛

(4) 血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ)の上昇

(5) 筋電図の筋原性変化

(6) 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛

(7) 全身性炎症所見(発熱, CRP 上昇, 又は赤沈亢進)

(8) 抗Jo-1 抗体陽性

(9) 筋生検で筋炎の病理所見: 筋線維の変性及び細胞浸潤

2 診断基準

皮膚筋炎: (1)の皮膚症状の(a)~(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの

多発性筋炎: (2)~(9)の項目中4項目以上を満たすもの

3 鑑別診断を要する疾患

感染による筋炎, 薬剤誘発性ミオパチー, 内分泌異常に基づくミオパチー, 筋ジストロフィーその他の先天性筋疾患

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

多発筋炎/皮膚筋炎の疫学調査（2）
－臨床調査個人票の解析から臨床疫学特性についての研究－

分担研究者 富満弘之 東京医科歯科大学大学院脳神経病態学分野 助教
研究協力者 太田晶子 埼玉医科大学医学部公衆衛生学 講師
上阪 等 東京医科歯科大学大学院膠原病・リウマチ内科 准教授

研究要旨

臨床調査個人票を用いて多発筋炎/皮膚筋炎の臨床疫学特性について検討した。わが国の 2009 年度の多発筋炎/皮膚筋炎臨床調査個人票の入力率は約 80%と高かったため、この年の入力データを解析した。両疾患の入力総数は 13710（男性 3656、女性 10054）であり、入力率を考えると受給者総数は約 17000 人となった。男女比は約 1:3 で、中年以降の発症が多く、15 歳以下の小児期発症は 3%、60 歳以上の高齢発症は 25%であった。診断手段について、針筋電図や筋生検の施行率は 50%以下であった。約半数例で間質性肺炎、10%程に悪性腫瘍の合併を新規患者で認めたと、更新者の解析ではステロイドの副作用と考えられる合併症が増加していた。ほとんど全例でステロイド治療がなされて奏効率は 9 割を超え、免疫抑制剤は約 4 割の患者で使用されていた。治療効果はあるが、過半数の症例で筋力低下を残留していることも分かり、治療法の再検討が望まれる。臨床個人調査票の解析で上記のような臨床疫学特性が得られた。問題点は残っているものの今後も有効利用していくことが望まれる。

A. 研究目的

疾患に関わらず、現在は治療法の確立が最優先される時代である。治療薬の開発や効果判定には、疾患の自然歴を知ることが大切である。また患者数等が分からなければ治療薬の製品化への交渉も行えないため、疫学調査を行うことは重要視されている。しかし、本邦における多発筋炎/皮膚筋炎に関しては、1991 年以降疫学調査は行われておらず、厚生労働省難病情報センターのホームページにも詳細な臨床疫学は不明と記載されている。そのため、本研究では本邦における現在の多発筋炎/皮膚筋炎の疫学調査を行う。

B. 研究方法

多発筋炎/皮膚筋炎は厚生労働省の特定疾患に認定されていることから、医療費助成のために患者は臨床調査個人票を毎年提出している。2003 年度から調査票の内容を電子入力することが本格化した。今回はこの 2003 年から 2010 年までの臨床調査個人票を解析することによって全国の多発筋炎/皮膚筋炎の疫学調査を行った。なお、臨床調査個人票の解析における基本的疫学特性を第 1 報として前項に報告し、その項で今回行った臨床調査個人票の解析方法や問題点等について記載されている。

今回の調査項目としては、両疾患の総患者数、

男女比、発症年齢、臨床症状、診断法、治療法および治療効果、合併症について解析して考察を行った。

本研究は、特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱に基づき行った。利用したデータには個人を同定できるものは含まれていない。

C. 研究結果

今回は入力率が良かった 2009 年度の入力データを解析した。多発筋炎/皮膚筋炎両疾患の入力総数は 13710（男性 3656、女性 10054）であり、入力率が 80%であることから受給者総数は約 17000 人と算定された。男女比は約 1 対 3 で、若年で性比は低い傾向にあった。毎年約 1000～2000 人が新規に発症し、発症年齢に関しては 15 歳以下の小児期発症は約 3%、中年以降の発症が多く、60 歳以上の高齢発症は 25%であった。

診断根拠に関しては、新規登録者では筋力低下、筋痛・筋把握痛、また血清筋原性酵素の上昇を高率に認めた。しかし一方では、侵襲的な針筋電図や筋生検を施行した例は半数に満たず、筋の生理的、病理的状态の把握はなされずに診断されていることが分かった（表 1）。

ステロイド治療はほとんど全例で行われ（表 3、4）、95%の症例で効果を認めた。また最近ではス

ステロイド内服治療の他に、ステロイドパルス療法や免疫抑制剤治療も積極的に行われ、免疫抑制剤に関しては約4割で使用されている(表4)。合併症に関しては、新規登録者の約半数で間質性肺炎を、また10%に悪性腫瘍を合併していた(表5)。しかし、更新者の解析では悪性腫瘍の合併は少なく、ステロイド治療による副作用と考えられる合併症が増加していた(表6)。ほとんどの症例で治療効果を認めていたが、半数以上の患者は筋力低下が残存し、4割弱の患者は間質性肺炎に苦しんでいることが分かった(表2, 6)。

D. 考察

今回の解析(2009年度)で、約17000人の多発筋炎/皮膚筋炎患者が本邦に存在することが分かり、毎年1000~2000人ずつ増加していた。

女性で中年以降発症が多い疾患であるが、15歳以下の小児期発症例は3%に認められ、女性に多い傾向は変わらなかった。約400人が登録していることになるが、これまで考えられてきた数値より罹患患者は少ない様に思われる。この原因として、小児皮膚筋炎は予後が良い場合が多く¹⁾、特定疾患の申請に至らない場合や、申請しても治療継続の必要性がなく、離脱する可能性が考えられた。

発症初期より間質性肺炎の合併率は高く、治療抵抗性であることが考えられた。悪性腫瘍の合併が多いとされているが、新規登録者で約10%、更新者でも6%と合併率は高くはなかった。悪性腫瘍合併例は、腫瘍の進行などにより死亡されることも予想され、臨床調査から離脱している可能性が高い。一方、慢性期の合併症としては、圧迫骨折などの骨病変や糖尿病、感染症などのステロイド治療の副作用と考えられる合併症が数倍に増加していた。

治療に関しては、95%の症例でステロイドの有効性は認められているが、治療にも関わらず過半数の症例で筋力低下を残している。また上記のようにステロイド治療による副作用も多いことから、新規発症例に関しては、ステロイド単独治療だけではなく免疫抑制剤なども使用されている。

臨床調査個人票の解析で上記のことが判明したが、約2割の更新者で筋生検を施行したと集計されていることから分かるように(表2)、内容については全てが正しく記載されていない可能性もあり、今回の結果は多発筋炎/皮膚筋炎の臨床疫学の一端を見ていると考えた方が無難である。

E. 結論

最近の本邦における多発筋炎/皮膚筋炎患者の状況が臨床調査個人票の解析を通して明らかとなった。治療にもかかわらず、多くの患者が後遺症を残しており、これまで以上に正確な診断および効率の良い治療法の確立が必要である。

文献

- 1) 武井修治: 小児皮膚筋炎の最新知見. 「医学のあゆみ」. 2011: 239; 30-37

F. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

G. 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

表1. 2009年度新規登録者の臨床症状

臨床症状	新規(n:1459)							
	あり		なし		不明		欠損値	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1. 皮膚症状								
a. ヘリオトロープ疹	441	30.2	971	66.6	34	2.3	13	0.9
b. ゴットロン徴候	610	41.8	803	55.0	31	2.1	15	1.0
c. 四肢伸側の紅斑	606	41.5	807	55.3	38	2.6	18	1.2
2. 上肢又は下肢近位筋の筋力低下	1280	87.7	163	11.2	10	0.7	6	0.4
3. 筋肉の自発痛又は把握痛	1076	73.7	365	25.0	8	0.5	10	0.7
4. 血清中筋原性酵素の上昇	1248	85.5	175	12.0	4	0.3	32	2.2
5. 筋電図の筋原性変化	647	44.3	160	11.0	631	43.2	21	1.4
6. 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛	619	42.4	728	49.9	83	5.7	29	2.0
7. 全身性炎症所見								
a. 発熱	589	40.4	766	52.5	76	5.2	28	1.9
b. CRP上昇	852	58.4	581	39.8	-	-	26	1.8
c. 赤沈亢進	782	53.6	430	29.5	-	-	247	16.9
8. 抗Jo-1抗体陽性	210	14.4	1118	76.6	110	7.5	21	1.4
9. 筋生検で筋炎の病理所見 (筋線維の変性及び細胞浸潤)	544	37.3	132	9.0	743	50.9	40	2.7
10. 間質性肺炎	736	50.4	708	48.5	-	-	15	1.0

表2. 2009年度更新者の臨床症状

臨床症状	更新(n:12251)							
	あり		なし		不明		欠損値	
	n	%	n	%	n	%	n	%
1. 皮膚症状								
a. ヘリオトロープ疹	1390	11.3	9903	80.8	71	0.6	887	7.2
b. ゴットロン徴候	1897	15.5	9370	76.5	85	0.7	899	7.3
c. 四肢伸側の紅斑	2127	17.4	9158	74.8	59	0.5	907	7.4
2. 上肢又は下肢近位筋の筋力低下	6762	55.2	4565	37.3	41	0.3	883	7.2
3. 筋肉の自発痛又は把握痛	4282	35.0	6985	57.0	54	0.4	930	7.6
4. 血清中筋原性酵素の上昇	3282	26.8	7644	62.4	234	1.9	1091	8.9
5. 筋電図の筋原性変化	1447	11.8	1572	12.8	8051	65.7	1181	9.6
6. 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛	3194	26.1	7205	58.8	788	6.4	1064	8.7
7. 全身性炎症所見								
a. 発熱	663	5.4	10349	84.5	243	2.0	996	8.1
b. CRP上昇	2329	19.0	8871	72.4	-	-	1051	8.6
c. 赤沈亢進	2053	16.8	7689	62.8	-	-	2507	20.5
8. 抗Jo-1抗体陽性	953	7.8	6515	53.2	3687	30.1	1096	9.0
9. 筋生検で筋炎の病理所見 (筋線維の変性及び細胞浸潤)	2349	19.2	1093	8.9	7622	62.2	1187	9.7
10. 間質性肺炎	4538	37.0	6751	55.1	-	-	962	7.9

表3. 2009年度新規登録者の治療状況 (今後6ヶ月の予定を含む)

治療状況	新規(n:1459)							
	あり		なし		不明		欠損値	
	n	%	n	%	n	%	n	%
①副腎皮質ステロイド	1347	92.3	99	6.8	-	-	13	0.9
① 治療効果	910	67.6	17	1.3	344	25.5	76	5.6
②非ステロイド系抗炎症薬	212	14.5	1190	81.6	-	-	57	3.9
② 治療効果	134	63.2	33	15.6	27	12.7	18	8.5
③免疫抑制剤	363	24.9	1054	72.2	-	-	42	2.9
③ 治療効果	199	54.8	6	1.7	120	33.1	38	10.5
④ステロイドパルス療法	360	24.7	1055	72.3	-	-	44	3.0
④ 治療効果	236	65.6	5	1.4	82	22.8	37	10.3
⑤血漿交換療法	5	0.3	1393	95.5	-	-	61	4.2
⑤ 治療効果	3	60.0	0	0.0	2	40.0	0	0.0
⑥その他の薬剤	146	10.0	1146	78.5	-	-	167	11.5
⑥ 治療効果	81	55.5	6	4.1	35	24.0	24	16.4

表4. 2009年度更新者の治療状況（全経過を通じて）

治療状況	更新(n:12251)							
	あり		なし		不明		欠損値	
	n	%	n	%	n	%	n	%
①副腎皮質ステロイド	11029	90.0	276	2.3	-	-	946	7.7
① 治療効果	10464	94.9	66	0.6	129	1.2	370	3.4
②非ステロイド系抗炎症薬	2830	23.1	7909	64.6	-	-	1512	12.3
② 治療効果	2490	88.0	65	2.3	145	5.1	130	4.6
③免疫抑制剤	4942	40.3	5988	48.9	-	-	1321	10.8
③ 治療効果	4291	86.8	124	2.5	239	4.8	288	5.8
④ステロイドパルス療法	424	3.5	8010	65.4	-	-	1231	10.1
④ 治療効果	2495	88.9	39	1.4	54	1.9	218	7.8
⑤血漿交換療法	104	0.8	10583	86.4	-	-	1564	12.8
⑤ 治療効果	69	66.4	6	5.8	10	9.6	19	18.3
⑥その他の薬剤	2002	16.3	8242	67.3	-	-	2007	16.4
⑥ 治療効果	1602	80.0	45	2.3	184	9.2	171	8.5

表5. 2009年新規登録者の合併症

合併症	新規(n:1459)							
	あり		なし		不明		欠損値	
	n	%	n	%	n	%	n	%
①感染症	87	6.0	1333	91.4	24	1.6	15	1.0
②消化管潰瘍	43	2.9	1322	90.6	74	5.1	20	1.4
③糖尿病	190	13.0	1231	84.4	21	1.4	17	1.2
④高血圧症	244	16.7	1189	81.5	11	0.8	15	1.0
⑤圧迫骨折	34	2.3	1383	94.8	26	1.8	16	1.1
⑥骨壊死	9	0.6	1401	96.0	32	2.2	17	1.2
⑦心筋梗塞	20	1.4	1405	96.3	13	0.9	21	1.4
⑧脳梗塞	24	1.6	1398	95.8	16	1.1	21	1.4
⑨悪性腫瘍	148	10.1	1119	76.7	161	11.0	31	2.1
⑩DIC	8	0.5	1406	96.4	21	1.4	24	1.6
⑪その他	167	11.4	975	66.8	28	1.9	289	19.8

表6. 2009年度更新者の合併症

合併症	2009年新規	更新(n:12251)							
		あり		なし		不明		欠損値	
		n	%	n	%	n	%	n	%
①感染症	(6.0)	1575	12.9	9708	79.2	88	0.7	880	7.2
②消化管潰瘍	(2.9)	758	6.2	10360	84.6	251	2.0	882	7.2
③糖尿病	(13.0)	2671	21.8	8663	70.7	48	0.4	869	7.1
④高血圧症	(16.7)	3391	27.7	7948	64.9	40	0.3	872	7.1
⑤圧迫骨折	(2.3)	1466	12.0	9750	79.6	164	1.3	871	7.1
⑥骨壊死	(0.6)	612	5.0	10436	85.2	309	2.5	894	7.3
⑦心筋梗塞	(1.4)	184	1.5	11127	90.8	49	0.4	891	7.3
⑧脳梗塞	(1.6)	329	2.7	10963	89.5	61	0.5	898	7.3
⑨悪性腫瘍	(10.1)	744	6.1	10412	85.0	212	1.7	883	7.2
⑩DIC	(0.5)	30	0.2	11283	92.1	36	0.3	902	7.4
⑪その他	(11.4)	2437	19.9	7812	63.8	165	1.3	1837	15.0

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

炎症性筋疾患における疾患感受性遺伝子の検索

研究分担者 川口鎮司 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
協力者 杉浦智子 東京女子医科大学
膠原病リウマチ痛風センター 非常勤講師

研究要旨

炎症性筋疾患は、骨格筋の傷害を主症状とする原因不明の自己免疫疾患である。近年、自己免疫疾患の病因に免疫担当細胞にかかわる重要な分子の遺伝子変異が関連していることが報告されてきた。しかしながら、炎症性筋疾患と遺伝子多型の報告は、HLA のみで、それ以外の遺伝子との関連を示唆する報告は少ない。多くの自己免疫疾患で病態との関連が示唆されている分子に STAT4 があり、その分子の遺伝子多型は多くの疾患と関連がある。本研究により、多発性筋炎、皮膚筋炎においても STAT4 遺伝子多型との関連が世界で初めて確認できた。

A. 研究目的

炎症性筋疾患は、原因不明の骨格筋の炎症を主体とする膠原病のひとつである。その病態は複雑であり、特異的な自己抗体の産生が認められることより、自己免疫疾患の一つと考えられている。近年、全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症 (SSc)、関節リウマチ (RA) という膠原病および自己免疫疾患では、免疫担当細胞にかかわる分子の遺伝子多型が病態に関与していることが報告されている。特に、SLE, SSc, RA に共通して報告がある分子として、STAT4 がある。STAT4 は、インターフェロンの転写翻訳にかかわり、免疫担当細胞の増殖にかかわると考えられている。

炎症性筋疾患においては、遺伝子多系の検討は、HLA 関連分子において多くの報告がある。一方、HLA 以外の分子に関してはほとんど研究がなされていない。今回、多発性筋炎と皮膚筋炎に疾患を絞り、すでに他の膠原病にて疾患感受性遺伝子として報告されている STAT4 の遺伝子多型と筋炎との関連を検討した。

B. 研究方法

多発性筋炎 (PM) 273 例、皮膚筋炎 (DM) 187 例、健常人 683 例の genomic DNA を解析した。今回の検討では、2 親等の検索にて全例日本人であった。STAT4 の遺伝子多型としては、rs7574865, rs11889341 を選択して、TaqMan assay にて解析した。

(倫理面への配慮)

倫理委員会の承認を得て、文書にて同意を取得し、患者より genomic DNA を抽出した。

C. 研究結果

PM 症例では、平均年齢 51.2 歳で、68.8%が女性であった。DM 症例では、平均年齢 52.1 歳で、71.1%が女性であった。

表 1 に rs7574865 の遺伝子多型の結果を示した。minor allele および minor allele 同士での homo genotype が健常人と比較して、PM 群において有意に高頻度であった ($P = 0.054$ and $P = 0.0029$)。DM においても同様に有意差が認められた ($P = 0.007$, $P = 0.18$)。rs11889341 遺伝子多型においても同様の検討をおこなった。表 2 に示すように、PM, DM 両群において、健常人との比較で、有意な遺伝子多型の偏りが認められた。

STAT4 の 2 種類の遺伝子多型において、PM および DM 患者では、健常人と比較して有意な差が認められた。

D. 考察

STAT4 は、SLE, SSc, RA と同様に炎症性筋疾患においても疾患感受性遺伝子であることが示された。これらのことから、STAT4 は、疾患に特異性は無く、自己免疫疾患に共通の感受性遺伝子であることが示唆された。

STAT4 は、IL-12, IL23, IL-17 によって誘導され、Th1 あるいは Th17 に関連する免疫反応を惹起する。また、STAT4 は、インターフェロン産生にも関与する。インターフェロンの誘導は、SLE, RA, SSc 同様、PM や DM においても病態形成において重要な働きをしている。これらのことから、STAT4 遺伝子は、インターフェロン産生を介して、PM, DM の病態産生に寄与している可能性が示唆される。

E. 結論

成人発症日本人 PM および DM 患者においては、STAT4 遺伝子多型の偏りが有意に健常人とは異なっていた。

F. 研究発表

1. 論文発表

Sugiura T, et al. Positive association between STAT4 polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in a Japanese population. Ann Rheum Dis in press

2. 学会発表

第55回日本リウマチ学会総会
日本リウマチ学会 2011 プログラム 256, 2011
(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし

表1 rs7574865 の遺伝子多型と PM/DM の関連

	T allele	P	OR 95% CI	T/T genotype	P	OR 95% CI
PM n = 273	212 (0.39)	0.0054	1.35 (1.09-1.66)	49 (0.18)	0.0029	1.88 (1.25-2.82)
DM n = 187	148 (0.39)	0.007	1.39 (1.10-1.77)	34 (0.18)	0.0069	1.91 (1.21-3.02)
PM + DM n = 469	360 (0.39)	0.00067	1.39 (1.14-1.64)	83 (0.18)	0.00041	1.89 (1.33-2.70)
健常人 n = 596	381 (0.32)			62 (0.10)		

PM: 多発性筋炎、DM: 皮膚筋炎

OR: odds ratio、CI: cumulative interval

表2 rs11889341 遺伝子多型と PM/DM の関連

	T allele	P	OR 95% CI	T/T genotype	P	OR 95% CI
PM n = 273	198 (0.36)	0.0055	1.34 (1.09-1.68)	47 (0.17)	0.00054	2.13 (1.39-3.25)
DM n = 187	137 (0.37)	0.011	1.38 (1.13-1.76)	29 (0.15)	0.013	1.88 (1.15-3.05)
PM + DM n = 469	335 (0.36)	0.00088	1.36 (1.14-1.64)	76 (0.17)	0.00021	2.02 (1.39-2.94)
健常人 n = 596	352 (0.29)			53 (0.09)		

PM: 多発性筋炎、DM: 皮膚筋炎

OR: odds ratio、CI: cumulative interval