

平成 27 年 10 月

膠原病・リウマチ性疾患治療指針（第 11 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、診療を行わない（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、よりの確なテーラーメイド治療を科学的根拠から考える）。
- 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 患者の立場からの診療を考える。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。保険適応外の処方薬は、インフォームドコンセントを必ず得る。
- ⑦ 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に極力戻す。学内外を問わず診療方針を統一し、患者間で偏重が生じないように努める。
- ⑧ 平素より臨床実地医療の研鑽に努める。

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）は補助療法であることを認識し、ステロイド薬の使用は原則として控え、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, DAS28)、並びに、HAQ で評価する。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については、決められた定期的検査を滞りなく行う。
- ⑨ 抗リウマチ薬の使用時には、添付文書、ガイドラインに準拠し、B型、C型肝炎ウイルス、結核等のスクリーニングを行なう。生物学的抗リウマチ薬やトファシチニブ等の導入時には、入院の上で感染症、悪性腫瘍等のスクリーニングを行なう。B型肝炎ウイルスが検出された際には、まず抗ウイルス療法を導入する。
- ⑩ 副作用の発現に常に留意し、早急に対処する。症例によっては、入院を考慮する。
- ⑪ 入院患者は、いずれかの治験、臨床研究に該当しないかを考慮し、先端医療の実践を心がける。
- ⑫ 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。

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) メトレート®（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。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 ならば原則として投与しない。副作用の軽減目的で、フォリアミン®1錠（5 mg）を MTX 投与の翌々日に服用。副作用について十分に説明し、IC を得ることが望ましい。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)。禁忌があれば(妊婦、本剤過敏症、骨髄抑制、慢性肝疾患、腎障害、授乳婦)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(口内炎は他の副作用に先行)。効果不十分な際(SDAI>3.3 または CDAI>2.8)、2-4週毎に2-4mgずつ、16mgまで増量(希望があれば分与)。但し、多発口内炎、肝障害、腎障害、造血障害などの副作用があれば増量しない。
 - (3) 副作用出現時には、減量、または、中止し、適切な処置を行う。また、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。重篤な副作用は報告する。
 - (4) MTXで治療開始3か月後に、SDAI>3.3ならば生物学的抗リウマチ薬を考慮する。但し、SDAI>26が持続する症例では早期にバイオを導入。
 - (5) MTX単独療法で(NSAIDやステロイドは中止)、寛解(SDAI≤3.3)が24週間持続し、RF陰性ならば、MTXを6-8mgに減量し、半年後に中止。同様に、RF陽性ならば、MTXを1-2mg/月ずつ減量し中止を目指す。
- ② トファンチニブ(ゼルヤンツ[®]): 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。5mgを1日2回内服。感染症、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。当面は生物学的抗リウマチ薬と同様に入院の上で適応決定。全例市販後調査実施中(対照群の登録要)。
 - ③ タクロリムス: MTXが使用できない症例で、肝障害、間質性肺炎の症例にも使用可能。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。治療抵抗性改善作用。MTXと併用可。患者負担を考慮し、ジェネリック(3mg錠あり)を積極的に選択する。
 - ④ アザルフィジン EN[®]: 500mgを1日2回。軽症RA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。二次無効に注意。使い易い。
 - ⑤ アラバ[®]: 20mg(症例によって10mg)。肝障害、下痢、間質性肺炎に注意。
 - ⑥ 血管炎、進行性間質性肺炎のある際には、エンドキサン[®]パルス療法(10-15 mg/kg/2-4週、6-12回まで)やイムラン[®](50-100mg/日)を考慮。
 - ⑦ 免疫抑制状態下のCD20陽性のB細胞性リンパ増殖性疾患に対しては、組織診断の上、リツキサン 375mg/m²を1週間隔で点滴静注(8回まで)。

3. 生物学的抗リウマチ薬 biological DMARD

合成抗リウマチ薬を3ヶ月以上継続して投与してもコントロール不良で、疼痛関節 ≥ 6 、腫脹関節 ≥ 6 、CRP ≥ 2.0 mg/dLあるいはESR ≥ 28 mm/hrを満たす症例に、生物学的抗リウマチ薬を選択する。また、上記を満たさなくても、関節破壊の進行がある際、MTXを十分に使用してもSDAI>11.0の症例には、使用を積極的に考慮する。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でも使用できる。

- 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、生命予後延長であることを認識して、症例を選択する。
- ② 生物学的抗リウマチ薬の初回導入は、入院して行う。定められた臨床研究用検体を必ず採取。T2T、当科のスタディに沿った適正使用、使用後の定期的評価、採血、画像を必ず実施。副作用制御を目的としたスクリーニング、症例によっては胸部CTや喀痰検査を行い、適応を最終決定する。
 - ③ レミケード[®]、および、インフリキシマブ BS[®]は 3 mg/kg を初回投与後 2 週後、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 6 mg/kg に、さらに、それでも不応性であれば 10 mg/kg に増量する。寛解導入後休薬を目指すことのできる早期 (<3 年) の症例には積極的に選択。RA 以外にも適応が広い。
 - ④ エンブレル[®]は 50mg を 1 日 1 回、週 1 回皮下注射。自己注射を推奨する。長期使用が必要な症例、MTX が使用できない症例、併発症・臓器障害がある症例では、安全な薬剤と評価されている。
 - ⑤ ヒュミラ[®]は 40mg を 2 週に 1 回皮下注射。MTX との併用が原則。寛解導入後休薬を目指すことのできる早期 (<3 年) の症例には積極的に選択。RA 以外にも適応が広い。
 - ⑥ アクテムラ[®]は 8mg/kg を 4 週に 1 回点滴静注、または、162mg を 2 週に 1 回皮下注射 (プレフィルドシリンジ PFS が人気)。MTX が使用できない症例では第 1 選択薬、TNF 阻害薬に一次無効の症例、長期使用が必要な症例、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、積極的に選択する。
 - ⑦ 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 阻害薬に無効症例、長期使用が必要な症例には、積極的に選択する。高い安全性が評価されている。ACURE スタディでは、エンブレル[®]やオレンシア[®]などで寛解導入後に、バイオフリー寛解、薬剤フリー寛解を目指した治療を実践する。ASET スタディ。
 - ⑧ 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、または、MTX が併用できない症例で 100mg を使用する。100mg で疾患制御されれば、50mg に戻す。
 - ⑨ 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。症状安定後には、4 週に 1 回 400 mg を使用。効果発現が早いとされる。
 - ⑩ 患者の経済的問題を考慮し、医療費減免、治験の導入などを模索する。また、患者には RA に関する説明パンフレットを配布。
 - ⑪ 生物学的抗リウマチ薬にて寛解導入できれば、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。
 - ⑫ 寛解導入患者は、FREE-J 試験に登録する。
 - ⑬ 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)

- ⑭ 臨床研究用検体採取においては必ず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[®]、モービック[®]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: ファルネゾンゲル[®]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薬 (合成糖質コルチコイド)

- ① 原則として RA には投与しない。
 1. 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。
 2. 副作用の問題。長期的生命予後を悪化させるとの報告が多い。
 3. 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。
- ② 少量 PSL 換算 < 0.1 mg/kg/日 (1996 年 ACR ガイドラインに沿って使用)
 - 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、適宜減量する。1 mg 錠を用いると減量し易い。
 - 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。ステロイド骨粗鬆症の制御については、臨床研究を実施中。

6. 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腫脹などを認める症例では、積極的に考慮。早めに整形外科に紹介。

7. 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症 (AS、PsA、ReA など)

欧米のリコメンデーションに沿って治療: まず、抗炎症薬 (セレコックス[®]など) を用いて、MTX を併用する。ステロイドを使用しない。MTX の効果が不十分な症例に、TNF 阻害薬を使用 (MTX との併用で強く推奨)。TNF 阻害薬無効症例に、IL-17 阻害薬や IL-12/IL-23 阻害薬を使用。

- ① レミケード[®]: 乾癬 (関節症性乾癬等を含む)、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 ヒュミラ[®]: 尋常性乾癬及び関節症性乾癬は初回 80mg で以降 2 週に 1 回 40mg を皮下注、強直性脊椎炎は 40mg、クローン病、潰瘍性大腸炎は初回 160mg で以降 2

週に1回80mg。

- ③ ステララ®： 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。
- ④ コセンティクス®： 尋常性乾癬、関節症性乾癬。300mgを初回、1、2、3、4週後、以降、4週間隔で皮下注射。体重60kg以下の患者では、1回150mgの投与を考慮。

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SLICCによる2012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、ステロイド薬初回投与量を決定。
- (3) 疾患活動性がある場合(SLEDAI, BILAGなどの総合的指標で評価)、ステロイド薬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) 初発時でもステロイドや免疫抑制薬の不要例も1/3は存在するので判断を明確に。
- (5) 再燃時、増悪時には早急にステロイド薬投与量、免疫抑制薬の併用を検討する。
- (6) TMAの併発には血漿交換療法、HPSの併発にはステロイドパルス療法等を考慮する。
- (7) ステロイド薬初期量が1mg/kg/dayを2-4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0.1-0.2mg/kg/dayで、1-2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。
- (8) 結核の既往者、PCPなどの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大量の免疫抑制薬を使用する際には、早期診断を心がけ、予防投与を考慮。骨粗鬆症予防にはビスホスフォネートを併用。副作用、特に日和見感染症、糖尿病、造血系障害、骨粗鬆症、肝・腎障害などの発現には常に留意し、早急に対処する。
- (9) 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)。特定疾患を早急に申請する(他の承認されている膠原病疾患も同様である)。
- (10) ステロイド骨粗鬆症に関する臨床研究、治験の導入も念頭に置く。
- (11) 入院時には末梢血リンパ球のサブセットをフローサイトメトリーにて検討し、よりの確なテーラーメイド治療を科学的根拠から考える。

2. 初期治療方針の決定。

- ① ステロイド薬大量(1mg/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)、生命的危急状態、臓器障害(高熱、多発性単神経炎、間質性肺炎、急性腹症、下血、心筋梗塞、指趾壊疽、心膜炎、胸膜炎など)
- ② ステロイド薬少量(0.1mg/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、1mg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 ステロイド薬の種類を考慮：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。
- ④ 免疫抑制薬の併用
 - (1) プラケニル[®]：（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（網膜症）、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) セルセプト[®]（MMF）：（平成 27 年 7 月に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（1g 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）。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。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) 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。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[®]）：維持療法の第 1 選択薬の一つ。2mg/kg/日。
 - (5) タクロリムス（プログラフィ[®], 3mg/日）：ループス腎炎（ステロイド治療抵抗性）。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。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（IC 必要）。
 - (7) MTX（関節炎、筋炎、中枢神経症状、血管炎、ループス腎炎等：保険未収載）
 - (8) CD20 抗体(リツキシマブ：リツキサン[®])：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。難治性のネフローゼ症候群(頻回再発型あるいはステロイド依存性を示す場合): 375mg/m²を 1 週間間隔で 4 回点滴静注。適応外症例は、フローサイトメトリーなどの明確な証拠に基づき、適応はカンファレンスで決定。
 - (9) 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。
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。
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。
- ⑤ 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のみ。副作用に留意。無闇にしない。（保険未収

載)

- ⑥ 免疫吸着療法・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、皮膚潰瘍が著明な際など。
- ⑦ ネフローゼ症候群：ACE 阻害、または ARB 阻害薬使用も考慮する場合がある
- ⑧ 骨粗鬆症予防：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。ステロイド骨粗鬆症の制御については、臨床研究を実施中。骨折の際には PTH 製剤を考慮。皮質骨骨折の際にはプラリア[®]60mg 半年に 1 回皮下注を考慮。
- ⑨ 妊婦：プレドニン[®]<30 mg/day は胎盤を通過しない。分娩後、一時的に増量。
- 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：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
- 7. 劇症型 APS：血漿交換療法、ステロイド薬パルス、免疫抑制薬など (致死率は約 50%)

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 ネオーラル[®]、プログラフ[®]：急性間質性肺炎、ステロイド長期連用による多剤抵抗性症例、難治性皮膚潰瘍 (いずれも保険未収載)。
 - ② エンドキサン[®]パルス療法：急性間質性肺炎、腎障害など生命予後を脅かす際。
 - 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[®]）、プロスタグランディン製薬、局所療法（フィブロボラストスプレー[®]、アクトシン軟膏[®]など；感染を伴わないなどの適応を考慮する）、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。

皮膚筋炎・多発性筋炎 (PM/DM)

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、炎症所見の強い例：発熱、肺高血圧、急性間質性肺炎、心障害などを伴う症例

2. 免疫抑制薬

- ① 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[®]、ネオーラル[®]、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：プログラフ[®]早期投与、エンドキサン[®]パルス療法。CADM には併用を積極的に考慮する（特に、MDA5 陽性例）。

**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場合には積極的に考慮[多発性筋炎・皮膚筋炎における筋力低下の改善（ステロイド剤が効果不十分な場合に限る）：献血ヴェノグロブリン I H[®]5% 静注 2.5 g /50m L 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]

混合性結合組織病 (MCTD)

1. ステロイド薬

- 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 ステロイド薬大量：1 mg/kg/day：強い炎症所見、発熱、間質性肺炎、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[®]、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[®]）

シェーグレン症候群

1. ステロイド薬

- ① 腺型ではステロイド薬の適応でない（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：多関節炎、発熱、反復性難治唾液腺炎
 - (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 ブレディニン[®]：腺型に対して当科で治験
- 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、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

血管炎症候群 [MPA(顕微鏡的多発性動脈炎)、GPA(Wegener 肉芽腫症)を含む]

- 1. 初期治療はステロイド薬大量 1 mg/kg/day:浮腫や心不全などがある際はメドロール[®]を、中枢神経系障害のある際はリンデロン[®](SLEの項参照)。2-4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1~2年続け、1 mg錠を用いて、さらに漸減する。
- 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. 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)、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)。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。

5. 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（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（ベニロン[®]）400mg/kgを5日間点滴静注。MTXが推奨されるとの報告がある（保険未収載）。

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[®]は臨床所見、肝障害などを参照に1～2錠を使用し、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、MTXが有効（保険未収載）。
4. 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[®]を併用する（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。
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、積極的に使用。
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、ステロイド薬1mg/kg/dayを考慮（神経ベーチェットではリンデロン[®]）。減量には十分に留意する（SLEの項など参照）。

成人発症スチル病（AOSD）

1. 第一選択薬はNSAIDとステロイド薬。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. 高熱が持続し、疲弊感が強い症例では、抗炎症作用を期待して少量のステロイド薬（プレドニゾン換算0.1～0.2mg/kg）を一時的に使用。
3. 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。
4. 肝障害、血球系障害、間質性肺炎等の関節外臓器病変を伴う、或は、血清フェリチン値が著明高値で疾患活動性が高い重症例で、ステロイド薬大量療法（PSL換算1mg/kg）。

5. 第二選択肢は、MTX の追加併用。高疾患活動性症例、持続する多発関節炎を主症候とする症例では MTX を併用。欧米ではルーチンに併用されるが、本邦では保険未収載。
6. 関節リウマチと同様の関節破壊が約 20%に認められ、多発関節炎には発症早期からの MTX を使用。肝機能値の異常を呈しても、数値をモニターしながらの MTX 使用が推奨。
7. 第三選択肢は、免疫抑制薬、生物学的抗リウマチ薬の追加併用である。TNF 阻害薬、IL-6 受容体阻害薬などの有効性が報告されている。
8. 疾患活動性が高く、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併用する。
9. 疾患活動性が制御されれば、ステロイドを減量。1-4 週に 10%ずつ慎重に減量。また、ステロイド薬減量中に再燃を来した際には、MTX や免疫抑制薬を追加併用。

リウマチ性多発筋痛症

完治する疾患である。一般的に、ステロイド薬 12.5-25 mg/day を初期治療量とし、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 では 4 週に 1mg ずつ減量）。初期治療に不応性、再燃、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）。高齢者が多いので、併発症に留意する。側頭動脈炎では失明を避けるために、早急にステロイド大量療法と免疫抑制薬を考慮する。