

膠原病友の会福岡県支部北九州市医療講演

膠原病と正しく立ち向かい、ふつうに暮らしましょう：治療がどんどん進んでいます

産業医科大学医学部第 1 内科学講座 田中良哉

I. 全身性エリテマトーデス(SLE)

1. 診断基準：SLICC による 2012 年 SLE の分類基準

- 1) 臨床的異常11項目と免疫学的異常6項目から、それぞれ1項目以上合計4項目を認めればSLEと分類する
- 2) 項目が同時に出現する必要はない
- 3) 腎生検でSLEに合致した腎症があり抗核抗体か抗dsDNA抗体が陽性であればSLEと分類する

臨床的基準

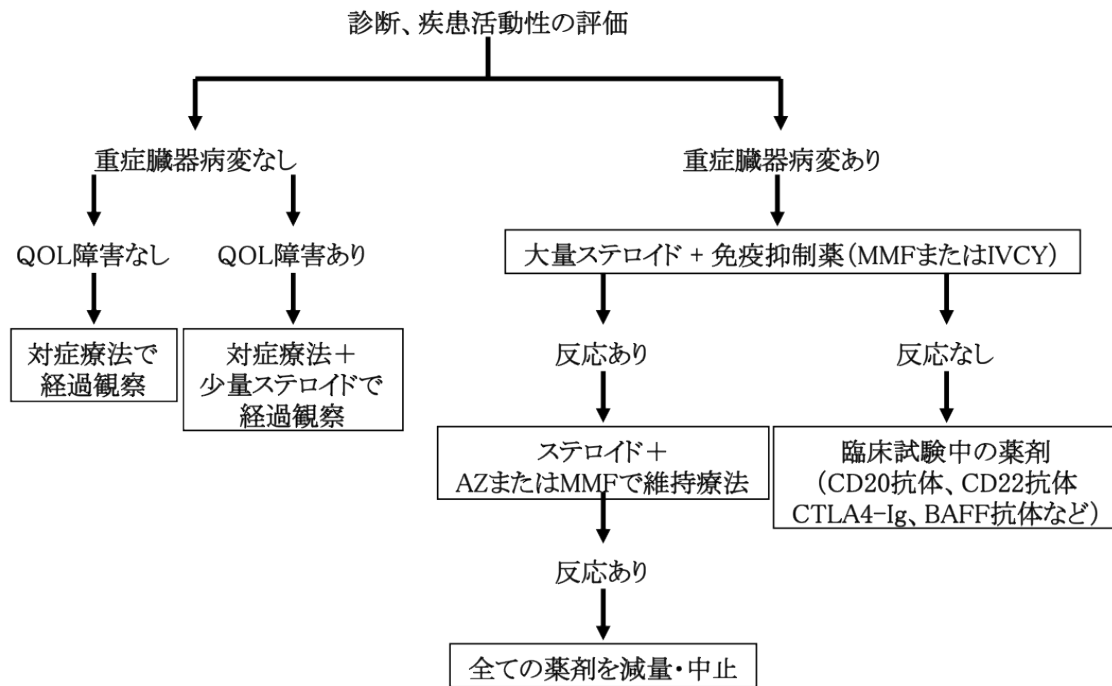
1. 急性皮膚ループス
2. 慢性皮膚ループス
3. 口腔内潰瘍
4. 非瘢痕性脱毛
5. 2つ以上の関節滑膜炎
6. 漿膜炎
7. 腎症
8. 神経障害
9. 溶血性貧血
10. 白血球減少、リンパ球減少
11. 血小板減少

免疫学的基準

1. 抗核抗体
 2. 抗dsDNA抗体
 3. 抗Sm抗体
 4. 抗リン脂質抗体
 5. 低補体血症
 6. 溶血性貧血を伴わない直接クームス試験陽性
-

2. 初期治療方針の決定

- ① ステロイド薬大量: 1 mg/kg/day (ステロイドレセプターを飽和できる量): 急性期、活動期
発熱、急性糸球体腎炎(ループス腎炎)、中枢神経・精神障害(CNS ループス、NPSLE)、間質性肺炎・肺出血(ループス肺臓炎)、心膜炎、胸膜炎、腹膜炎、心筋梗塞、指趾壊疽など
- ② ステロイド薬少量: 0.1 mg/kg/日 (抗炎症作用を期待、免疫抑制作用は殆ど期待できない)
関節炎、発熱、体重減少、貧血等の全身症状を伴う症例で使用。疾患活動性が制御されれば、適宜減量する。
- ③ ステロイド薬の種類を考慮: 浮腫、心不全などがある際には、ミネラルコルチコイド作用のないメドロールを、中枢神経系障害のある際には半減期の長いリンデロンを使用
- ④ ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 500~1000 mg/day): ARDS、急性循環不全など生命予後を脅かす際等に行う。副作用も十分に考慮し、無闇に行わない。大腿骨頭壊死症の主因。



⑤ 免疫抑制薬の併用：免疫抑制に伴う易感染性には十分に注意して使用する

- (1) ヒドロキシクロロキン(プラキニル[®]): (平成 27 年 9 月 SLE, 皮膚型 SLE に承認) 欧米では SLE の標準的治療薬。臓器障害のない患者、関節炎、筋痛、発熱等の症状がある際には、プラキニル[®] 200 または 400mg/日。使用前の眼科的検査(網膜症)、及び、モニタリングが必須。副作用:眼障害、皮膚障害、骨髄抑制、心筋症、ミオパチー、低血糖等。
- (2) ミコフェノール(MMF; セルセプト[®]): (平成 27 年 7 月にループス腎炎に保険償還可): 疾患活動性の高い症例にセルセプト[®]は 2-3g/日を 6 ヶ月間継続。標準的治療法の一つ。維持療法には、セルセプト[®]は 1-2g/日を使用。下副作用は、下痢などの消化器症状、易感染性、汎血球減少、消化性潰瘍、リンパ増殖性疾患等。妊婦は禁。
- (3) シクロホスファミド(エンドキサン[®])パルス療法(IV-CY): ステロイド抵抗性腎障害、中枢神経性ループス、急性間質性肺炎、血管炎に有効。10 mg/kg で開始し、通常月に 1 回。エンドキサン[®]は維持療法にも使用される。日和見感染症、不妊などの問題。
- (4) アザチオプリン(イムラン[®]): 維持療法の第 1 選択薬の一つ。血管炎にも使用。
- (5) タクロリムス(プログラフ[®], 3mg/日): ループス腎炎(ステロイド治療抵抗性)。また、急性間質性肺炎やステロイド長期連用による多剤抵抗性を獲得した際にも使用。
- (6) シクロスポリン(ネオーラル[®]): ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群。急性間質性肺炎。ステロイド長期連用による多剤抵抗性を獲得した際にも試用。
- (7) メトトレキサート(関節炎、筋炎、中枢神経症状、血管炎等: 保険未収載)
- (8) 抗 BAFF 抗体(ベリムマブ: 臨床試験、海外で承認): T-B 細胞相互作用を制御。
- (9) IFN 受容体抗体(アニフロルマブ: 臨床試験): IFN 関連遺伝子産物を制御
- (10) CD20 抗体(リツキシマブ: 臨床試験): 末梢血 B 細胞、何らかの自己抗体産生過剰、自己免疫による症状や所見が明らかな症例。
- (11) TACI-Ig 複合蛋白(アタシセプト: 臨床試験): T-B 細胞相互作用を制御。
- (12) CD22 抗体(エプラツズマブ: 臨床試験失敗): B 細胞に対する抗体。
- (13) CTLA4-Ig 複合蛋白(アバタセプト: 臨床試験中断): T-B 細胞相互作用を制御。
- (14) 抗 BAFF 抗体(タバルマブ: 臨床試験失敗): T-B 細胞相互作用を制御。
- (15) IFN α 抗体(シファリムマブ: 臨床試験中断): IFN 関連遺伝子産物を制御

- ⑥ 血漿交換療法:生命予後を脅かす際、血清自己抗体価や免疫複合体価が著しく高い際。
- ⑦ ネフローゼ症候群:アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬併用
- ⑧ 全身麻酔を伴う手術など生体侵襲が多くなる場合には、適宜ステロイドを増量する。

II. 抗リン脂質抗体症候群

1. 原病 (SLE など) に対する治療: ステロイド薬
 2. 急性期:ヘパリン等による抗凝固療法やウロキナーゼによる血栓溶解療法
 3. 慢性期の動脈血栓症:血小板一次凝集抑制目的:抗血小板薬アスピリン、シロスタゾール
 4. 慢性期の静脈血栓症:フィブリン形成を抑える目的でワルファリン
 5. 喫煙、肥満、高血圧症、高脂血症などのリスクファクターを避ける
 6. 妊娠中:経過観察、時に少量のアスピリン、習慣流産の既往のある症例でヘパリン
- 劇症型抗リン脂質抗体症候群:免疫抑制薬併用(致死率は約 50%)

III. 全身性硬化症(SSc)

1. ステロイド薬

- ① 一般的には適応でない。硬化期には殆ど効果がなく、進行を止める効果はない。
- ② 0.1 mg/kg/day:炎症所見の強い例:赤沈亢進、貧血、関節炎、筋炎を伴う
- ③ 1 mg/kg/day:免疫異常の強い例:肺高血圧、急性型間質性肺炎、急性心嚢炎等。

2. 免疫抑制薬

- ① D-ペニシラミン:コラーゲン分子間の架橋阻害作用を介して皮膚硬化や肺線維症の進行に有効。
- ② シクロスポリン:急性間質性肺炎、難治性皮膚潰瘍。
- ③ IL-6 受容体抗体トシリズマブ:皮膚硬化、間質性肺炎(治験中)。

3. 対症療法

- ① 逆流性食道炎:PPI(タケプロン® 15 mg/day、パリエット® 10 mg/day は長期投与可)
- ② Raynaud 現象:血管拡張薬、血小板凝集阻害薬(ベラサス LA®、アンプラーグ®等)
- ③ 皮膚潰瘍・壊疽:エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン(トラクリア®)、プロスタグランジン製薬、局所療法(フィブロボラストスプレー®など;感染を伴わないなどの適応を考慮)、高気圧酸素療法
- ④ 腎病変:ARB、ACE 阻害薬(強皮症腎では特効薬、腎機能が悪化しても使い続ける)
- ⑤ 心病変、高血圧:Ca 拮抗薬、アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬
- ⑥ 肺高血圧症:ベラサス LA®、トラクリア®、ヴォリブリス®、オプスミット®、レバチオ®、アドシルカ®、フローラン®等、重症では入院を。

全身性強皮症の診断基準(2003)

- (1) 大基準
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化※1
- (2) 小基準
① 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
② 手指尖端の陥凹性癒痕,あるいは指腹の萎縮※2
③ 両側性肺基底部の線維症
④ 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体陽性
- (3) 除外基準
① ※1 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する
② ※2 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く
- (4) 診断の判定
大基準を満たすものを強皮症と診断する。
大基準を満たさない場合は、小基準の①かつ②~④のうち1項目以上を満たすものを強皮症と判断する。

全身性硬化症(SSc)の治療

1. ステロイド薬
一般的には適応でない。硬化期には効果がなく、進行を止める効果はない。
0.1 mg/kg/day:炎症所見の強い例:赤沈亢進、貧血、関節炎、筋炎
1 mg/kg/day:免疫異常の強い例:肺高血圧、急性型間質性肺炎、急性心嚢炎等。
2. 免疫抑制薬
D-ペニシラミン:コラーゲン分子間の架橋阻害作用を介して皮膚硬化や肺線維症の進行に有効?
シクロスポリン:急性間質性肺炎、難治性皮膚潰瘍。
3. 対症療法
逆流性食道炎:プロトンポンプ阻害薬
Raynaud現象:血管拡張薬、血小板凝集阻害薬
皮膚潰瘍・壊疽:プロスタグランジン製薬、高気圧酸素療法、局所療法(FGF-2外用薬)
腎病変:アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬(ARB)(強皮症腎では特効薬、腎機能が悪化しても使い続ける)

IV. 皮膚筋炎・多発性筋炎(DM/PM)

1. ステロイド薬

- ① 0.1 mg/kg/day: 炎症所見の強い例
- ② 1 mg/kg/day: 免疫異常の強い例: 強い炎症所見、発熱、肺高血圧、急性間質性肺炎、心障害

2. 免疫抑制薬(シクロスポリン、タクロリムス、シクロホスファミド)

- ① ステロイド不応性(抵抗性)多発性筋炎、皮膚筋炎
- ② 急速間質性肺炎を伴う皮膚筋炎;シクロホスファミド(エンドキサン®)パルス療法(IV-CY)、タクロリムス(プログラフ®):カルシニューリン拮抗剤

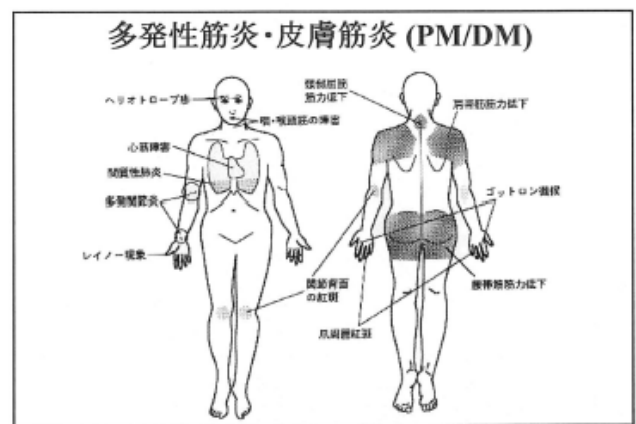
**悪性腫瘍の除外を十分に行う。特にステロイド不応性の場合には留意する。

3. γ グロブリン大量療法: ステロイド不応性の筋症状の強い症例に対して。献血ヴェノグロブリンIH®5% 静注 2.5g/50mLのみ。1日に人免疫グロブリンGとして 400mg/kg を 5 日間点滴静注]

皮膚筋炎・多発性筋炎の診断基準
(厚生省自己免疫疾患調査研究会, 1992年)

症状・所見	}	(1) 皮膚症状 (a) ヘルピトロープ疹 (b) ゴットロンの徴候 (c) 四肢伸側の紅斑
検査		(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) 血清中筋原性酵素の上昇 (5) 筋電図の筋原性変化
症状・所見		(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
検査	}	(9) 筋生検で筋炎の病理所見: 筋線維の変性及び細胞浸潤
検査		(9) 筋生検で筋炎の病理所見: 筋線維の変性及び細胞浸潤

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



V. 混合性結合組織病(MCTD)

1. ステロイド薬

- ① 前面(SLE か SScかなど)に出る疾患の治療に従う。(詳細は SLE の項参照)
- ② ステロイド薬大量: 1 mg/kg/day: 発熱、間質性肺炎、肺高血圧症、心障害

混合性結合組織病 (MCTD) の診断基準

2 共通所見
① レイノー現象 ② 指ないし手背の腫脹

3 免疫学的所見
抗UIRNP 抗体陽性

4 混合所見
(1) 全身性エリテマトーデス様所見
① 多発関節炎、② リンパ節腫脹、③ 顔面紅斑、④ 心膜炎又は胸膜炎
⑤ 白血球減少(4,000/ μ l以下)又は血小板減少(10万/ μ l以下)

(2) 強皮症様所見
① 手指に限局した皮膚硬化
② 肺線維症、拘束性換気障害(%VC \leq 80%)又は肺拡散能低下(%DL_{CO} \leq 70%)
③ 食道蠕動低下又は拡張

(3) 多発性筋炎様所見
① 筋力低下、② 筋原性酵素(CK等)上昇、③ 筋電図における筋原性異常所見

5 診断
(1) 2の1所見以上が陽性
(2) 3の所見が陽性
(3) 4の(1),(2),(3)項のうち、2項以上につき、それぞれ1所見以上が陽性以上の3項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

混合性結合組織病(MCTD)の治療

1. ステロイド薬
前面(SLEかSScかなど)に出る疾患の治療に従う。
ステロイド薬大量: 1 mg/kg/day: 発熱、間質性肺炎、肺高血圧症、心障害

2. 免疫抑制薬
シクロスポリン(ネオーラル®)、タクロリムス(プログラフ®)、シクロホスファミド(エンドキサン®)のパルス療法(7~25mg/kg/回、2~4週に1回、計6~12回)、アザチオプリン(イムラン®): 重症肺高血圧症や急性間質性肺炎

3. 肺高血圧症に対する対症療法
PGI₂誘導体: ベラプロスタナトリウム(ベラサス®LA錠)、1日120 μ g
エンドセリン受容体拮抗薬: ボセンタン(トラクリア®)、1日125mg
ホスホジエステラーゼ-5阻害薬: シルデナフィル(レバチオ®)、1日60mg
PGI₂持続静注療法: エオプロステノール(フローラン®)

2. 免疫抑制薬

- ① 肺高血圧症、腎障害、急性間質性肺炎など生命予後を脅す際、蛋白尿の改善:プログラフ®、ネオーラル®、エンドキサン®パルス療法、SLE 様所見が強い際には、プラケネル®、セルセプト®など

- ② 重症肺高血圧症、急速進行性間質性肺炎を伴う皮膚筋炎：プログラフ[®]、エンドキサン[®]パルス療法（SLE タイプの MCTD、SSc タイプでは免疫抑制薬の効果は期待薄）
- ③ 肺高血圧症（早期導入、併用療法推奨、重症は入院を）
 - ◇ PGI₂ 誘導体：ベラプロストナトリウム（ベラサス[®]LA 錠）
 - ◇ PGI₂ 持続静注療法：エポプロステノール（フローラン[®]）
 - ◇ エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタン（トラクリア[®]）、アンブリセentan（ヴォリブリス[®]）、マシテンタン（オプスミット[®]）
 - ◇ ホスホジエステラーゼ-5 阻害薬：シルデナフィル（レバチオ[®]）、タダラフィル（アドシルカ[®]）

VI. シェーグレン症候群 (SjS)

1. ステロイド薬

- ① 腺型ではステロイド薬の適応とならない（既に破壊・萎縮を来した腺房は改善されない）。
- ② ステロイド薬の適応
 - (1) 0.1 mg/kg/day: 炎症所見の強い症例: 全身性関節炎、発熱、反復する難治性唾液腺炎
 - (2) 1 mg/kg/day: 免疫異常の強い例: 進行性の間質性肺炎、間質性腎炎

2. 免疫抑制薬

- ① ミゾリビン: 腺型に対して当科で臨床試験中
- ② メトトレキサート: 関節症状の強い症例では関節リウマチの治療に準じて。
- ③ リツキシマブ、アバタセプト: 症状の強い症例で。（治験中）

3. 対症療法

- ① 乾燥性角結膜炎: ムチン・水分分泌促進薬（ジクアス[®]）、ムチン産生薬（ムコスタ[®]）、ヒアルロン酸点眼薬（ヒアレイン[®]）、
- ② 唾液分泌減少にはムスカリン受容体刺激薬サラジェン[®]、サリグレン[®]。フェルビテン[®]、サリベート[®]も保険収載

VII. 血管炎症候群（顕微鏡的多発性血管炎を含む）

1. ステロイド薬

- ① 大量療法 1 mg/kg/day: 8 週間持続した後、臨床所見や検査成績（赤沈、CRP、MPO-ANCA、凝固系など）を参照に漸減
- ② ステロイドパルス療法: 急性肺出血、急性進行性腎障害、中枢神経障害、臓器梗塞、全身性壊死性血管炎等生命予後を脅かす際に行う。

- 2. 導入療法: MPA と GPA に対しては、リツキサン[®] 375mg/m² を1週間隔で4回点滴静注。または、エンドキサン[®]パルス療法。10-15 mg/kg で開始し、2-4 週に1回（計12回）
- 3. 維持療法: イムラン[®]少量療法（50~100 mg/day）。血清ChE値、感染症などの副作用に留意し、1~2年間は最低継続する。エンドキサン[®]パルス療法ができない高齢者では、イムラン[®]で開始する。
- 4. ステロイドパルス療法: 急性肺臓炎・肺出血、急性進行性腎障害、中枢神経障害、臓器梗塞、全身性壊死性血管炎等生命予後を脅かす際に行う（慎重に判断）。
- 5. γグロブリン大量療法（CSS/GPA における神経障害の改善: スルホ化人免疫グロブリンG（ベニコ[®]）400mg/kg を5日間点滴静注

VIII. ベーチェット病

1. コルヒチン[®]: 一般的初期治療は、コルヒチンと抗炎症薬の併用である。コルヒチンは 1 錠から開始し、臨床所見、肝障害などを参照に、2 錠まで増量する。改善すれば漸減。
2. ネオーラル[®]: 眼症状のある際、コルヒチンで疾患制御が得られない際に併用。トラフ値をモニター(100 ~ 250 ng/ml)。腸管ベーチェット、神経ベーチェットでは推奨されない。
3. 関節炎を伴うベーチェット病には、メトトレキサートが有効。関節リウマチと同様にメトレート[®]を使用(保険未収載)。
4. メトトレキサート無効、進行性眼症状、重症消化管病変、重症血管病変には、メトトレキサートにレミケード[®]を併用。ベーチェット病による難治性網膜ぶどう膜炎では 5mg/kg が適応(初回、2 週、6 週後、以後 8 週間隔)。視力低下、失明を大幅に減少。腸管型、血管型、神経型ベーチェット病にも適応。
5. 腸管型ベーチェット病にはヒュミラ[®]も保険収載。初回に 160mg を、2 週後に 80mg を皮下注射、4 週後以降は 40mg を 2 週に 1 回皮下注射。
6. その他の免疫抑制薬: ペンタサ[®]などは、腸管病変を伴う際に有効。
7. 抗炎症薬: 炎症所見、発熱、関節痛、眼症状のある際などには、使用。
8. ステロイド薬: 眼症状のある際は推奨されない(眼科的には点眼以外は禁)。腸管ベーチェット、神経ベーチェット、血管ベーチェットでは、ステロイド 1 mg/kg/day を考慮。