

当科の膠原病・リウマチ性疾患治療指針(第14版)

監修

産業医科大学医学部第1内科学講座教授

田中 良哉

http://www.uoeh-u.ac.jp/kouza/1nai/homepage/m_kannjyasa.html

膠原病・リウマチ性疾患の診療の基本的原則

- ① 理論や根拠に基づく診療を行う。
- ② 早期発見・早期治療介入が原則である。
- ③ 専門家として病歴や臨床症候等の基本を重視した的確な診療を行い、中途半端な非論理的な診断、治療を行わない
- ④ 長期的観点から治療計画をたてる。治療薬は最小限とする。
- ⑤ 患者の立場からの治療を考える。情報を極力供用し、理解を促す。インフォームドコンセントを得た診療行為を行う。
- ⑥ 保険診療行為を理解する。保険適応外処方をする際には事前に倫理委員会に諮り、必要性や選択しなかった場合の不利益等についても十分に説明し、納得の上で行う。
- ⑦ 原疾患、治療に関連した有害事象、感染症や悪性腫瘍などの重篤な有害事象については、スクリーニング、モニタリングを徹底し、管理、予防、治療に努める。
- ⑧ 地域医療連携に留意し、コントロール可能な患者は地域の施設(外勤先など)に積極的に逆紹介する。学内外を問わず診療方針を統一し、医師、施設間で偏重が生じないように努める。
- ⑨ 平素より臨床実地医療の研鑽に努める。
- ⑩ メカニズムに立脚した治療を行う。例えば、膠原病患者では、原則として入院時には末梢血リンパ球をフローサイトメトリーにて解析し、プレシジョン・メディシンを科学的根拠から考える。
- ⑪ 患者の経済的負担も考慮し、自己負担額の軽減、難病などの支援策の申請、適切な検査や診療間隔を検討する。

関節リウマチ

1. 原則

- ① 早期診断、早期治療に努め、病態形成機序、薬剤作用点、治療抵抗性等を理解し、理論や根拠に基づく診療を心がける。T2T や治療リコメンデーション等を理解し、それらに準拠した治療を目指す。
- ② 「関節リウマチ」は、滑膜炎を主座とする全身性自己免疫疾患である事を理解して診療し、関節外症状、血管炎などの併発に留意する。
- ③ 診断は、2010 ACR/EULAR 分類基準に従って行う。疾患活動性、機能障害、構造障害、臓器障害などを評価した上で、速やかに治療を開始する。
- ④ 治療の主要目標は、(1)寛解導入、(2)関節破壊や機能障害の進行制御、(3)寛解維持、(4)ドラッグホリデー(できれば治癒)、(5)生命予後の改善である。長期的観点から治療計画をたてる。
- ⑤ 治療薬は最小限とする。
- ⑥ 治療は、抗リウマチ作用を有し関節破壊制御を目的とする合成抗リウマチ薬や生物学的抗リウマチ薬による根本療法を基本とする。
- ⑦ 対症を目的とした抗炎症薬(NSAID)や副腎皮質ステロイドは補助療法であり、後者は原則として関節注射や短期投与に留め、既に使用されている際には減量・中止する。
- ⑧ 来院毎に、SDAI, CDAI, HAQ-DIを評価する。半年(1年)に1度は画像評価を行う。特に、治験、臨床研究に該当する症例では、決められた定期的検査を滞りなく行う。
- ⑨ 抗リウマチ薬などの使用にあたっては、添付文書、ガイドラインに準拠し、治療前のスクリーニングを十分に行う(下記#1, #2, #3を参照)。
- ⑩ 生物学的抗リウマチ薬や JAK 阻害薬等の導入時には、FIRST レジストリ登録、クリニカルパス入院して、感染症、悪性腫瘍等のスクリーニングを行う(下記#1, #2, #3を参照)。
- ⑪ 生物学的抗リウマチ薬や JAK 阻害薬等の治療開始後は定期的なモニタリングを行う。
- ⑫ 治療中は副作用発現に常に留意し、早急に対処する。症例によっては入院を考慮する。
- ⑬ ステージ進行例(Ⅲ or Ⅳ)は整形外科にコンサルトし、手術や装具、リハビリテーションなど、機能障害の改善に向けた連携治療を積極的に行う。
- ⑭ 入院患者は、原則として治験、臨床研究の参加を考慮し、先端医療の実践を心がける。
- ⑮ 病態・合併症、薬剤の効果・有害事象、自己注射指導、副作用予防について、医師、看護師、薬剤師など多職種間で連携し、パンフレットなどを配布して患者教育に務める。喫煙、肥満、高血圧症、高脂血症などの危険因子を回避するように日常生活の指導を行う。
- ⑯ 上記の原則は、本院の入院、外来のみならず、外勤、派遣先でも堅持する。

#1 抗リウマチ薬などの使用にあたっては、添付文書、ガイドラインに準拠し、B型、C型肝炎ウイルス、結核等の感染症のスクリーニングを行なう。投与前に血液生化学検査、HBV、

HCV 検査、胸部 X 線撮影(2 方向)を実施(できれば T-SPOT、抗酸菌感染症の除外)。B 型肝炎ウイルス、C 型肝炎ウイルスが検出された際には、消化器内科に紹介し、抗ウイルス療法を考慮する。HBV 既往感染者は、HBV-DNA を 3 ヶ月毎に測定する。

#2 生物学的抗リウマチ薬や JAK 阻害薬等の導入時には、入院の上で、感染症、悪性腫瘍等のスクリーニング、および、外来における治療開始後の定期的なモニタリングを行う。

#3 導入時に、ニューモシスチス肺炎の予防基準である 65 歳以上、副腎皮質ステロイド使用、既存肺疾患のうち、2 項目以上を満たす症例は ST 合剤の予防投与を行う。副腎皮質ステロイド使用、既存肺疾患を 1 つ以上満たす症例は肺炎球菌ワクチン接種を行う。陳旧性肺結核、結核治療歴、T-SPOT 陽性、結核患者との濃厚接触歴がある症例では抗結核薬の予防投与を考慮する。50 歳以上、JAK 阻害薬、生物学的製剤、免疫抑制療法等の導入により帯状疱疹リスクの高い患者に対しては、帯状疱疹サブユニットワクチン(シングリックス®)の投与を推奨する。コロナワクチンについてはガイドラインに従って実施する。

2. 合成抗リウマチ薬(synthetic DMARD)

① MTX: 関節破壊は発症早期から進行するため、診断後に MTX で治療を開始する。

(1) メトトレキサート (MTX, メトレート®またはリウマトレックス®): 第一選択薬。8-16 mg/週。

6-8mg で使用開始し、速やかに増量。週 1 回朝食後、希望があれば分与。eGFR<60、高齢者、低体重者では 6mg で開始し、eGFR<30 ならば投与しない。有害事象の軽減目的で、フォリアミン® 1錠(5 mg)を MTX 投与の翌々日に服用。有害事象について十分に説明し、必ず IC を得る。禁忌(妊婦、本剤過敏症、骨髄抑制、慢性肝疾患、腎障害、授乳婦、胸水・腹水)があれば投与しない。

(2) 投与中は診察、検査を定期的実施する(開始時は 2-4 週毎、安定期は 3-6 ヶ月毎)。高齢者、肺線維症、腎障害や肝障害を有する症例では注意(口内炎は他の有害事象に先行)。効果不十分な際(SDAI>3.3 または CDAI>2.8)、2-4 週毎に 2-4 mg ずつ、16mg まで増量(希望があれば分与)。

(3) 有害事象出現時には、減量、または中止し、適切な処置を行う。必要ならば、活性型葉酸(ロイコボリン®)による救済療法、入院治療を行う。重篤な有害事象は報告する。

(4) MTX で治療開始 3 ヶ月後に、SDAI>3.3 ならば生物学的抗リウマチ薬や JAK 阻害薬を考慮する。但し、一部の生物学的製剤は、関節の構造的損傷の進展が早いと予想される症例では抗リウマチ薬による治療歴がない場合でも使用できる。

(5) MTX 単独療法で(NSAID や副腎皮質ステロイドは中止)、寛解(SDAI≤3.3)が 24 週間持続すれば、MTX を 6-8mg に減量。RF 陰性ならば、半年後に中止。血清反応陽性ならば、MTX を 1-2mg/月ずつ慎重に減量し中止を目指す。

② JAK 阻害薬: いずれも MTX 無効症例に追加、または MTX が使用できない症例で MTX との併用または単剤で使用。生物学的製剤、タクロリムス、アザチオプリン等の免疫抑制剤と併用しない。感染症(特に帯状疱疹)、好中球減少、肝障害、脂質代謝異常、腎障害、悪性腫瘍等に留意。生物学的抗リウマチ薬と同様に初回導入、切替は、FIRST レジストりに登録し、クリニカルパス入院して行う。倫理委員会に承認された IC 取得の上で規

定の臨床研究用検体を採取。禁忌事項、注意事項に留意して、副作用回避を目的としたスクリーニングを行い、適応を最終決定する。当科のプロトコルに沿った適正使用、使用後の定期的評価、採血、画像を必ず実施。また、導入後には定期的なモニタリングを行う(詳細は生物学的抗リウマチ薬の項を参照)

- (1) トファシチニブ(ゼルヤンツ[®]): 5mgを1日2回内服。中等度・重度腎機能障害、中等度肝機能障害では5mgを1日1回。
- (2) バリシチニブ(オルミエント[®]): 4mgを1日1回内服。高齢者や治療により症状が安定した患者には2mgへの減量を考慮する。バリシチニブの約7割は未変化体のまま腎排泄であり、eGFR<60の症例では1日1回2mgを投与、eGFR<30の症例では投与しない。治験ではアダリムマブに対して有意に高い有効性を示した。
- (3) ペフィシチニブ(スマイラフ[®]): 150mgを1日1回内服。
- (4) ウパダンチニブ(リンヴォック[®]): 15mgを1日1回内服。治験ではアダリムマブやアバタセプトに対して有意に高い有効性。
- (5) フィルゴチニブ(ジセレカ[®]): 200mgを1日1回内服。eGFR<60の症例では100mgを1日1回を投与、eGFR<15の症例では投与しない。治験ではアダリムマブに対して有意に高い有効性を示した。
- ③ サラゾスルファピリジン (SASP, アザルフィジン EN[®]): 500mgを1日2回。軽症やMTXが使用不能の症例に使用。MTXが効果不十分な際に追加併用する
- ④ レフルノミド(アラバ[®]): 20mg(症例によって10mg)。MTXが使用できない症例。肝障害、下痢、間質性肺疾患に注意する必要がある、十分なリスク評価を行う。
- ⑤ タクロリムス(プログラフ[®]またはタクロリムス[®]): MTXが使用できない症例。1日3mg夕食後経口投与(高齢者には1.5mgから)。血中トラフ値をモニター。MTXと併用可。

3. 生物学的抗リウマチ薬 biological DMARD

十分量のMTXにても3ヶ月以内に改善しない、または6ヶ月以内に寛解に到達しない際には、生物学的抗リウマチ薬またはJAK阻害薬を追加することが推奨。但し、関節破壊の進展リスクが高いと推定される患者には、ヒュミラ[®]とシムジア[®]は、DMARD-naïveでも使用可。初回導入、切替の際には、FIRSTレジストリに登録し、当科の規定に沿って管理をする。

- ① 生物学的抗リウマチ薬による治療目標は、臨床症候の改善に留まらず、臨床的寛解、構造的寛解、機能的寛解、生命予後改善であることを認識して、症例を選択する。
- ② 初回導入は、入院して行う。倫理委員会に承認されたIC取得の上で規定の臨床研究用検体を必ず採取。副作用制御を目的としたスクリーニングを行い、適応を最終決定する。当科のプロトコルに沿った適正使用、使用後の定期的評価、採血、画像を必ず実施。
- ③ インフリキシマブ(レミケード[®]、および、インフリキシマブBS[®])は3mg/kgを初回投与後2,6週後、以後8週間隔で反復投与。6または10週後にSDAI>11(CDAI>10)であれば、14、22週後から6mg/kgに、不応性であれば10mg/kgに増量(詳細は添付文書参照)。RA以外にも広い適応。
- ④ エタネルセプト(エンブレル[®]、および、エタネルセプトBS[®])は50mgを1日1回、週1回

皮下注射。長期使用が必要、MTX 使用不可、併発症・臓器障害がある症例で優先使用。

- ⑤ アダリムマブ (ヒュミラ®)は 40mg を 2 週に 1 回皮下注射。MTX との併用が原則。80mg 隔週へ増量可能(MTX 併用不可)。RA 以外にも広い適応。
- ⑥ トシリズマブ (アクテムラ®)は 162mg を 2 週に 1 回皮下注射(PFS)または、8mg/kg を 4 週に 1 回点滴静注。効果不十分な場合には、162mg の皮下注射を 1 週間まで投与間隔を短縮。MTX が使用できない症例では第1選択薬、TNF 阻害薬に一次無効、長期使用が必要、特発性若年性関節炎(全身型)、アミロイドーシスの症例には、積極的に選択。
- ⑦ アバタセプト (オレンシア®)は、体重に応じて 500, 750, 1000 mg を 4 週に 1 回点滴静注。または、投与初日に点滴静注後同日中に 125mg 皮下注射し、その後 125mg を週 1 回皮下注射。また、125mg 週 1 回皮下注射からも開始可能。TNF 阻害薬に無効、長期使用が必要な症例に選択。高い安全性が評価。
- ⑧ ゴリムマブ (シンポニー®)は 50mg を 4 週に 1 回皮下注射。MTX との併用が原則。疾患活動性が高く、関節破壊進行症例で 100mg を使用。100mg で疾患制御後 50mg に戻す。
- ⑨ セルトリズマブ・ペゴル (シムジア®)は 1 回 400 mg を 0, 2, 4 週後に皮下注射、以後 2 週に 1 回 200 mg 皮下注射。安定後には、4 週に 1 回 400 mg を使用。胎盤通過性、乳汁移行性が低く、妊娠・出産・授乳希望の女性患者に対しては、使用を考慮。
- ⑩ サリルマブ (ケブザラ®)は 200mg を 2 週に 1 回皮下注射。副作用リスクの高い症例や維持療法では1回 150mg への減量を考慮。TCZ と同様の使用。
- ⑪ バイオシミラー(インフリキシマブ BS、エタネルセプト BS)を選択肢として情報提供する。
- ⑫ 患者の経済的問題を考慮し、医療費減免、治験の導入、バイオシミラーなどを考慮する。また、患者には RA に関する説明パンフレットを配布。
- ⑬ 導入後には、定期的にモニタリングを行う。モニタリングは当科のプロトコルに沿って確実に実施する。次回の外来予約をすることにより、「掛かり付け患者」と見なされ、緊急時の救急車で来院が可能となる。
- ⑭ 生物学的抗リウマチ薬にて寛解導入できれば、副腎皮質ステロイド、NSAID を中止し、その上で MTX の減量、生物学的抗リウマチ薬の減量・期間延長・休薬を考慮する。
- ⑮ 手術前後は、バイオの投与を原則として 1 回間隔を空ける(例:ヒュミラ®は手術 2 週前に投与し、術後感染症候なければ 2 週後に再開)
- ⑯ 臨床研究用検体採取においては、倫理委員会に申請し、各研究の所定の患者説明文書で説明の上、文書で承諾を取る。

4. 抗炎症薬(NSAID)

- ① 第一選択は COX-II 選択性薬剤(セレコックス®等)
- ② 効果不十分な際には、根本治療の強化を図る。
- ③ 症候が制御されれば、減量、中止を試みる。
- ④ 胃薬は NSAID 胃潰瘍に適応のあるサイトテック®を使用。無効の際には PPI を用いる。
- ⑤ 外用薬:ボルタレンゲル®等のゲル薬、ロキソニンテープ・パップ®などの湿布薬。

5. 副腎皮質ステロイド:投与するとしても補助療法として一時的な使用に留める。初発時、再燃時に下記 a, b, c の症例に単回関節内注射(ケナコルト®20-40mg など、小関節では減量)、単回筋注、単回静脈内注射などが考慮される。
 - a. 発熱等の全身症状を伴う激しい関節炎で抗リウマチ薬の効果発現が待てない際
 - b. 抗炎症薬と複数の抗リウマチ薬でも全く効果が認められない場合
 - c. 社会的背景のため絶対的鎮痛を要する場合。
 - d. 疾患活動性が制御されれば、適宜減量・中止する。
 - e. ボナロン®35mg を週に 1 回、または、アクトネル®75mg を 4 週に 1 回を併用する。
 - f. 抗炎症薬と抗リウマチ薬を的確に使用すれば、不要な症例が多い。少量では関節破壊の抑制はできず、一度投与すると減量、中止が困難。副作用が多く、長期的生命予後を悪化させるとの報告が多い。
6. リウマトイド血管炎、進行性間質性肺炎を伴う関節リウマチ(悪性関節リウマチ)には、上記の抗リウマチ薬による寛解導入と同時に、副腎皮質ステロイド大量療法、エンドキサン®静注療法(10-15 mg/kg/2-4 週、6-12 回)やアザチオプリン(イムラン®)(50-100mg/日)を考慮。疾患が制御されれば、速やかに副腎皮質ステロイド減量とともに、通常関節リウマチ治療に移行する。顕微鏡的多発性血管炎を併発の際にはリツキシマブ(リツキサン®)375mg/m² を 1 週間間隔で 4 回点滴静注。
7. デノスマブ(プラリア®)は 60mg を 6 ヶ月に 1 回皮下投与。骨びらん進行例は 3 ヶ月に 1 回も可能。骨粗鬆症合併例、抗リウマチ治療にても骨びらんが進行する症例に使用。抗炎症・抗リウマチ作用はない。Ca, VD の補充。定期的な歯科受診により口腔衛生を保つ。
8. 外科的治療法: 関節機能廃絶例には、人工関節形成術や関節固定術を考慮。単関節のみに著明な破壊を認める症例では、積極的に考慮。早めに整形外科に紹介。
9. 物理療法: 常に考慮する(理学療法、作業療法、心理療法、義肢装具装着)

血清反応陰性脊椎関節炎(AS、PsA、ReA など)

抗炎症薬(セレコックス®など)を使用しても効果不十分症例は、MTX(リウマトレックス®)または生物学的製剤を導入する。原則として8カラーフローサイトメトリーにより末梢血リンパ球解析を行い、治療選択をする。副腎皮質ステロイドを使用しない。治療に伴う有害事象、感染症などのスクリーニング、モニタリングなどについては、「関節リウマチ」の項を参照。併存疾患(生活習慣病)の管理も重要。(臨床症状、画像所見より必要に応じてHLA-B27 検査)

- ▶ 強直性脊椎炎:末梢性関節炎がある場合はNSAIDにSASPかMTXを併用。疾患活動性を制御できない末梢性関節炎を伴うAS、体軸性脊椎炎主体のASでは生物学的製剤を導入。
- ▶ 乾癬性関節炎: 末梢性関節炎にはSASPかMTXを併用。疾患活動性を制御できない末梢性関節炎を伴うPsA、体軸性脊椎炎主体のPsAでは生物学的製剤を導入。末梢性関節炎を伴うPsAでは、アプレミラストの使用も可。
- ▶ 掌蹠膿疱症性骨関節炎: p19抗体が適応。

- ① インフリキシマブ (レミケード®): 乾癬(乾癬性関節炎等を含む)、強直性脊椎炎、クローン病、潰瘍性大腸炎に対して、5mg/kg を初回投与 2、6 週後、以後 8 週間隔。
- ② アダリムマブ (ヒュミラ®): 尋常性乾癬及び乾癬性関節炎は初回 80mg で以降 2 週に 1 回 40mg を皮下注、強直性脊椎炎は 40mg。
- ③ セルトリズマブ (シムジア®): TNF α 抗体。尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、紅皮症乾癬。400mg を 2 週間隔で皮下注。症状に応じて 4 週間隔、または 200mg に減量
- ④ ウステキヌマブ (ステララー®): IL-12/IL-23(p40) 抗体。乾癬、乾癬性関節炎に対して有効。1回 45mg を皮下注。初回及び 4 週後に投与し、以降 12 週間隔で投与。効果不十分な場合には 1 回 90mg を投与可。
- ⑤ セクキヌマブ (コセンティクス®): IL-17 抗体。尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、強直性脊椎炎、X 線基準を満たさない体軸性脊椎関節炎。300mg を初回、1、2、3、4 週後、以降、4 週間隔で皮下注射。脊椎関節炎、体重 60kg 以下の患者では、1 回 150mg の投与を考慮。炎症性腸疾患を伴う際は使用を避ける。
- ⑥ イキセキズマブ (トルツ®): IL-17 抗体。尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、紅皮症乾癬、強直性脊椎炎、体軸性脊椎関節炎。160mg を初回、2 週後から 12 週後まで 1 回 80mg を 2 週間隔、以降 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下注射。12 週時点で効果不十分な場合、1 回 80mg を 2 週間隔。脊椎関節炎には 1 回 80mg を 4 週間隔で皮下注射。
- ⑦ ブロダルマブ (ルミセフ®): IL-17 受容体抗体。尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、紅皮症乾癬、強直性脊椎炎、体軸性脊椎関節炎。210mg を初回、1、2 週後、以降、2 週間隔で皮下注。
- ⑧ グセルクマブ (トレムフィア®): IL-23(p19) 抗体。尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、紅皮症乾癬、掌蹠膿疱症。100mg を初回、4 週後、以降 8 週間隔で皮下注。
- ⑨ リサンキズマブ (スキリージ®): IL-23(p19) 抗体。尋常性乾癬、乾癬性関節炎、膿疱性乾癬、紅皮症乾癬。150mg を初回、4 週後、以降 12 週間隔で皮下注。
- ⑩ アプレミラスト (オテズラ®): PDE4 阻害薬。1 日朝 10mg より漸増し、6 日目以降は 1 回 30mg を 1 日 2 回内服。重度の腎機能障害を持つ場合は減量する。
- ⑪ ウパダシチニブ (リンヴォック®): 15mg を 1 日 1 回内服。乾癬性関節炎、。

全身性エリテマトーデス(SLE)

1. 治療基本方針

- (1) 早期診断、早期治療が重要、特に生命予後を脅かす病態を伴う際には、早急に。診断は EULAR/ACR による 2019 年 SLE の分類基準を使用する。
- (2) 初期治療が重要(将来治療フリーになりうるか否かは、初期治療次第)。疾患活動性、障害臓器(腎生検)、生命的危急性を確実に判断し、副腎皮質ステロイド初回投与量を決定。
- (3) 疾患活動性がある場合(SLEDAI, BILAG などの総合的指標で評価)、副腎皮質ステロイド大量と免疫抑制薬の併用療法を検討し、理論的背景に立脚して使用する
- (4) 初発時でも副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の不要例も 1/3 存在するので判断を明確

に。

- (5) 再燃を阻止する治療戦略、十分な疾患制御、副腎皮質ステロイドの減量・中止によるダメージを生じさせない治療を目指す。
- (6) 再燃時、増悪時には早急に副腎皮質ステロイド投与量、免疫抑制薬の併用を検討する。
- (7) 入院時には IC を書面で得て末梢血を採血し、リンパ球のサブセットを8カラーフローサイトメトリーにて検討し、科学的根拠からプレジジョン・メディシン考える(倫理委員会承認)。
- (8) TMA の併発には血漿交換療法、血球貪食症候群の併発には副腎皮質ステロイドパルス療法等、APS には抗凝固療法、NPSLE には抗精神病薬や抗けいれん薬などの対症療法を考慮する。
- (9) 副腎皮質ステロイド初期量が 1 mg/kg/day を 1-4 週間維持した後、総合的指標で評価しながら維持量まで 1~2 週間に 10%ずつ減量する。維持量は 0.1-0.2 mg/kg/day で、3 年間臨床的寛解が維持されれば、更なる減量を行い、薬剤フリーを目指す。
- (10) 治療に伴う有害事象、感染症などのスクリーニング、モニタリングなどについては、「関節リウマチ」の項(#1-#3)を参照する。殊に、結核既往者、日和見感染症が疑われる際、著明な免疫抑制状態の患者には、予防、管理、早期診断、治療を徹底。
- (11) 重篤な有害事象(日和見感染症、糖尿病、造血系障害、肝・腎障害など)の発現には常に留意し、早急に対処する。
- (12) パンフレットを配布し、日常生活の指導を行う(妊娠、紫外線、ストレスなど)。指定難病を早急に申請する(他の承認されている膠原病疾患も同様である)。

2. 初期治療方針の決定。

- ① 副腎皮質ステロイド大量(1 mg/kg/day): 高い疾患活動性(BILAG カテゴリーA が 1 つ以上、または B が 2 つ以上、SLEDAI \geq 8、厚労省 \geq 3/8 など)。重要臓器障害(中枢神経症状、多発性単神経炎、間質性肺疾患、急性腹症、下血、心筋梗塞、指趾壊疽、急性腎不全、ネフローゼ症候群、重症心膜炎あるいは胸膜炎など)。生命的危急状態では副腎皮質ステロイドパルス療法を考慮。
- ② 副腎皮質ステロイド少量 (0.1 mg/kg/日: 抗炎症作用を期待): 上記に該当せず、関節炎、発熱、倦怠感等の全身症状を伴う症例で使用。症候が改善すれば、1 mg 錠を用いて適宜減量する。不要例も 1/3 は存在するので判断を明確に。
- ③ 副腎皮質ステロイドの種類を考慮: 浮腫、心不全などがある際は、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は半減期の長いリンデロン[®]を使用。妊娠中は胎盤移行性の低いプレドニゾンを使用。
- ④ 免疫抑制薬の併用
 - (1) ヒドロキシクロロキン (プラケニル[®]): SLE, 皮膚型 SLE に承認。軽症、中等症、重症の如何にかかわらず mainstay として投与が推奨。臓器障害のない患者、関節炎、筋痛、発熱等がある際には、プラケニル[®] 200 または 400mg/日。理想体重が 31~46kg: 1 日 1 回 1 錠(200mg)、46~62kg: 1 日 1 回 1 錠と 1 日 1 回 2 錠を1日おき、62kg 以上: 1 日 1 回 2 錠を経口投与。使用前の眼科的検査(OCT などによる網膜症などの精査)、

定期的なモニタリングが必須。下痢などの消化器症状、皮膚障害に注意。

- (2) ミコフェノール酸モフェチル(MMF, セルセプト[®], ループス腎炎に認可): 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(1-2 g より開始し、3g まで増量(1g/1週間で増量し 3g を 6 ヶ月間使用、有害事象あれば減量、中止)。Ⅲ, Ⅳ, Ⅴ型腎症。維持療法には、セルセプト[®]は 1-2g/日を使用。但し、eGFR<30 では、1g より開始し 2g まで増量(有害事象あれば中止、減量)、1g で維持療法。有害事象は、下痢などの消化器症状等。妊婦は禁。
 - (3) エンドキサン[®]パルス療法(Ⅳ-CY): Ⅲ, Ⅳ型腎症、中枢神経性ループス、急性間質性肺炎、血管炎に使用。500 mg DIV 隔週計 6 回、または 0.5-1.0 g/m² 毎月計 6 回。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。2mg/kg/日。投与前に NUDT 遺伝子多型を検査:Cys/Cys 型の場合、急性高度白血球減少、全脱毛のリスクが高いため原則回避。
 - (5) タクロリムス(プログラフ[®]): 3mg/日, ループス腎炎(副腎皮質ステロイド治療抵抗性)。急性間質性肺炎や多剤治療抵抗性を獲得した際に使用。
 - (6) シクロスポリン(ネオーラル[®]): 副腎皮質ステロイド抵抗性ネフローゼ症候群。
 - (7) MTX(関節炎、筋炎、中枢神経症状、血管炎等: 保険未収載だが、関節炎などに対するエビデンスレベルはアザチオプリンよりも高い)
 - (8) ベリムマブ(ベンリスタ[®])抗BAFF抗体: 1回200mgを1週間隔で皮下注。1回10mg/kgを初回、2、4週後に点滴静注し、以降4週間隔。自己抗体が陽性で、寛解導入療法における免疫抑制薬との併用効果、維持療法における副腎皮質ステロイドの減量効果、再燃抑制効果。疾患活動性が制御されている症例に導入する場合は BLISS-POST study。
 - (9) CD20 抗体(リツキシマブ:リツキサン[®]): 難治性のネフローゼ症候群、血栓性血小板減少性紫斑病: 375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注。検査成績や8カラーリンパ球解析などで B 細胞系の病態への関与が示唆され、標準的治療に抵抗性で臓器障害を有し、生命予後に関わる症例。
 - (10) I 型 IFN 受容体抗体アニフロルマブ: 承認申請中
 - (11) JAK1/2 阻害薬バリシチニブ、Btk 阻害薬、Tyk2 阻害薬、JAK1/Btk 阻害薬、JAK1/Tyk2 阻害薬、抗 CD20 抗体(リツキシマブ、オビヌズツマブ)、抗 CD19 抗体(イネビリズマブ)、抗 BAFF/ICOSL 抗体、抗 IL-17 抗体(セクキヌマブ)、遺伝子組み換えヒト IL-2 などが治験中。
- ⑤ 副腎皮質ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン 500~1000 mg/day): ARDS、急性循環不全など生命予後を脅かす際。有害事象に留意。無闇にしない。
 - ⑥ 免疫吸着療法・血漿交換療法: 生命予後を脅かす状態で、血清抗 dsDNA 抗体価や免疫複合体価が著しく高い際、皮膚潰瘍が著明な際など。
 - ⑦ ネフローゼ症候群: ACE 阻害薬、または ARB 阻害薬使用も考慮する。
 - ⑧ 骨粗鬆症予防: 日本骨代謝学会のステロイド性骨粗鬆症管理と治療ガイドラインに基づき、ボナロン[®]35mg を週に 1 回、または、アクトネル[®]75mg を 4 週に 1 回を併用する。骨

折の際にはPTH製剤、ロモソズマブ(イベニティ[®])、プラリア[®]を考慮。

- ⑨ 女性患者の妊娠、出産:全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、若年性特発性関節炎(JIA)や炎症性腸疾患(IBD)罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針を参照。患者教育に努める。プレドニン[®] 15 mg/day までで管理されていることが望ましい。
- ⑩ 全身麻酔を伴う手術など生体侵襲が多くなる場合には、適宜副腎皮質ステロイドを増量。

抗リン脂質抗体症候群(APS)

- 1. 原病 (SLE など)に対する治療: 副腎皮質ステロイド
- 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. 合併妊娠の基本的治療法は妊娠初期からの低用量アスピリン+未分画ヘパリン療法
- 7. 劇症型 APS:血漿交換療法、副腎皮質ステロイドパルス、免疫抑制薬など(致死率は約50%)

全身性強皮症(SSc)

強皮症の臓器障害の多くは血管障害が関連するため、爪郭部毛細血管顕微鏡(NVC)による血管障害の評価を定期的に行い、臓器障害の早期発見、早期治療に努める(SCORPION)。間質性肺疾患が疑われる場合、入院での評価(6分間歩行試験)、肺機能検査、HRCTなどを実施し、治療適応を検討。肺高血圧症の合併が疑われる場合、入院での評価(6分間歩行試験、心エコー、右心カテーテル)を行い、治療適応を検討。新規診断例はEUSTAR-Jに登録。

- 1. 副腎皮質ステロイド
 - ① 一般的には適応でない。硬化期には効果がなく、進行抑制効果はない。投与後に強皮症腎のリスクが上昇することが示唆されているので、やむを得ず必要な時のみとする。
 - ② 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 エンドキサン[®]パルス療法:急性間質性肺炎など生命予後を脅かす際。皮膚硬化の改善にも効果が示されている。
 - ② アザチオプリン(イムラン[®]):間質性肺疾患の寛解導入後維持療法の選択肢。2mg/kg/日。NUDT 遺伝子多型をチェック。
 - ③ IL-6 受容体抗体トシリズマブ:皮膚硬化、間質性肺疾患(保険未収載)。
 - ④ MTX:保険未収載だが、発症早期の皮膚硬化の改善に効果が示されている
 - ⑤ ネオーラル[®]、プログラフ[®]:急性・慢性間質性肺炎、多剤抵抗性症例(保険未収載)。
 - ⑥ 自家幹細胞移植(保険未収載):間質性肺疾患を含めた進行性の臓器不全に対して。

3. 対症療法

- ① 間質性肺疾患：進行性肺線維化を伴う場合は、チロシンキナーゼ阻害薬ニンテダニブ（オフェブ®）150mgを1日2回内服。下痢などの消化器症状に注意。急性進行性の際には、副腎皮質ステロイド大量療法、シクロホスファミドパルス療法など。
- ② 肺動脈性高血圧症：入院。6分間歩行、心エコーで評価し、右心カテーテル検査により診断。間質性肺疾患合併症例は初期の増悪に注意。間質性肺疾患や心筋線維化に伴う肺高血圧も混在し、PVODやVQミスマッチなどにも留意。I群、NYHA III°以上の障害があれば初期併用療法。
 - ◇ PGI₂ 誘導体、受容体刺激薬：ベラプロストナトリウム（ベラサス®LA錠）、セレキシパブグ（ウプトラビ®）、イロプロスト（ベンテイビス®吸入液）
 - ◇ 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®）、アンブリセンタン（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®）
 - ◇ グアニル酸シクラーゼ刺激薬：リオシグアート（アデムパス®）
- 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®）、プロスタグランディン製薬、局所療法（フィブロブラストスプレー®；非感染症例）、高気圧酸素療法
- ④ 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）
- ⑤ 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）
- ⑥ 強皮症腎：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）、必要により ARB, Ca 拮抗薬を追加。
- ⑦ 心病変、高血圧：Ca 拮抗薬、強皮症腎発症前の ACE 阻害薬投与は予後不良因子とされるので、強皮症の高血圧には投与を避ける。

皮膚筋炎・多発性筋炎 (PM/DM)

末梢血 8 カラー解析、NVC を施行 (SCORPION)。筋炎関連自己抗体を検索 (佐藤実教授)。

1. 副腎皮質ステロイド

1 mg/kg/day: 筋力低下あるいは著明な筋原性酵素の上昇を伴う筋炎 (軽症で臓器障害がなければ 0.5mg/kg/day 程度も考慮)、発熱、肺動脈性高血圧症、急性間質性肺炎、心筋炎などを伴う症例。生命予後不良リスクの高い例ではパルス療法を考慮。

2. 免疫抑制薬

- ① 副腎皮質ステロイド不応性 (抵抗性) 多発性筋炎、皮膚筋炎: MTX、エンドキサン®、イムラン® (NUDT 遺伝子多型をチェック)、プログラフ®、γグロブリン大量療法。
- ② 急速進行性間質性肺炎を伴う皮膚筋炎または無筋症性皮膚筋炎で抗 MDA5 抗体陽性症例では、速やかに副腎皮質ステロイド大量またはパルス、エンドキサン®パルス療法、プログラフ®の3者併用による治療を開始。

③ 悪性腫瘍の除外を十分に行う。特に副腎皮質ステロイド不応性や 50 歳以上の抗 TIF-1 γ 抗体陽性例の場合には留意。

④ 抗 ARS 抗体陽性慢性間質性肺疾患例では免疫抑制剤投与を考慮。

3. γ グロブリン大量療法

筋力低下の改善(副腎皮質ステロイド剤が効果不十分な場合): 献血ヴェノグロブリンIH[®]5% 静注、10% 静注。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。適応の詳細については添付文書に従うこと

4. 間質性肺疾患

進行性肺線維化を伴う場合はニンテダニブ(オフェブ[®]) 150mg を 1 日 2 回内服。下痢などの消化器症状に注意。急性進行性の際には、副腎皮質ステロイド大量療法、シクロホスファミドパルス療法など

混合性結合組織病(MCTD)

末梢血 8 カラー解析、NVC を施行(SCORPION)。

厚生労働省班研究の難病プラットフォームの患者レジストリに登録

1. 副腎皮質ステロイド

① 前面に出る疾患(SLE か SSc かなど)の治療に従う。(詳細は SLE の項参照)

② 副腎皮質ステロイド大量:0.5-1 mg/kg/day:強い炎症所見、発熱、間質性肺疾患、肺高血圧症、心障害、急性進行性腎障害、中枢神経障害などを伴う症例

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かす際、蛋白尿の改善:プログラフ[®]、エンドキサン[®]パルス療法、SLE 様所見が強い際にプラケニル[®]、セルセプト[®]等。

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)(SSc の項を参照)

④ 間質性肺疾患(SSc の項を参照)

シェーグレン症候群

1. 副腎皮質ステロイド

① 腺型では副腎皮質ステロイドの適応でない(破壊・萎縮した腺房は改善されない)。

② 副腎皮質ステロイドの適応

(1) 0.1 mg/kg/day:炎症所見の強い症例:多関節炎、発熱、反復性難治唾液腺炎

(2) 1 mg/kg/day:進行性の間質性肺疾患、間質性腎炎

2. 免疫抑制薬

① ブレディニン[®]:腺型に対して有効(保険未収載)。RA との合併例で考慮。

② MTX:関節症状の強い症例では関節リウマチの治療に準じて(保険未収載)。

③ 関節リウマチ合併:オレンシア®(ROSE 試験)

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

IgG4 関連疾患

治療前に罹患臓器の生検を行い、診断・鑑別を確実に行う。血清 IgG4 上昇は IgG4 関連疾患に特異的ではないことを念頭に置き、IgG4 関連疾患包括診断基準とともに罹患臓器の部位と生検所見などから診断する。

1. 副腎皮質ステロイド: 原則、初期治療として 0.6 mg/kg/day で開始。多くは治療に好反応。ただし、副腎皮質ステロイド単剤療法では減量により再燃する症例が少なからず存在。
2. 免疫抑制剤
 - ① イムラン®: 寛解導入、維持療法いずれでも有用。NUDT 遺伝子多型をチェックする
 - ② リツキシマブ: 海外では最も報告が多い(保険適応外)
 - ③ ネオーラル®、プログラフ®、セルセプト®(いずれも保険適応外)
3. 外科的治療法: 通常、内科的治療で十分。慢性化し高度に線維化している場合に考慮。

ANCA 関連血管炎症候群(AAV) [MPA(顕微鏡的多発性動脈炎)、GPA(多発血管炎性肉芽腫症)、EGPA 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症]

1. 初期治療: 副腎皮質ステロイド大量 1 mg/kg/day。浮腫や心不全などがある際はメドロール®、中枢神経系障害のある際はリンデロン®(SLE の項参照)。1-4 週間持続後、臨床症候や検査成績(赤沈、CRP、MPO-ANCA など)を総合的に参照に 1-2 週に 10%ずつ漸減。維持量(0.1-0.2 mg/kg/day)を 3 年続け、1 mg 錠を用いて、さらに漸減、中止する。
2. 導入療法: エンドキサン®パルス療法(10-15 mg/kg で開始し、2-4 週毎、計 12 回)、または、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。EGPA に対してはヌーカラ® 1 回 300mg を 4 週毎(100 mg ずつ 3 ヶ所に分けて)。リツキサン®は、フローサイトメトリーで B 細胞分化異常を有する症例、IVCY 有害事象が懸念される症例で特に考慮。
3. 高齢者では、臓器予備能、併発症などに留意し、導入療法(量、回数)、副腎皮質ステロイドの減量速度を適宜調整する。
4. 維持療法: イムラン®少量療法(50~100 mg/day)。NUDT 遺伝子多型をチェック。血清 ChE 値、感染症などの有害事象に留意し、1~2 年間は最低継続。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。MTX が推奨されるとの報告がある(保険未収載)。
5. 副腎皮質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)。

6. γ グロブリン大量療法 (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 (ベニロン[®]) 400mg/kg を5日間点滴静注。適応の詳細については添付文書に従うこと。

大型血管炎 [高安動脈炎、巨細胞性動脈炎]

身体所見や血管エコー、造影 CT で診断確定後、外来で PET-CT も施行罹患血管域の把握と病勢を評価。治療後半年-1 年毎に PET-CT で評価を。HLA-B52 等の確認(研究費)。眼動脈病変による虚血性視神経症、視力低下、失明のリスクがあるため早急な眼科精査を行う。

1. 初期治療は副腎皮質ステロイド薬大量 1 mg/kg/day を 1-4 週間持続後、臨床症候や検査成績 (赤沈、CRP、エコー、造影 CT など)を総合的に参照に 1-2 週に 10-20%ずつ漸減。トシリズマブを併用して早期減量、中止を試みる。浮腫や心不全などがある際はメドロール[®]を使用。急激な眼症状、神経症状の出現時は副腎皮質ステロイドパルス療法。
2. トシリズマブ (アクテムラ[®]):162mg を週 1 回皮下注射。TAK、GCA ともに推奨クラス I、エビデンスレベル A。副腎皮質ステロイドの減量、中止をめざす。
3. 免疫抑制薬: MTX、イムラン[®]、エンドキサン[®]パルス療法。

ベーチェット病

1. 厚生労働省班研究の難病プラットフォームの患者レジストリに登録
2. 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。コルヒチン[®]は臨床所見、消化器症状(下痢)、肝障害などを参照に 1~2 錠を使用し、改善すれば漸減(保険未収載)
3. アプレミラスト(オテズラ[®]):PDE4 阻害薬。局所療法で効果不十分なベーチェット病による口腔潰瘍に適応。1 日朝 10mg より漸増し、6 日目以降は 1 回 30mg を 1 日 2 回内服。重度の腎機能障害を持つ場合は減量する。
4. 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。
5. 関節炎を伴うベーチェット病には、MTX が有効(保険未収載)。
6. MTX 無効、進行性眼症状、重症消化管病変、重症血管病変には、MTX にレミケード[®]あるいはヒュミラ[®](腸管型のみ保険収載)を併用(初回使用は入院)。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(初回投与後、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。
7. 腸管型ベーチェット病、非感染性ぶどう膜炎にはヒュミラ[®]も可。腸管型ベーチェット病には初回に 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。
8. 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。
9. 抗炎症薬:炎症所見、発熱、関節痛、眼症状のある際などには、積極的に使用。
10. 副腎皮質ステロイド: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忌)。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、副腎皮質ステロイド 1 mg/kg/day を考慮。減量には十分に留意する(SLE の項など参照)。腸管穿孔のリスク因子

である。

成人発症スチル病 (ASD)

1. 第一選択肢はNSAIDと副腎皮質ステロイド。臓器病変を伴わず、炎症所見が軽度の症例では、NSAIDのみで改善するが、斯様な症例は20%未満とされる。
2. 薬剤アレルギーが引き金となった際には、全ての薬剤の中止により、無治療にて改善、寛解が得られる事がある。また、使用する薬剤は必要最小限とする。
3. 肝障害、血球系障害、間質性肺疾患等の関節外臓器病変を伴う、或は、血清フェリチン著明高値で疾患活動性が高い重症例で、副腎皮質ステロイド大量療法(PSL 換算 0.5-1 mg/kg)。
4. 高疾患活動性、治療抵抗性、再燃症例では、アクテムラ[®]は1回8mg/kgを2週間隔で点滴静注。1週間まで投与間隔短縮可。
5. 持続する多発関節炎を主症候とする症例ではMTXを考慮(保険適応外)。欧米では関節破壊進行抑制効果を期待して、多発関節炎には発症早期から推奨。
6. 疾患活動性が高く、副腎皮質ステロイド大量治療に抵抗性を呈する症例、血球貪食症候群や急性間質性肺炎を伴う症例では、ネオーラル[®](2.5-3 mg/kg)、プログラフ[®](3mg/日)やエンドキサン[®]パルス療法(10-20 mg/kg)などの免疫抑制薬を考慮。
7. 疾患活動性が制御されれば、副腎皮質ステロイドを減量。1-4週に10%ずつ慎重に減量。減量中に再燃をした際には、MTXや免疫抑制薬を追加併用。

リウマチ性多発筋痛症, RS3PE

1. 副腎皮質ステロイド 12.5-25 mg/day(リンデロン[®] 1.25-2.5 mg/day)を初期治療量とし、原則として8週以内に10mg/dayまで減量する。
2. その後も臨床所見、検査成績(赤沈、CRP)を参照に、注意深く減量し、中止を目指す(5mg以下では4週に1mgずつ減量)(リンデロンは粉剤にして0.1mg/Mずつ減量)。
3. 初期治療に不応性、再燃、副腎皮質ステロイド使用の高リスク症例にはMTXを併用(ACR/EULAR2015より、保険未収載)。
4. 高齢者が多いので、併発症に留意。
5. 巨細胞性動脈炎を合併して眼症状が出現している場合、失明を避けるために早急に副腎皮質ステロイド大量療法とトシリズマブ或いは免疫抑制薬を考慮。
6. 治療抵抗性の際には悪性腫瘍を除外することも考慮。