

析した結果、中年期にリスクを有する人が多数いることが判明した。今後は中年期の骨粗鬆症予備群をターゲットとして啓発活動を行う予定である。

二次性骨折予防については当院では2018年から多職種で構成するOLS委員会を立ち上げて取り組み、骨粗鬆症に対する治療率は28%（2018年）と低かったのに対し、71%（2022年）と跳ね上がった。このFLSの取り組みが評価され、骨粗鬆症関連の情報誌でスタッフの活躍ぶりが紹介された。今後は市内のクリニックと連携しながら骨粗鬆症診療の枠組みOLS/FLSを作り上げ、脆弱性骨折患者を減らし、住民の健康寿命の延伸に繋げていく。

2. 全身性エリテマトーデスの病態解明と治療の展望

福島県立医科大学医学部リウマチ膠原病内科学講座
太田西ノ内病院リウマチ科

鈴木 英二

全身性エリテマトーデス（SLE）は遺伝的・環境要因による多因子により引き起こされる全身性自己免疫疾患である。皮疹や関節炎、漿膜炎、腎炎、中枢神経病変など多彩な臨床症状に加え、抗核抗体や抗DNA抗体などの自己抗体の出現が特徴とされている。

SLEの免疫学的な異常として、自己反応性B細胞の活性化による自己抗体の産生とともに、I型インターフェロン（IFN）の発現亢進が重要であると報告されている。また、SLEの病態形成にEts転写因子であるEts-1とFli-1が関与していることが報告されている。Ets-1は全ゲノム解析においてSLE関連遺伝子として同定された。Ets-1とFli-1は主にB細胞とT細胞に作用しSLEの病態を修飾することが判明しているが、I型IFNとの関与についての報告は少ない。今回、我々はSLE患者末梢血単核球を用いてEts-1およびFli-1の発現の多寡、また、I型IFN関連遺伝子の発現との関連について検討した。SLE患者53名、関節リウマチ（RA）患者42名、健常人30名より末梢血単核球を採取し、mRNAを抽出し、real-time PCRにて遺伝子発現量を測定した。SLE患者ではEts-1とFli-1の発現はRA患者と健常人より優位に低値であった。Ets-1とFli-1の発現には正の相関が認められた。Ets-1とFli-1はプレドニゾロンの投与量と負の相関が認められた。フローサイトメトリーでI型IFNの主な産生細胞である形質細胞様樹状細胞（PDC）数を測定した

が、SLE患者ではRA患者よりPDCが低値であった。SLE患者におけるIFN-induced gene（IFIG）であるIFIT1、IFI44、EIF2AK2の発現はいずれもRA患者と健常人より高値であった。Ets-1およびFli-1とIFIGの相関は概ね正の相関が認められた。SLE患者の末梢血では、PDC数はRA患者より低値であった。大概のSLE患者がRA患者より多い量でグルココルチコイドの投与を受けており、その影響が考えられた。それにも関わらずSLE患者ではIFIGは高値であり、Ets-1およびFli-1の発現と正の相関が認められた。Ets-1ではI型IFN産生をはじめとした自然免疫系に重要な分子であるIFN regulatory factor 5との一遺伝子多型と関連することや、B細胞やNK細胞を介したIFNの制御を行なっている機序が関与する可能性が示唆された。Fli-1は従来の報告とは異なる結果であったが、Ets-1がFli-1の発現を制御する機構やFli-1がI型IFNを介して炎症性サイトカインの制御を担う可能性が示唆された。Ets-1とFli-1はI型IFNを介したSLEの病態制御にも関与していると考えられた。

SLE患者では約60%に腎症（ループス腎炎：LN）を併発する。LNはSLEの予後を規定する重要な因子となる。LNにおいて、寛解導入治療に対する反応の悪さと再発が腎予後と関連することが報告されている。また腎組織におけるchronicity index、特に糸球体硬化はLNの寛解導入療法を困難にする要因として報告された。我々は、SLE発症からLN発症までの期間に着目し、LNの再発率について検討した。66名のLN患者をSLE発症から12ヶ月未満でLNを発症した群（早期群：49名）と12ヶ月以降にLNを発症した群（遅発群：17名）に分けた。遅発群ではSLEの活動性の指標は低い傾向がみられたが、腎組織所見には差は認められなかった。遅発群全体ではLNの再発率は有意に高かった。免疫抑制剤を併用した患者で検討をしたところ遅発群ではLNの再発率が高い傾向が認められた。LN遅発群では再発のリスクが高く、腎予後が悪いことが示唆された。SLE患者において初期にLNを併発していない患者でも腎症状の出現に注意を払い速やかに対応する必要があると考えられた。

SLEの診療では、近年診療アルゴリズムが作成され、エビデンスに基づいた治療が行える環境となってきたが、未だに治療選択に苦慮する患者がみられる。また、従来の治療の中心であったグルココルチコイドの長期使用による弊害も指摘されている。

SLEの詳細な病態の更なる解明が進むにつれて、分子標的治療の開発と応用が進行している。日々の臨床において問題意識を持ちながら診療を行いつつ、個々の患者を評価しつつ病態に即した治療を行うことを心がけるようにしていきたい。

3. 肝細胞癌患者における骨格筋量減少の影響

福島県立医科大学医学部消化器内科学講座

藤田 将史

サルコペニアは老化に伴う骨格筋量の減少と定義されており、肝疾患に関連する二次性サルコペニアは肝硬変や肝細胞癌における予後規定因子と報告されている。日本肝臓学会では握力や骨格筋量に基づいたサルコペニアの診断基準が提唱されている。

当科では肝細胞癌患者に対し、局所療法・肝動脈化学塞栓療法 (TACE)・全身化学療法の診療に携わっている。肝細胞癌患者において、根治的治療である手術や局所療法では治療時の骨格筋量が予後規定因子とされている。その一方で、TACEや全身化学療法などの非根治的治療では、治療開始時の骨格筋量ではなく、治療開始後の骨格筋量変化が予後規定因子であるという報告もある。以上の背景を踏まえ、我々はこれまでに肝細胞癌患者における治療開始後の骨格筋量変化と予後の関連を明らかにするために臨床研究を行ってきた。

【検討1】2006年1月から2017年3月に当院でTACEを施行された肝細胞癌患者179例を対象に後ろ向き検討を行った。骨格筋量の指標として第3腰椎レベルの腸腰筋の縦・横径から算出した腸腰筋指数 (Psoas muscle index; PMI) を用いた。初回TACE時のPMIを日本肝臓学会のサルコペニア診断基準のカットオフ値 (男性 $6.0 \text{ cm}^2/\text{m}^2$ 、女性 $3.4 \text{ cm}^2/\text{m}^2$) に準じてLow PMI群とNormal PMI群に分けた。また初回TACE時からTACE不応時までのPMI変化量を算出し、減少の大きいSevere atrophy群と減少の小さいMild atrophy群に分けた。全生存期間は、Low PMI群とNormal PMI群の間で有意差は認められなかった一方で、Severe atrophy群はMild atrophy群と比較して有意に予後が不良であった。全生存期間に関連する因子についてのCox-Hazard解析では、初回TACE時のPMIは予後規定因子とならず、TACE不応時までのPMI変化量が独立した予後規定因子であった。Severe atrophy群はMild atrophy群と比較して、TACE不応時の肝予備能が有意に不良であった。

【検討2】2018年4月から2020年7月に、東北6県8施設の医療機関にてレンバチニブ (LEN) で治療された肝細胞癌患者130例を対象とした後ろ向き多施設検討を行った。LEN開始時のPMIを、サルコペニア診断基準のカットオフ値に準じてLow PMI群とNormal PMI群に分けた。またLEN開始時から終了時までのPMI変化率を算出し、1ヶ月あたり1%以上の減少の有無でSevere atrophy群とMild atrophy群に分けた。全生存期間はLow PMI群とNormal PMI群の間で有意差は認められなかった一方で、Severe atrophy群はMild atrophy群と比較して有意に予後が不良であった。全生存期間に関連する因子についての多変量解析では、LEN開始時のPMIは予後規定因子とならず、LEN終了時までのPMI変化率が独立した予後規定因子であった。Severe atrophy群はMild atrophy群と比較して、LEN終了時の肝予備能や栄養状態が有意に不良であり、LEN終了後に他の治療を導入した患者の割合が低い結果が得られた。

既報でも肝細胞癌患者における骨格筋量変化の影響について報告されているが、いずれも半年以内という短期間の変化に着目したものであった。検討1・2ともに治療期間中央値は半年以上であり、非根治的治療における長期間の骨格筋量減少の影響を調べた初めての報告といえる。

骨格筋量減少の予防として、分岐鎖アミノ酸製剤や就寝前軽食などの栄養療法と運動療法が有効であると報告されている。肝細胞癌治療で入院した患者に対する入院期間中の運動療法が肝予備能の悪化防止に寄与した報告もあり、骨格筋量減少を予防することは肝予備能の維持の観点でも有効であると言える。

様々な臨床研究で、肝細胞癌治療における骨格筋量維持の有用性が示されているが、骨格筋量を維持するための標準治療は確立されていない。また、近年では肝細胞癌の全身化学療法において、免疫チェックポイント阻害薬を中心に新規の薬剤が次々と承認されており、肝細胞癌の治療は大きく進歩している。これらの薬剤を組み合わせることで予後延長を目指す現在の肝細胞癌治療において、骨格筋量の影響について更に検討を深めていく必要があると思われる。

以上の通り、肝細胞癌治療において骨格筋量およびその維持は重要である。骨格筋量の維持が肝細胞癌治療における新たな治療オプションとして確立されることを目指して、今後も研究を進めていきたいと考えている。