

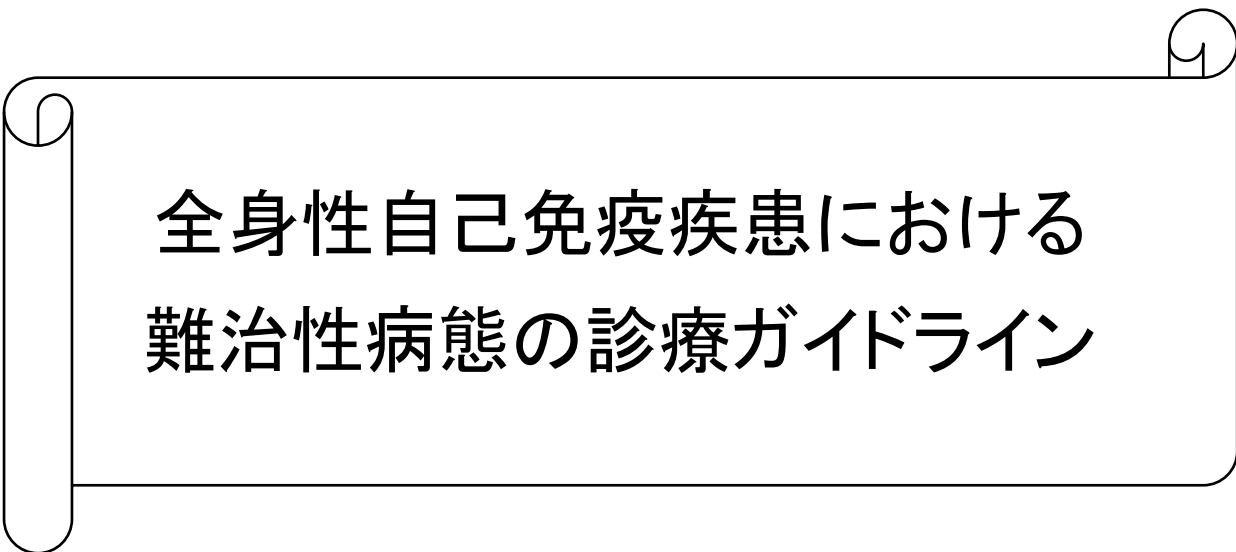
全身性自己免疫疾患における 難治性病態の診療ガイドライン

編 集

厚生労働科学研究費 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究

主任研究者： 三森 経世



全身性自己免疫疾患における 難治性病態の診療ガイドライン

編 集

厚生労働科学研究費 免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業

全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究

主任研究者： 三森 経世

本ガイドラインの作成に当たって

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患はいわゆる「難病」を代表する疾患群であり、かつては不治の病とされてきた。しかし、近年膠原病の生存率は年代とともに向上してきており、このような生命予後の改善には、治療の進歩とともに、診断技術の向上による早期診断あるいは従来は見逃されていた軽症例の増加が関与していることは疑いがない。また、かかる診断と治療成績の向上には厚生労働省による特定疾患の制定と調査研究班の果たしてきた役割は極めて大きい。しかしながら、総体的な生命予後の向上を見る一方で、依然として治療法が確立していないために死亡率が高く、または重い障害を残すような病態が認められている。このために、膠原病の長期予後は必ずしも満足すべきものではなく、むしろ長期生存例が増えるにつれてかかる難治性病態が一層クローズアップされるようになった。

かかる難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多いため、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考える。このガイドラインはかかる全身性自己免疫疾患を基盤に発症する難治性病態のよりよい診療のために、過去の文献を集積し、エビデンスに基づく合意形成を元に、適切な診断と現時点で考えうる最良の治療をスタンダードとして目指すものである。このためにガイドラインの作成に当たっては、まず難治性病態ごとに過去約20年間の治療に関する文献をPubMed, MedlineおよびCochran Libraryなどで検索し、それらの研究方法に基づいて論文のエビデンスレベルを分類した。これらの文献の結果に基づいて、可能な限りエビデンスレベルの高い治療法を中心に現状で考えられる限りの治療法を網羅し解説した。さらに、エビデンスレベルの高さ、研究や症例の数、有効性、有害性などを総合して、個々の治療法には「推奨度」を明記した。しかし、この推奨度は決して万人に当てはめるべきものではなく、あくまでも一つの目安と考えていただきたい。実際の治療にあたっては、個々の症例の状況、すなわち病歴、病態、重症度、合併症、過去の治療歴、コンプライアンス、医療経済学的要因などを総合的に鑑みて、最も適切と考えられる治療法を選択すべきである。

個々の章を読んでいただければお分かりになると思うが、この領域における治療法の多くは、ケースシリーズや症例報告といった過去の経験の積み重ねや履歴研究を中心とした、エビデンスレベルがあまり高くないとされる臨床研究や報告の上に成立しているものが多い。多くの疾患や病態で第一選択薬として用いられるステロイド療法ですら、過去の試行錯誤の繰り返しによって現在のような適応と使い方が設定されてきたものであり、大規模なランダム化対照試験で有効性が確認されたものはほとんどないといってよい。しかし、だからといってステロイド療法を価値のないものとする人はいない。要は現在得られる限られた情報をすべて集積して解析し、その中で最も有用と考えられるものをセレクトすることが重要なのである。このような手法によってはじめて現状の問題点が明らかになり、今後どのような研究を進めるべきかの方向性が明確となろう。その意味で本ガイドラインは現状で考えうる最良の情報を提供する良い機会と考えられる。このガイドラインが日常診療に従事される全国の医師の参考となり、膠原病難治性疾患の診療に少しでも役立つことがあれば幸いである。

本ガイドラインの作成に当たっては、厚生労働科学研究費（免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業）による「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」（平成14～16年度）の助成を受け、主任研究者および分担研究者が執筆に当たった。

最後に、本ガイドラインの作成に当たられた研究班の分担研究者、およびご支援をいただいた厚生労働省健康局疾病対策課の皆様方に厚く御礼申し上げます。

平成17年1月

厚生労働省科学研究費免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」
主任研究者 三森 経世
(京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・教授)

執筆者一覧

●編集者

三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・教授

●執筆者（執筆順）

三森 経世 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・教授

広畑 俊成 帝京大学医学部内科・助教授

平形 道人 慶應義塾大学医学部内科・講師

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所・講師

山田 秀裕 聖マリアンナ医科大学リウマチ膠原病アレルギー内科・助教授

土肥 眞 東京大学保健管理センター／医学部アレルギー・リウマチ内科・助手

田中 真生 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・助手

吉田 俊治 藤田保健衛生大学医学部リウマチ感染症内科・教授

遠藤 平仁 北里大学医学部内科・講師

高崎 芳成 順天堂大学医学部膠原病内科・助教授

南木 敏宏 東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科・助手

寺井 千尋 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・助教授

堤 明人 筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学・
助教授

津坂 憲政 埼玉医科大学総合医療センター第二内科・講師

市川 健司 国立病院機構西札幌病院リウマチ内科・医長

目 次

このガイドラインの使い方	1
第1章 全身性自己免疫疾患における難治性病態の概要	2
第2章 難治性神経筋症状	5
I. CNSループス	5
II. ステロイド抵抗性筋炎	10
第3章 難治性心肺症状	17
I. 強皮症の肺線維症	17
II. PM/DMの急性間質性肺炎	23
III. ループス肺炎・肺胞出血	29
IV. 強皮症心	35
V. 肺高血圧症	38
第4章 難治性消化管症状	44
第5章 難治性腎症状	50
I. 重症ループス腎炎	50
II. 強皮症腎	55
III. 二次性アミロイドーシス	59
第6章 難治性血液障害(血小板減少症, 溶血性貧血, HPS, TTP)	64
第7章 難治性血管障害	71
I. 難治性皮膚潰瘍	71
II. 抗リン脂質抗体症候群(劇症型含む)	76

このガイドラインの使い方

- ・ガイドラインの作成においては、単なる教科書的内容ではなく、エビデンスを重視した内容を目指した。
- ・治療に関する文献にはエビデンスレベルを示した（注1）。
- ・個々の治療法には「推奨度」を明示した（注2）。しかし、この推奨度は決して万人に当てはめるべきものではなく、あくまでも一つの目安にすぎない。実際の治療に当たっては、個々の症例の病歴、病態、重症度、合併症、過去の治療歴、コンプライアンス、医療経済学的要因などを総合的に鑑みて、個々の症例に最も適切な治療法を選択すべきものである。
- ・我国では使用不可能な治療法（治験中の薬剤や販売が中止されている薬剤など）は原則として記載していない。しかし、ここで記載された治療法の中にはエビデンスレベルが高く我国で使用可能な治療法であっても、健康保険適応外の使用となるものがあるので留意する必要がある。そのような場合には十分なインフォームドコンセントを取得すべきである。

注1. 「エビデンスのレベル」分類

レベルⅠ	システマティックレビュー／メタアナリシス
レベルⅡ	1つ以上のランダム化比較試験による
レベルⅢ	非ランダム化比較試験による
レベルⅣ	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究）による
レベルⅤ	記述研究（症例報告やケースシリーズ）による
レベルⅥ	患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

- ・番号が小さいものほどエビデンスのレベルは高いと考えられる。

注2. ガイドラインにおける推奨の強さの分類

推奨A	行うよう強く勧められる
推奨B	行うよう勧められる
推奨C	行うよう勧められるだけの根拠が明確でない
推奨D	行わないよう勧められる

- ・推奨度は以下の要素を勘案して総合的に決める
 1. エビデンスのレベル
 2. エビデンスの数と結論のばらつき（同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつきが小さければ小さいほど推奨は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う）
 3. 臨床的有効性の大きさ
 4. 臨床上の適用性
 5. 害やコストに関するエビデンス

（福井・丹後「診療ガイドライン作成の手引き」Version 4.3より）

第1章 全身性自己免疫疾患における難治性病態の概要

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

三森 経世

はじめに

膠原病を中心とする全身性自己免疫疾患はいわゆる「難病」を代表する疾患群であり、かつては不治の病とされてきた。しかし、近年膠原病の生存率は年代とともに向上してきており、このような生命予後の改善には、治療の進歩とともに、診断技術の向上による早期診断あるいは従来は見逃されていた軽症例の増加が関与していることは疑いがない。また、かかる診断と治療成績の向上には厚生労働省による特定疾患の制定と調査研究班の果たしてきた役割は極めて大きい。このことは厚生労働省が定める特定疾患の交付件数が年々増加していることから明らかである（表1）。

しかしながら、総体的な生命予後の向上を見る一方で、依然として治療法が確立していないために死亡率が高く、または重い障害を残すような病態が認められている。このために、膠原病の長期予後は必ずしも満足すべきものではなく、むしろ長期生存例が増えるにつれてかかる難治性病態が一層クローズアップされるようになった。

かかる難治性病態の治療についてはまだ確固たる方針が定まっていないものが多いため、症例報告やパイロットスタディの成績を参考にしながら試行錯誤で対処していかなくてはならないのが現状である。膠原病の生命予後をさらに改善し、QOLを改善してより良いライフスタイルを確立するためには、このような難治性病態を解明して有効な診断と治療法を開発することが急務と考える。このガイドラインはかかる全身性自己免疫疾患を基盤に発症する難治性病態のよりよい診療のために、過去の文献を集積し、エビデンスに基づく合意形成を元に、適切な診断と現時点で考えうる最良の治療をスタンダードとして目指すものである。すなわち、ガイドラインの作成に当たっては、まず難治性病態ごとに過去約20年間の治療に関する文献をPubMed, MedlineおよびCochran Libraryなどで検索し、それらの研究方法に基づいて論文のエビデンスレベルを分類した。これらの文献の結果に基づいて、可能な限りエビデンスレベルの高い治療法を中心に現状で考えられる限りの治療法を網羅した。さらに、エビデンスレベルの高さ、研究や症例の数、有効性、有害性などを総合して個々の治療法に「推奨度」を示した。しかし、この推奨度は決して万人に当てはめるべきものではなく、あくまでも一つの目安にすぎない。実際の治療にあたっては個々の症例の状況、すなわち病歴、病態、重症度、合併症、過去の治療歴、コンプライアンス、医療経済学的要因などを総合的に鑑みて、最も適切と考えられる治療法を選択すべきである。

表1. 厚生労働省の特定疾患治療対象研究疾患（いわゆる難病）の交付件数

疾患名	実施年月	平成11年度	平成12年度	平成13年度	平成14年度
全身性エリテマトーデス	S47年4月	47,295	49,436	51,287	52,452
強皮症, 多発性筋炎・皮膚筋炎	S49年10月	26,453	28,430	30,249	31,568
サルコイドーシス	S49年10月	17,696	19,157	20,542	21,334
ベーチェット病	S47年4月	16,570	17,203	17,578	16,834
混合性結合組織病	H5年1月	5,034	5,546	6,106	6,602
大動脈炎症候群(高安動脈炎)	S50年10月	5,137	5,229	5,327	5,378
悪性関節リウマチ	S52年10月	5,032	5,112	5,263	5,304
結節性多発動脈炎	S50年10月	2,916	3,193	3,465	3,749
ウェゲナー肉芽腫症	S59年1月	781	854	933	989

1. 全身性エリテマトーデス (SLE)

SLEの予後を左右する最大の因子は腎障害（ループス腎炎）である。近年のきめ細かいステロイド療法、

ステロイドパルス療法、免疫抑制薬の使用により、ループス腎炎のコントロールが可能となったが、長期予後を見た場合には、必ずしも満足のいくものではない。短期的にはネフローゼ症候群や腎機能障害の増悪など重篤な腎症状を押え込むことに成功しても、腎炎活動性の増悪を繰り返して、ついには人工透析のやむなきに至る例が多い。近年、シクロホスファミドパルス療法が注目され、ループス腎炎の予後を有意に改善するとの報告が出されているが、わが国でのガイドラインはまだ確立しておらずなお問題が残されている。

SLEの中枢神経症状は従来より治療に抵抗することが多く、生命予後不良の病態である。高熱、意識障害、けいれんを伴う場合はLupus crisisと呼ばれ、死の転帰をたどる危険が高い。このような場合にステロイドパルス療法が用いられるが、効果が持続せず繰り返すうちに合併症で死亡してしまう場合がまれではない。シクロホスファミドパルス療法も近年試みられているが、なおそのガイドラインは確立されていない。

SLEの血液障害は検査データ上でのみの軽度のものから、生命を脅かす重篤なものまで様々である。特に血小板減少症はしばしば重篤な出血の原因となり、生命の危険が高く、通常ステロイド大量療法が奏功しない例もしばしばある。また、重篤な血小板減少をきたす病態としてTTPおよび血球貪食症候群にも留意する必要がある。

近年、SLEの難治性・予後不良の病態として、肺出血が注目されている。SLEの肺出血の発症機序にはなお不明の点が多く、間質性肺炎（ループス肺炎）の重症型とする説や感染（特に真菌感染）説などが提唱されているものの、いずれにしてもきわめて生命予後が悪い。一度は改善したかに見えても再び増悪して死の転帰をとることが多い。

2. 全身性硬化症（強皮症）

強皮症の皮膚および内臓の線維化病変、血管病変は一般に治療抵抗性であり、他の膠原病とは異なってステロイド薬や免疫抑制薬がほとんど無効である。しかし、一部の症例を除いてこれらの病態は進行が遅いため、治療を必要としない場合も多い。

しかし、皮膚硬化が進行すれば屈曲拘縮のために手指の動きは制限され、難治性の皮膚潰瘍病変や壊疽に陥ることもまれではない。消化管病変は嚥下障害、逆流性食道炎、下痢、便秘、消化吸収不良症候群を引き起こし、患者のQOLを著しく障害することになる。これらの症状は根元的な治療法の欠如のため対症療法に頼らざるを得ず、再燃を繰り返すことになる。

強皮症の内臓病変では腎症状（強皮症腎）が生命予後を左右する重要な病態である。しかし、近年のACE阻害薬によって強皮症腎は治療が可能となり、生命予後が大きく改善された。また高血圧を伴わない急速進行性腎不全例が正常血圧強皮症腎（normotensive scleroderma kidney）として注目されている。この病態はP-ANCAが陽性であり血管炎の一病型と考えられているが、予後が悪い。強皮症腎は欧米（約10%）と比較するとなぜかわが国ではまれな病態であるが、生命予後に影響を与える重要な臓器病変として留意する必要がある。

肺線維症は強皮症の最も高頻度にみられる臓器病変であり、通常進行は緩徐であるが、わが国では強皮症の死因の第1位は肺線維症による呼吸不全である。ステロイド薬は無効であり、肺線維症の進行を遅らせる有効な治療法はまだ確立されていない。唯一シクロホスファミドのみが進行を遅らせる可能性が指摘されている。

強皮症の心病変は強皮症心（Scleroderma heart）とよばれ、刺激伝導路や心筋の線維化により様々な心ブロックや不整脈の原因となる。またまれに大量の心嚢液貯留をきたし、心タンポナーデをきたす例も報告されている。これらの病態はいずれもステロイド薬が無効である。

3. 多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）

PM/DMは比較的ステロイド薬が奏功しやすい疾患であるが、一部にステロイド抵抗性を示す筋炎、再燃を繰り返す筋炎が認められる。PM/DMの病態や重症度には自己抗体が有力な手がかりを与えてくれることが多いため、自己抗体の測定は必須である。IBMはわが国ではまだ報告例が少なくなじみの薄い疾患であるが、組織所見上筋細胞内の封入体の存在によって診断できるため、治療抵抗性を示す場合には必ず筋生検を行って診断を確定する必要がある。かかる治療抵抗性筋炎には近年免疫グロブリン大量静注療法が注目されているが、わが国では健康保険上の制約があり今のところ普及は困難な状況にある。

PM/DMの予後を規定する重要な臓器病変として間質性肺炎がある。間質性肺炎はPM/DMでは頻度の高い

合併症であり、抗Jo-1抗体などの抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体との関連が有名であるが（anti-synthetase syndromeと呼ばれる）、同抗体陽性例における肺病変は多くは慢性に経過し治療反応性も良好なものが多い。しかし、一部のDM例、特に筋症状を欠き皮膚病変が顕著なDM（amyopathic dermatomyositis）に合併する急性間質性肺炎はHamman-Rich型の急性ないし亜急性の経過をとり、あらゆる治療に抵抗して呼吸不全へと進行し、きわめて予後が悪い。

4. 混合性結合組織病（MCTD）

MCTDは臓器病変が比較的軽症なことが多いため生命予後は良好な疾患と考えられてきた。しかし、近年わが国では肺高血圧症がMCTDに高頻度に合併し、MCTDの死因の第1位となっていることが明らかにされた。MCTDに見られる肺高血圧は原発性肺高血圧症と病態・病理組織学上区別がつかず、ステロイドや免疫抑制薬の効果については一定した成績がなく、発症から平均約3年で死亡する予後不良の病態である。

5. 血管炎症候群

結節性多発動脈炎などの全身性壊死性血管炎はステロイド大量療法と免疫抑制薬が有効である場合が多いが、予後不良例が依然として少なくない。これは重要臓器を障害する頻度が高いことに加え、しばしば診断が困難であり治療の開始が遅れる場合があるためと考えられる。

血管炎は従来の病理組織学的分類から、近年では自己抗体（ANCA）の出現によって血清学的および病態生理学的に再分類される可能性がある。これはANCAが単に血管炎症候群の血清マーカーのみならず、その存在が血管炎の発症機序に重要な役割を果たすものと考えられるためである。

抗リン脂質抗体は繰り返す動静脈の血栓形成や習慣性流産に重要な役割を果たしており、抗リン脂質抗体症候群とよばれる。この病態の治療法・血栓予防に関してはまだ確固たるコンセンサスがなく、特に長期的な血栓予防とその予後については意見が分かれるところである。短期間のうちに全身の血栓症状を繰り返す予後の悪い劇症型抗リン脂質抗体症候群が近年注目されている。

6. 関節リウマチ（RA）

RAは生物学的製剤を含む強力な抗リウマチ薬によって寛解へと導き得る疾患となった。しかし、なお副作用や無効例（non-responder）のために抗リウマチ薬が使えないか、継続できない症例も多い。また、短期間の内に骨破壊が高度に進行するムチランス型RAの治療はしばしば難航をきわめる。

RAの関節外病変はしばしば治療に抵抗する。特に血管炎を合併する悪性関節リウマチはステロイドが有効とはいえ、なお生命予後に重大な影響を与える。RAに合併する二次性アミロイドーシスは重篤な腎障害や消化管病変の原因となり、治療に抵抗する予後不良の病態である。

おわりに

個々の章を読んでいただければお分かりになると思うが、この領域における治療法の多くは、過去の経験の積み重ね、履歴研究、ケースシリーズや症例報告などのエビデンスレベルがあまり高くないとされる臨床研究や報告の上に成立しているものが多い。多くの疾患や病態で第一選択薬として用いられるステロイド療法ですら、過去の試行錯誤の繰り返しによって現在のような適応と用量が設定されてきたものであり、大規模なランダム化対照試験で有効性が確認されたものはほとんどないといってよい。しかし、だからといってステロイド療法を価値のないものとする人はいない。要は現在得られる限られた情報をすべて集積して解析し、その中で最も有用と考えられるものをセレクトすることが重要なのである。このような手法によってはじめて現状の問題点が明らかになり、今後どのような研究を進めるべきかの方向性が明確となろう。その意味で本ガイドラインは現状で考えうる最良の情報を提供する良い機会と考えられる。

なお、全身性自己免疫疾患の難治性病態に対しては、多くの免疫抑制薬など、我国ではまだ適応の認可されていない治療薬が用いられることが多い。このようなエビデンスはあるものの保健適応のない治療法を用いる場合には、その効能や副作用などについて熟知し、用法と用量を守って、患者によく説明した上でインフォームドコンセントを取得することが必要となる。

第2章 難治性神経筋疾患

I. CNS ループス

帝京大学医学部内科 広畑 俊成

1. 定義、疫学、予後

全身性エリテマトーデス(SLE)においては多彩な精神神経病変が見られ、ループス腎炎とともに SLE の難治性病態の一つとされている。その頻度は軽症のものも含めると全患者の 25～60%に及ぶとされる¹⁾。精神神経症状の約 40%は SLE の発症前あるいは SLE の診断時に見られるといわれている²⁾。SLE においては多彩な精神神経症状が見られるが、特に頻度の高いものが、高次脳機能の異常(広義の精神症状)と痙攣である。一般的に、CNS ループスという用語は広く SLE の中枢神経病変を指して用いられるが、多彩な精神神経病変をひとくくりにして論ずることは到底不可能である。これまでは、高次脳機能の異常は、見当識・記憶・計算などの知的機能の異常を主徴とする脳器質症候群(organic brain syndrome)と、神経症・抑うつ・精神分裂病様症状などの精神症状を主徴とする非器質性精神病(non-organic psychosis)に大別されていた¹⁾。一方、アメリカリウマチ学会(ACR)は 1999 年に SLE の精神神経症状の新たな分類基準を提唱している³⁾。この新しい分類においては、高次脳機能の異常が 5 つに分けられている。

CNS ループスの予後については、SLE 全般の予後と同程度であるといわれている²⁾。近年、ステロイド大量投与や免疫抑制剤の併用が行われるようになり、SLE の予後は著しく改善し、最近の 5 年、10 年、20 年生存率は各々 99%、85%、68%といわれている²⁾。しかし、2～5 年間に亘るある prospective study によると、CNS ループスを合併した患者は相対的に予後が悪いという結果を示している⁴⁾。

2. 病態、病型分類および重症度分類

1) CNS ループスの病態

SLE の hallmark は血清中における種々の自己抗体の出現である。血清中の自己抗体では、抗 Sm 抗体・抗リボソーム P 抗体が各々の脳器質症候群・ループス精神病と相関することがこれまでに明らかにされている⁵⁾。一方、CNS ループスでは髄液中の抗神経細胞抗体が特異的に上昇し、疾患活動性をよく反映することが、1981 年に Bluestein らによって報告されたが⁶⁾、その後の追試では一定した見解が得られていなかった。しかし、我々が新たに確立した抗核抗体の混入を排除した特異的な測定法により髄液中の抗神経細胞抗体と CNS ループスの関係が改めて裏付けられた⁷⁾。さらに、血清中の抗神経細胞抗体は、SLE の患者では全般的に上昇しており、特に CNS ループスの有無とは無関係であった⁷⁾。以上より、血清中抗リボソーム P 抗体及び髄液中の抗神経細胞抗体という自己抗体のトロピズムが CNS ループス(特に lupus psychosis)の病態形成上重要であることが考えられる。

いわゆる抗リン脂質抗体症候群では脳血栓症を生じることが多い。またこれとは別に、痙攣のみを示す SLE 患者において血清中の抗カルジオリピン抗体の陽性率が高いことが報告されている⁸⁾。従って、抗カルジオリピン抗体をはじめとする抗リン脂質抗体が focal type の CNS ループス(「神経症状」)の発症に深く関与している可能性が考えられる。このように CNS ループスの病態形成においても自己抗体が重要な役割を果たしており、自己抗体の種類により多様な精神神経症状が発症すると考えられる。

2) 病型分類

ACR は 1999 年に、SLE の精神神経病変を議論するための共通の基盤を作るために、SLE の精神神経症状の新たな分類を提唱した(表 1)³⁾。この分類では、19 に亘る精神神経症状を大きく中枢神経病変と末梢神経病変に分け、さらに前者を「神経症状」(Neurologic syndromes)と「精神症状」(Diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes)に大別している。この ACR の新しい分類では、各々の症状について、定義、診断基準、除外診断、確認事項、記載法などを詳細に定めている。この詳細は、ACR のウェブサイトから入手できる(<http://www.rheumatology.org/ar/ar.html>)にアクセスし、Arthritis Rheum の 1999 年 No.4 の Appendix A を開けば閲覧可能である。あるいは直接<http://www.rheumatology.org/ar/1999/aprilappendix.html>にアクセスしてもよい。

3) 副腎皮質ステロイドの影響

SLEの増悪に際して副腎皮質ステロイドを増量した後に精神症状が出現したり増悪したりすることがしばしば経験される。ACR分類で定義された5つのタイプの精神症状のいずれも副腎皮質ステロイドにより誘発されうる³⁾。これは単純な副腎皮質ステロイドの副作用(いわゆるsteroid psychosis)ではなく、むしろ潜在的に進行していたCNSループスが副腎皮質ステロイドの投与によって一気に顕在化したと考えたほうが理解しやすい。事実、以前よりsteroid psychosisはCNSループスの患者に発生しやすいことが指摘されており、この両者は必ずしも二律背反の関係にあるのではないことを銘記すべきである⁹⁾。

4) 重症度分類

CNSループスの中で重症度についての客観的な基準は定められていないが、「精神症状」「Diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes」は一般に難治性で、大量のステロイドや免疫抑制薬の投与を必要とする場合が多い。

3. CNSループスの診断

以下に示す種々の検査を総合して行っているのが現状である。目下、診断のガイドラインの作成作業が進められている¹⁰⁾。

1) 脳脊髄液検査

脳脊髄液の一般検査(細胞数・タンパク)では特に異常を認めないことが多い。中枢神経内での免疫グロブリン産生の指標であるCSF Ig indexはCNSループスを合併したSLE患者においてのみ上昇することが明らかにされている¹¹⁾。また脳脊髄液中のIL-6活性もCNSループスにおいて上昇を示すことから診断的価値が高い¹²⁾。脳脊髄液中のIFN- α も精神症状を示すSLE患者において特異的に上昇することが明らかにされている¹³⁾。これらの異常は、中枢神経内において免疫異常や炎症が独自に進展することにより生ずると考えられる。

2) その他の検査

上記の検査以外にも、CNSループスに特異的ではないが、その病態把握の上で有用な検査がある。脳波は患者の病態を知る上で有用な検査であり、精神症状を主徴とするものでは基礎律動の徐波化、痙攣を示すものでは棘波の出現が認められる。脳血液シンチグラフィ(SPECT)では特に大脳皮質の血流低下を認めることが多いが、治療により精神症状が改善した後も所見が正常化するまでにかなりの時間を要する場合が多い。一方、CT・MRIの所見は多彩で、全く異常を認めないものからfocalあるいはdiffuseなdensityの異常を示すものまでさまざまである。これらの画像検査では、CNSループスに特異的な変化はなく、また治療による変化も症例によってばらつきが認められる。

4. 治療

CNSループスの治療については、対症療法と免疫抑制療法が行われるが、いずれの治療法についてもランダム化比較試験による裏付けはなく²⁾、記述研究に基づいている。今後、治療のガイドラインの作成にあたっては、良質のランダム化比較試験を行うことが必須であるが、その前提として、的確な診断をつけることが重要である。現在行われているCNSループスの治療を表2にまとめた。

「精神症状」に対する治療の基本は副腎皮質ステロイド(推奨A)²⁾で、一般的には、まずprednisolone 60mg/日より投与開始する。効果の判定は、症状の改善・脳波所見・髄液所見(CSF Ig index・CSF IL-6活性など)を総合して行い、効果がみられたらステロイドを徐々に減量する。十分な効果が得られない場合は、ステロイドパルス療法(1g/日点滴静注を3日間行い1クールとし、必要に応じて1~3週間隔で繰り返す)(推奨B)¹⁴⁾、シクロホスファミドやアザチオプリンの経口投与(推奨B)¹⁴⁾あるいはシクロホスファミドのパルス療法(0.75g~1g/m²を1ヶ月に1回点滴静注、7回まで繰り返す)(推奨B)^{2, 14, 16)}などが行われる。シクロホスファミドを500mgの低用量で1週に1度繰り返すという投与法で良好な成績が得られたとの報告もある(推奨C)¹⁷⁾。「神経症状」に対しても副腎皮質ステロイド治療の必要な場合が多い(推奨B)²⁾。「神経症状」として痙攣単独を示すものに対しては抗痙攣薬のみで様子を見ることが出来る場合が多いが、「精神症状」に痙攣を合併した場合は副腎皮質ステロイドも併用する必要がある。「神経症状」の中でも重症型である横断性脊髄炎に対しては、副腎皮質ステロイド大量療法(パルス療法)とシクロホスファミドパルス療法を組合わせて行う(推奨B)¹⁸⁾。この他に、難治例に対しては、血漿交換療法(推奨C)¹⁹⁾・副腎皮質ステロイドとメトトレキサートの髄腔内注入療

法(推奨C)²⁰⁾・自家骨髄幹細胞移植(推奨C)²¹⁾が行われる。また、最近抗CD20モノクローナル抗体(rituximab、リツキサン)が瘧癰を伴う「精神症状」に有効であったという報告がなされている(推奨C)²²⁾。

CNSループスの病態が中枢神経内での免疫異常を基盤とする炎症である以上、向精神薬・抗瘧癰薬はいずれも対症療法である。向精神薬の投与が予後を改善するというエビデンスが全く示されていない。従って、向精神薬の投与にあたっては、十分その必要性を吟味した上で行うべきであろう(推奨C)²⁾。これに対して、瘧癰は放置すると生命予後に拘わることから抗瘧癰薬の投与は必須である(推奨A)²⁾。抗瘧癰薬の中でフェニトインはSLEの活動性を悪化させたり、アレルギー症状を誘発したりすることが多いので、なるべくバルプロ酸やクロナゼパムなど他剤を用いるほうがよい。フェニトインやフェノバルはステロイドの代謝を促進するので、これら薬剤を用いる時はステロイドの投与量を約1.5～2倍に増量する必要がある。

5. 文献

- 1) Harris EN, Hughes GRV: Cerebral disease in systemic lupus erythematosus. Springer Semin Immunopathol 8: 251-266, 1985.
- 2) Hermosillo-Romo D, Brey RL: Diagnosis and management of patients with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus (NPSLE). Best Pract Res Clin Rheumatol 16:229-244, 2002. (レベル IV)
- 3) ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and classification and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum 42: 599-608, 1999.
- 4) Karassa F, et al: Predictors of clinical outcome and radiologic progression in patients with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus. Am J Med 109: 628-634, 2000.
- 5) Isshi K, Hirohata S: Association of anti-ribosomal P protein antibodies with neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 39: 1483-1490, 1996.
- 6) Bluestein HG, Williams GW, Steinberg AD: Cerebrospinal fluid antibodies to neuronal cells -association with neuropsychiatric manifestations of systemic lupus erythematosus-. Am J Med 70: 240-246, 1981.
- 7) Isshi K, Hirohata S: Differential roles of the anti-ribosomal P antibody and antineuronal antibody in the pathogenesis of central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 41: 1819-1827, 1998.
- 8) Herranz MT, et al: Association between antiphospholipid antibodies and epilepsy in patients with systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 37: 568-571, 1994.
- 9) Hirohata S, et al: A patient with systemic lupus erythematosus presenting both central nervous system lupus and steroid induced psychosis. J Rheumatol 15: 706-710, 1988.
- 10) 広畑俊成、他. CNS ループスの分類予備基準作成に関する小委員会報告. 平成 15 年度厚生労働省科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業研究報告書 第 3 分冊 pp.281-284, 2004.
- 11) Hirohata S, Hirose S, Miyamoto T: Cerebrospinal fluid IgM, IgA and IgG indexes in systemic lupus erythematosus. Arch Intern Med 145: 1843-1846, 1985.
- 12) Hirohata S, Miyamoto T: Elevated levels of interleukin-6 in cerebrospinal fluid from patients with systemic lupus erythematosus and central nervous system involvement. Arthritis Rheum 33: 644-649, 1990.
- 13) Shiozawa S, et al: Interferon-alpha in lupus psychosis. Arthritis Rheum 35: 417-422, 1992.
- 14) Trevisani VF, Castro AA, Neves Neto JF, Atallah AN: Cyclophosphamide versus methylprednisolone for treating neuropsychiatric involvement in systemic lupus erythematosus (Cochrane Review). In: The Cochrane Library, Issue 4, 2003. (レベル I)
- 15) Hay EM: Psychiatric disorder and cognitive impairment in SLE. Lupus 3: 145-148, 1994. (レベル IV)
- 16) Boumpas DT, et al: Pulse cyclophosphamide for severe neuropsychiatric lupus. Q J Med 81: 275-284, 1991. (レベル IV)
- 17) Ramos PC, Mendez MJ, Ames PR, Khamashta MA, Hughes GRV: Pulse cyclophosphamide in the treatment of neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Clin Exp Rheumatol 14: 295-299, 1996. (レベル IV)
- 18) Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, DeHoratius RJ: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. Ann Rheum Dis 59: 120-124, 2000. (レベル IV)

- 19) Neuwelt CM: The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. Therap Apher Dial 7: 173-182, 2003. (レベル IV)
- 20) Valesini G, et al: Central nervous system involvement in systemic lupus erythematosus: a new therapeutic approach with intrathecal dexamethasone and methotrexate. Springer Semin Immunopathol 16: 313-321, 1994. (レベル V)
- 21) Traynor AE, et al: Treatment of severe systemic lupus erythematosus with high-dose chemotherapy and haemopoietic stem cell transplantation: a phase I study. Lancet 356: 701-707, 2000. (レベル IV)
- 22) Saito K, et al: Successful treatment with anti-CD20 monoclonal antibody (rituximab) of life-threatening refractory systemic lupus erythematosus with renal and central nervous system involvement. Lupus 12: 798-800, 2003. (レベル V)

表 1 アメリカリウマチ学会(ACR)による全身性エリテマトーデスの精神神経症状の分類

<u>Central nervous system</u>
Neurologic syndromes
Aseptic meningitis
Cerebrovascular disease
Demyelinating syndrome
Headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
Movement disorder (chorea)
Myelopathy
Seizure disorders
Diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes
Acute confusional state
Anxiety disorder
Cognitive dysfunction
Mood disorder
Psychosis
<u>Peripheral nervous system</u>
Acute inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy (Guillain-Barré syndrome)
Autonomic disorder
Mononeuropathy, single/multiplex
Myasthenia gravis
Neuropathy, cranial
Plexopathy
Polyneuropathy

(ACR Ad Hoc Committee on Neuropsychiatric Lupus Nomenclature: The American College of Rheumatology nomenclature and case definitions for neuropsychiatric lupus syndromes. Arthritis Rheum, 42:599, 1999 を一部改変)
(<http://www.rheumatology.org/ar/1999/aprilappendix.html>)

表2 CNS ループスの治療ガイドライン

治療法	精神症状	神経症状	
		横断性脊髄炎	その他
ステロイド内服	A	A	B
ステロイドパルス	B	B	B
シクロホスファミドパルス	B		B
ステロイドパルス + シクロホスファミドパルス		B	
免疫抑制剤内服	B		
血漿交換療法	C	C	
ステロイド + MTX の髄腔内投与	C	C	C
自家骨髄幹細胞移植	C	C	
抗 CD20 抗体 (rituximab)	C	C	

第2章 難治性神経筋疾患

II. ステロイド抵抗性筋炎

慶應義塾大学医学部内科

平形 道人

1. 定義・疫学・予後

特発性炎症性筋疾患(idiopathic inflammatory myopathy:IIM)は、骨格筋を中心とする慢性炎症性疾患で、多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis:PM/DM)をはじめ、封入体筋炎(inclusion body myositis :IBM), 好酸球性筋炎などが含まれ、その病態は多彩である。治療には、経験的にステロイド薬が第一選択薬として使用され、その有効性が認められている¹⁾。しかし、IBMやPM/DMの一部の症例は、標準的ステロイド療法が無効であったり、筋炎が再燃し易くステロイド薬の減量が困難で、ステロイド抵抗性筋炎とされる²⁾。PearsonはPM/DMのステロイド薬に対する初期反応性が高率(68%)であることを報告し³⁾、Medsgerはステロイド療法の有効性を一つの診断基準項目に採用し、炎症性筋疾患の特徴とした⁴⁾。このように、PM/DMは大量ステロイド療法に反応し、70～90%で改善(少なくとも部分寛解)、30～70%で寛解(remission)が得られる⁵⁾。Sultanは1978年から1999年まで経過観察したPM/DM46例を臨床経過より、单相性(17.4%)、完全寛解(15.2%)、再燃性(19.6%)、慢性進行性(34.8%)、死亡(13%)に分類し、慢性進行性と再燃性がほぼ半数をしめ、筋炎の活動性だけでなく、繰り返される障害や治療に伴う副作用がPM/DM患者の改善度を低下させることを明らかにした⁶⁾。

従来のステロイド治療反応性による検討は、診断がDMよりPM、発症時高齢者、高度な筋力低下、診断・治療までの期間が長いことなどが機能予後の不良因子である可能性を示唆している⁷⁾。しかし、炎症性筋疾患に対する標準的転帰測定法はまだ確立されておらず、従来の報告をそれぞれ比較するのは困難である。現在、全般評価、筋力評価、身体障害度、血清学的評価(筋原性酵素値)、筋外症状の評価などからなる予備コアセットが開発され、その有用性が検討されている⁸⁾。

2. 病態、病型分類、重症度分類

IIMの病像は多彩で、いくつかの異なった病態を含む疾患群と考えられている。PM/DMの病型分類として、Bohanの分類がこれまで最もよく用いられてきた⁹⁾。近年、これに筋症状のない皮膚筋炎(amyopathic DM:ADM), IBMを加えた、IIMの病型分類が提唱されている(表1)¹⁰⁾。DMはPMより一般に治療反応性が良好で、IBMは最も治療反応性不良とされる。その他に、筋炎特異自己抗体による病型分類の臨床的有用性も報告されている¹¹⁾。抗Mi-2抗体陽性例はステロイド反応性良好であるのに対し、抗アミノアシルtRNA合成酵素抗体陽性例はステロイド反応性が不十分で免疫抑制薬の併用を要することがあり、抗SRP抗体陽性例はステロイド抵抗性筋炎との関連が示唆されている。

3. 診断・難治性の見極め

PM/DMの診断は、Bohanの診断基準⁹⁾と厚生省研究班の改訂診断基準¹²⁾、最近、Dalakasは筋組織所見を重視したIIMの診断基準を提唱し(表2)¹³⁾、その有用性について議論されている。標準的な大量ステロイド療法を施行後も、(1)血清CK値の改善、筋力の回復を認めない場合、(2)再燃のためステロイド減量が困難な場合、ステロイド抵抗性筋炎と診断される。しかし、その判定には明確な基準はまだない。ステロイド抵抗性を認めた際には、診断を振り返り、筋症状をきたす他疾患の鑑別など診断の的確性(診断の誤りがないか)を検討する。とくに、内分泌・代謝疾患(甲状腺機能低下症)、電解質異常(低カリウム血症)、神経筋疾患(遺伝性筋疾患、重症筋無力症、筋萎縮性側索硬化症)、感染性筋炎、薬剤性筋炎(D-ペニシラミン、抗高脂血症薬、シメチジン、アルコールなど)、ステロイド筋症、悪性腫瘍によるparaneoplastic syndrome、他のリウマチ性疾患、などを鑑別する。また、筋組織標本の再検討(特殊染色、電顕所見)を行い、診断が困難な場合には再生検も考慮する¹⁴⁾。

表 1. 特発性炎症性筋疾患の病型分類 (Mortmannら) と臨床・病理学的特徴、自己抗体

病型	臨床的・病理学的特徴	自己抗体と臨床特徴
I 多発性筋炎 Polymyositis	成人発症の定型的筋炎。慢性間質性肺炎の合併 筋線維の壊死。筋線維内にCD8+T細胞/マクロファージ浸潤	抗Jo-1抗体 (間質性肺炎、関節炎の合併) 抗SRP抗体 (治療抵抗性筋炎)
II 皮膚筋炎 Dermatomyositis	成人発症で、定型的皮膚症状を伴う 筋線維束周囲の萎縮。血管周囲にCD4+ T細胞/B細胞の浸潤	抗Mi-2抗体 (治療反応性良好)
III 小児の皮膚筋炎 Juvenile Dermatomyositis	小児発症のDM。血管炎や石灰沈着の合併 筋線維束周囲の萎縮 (IIの成人型より高頻度)	抗Mi-2抗体 (治療反応性良好)
IV 悪性腫瘍を合併する筋炎 Myositis associated with malignancy	DMが多く、ステロイド反応性不良。生命予後不良 悪性腫瘍の治療で、筋症状が軽快することもある	陰性
V 他の膠原病を合併する筋炎 Myositis associated with collagen vascular disease	SLE、強皮症、MCTDなどに合併する筋炎 他の膠原病の多彩な臨床症状 治療反応性が比較的良好	抗U1/U2 RNP抗体 (治療反応性良好) 抗Ku抗体 (軽症強皮症の合併、日本人) 抗PM-Scl抗体 (強皮症の合併、白人)
VI 封入体筋炎 Inclusion body myositis	高齢者。男性が多い。潜行性発症と緩徐な進行 遠位筋も障害。血清CK値上昇が軽微。ステロイド治療抵抗性 筋線維内の空胞。核内・細胞質内の線維状封入体の存在	陰性

* 上記病型の他に、DMの一病型として、筋症状のない皮膚筋炎 (Amyopathic Dermatomyositis) 臨床的に筋症状が明らかでないが、定型的なDM皮疹とその生検所見を認める」が提唱されている。予後不良な急速進行性間質性肺炎を合併することがあり、抗核抗体は陰性のことが多い。

表 2 炎症性筋疾患の診断基準 (Diagnostic criteria for inflammatory myopathies)

Criterion	Polymyositis		Myopathic dermatomyositis		Amyopathic dermatomyositis
	Definite	Probable	Definite	Probable	Definite
Myopathic muscle weakness	Yes*	Yes*	Yes*	Yes*	No†
Electromyographic findings	Myopathic	Myopathic	Myopathic	Myopathic	Myopathic or non-specific
Muscle enzymes	High (up to 50 times normal)	High (up to 50 times normal)	High (up to 50 times normal) or normal	High	High (up to 10 times normal) or normal
Muscle-biopsy findings	Primary inflammation, with the CD8/MHC-I complex and no vacuoles	Ubiquitous MHC-I expression, but no CD8-positive infiltrates or vacuoles‡	Perifascicular, perimysial or perivascular infiltrates; perifascicular atrophy	Perifascicular, perimysial or perivascular infiltrates; perifascicular atrophy	Non-specific or diagnostic for dermatomyositis (subclinical myopathy)
Rash or calcinosis	Absent	Absent	Present	Not detected	Present

*Myopathic muscle weakness, affecting proximal muscles more than distal ones and sparing eye and facial muscles, is characterised by a subacute onset (weeks to months) and rapid progression in patients who have no family history of neuromuscular disease, no exposure to myotoxic drugs or toxins, and no signs of biochemical muscle disease. The myopathic weakness has a pattern distinct from that seen in inclusion-body myositis (table 1). †Although strength is apparently normal, many patients have new onset of easy fatigue, myalgia, and reduced endurance. Careful muscle testing may reveal mild muscle weakness. ‡If such a patient has the clinical phenotype of sporadic inclusion-body myositis, the diagnosis will be probable inclusion-body myositis; a repeat biopsy is indicated.

Dalakas MC, Hohlfeld R: Polymyositis and dermatomyositis. Lancet 362:971-982, 2003より

4. 治療

PM/DMの治療に対して、米国皮膚科学会のガイドライン (1996)¹⁵⁾および厚生労働省調査研究班の診断と治療指針 (2001)¹⁶⁾が公表されている。ステロイド抵抗性筋炎に対する治療指針案¹⁴⁾は報告されているものの、確立されていない。

1) 薬物療法

(1) 副腎皮質ステロイド薬

無作為対照比較試験は行われていないものの、副腎皮質ステロイドは炎症性筋疾患の第一選択薬として経験的に用いられ、その有効性が知られている。成人発症の活動性PM/DMにはプレドニゾン(PSL)1~2mg/kg/日(PSL 60mgを一日3回分割で内服投与)を初回投与量とする(小児発症DMでは1~2mg/kg/日、軽症筋炎を合併する他の膠原病重複例ではPSL 30~40mg/日)。2~4週間継続後、筋力の改善とCK値を指標として1~2週毎に10%の割合で漸減する。PSL 5~10mg/日を維持量として長期投与(1年以上)を続ける【推奨A】¹⁶⁾。プレドニゾン初期投与量80~100mg/日を4週間投与後、次の12週間で隔日投与量80mg qodまで漸減、さらに4週毎に隔日投

与量を5～10mg減量し、維持量(隔日投与量20mg qod)とするプロトコールも行われ、その有効性も報告されている¹⁷⁾¹⁸⁾¹⁹⁾。ステロイド療法が無効の際には、(1)低用量ステロイド維持療法の不適切な早期中止、(2)診断の誤り(代謝性筋疾患、薬剤性筋疾患など)などの問題点が指摘されている¹⁴⁾。

ステロイドパルス療法(methylprednisolone 500mg～1g/日または30mg/kg/日の3日間点滴静注)は標準的大量ステロイド療法の有効性を認めない場合や、ステロイド減量中に増悪し、ステロイド再増量による治療期間の延長を避けるなどの目的で行われる【推奨A】。小児DMではステロイド長期内服による成長障害などの合併症対策として施行されることもある。

Huangらは初期治療にパルス療法を施行した小児皮膚筋炎(JDM)24例のうち13例が平均1.5クールのパルス療法で単相性経過を示し、1例以外合併症を認めなかったと報告している²⁰⁾。Matsubaraは成人患者の前向き試験で、パルス療法が単独経口投与より早く寛解に至ったことを報告している²¹⁾。Klein-GitlemanらもJDMでパルス療法の併用がステロイド単独内服より疾患の経過を短縮したことを報告している²²⁾。

【ステロイド筋症(steroid myopathy)】

ステロイド抵抗性筋炎の診断の際、筋力低下が原病あるいは、ステロイド筋症によるものかを鑑別することは重要である。左右対称性に上下肢近位筋が障害され、初期には起立障害などの下肢筋力低下が多い。CKなどの筋原性酵素の上昇を認めない点、筋生検ではtypeII筋線維の選択的萎縮が特徴的所見とされる。治療はステロイドを急速に減量し、PSL30 mg/日以下とする。

(2) 免疫抑制薬

ステロイド抵抗性筋炎や、ステロイドの副作用のため減量・中止が必要な症例では、免疫抑制薬が併用される。その有効性、副作用については、前向き試験が行なわれつつあるが、まだ不明な点が多く、確立されていない。したがって、各薬剤の特性・副作用を考慮し使用経験の多いものを用いる。

a. Methotrexate (MTX) : 葉酸代謝拮抗薬で、ステロイド抵抗性筋炎に使用されている。週1回7.5～15mg経口、皮下注射、筋肉内注射などで開始し、経過により2.5mg/週ずつ増量投与(最大15～25mg/週まで)する方法と、静注(15～20mg/週から投与開始;最大投与量30～50mg/週)の投与法が用いられる【推奨B】。数カ月間維持投与し、筋炎活動性により漸減される。副作用では、間質性肺炎、肝障害、骨髄抑制、リンパ増殖系悪性腫瘍、易感染症などに注意する。

1968年、DM4例(無治療:1, ステロイド抵抗性:3)に対し、MTX25～100mg/週の静注療法が施行され、全4例が臨床的に軽快したことが報告²³⁾されて以来、MTX療法の有効性が報告されている。Millerらは16例の治療抵抗性DMに経口MTXを投与し、12例が8カ月で筋力を回復し、11例で必要ステロイド量を5mg/日以下に減量できたことを報告している²⁴⁾。Newmanらは再燃を繰り返す症例について、MTX併用例で再燃頻度、必要ステロイド投与量が減少することを報告している²⁵⁾。治療抵抗性筋炎25例に、MTX高用量静脈注射にロイコボリン加えたものとアザチオプリン(AZ)+MTX併用療法の無作為割付、交差試験が行われた。AZ+MTX併用療法の方が治療抵抗症例では有効とされた²⁶⁾。Joffeらは初回PSL反応性が不十分例の73%がMTXに反応したことを報告している²⁷⁾。MTXの副作用として間質性肺炎があり、時には重篤な経過をとる場合もある。したがって、間質性肺炎を増悪させる可能性もあり使用しないことが奨められる。しかし、使用検討例は少なく、DMに合併した間質性肺炎にMTX併用が有効であった報告例²⁸⁾もあり、今後の検討課題である。

b. Azathioprine (AZ) : 生体内で分解され6-mercaptopurineとなるプリン代謝拮抗薬である。ステロイドとの併用による相乗効果、あるいはステロイド減量効果(steroid sparing effect)を期待して用いられることが多い。筋炎活動期には100mg～200mg/日(1.5～2mg/kg/日)を経口投与し、寛解後は25mg/月で減量し、50mg/日を維持量とする【推奨C】。消化器症状、肝機能障害、骨髄抑制、易感染症、DMの皮膚症状と鑑別を要する過敏症状などの副作用に注意する。

Bunchらは16例の無作為対照試験(3カ月)²⁹⁾で、筋力、CK値、組織所見に有意な改善を認めなかったものの、同じ症例を追跡した長期オープン試験³⁰⁾でAZ2mg/kg/日とステロイド併用療法が治療開始後1～3年で機能的改善を認めたことを報告している。しかし、Joffeらは初回ステロイド療法が無効のためAZが投与された8例中7例で無効であったことを報告している²⁷⁾。

c. Cyclophosphamide (CPA) : 細胞性免疫と液性免疫をともに抑制するアルキル化剤で、CPA 50～100mg/日(1～2mg/kg/日)経口投与と間歇大量静注(IV-CPA)療法(500～750mg/m²を1～3カ月毎に1回点滴静注)がある【推奨C】。骨髄抑制、易感染症、二次性悪性腫瘍、性腺機能障害、消化器症状などの副作用に注意を要す。IV-CPA500mg施行後、4カ月後まで再燃を認めなかったとする有効例³¹⁾がある一方、IV-CPA療法(1カ月毎)は

11例のIBM患者(IBM2例を含む)に無効であったとする報告³²⁾もある。

d. Cyclosporin A (CYA) : インターロイキン2, TNF α , INF γ などのサイトカイン産生およびCD4+T細胞の増殖を抑制する免疫抑制薬で, 2.5~7.5mg/kg/日(血中濃度トラフ値100~200ng/ml)を投与し, その効果発現は4~6週間とAZなど他の免疫抑制薬に比べ早いとされる[推奨C]。PM/DMに対しては, Grauらが多剤抵抗性の難治性PM/DMに対する効果を報告している³³⁾。さらに, Qushmaqらはステロイド抵抗性PM/DM6例に対するCyA有効性を報告している³⁴⁾。最近, 活動性PM/DM 36例に対するCYAとMTXの治療効果の前向き比較対照試験で, ステロイド併用により両者が同等の有効性を示すことが報告された³⁵⁾。腎障害, 肝障害, 中枢神経障害, リンパ増殖系悪性腫瘍などの副作用に注意を要する。

e. Tacrolimus (FK506) : CYAと同様に活性化されたCD4+T細胞を選択的に抑制する作用機序を持つ免疫抑制薬である[推奨C]。Oddisらは, PSL+MTX+AZ/CY/IV-CPA/血漿交換療法などに抵抗性を示した, 間質性肺炎を有する8例にTacrolimusを投与し, 有効性を認めたことを報告した³⁶⁾。腎障害, 肝障害, 中枢神経障害, 心筋障害などの副作用に注意を要する。

f. Mycophenolate Mofetil (MMF) : 核酸合成阻害作用を持つ免疫抑制薬である。治療抵抗性のSLEやループス腎炎に対し, 疾患活動性, タンパク尿・腎機能の改善が報告されている。炎症性筋疾患を含む神経筋疾患にも用いられるようになり³⁷⁾, GelberらはDM4例にMMF 500-1,000mg/日投与し, 平均13カ月で難治性皮膚症状の改善, 必要ステロイド投与量の減量が可能であったことを報告している³⁸⁾ [推奨C]。易感染症, 肝障害, 骨髄抑制, リンパ増殖系悪性腫瘍などの副作用に注意を要する。

g. Chlorambucil : nitrogen mustard化合物のアルキル化剤で, 炎症性筋疾患での使用は限られている。AZとMTXが無効であった5例の再燃性DMに用い, 筋力・皮膚症状の改善, steroid sparing effectを認めたとする報告がある³⁹⁾ [推奨C]。しかし, CPAと同様, 2次性悪性腫瘍の発症に注意が必要である。

j. Fludarabine(adenine analog) : 血液系悪性腫瘍の治療に用いられているが, その免疫抑制作用から自己免疫疾患の治療にも試みられている。前向きオープン試験で, 再燃性, 重症筋炎16例(PM7例, DM9例)に投与され, 4例が改善, 7例は変化なく, 5例は無効あるいは中止(1例は最終クール終了6日後で死亡)と報告された⁴⁰⁾ [推奨C]。

(3) γ グロブリン大量静注(intravenous high-dose immunoglobulin therapy:IVIG)療法

1981年Imbachらの特発性血小板減少性紫斑病に対するIVIG療法の有効性の報告⁴¹⁾以来, 種々のステロイド抵抗性自己免疫疾患に用いられるようになった。その作用機序は不明だが, (1)血管壁Fcレセプターの阻害による免疫複合体沈着の抑制, (2)補体活性化の阻害, (3)抑制性T細胞の活性化などが想定されている。

1987年, Roifmanらが治療抵抗性筋炎に対して初めてIVIGの有効性を報告⁴²⁾して以来, 難治性PM/DMに対する有効例が報告されている。プロトコールは γ グロブリン1g/kg/日を2日間点滴静注, あるいは400mg/kg/日を5日間点滴静注を1クールとして1~3カ月ごとに数回行うのが一般的である[推奨B]。IVIG療法の副作用では, アナフィラキシー, 発熱, 血管痛, 咳嗽, 皮疹, 血栓・塞栓, などが報告されているが, その発生頻度は比較的少ない。重篤なものとしては, 過粘稠症候群にともなう虚血性心疾患の報告があり, 注意を要する。血液製剤であるため未知の病原体感染のリスクを除外できないこと, 長期有効性の検討, 現時点で保険適用外であり, 高価な治療法である点などが, 課題となっている。したがって, 現在のところIVIG療法の適応として, 1)ステロイド療法など通常療法に抵抗性を示す症例, 2)副作用のためステロイド療法の継続が困難な症例, 3)重症感染症, 糖尿病などのため免疫抑制療法が困難な症例, など慎重に考慮すべきである。1993年, Dalakasらが難治性DM15例をプラセボ群とIVIG群の無作為対照試験を施行し, 皮疹の改善, CK値の低下, 筋生検組織所見の改善(筋線維が太く, 毛細血管が細くなる)を報告した⁴³⁾。Cherinらは慢性, 再燃性PM, PM重複症候群35例に前向きオープン試験を行い, 70%に改善を認めたと報告している⁴⁴⁾。Danieliらは前向きオープン試験で, 再燃性PM/DMにPSL+CyS+IVIG併用投与例が寛解維持の確立が高いことを報告した⁴⁵⁾。本邦でも厚生省自己免疫疾患調査研究班/IVIG研究会により, ステロイド抵抗性筋炎を対象とする前向きオープン試験が行われた。投与終了12週間における改善以上の有効率は88%で, ほとんどの症例で31%以上のステロイド減量が可能であった⁴⁶⁾。

IBMについては, Walterら⁴⁷⁾やDalakas⁴⁸⁾が二重盲検プラセボ比較試験を行い, いずれも筋力に差はなかったが, 前者では日常生活動作の改善を認めた。

2) その他の治療

血漿交換療法 (plasmapheresis)は流血中の自己抗体やサイトカインおよび免疫グロブリンの組織沈着を減少させることを目的としている。難治性PM・DMに血漿交換療法、白血球除去(leukapheresis)療法の対照比較試験が行われたが、プラセボ群と比較し有効性を認めなかったことが報告されている⁴⁹⁾。その他に、急性期活動性のPM/DM2例に対する抗TNF α 療法(infliximab)の有効2症例の報告⁵⁰⁾、肺肝障害を合併する抗Jo-1抗体陽性重症PM例に自己造血幹細胞移植を行い、呼吸器症状が改善し、15カ月後には全治療が中止可能となったことが示されている⁵¹⁾。しかし、これらの治療法はさらに多数例を用いた前向き試験などの検討を要する。

表 3. 多発性筋炎/皮膚筋炎の筋炎に対する薬物療法

薬剤名	市販名	投与法	注意すべき副作用	推奨の強さ
プレニゾロン (prednisone) 【パルス療法】	プレニゾロン (Prednisone)	1~2 mg/kg/日 経口投与	易感染症, 消化性潰瘍, 糖尿病, 骨粗鬆症, 高血圧, 高脂血症, 精神障害, ステロイド筋症,	A
コハク酸メチルプレニゾロン (methylprednisolone sodium succinate)	ソル・メドロール (Solus-Medrol)	1g/日, 3日間 点滴静注	白内障, 月経異常, 副腎不全, 皮下出血	A
メトトレキサート (methotrexate; MTX)	メトトレキサート (Methotrexate)	7.5~15 mg/週 経口投与 15~50 mg/週 静注	間質性肺炎, 骨髄抑制 肝障害, EBV リンパ腫	B
アザチオプリン (azathioprine; AZP)	イムラン (Imuran)	100~200 mg/日 (1.5~2 mg/kg/日)経口投与	肝障害, 骨髄抑制 皮膚腫瘍, 消化器症状	C
シクロホスファミド (cyclophosphamide; CPA)	エンドキサン (Endoxan)	50~100 mg/日 (1~2 mg/kg/日) 経口投与 500~750 mg/m ² を1~3カ月に1回点滴静注	易感染症, 骨髄抑制, 出血性膀胱炎, 悪性腫瘍	C
シクロスポリン (cyclosporin; CYA)	ネオラル (Neoral)	2.5~7.5 mg/kg/日 経口投与 (トラフレベルが100~200ng/mlとなるように)	腎障害, 易感染症, 悪性腫瘍, 骨髄障害	C
タクロリムス水和物 (FK506) (tacrolimus hydrate)	プログラフ (Prograf)	3~6 mg/日 (0.03~0.1 mg/kg/日)経口投与	腎障害, 易感染症 中枢神経障害, 心筋障害	C
ミコフェノール酸モフェチル (mycophenolate mofetil; MMF)	セルセプト (Celcept)	500~1,000 mg/日 経口投与	易感染症, 汎血球減少症, 悪性腫瘍, アレルギー反応	C
【r グロブリン大量静注療法】 ポリエチレングリコール処理 人免疫グロブリン	ヴェノグロブリン-H	400 mg/日を5日間点滴静注を1~3カ月毎 あるいは1g/日を2日間点滴静注	ショック, 肝障害, 発熱, 皮疹, 血栓 塞栓	B

【文献】

- 1) Oddis CV: Idiopathic inflammatory myopathy: management and prognosis. Rheum Dis Clin North Am 28:979-1001, 2002 (レベルVI)
- 2) Adams EM, Plotz PH: The treatment of myositis. How to approach resistant disease. Rheum Dis Clin North Am 21:179-202, 1995 (レベルV/VI)
- 3) Pearson CM: Patterns of polymyositis and their response to treatment. Ann Intern Med 59:827-838, 1963 (レベルV)
- 4) Medsger TA Jr., Dawson WN, Masi AT: The epidemiology of polymyositis. Am J Med 48:715-723, 1970 (レベルIV)
- 5) Lee W, Zimmermann III B, Lally EV: Relapse of polymyositis after prolonged remission. J Rheumatol 24:1641-1644, 1997 (レベルIV)
- 6) Sultan SM, Ioannou Y, Moss K, et al.: Outcome in patients with idiopathic inflammatory myositis: morbidity and mortality. Rheumatology 41:22-26, 2002 (レベルIV)
- 7) Miller FW: Classification and prognosis of inflammatory muscle disease. Rheum Dis Clin North Am 20:811-826, 1994

- 8) Miller FW, Rider LG, Chung YL, et al.: Proposed preliminary core set measures for disease outcome assessment in adult and juvenile idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology* 40:1262-73, 2001 (レベルV/VI)
- 9) Bohan A, Peter JB, Bowman RL, et al.: Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 56:255-286, 1977 (レベルIV)
- 10) Olsen NJ, Wortmann RL: Inflammatory and metabolic disease of muscle. *Primer on the Rheumatic Diseases*, 11th ed., ed. by Klippel JH et al. Arthritis Foundation, Atlanta, p276-282, 1997 (レベルVI)
- 11) Love LA, Leff RL, Fraser DD, et al.: A new approach to the classification of idiopathic inflammatory myopathy: myositis-specific autoantibodies define useful homogenous patient groups. *Medicine (Baltimore)* 70:360-374, 1991 (レベルV)
- 12) 狩野庄吾: 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 p.5-10, 1993 (レベルIV)
- 13) Dalakas MC, Hohlfield R: Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 362:971-982, 2003
- 14) Villalba L, Adams EM: Update on therapy for refractory dermatomyositis and polymyositis. *Curr Opin Rheumatol* 8:544-551, 1998 (レベルVI)
- 15) Drake LA, Dinehart SM, Farmer ER, et al.: Guidelines of care for dermatomyositis. *American Academy of Dermatology. J Am Acad Dermatol* 34:824-829, 1996 (レベルVI)
- 16) 宮坂 信之(自己免疫疾患の病因・病態解析と新たな治療法の開発に関する調査研究班): 皮膚筋炎及び多発性筋炎. 疾病対策研究会編集「難病の診断と治療指針 改訂版」, 六法出版社, 東京, 2001, p.87-93. (レベルVI)
- 17) Dalakas M: Treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Curr Opin Rheumatol* 1:443-449, 1989
- 18) Nzeusseu A, Brion F, Lefebvre C, et al.: Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol* 17:441-446, 1999 (レベルIV)
- 19) Oddis CV, Medsger Jr TA: Relationship between serum creatine kinase level and corticoid therapy in polymyositis-dermatomyositis. *J Rheumatol* 15:807-811, 1988 (レベルV)
- 20) Huang JL: Long-term prognosis of patients with juvenile dermatomyositis initially treated with intravenous methylprednisolone pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 17: 621-624, 1999 (レベルIV)
- 21) Matsubara S, Sawa Y, Takamori M, et al.: Pulsed intravenous methylprednisolone combined with oral steroids as the initial treatment of inflammatory myopathies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 57(8): 1008-1016, 1994 (レベルV)
- 22) Klein-Gitelman M, Waters T, Pachman L: A comparison of the cost effectiveness of iv and po corticosteroids in the treatment of juvenile dermatomyositis (JDMS) (abstract) *Arthritis Rheum* 39:R13, 1996 (レベルIV)
- 23) Malaviya AN, Many A, Schwartz RS: Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *Lancet* 31:485-488, 1968 (レベルV)
- 24) Miller LC, Sisson BA, Tucker LB, et al.: Methotrexate treatment of recalcitrant childhood dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 35: 1143-9, 1992 (レベルIV)
- 25) Newman ED, Scott DW: The use of low-dose methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *J Clin Rheumatol* 1:99-102, 1995 (レベルIV)
- 26) Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al.: Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 41:392-399, 1998 (レベルII)
- 27) Joffe MM, Love LL, Leff RL, et al.: Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: Predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med* 94:379-387, 1993 (レベルIV)
- 28) 伊東友好, 光岡茂樹, 宇治正人 他: 少量のメソトレキセートの併用が有効と考えられた間質性肺炎を伴う皮膚筋炎の1例. *日呼吸会雑誌* 37(8):636-640, 1999 (レベルV)
- 29) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al: Azathioprine with predonisone for polymyositis: a controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 92: 365-369, 1980 (レベルII)
- 30) Bunch TW: Predonisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. *Arthritis Rheum* 24:45-48, 1981 (レベルIII)
- 31) Kono DH, Klashman DJ, Gilbert RC: Successful IV pulse cyclophosphamide in refractory PM in 3 patients with SLE. *J Rheumatol* 17: 982-983, 1990 (レベルV)

- 32) Cronin ME, Miller FW, Hicks JE, et al.: The failure of intravenous cyclophosphamide therapy in refractory idiopathic inflammatory myopathy. *J Rheumatol* 16(9): 1225-1228, 1989 (レベルV)
- 33) Grau JM, Herrero C, Casademont J, et al.: Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 21:381-382, 1994 (レベルV)
- 34) Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM: Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. *J Rheumatol* 27:2855-2859, 2000 (レベルIV)
- 35) Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, et al.: Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 29: 95-102, 2000 (レベルII)
- 36) Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, et al: Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet* 353:1762-1763, 1999 (レベルV)
- 37) Chaudhry V, Cornblath DR, Griffin JW, et al.: Mycophenolate mofetil: a safe and promising immunosuppressant in neuromuscular diseases. *Neurology* 56: 94-96, 2001 (レベルV)
- 38) Gelber AC, Nossari HC, Wigley FM: Mycophenolate mofetil in the treatment of severe skin manifestation of dermatomyositis: a series of four cases. *J Rheumatol* 27: 1542-1545, 2000 (レベルV)
- 39) Sinoway PA, Callen JP: Chlorambucil. An effective corticosteroid-sparing agent for patients with recalcitrant dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 36:319-324, 1993 (レベルV)
- 40) Adams EM, Pucino F, Yarboro C, et al.: A pilot study: use of fludarabine for refractory dermatomyositis and polymyositis, and examination of endpoint measures. *J Rheumatol* 26: 352-60, 1999 (レベルIV)
- 41) Imbach P, Barandun S, d'Apuzzo V, et al.: High-dose intravenous gammaglobulin for idiopathic thrombocytopenic purpura in childhood. *Lancet* 1:1228-1231, 1981 (レベルV)
- 42) Roifman CM, Schaffer FM, Wachsmuch SE, et al.: Reversal of chronic polymyositis following intravenous immune serum globulin therapy. *JAMA* 258:513- 515, 1987 (レベルV)
- 43) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al.: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329:1993-2000, 1993 (レベルII)
- 44) Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al.: Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum* 46: 467-74, 2002 (レベルIII)
- 45) Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al.: Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis* 61: 37-41, 2002 (レベルIII)
- 46) 柏崎禎夫針谷正祥木下真男他: ステロイド抵抗性多発性筋炎/皮膚筋炎に対するガンマグロブリン大量静脈注射療法の検討. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班 平成8年度研究報告書, pp201-213, 1996 (レベルIII)
- 47) Walter MC, Lochmuller H, Toepfer M, et al.: High-dose immunoglobulin therapy in Sporadic inclusion body myositis: a double-blind, placebo-controlled study. *J Neurol* 247: 22-8, 2000 (レベルII)
- 48) Dalakas MC: Controlled studies with high-dose intravenous immunoglobulin in the treatment of dermatomyositis, inclusion body myositis, and polymyositis. *Neurology* 51(6 Suppl 5): S37-45. Review, 1998 (レベルII)
- 49) Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al: Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med* 326:1380-1384, 1992 (レベルII)
- 50) Hengstman GJ, van den Hoogen FH, Barrera P, et al: Successful treatment of dermatomyositis and polymyositis with anti-tumor-necrosis-factor-alpha: preliminary observations. *Eur Neurol* 50:10-15, 2003 (レベルV)
- 51) Baron F, Ribbens C, Kaye O, et al.: Effective treatment of Jo-1-associated polymyositis with T-cell-depleted autologous peripheral blood stem cell transplantation. *Br J Haematol* 110:339-342, 2000 (レベルV)

第3章 難治性心肺病変

I. 強皮症の肺線維症

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所

桑名 正隆

1. 定義、疫学、予後

強皮症では間質性肺病変が高率（60~80%）にみられ、その頻度は内臓病変の中で食道病変に次いで多い¹⁾。経過とともに線維化が前景に立つため、わが国では肺線維症と呼ばれることが多い。肺線維症と関連する因子としてdiffuse型²⁾、抗Scl-70/トポイソメラーゼ I 抗体³⁾、非白人の人種⁴⁾などが知られている。肺線維症は強皮症患者の死因として最も多く、進行性の症例はきわめて予後が悪い⁵⁾。これまで進行例に対する有効性のエビデンスが確立された治療法はなく、難治性病態のひとつである。

2. 病態、病型分類および重症度分類

強皮症に伴う間質性肺病変の多くは組織学的に非特異的間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia; NSIP）に分類され、線維化要素の強いfibrotic NSIPがほとんどである⁶⁾。特発性間質性肺炎とは異なり数年の経過で緩徐に進行する例がほとんどである⁷⁾。病変の主座は肺間質にあり、病初期から炎症細胞浸潤に加えて細胞外基質の増生、細動脈レベルの狭小化を認める⁸⁾。病理組織所見は予後とあまり相関しない⁹⁾。強皮症における肺線維症の経過は多様で、医療機関受診後に全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る予後不良例まで幅広い。ただし、肺線維症を有する症例のうち呼吸不全へと進行する例（進行例）は半数以下である⁷⁾。治療方針決定に際しては、免疫抑制療法にある程度反応する肺肺炎（alveolitis）の有無による分類が有用である。

肺線維症の重症度は拘束性換気障害の程度で層別化する¹⁰⁾。わが国では厚生労働省強皮症調査研究班により%VCに基づいた試案が提唱されている（表1）。

表1 強皮症の肺線維症の重症度分類（厚生労働省強皮症調査研究班による試案）

0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
肺の間質性変化なし ¹⁾	肺の間質性変化あり ¹⁾ かつ%VC≥80%	肺の間質性変化あり ¹⁾ かつ%VC 65-79%	肺の間質性変化あり ¹⁾ かつ%VC 50-64%	肺の間質性変化あり ¹⁾ かつ酸素吸入療法導入 または%VC<50%

¹⁾胸部X線またはCTによる。

3. 診断

肺線維症は胸部X線またはCTにより容易に検出される。間質性陰影は下肺野背部の胸膜直下から始まり、次第に上肺野へ広がる。病初期は網状あるいは結節性陰影を呈するが、進行すると蜂窩状となる⁸⁾。病初期は無症状のことが多いため、自覚症状から肺線維症の有無を推測することは困難である。現時点で病初期に肺線維症が将来進行するかを予測する特異的なマーカーはないが、肺肺炎の存在および肺機能検査における%VCや%DL_{CO}の一貫した減少が予後不良と相関する^{8,9)}。KL-6、SP-Dの増加と肺線維症の関連が示されており^{11,12)}、これら指標の短期間の上昇も進行予測の参考になる¹³⁾。肺線維症進行の予測に有用な肺肺炎の検出には以下の検査が有用である。

1) 高解像度CT (HRCT)

CTは被爆はあるものの浸襲が少なく、繰り返し施行できる利点を持つ。HRCTの陰影パターンから病態と肺肺炎の有無を類推できる^{14,15)}。すりガラス様 (ground-glass) 陰影は胸膜に接した末梢性の淡い陰影で、炎

症性細胞浸潤を反映し、肺炎の存在を示す。一方、網状・結節（reticular/nodular）陰影は肺野に不均等な分布を示し、炎症、線維化に伴う細胞成分や細胞外基質の増加を反映する。蜂窩（honeycomb）や嚢胞（cystic）所見は線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化である。これらのパターンは混在する場合が多く、たとえ無治療でも経時的に変化する。初期はすりガラス様、網状・結節影が主体で、経過とともにすりガラス様陰影は減少し、蜂窩、嚢胞状変化が増加する。

2) 気管支肺泡洗浄液（BALF）

BALF中の細胞数とその分画は肺炎の検出に有用である¹⁶⁾。肺炎を伴うと分画で好中球、リンパ球、好酸球の増加がみられ、好中球5%以上、好酸球3%以上、またはリンパ球15%以上は肺炎の存在を示唆する¹⁶⁾。特に好中球の増加はその後の肺線維症の進行の予測となる¹⁷⁾。浸襲が大きいことが欠点で、繰り返し行うことは難しい。

3) 肺生検

浸襲が大きいために、HRCT、BALFで肺炎がないと判断されたにもかかわらず呼吸機能が低下する例などに限定して行う。可逆性のある肺炎の有無を確認することを目的とする。ただし、経気管支肺生検では十分な情報が得られないことが多く、正確な診断のためには外科的あるいは胸腔鏡下での開胸肺生検が必要である。

4. 治療

肺線維症の進行を抑える治療が基本だが、呼吸機能低下例には特別な対処が必要である。また、末梢循環障害に対する観点からも全例で禁煙を指導する【推奨A】。

1) 肺線維症に対する治療

肺線維症の治療では炎症および線維化病態の進行を抑制し、肺機能の安定化および改善を目標とする。現時点で有効性に関して高いエビデンス（レベルIII以上）を有する治療法はない。

(1) 治療の適応

半数近くの症例は呼吸機能障害をきたすまで進行せず無治療でも安定するので、治療を要するのは進行例のみである。一方、病変が進行すると肺の基本構造が破壊されて不可逆性となるため、病変が可逆性を有する病初期に積極的な治療を行う必要がある。しかし、現時点で病初期に将来進行するかどうかの予測は困難で、治療適応となる進行例の特異的なマーカーはない。現状では肺炎を有する症例で免疫抑制療法が有効な可能性を示すエビデンスが集積されているため、呼吸機能が保たれ、肺炎を有する例を治療の適応とする場合が多い¹⁸⁾。しかし、肺炎を伴う症例全てがその後進行するとは限らず、経時的な肺機能やKL-6、SP-Dの推移を考慮して治療の適応を判断する。一方、肺炎の検出できない症例の中にも進行例が存在することも認識する必要がある。

(2) 治療の実践

現時点で有効性が期待され、日本で施行しえる治療法を表2に示す。いずれも保険適応はない。

a. シクロフォスファミド【推奨B】

多数例を対象とした履歴的調査によりシクロフォスファミド投与群で%VCの改善が報告されている¹⁹⁾。特に肺炎を有する症例に対する投与で%VCと%DLcoの改善や安定化、予後の改善が報告されている²⁰⁾。対照のないオープン試験でも6~12ヶ月の時点での肺機能改善の報告がある²¹⁻²⁹⁾。経口投与または間欠静注療法が行われ、中等量（0.5mg/kg）以下の副腎皮質ステロイドが併用される場合が多い。これら投与法の違いによる効果の差に関するエビデンスはない。現在、肺炎を有する症例を対象として偽薬を用いたランダム化比較試験が米国（経口）と欧州（静注）で進行中である。副作用として骨髄抑制、悪心・嘔吐、出血性膀胱炎、性腺機能不全が認められる。また、免疫機能低下により感染症や肺癌をはじめとした悪性腫瘍のリスクを高める可能性が指摘されている。そのため、無効例や呼吸機能が高度に低下した例に対して漫然と投与することは避けるべきである。

b. D-ペニシラミン【推奨C】

履歴的調査では非投与群に比べて大量投与（500-1500mg/日）群で呼吸機能の改善^{30,31)}や安定化¹⁹⁾が報告されている。また、長期投与により生命予後の改善も報告されている^{32,33)}。ただし、1年間の高容量（750-1000mg/日）と低容量投与（125mg隔日）のランダム化比較試験では皮膚硬化と同様に肺機能に対する効果にも差がなかった³⁴⁾。そのため、少なくとも短期的に呼吸機能を改善する効果は期待できない。副作用

表2 強皮症の肺線維症に対して用いられる治療法

薬剤名	市販名	推奨の強さ	投与法	注意すべき副作用
シクロフォスファミド (cyclophosphamide)	エンドキサン (Endoxan)	B	経口 1-2mg/kg/日 間欠静注療法 500-750mg/m ³ 1-3ヶ月に1回を計6-12ヶ月間	易感染性 性腺機能不全
D-ペニシラミン (D-penicillamine)	メタルカプターゼ (Metalcaptase)	C	経口 50-100mg/日	蛋白尿 自己免疫疾患誘発
副腎皮質ステロイド	プレドニン (Prednisolone)	C	経口 0.5-1mg/kg/日	
インターフェロンγ (Interferon-γ)	オーガンマ(Ogamma) イムノマックスγ (Immunomax-γ)	D	皮下注 100万単位/日 週3回を1年間	汎血球減少 間質性肺炎
ピルフェニドン (pirfenidone)	デスカ (Deskar)	C	経口 40mg/kg/日	光線過敏症
メソトレキセート (methotrexate)	メソトレキセート (Methotrexate) リウマトレックス (Rheumatrex)	D	経口 6-20mg/週	骨髄障害 間質性肺炎
アザチオプリン (azathioprine)	イムラン (Imuran)	C	経口 1-2mg/kg/日	骨髄障害 肝機能障害
シクロスポリン (cyclosporine)	サンディミュン (Sandimmun) ネオーラル(Neoral)	C	経口 2-5mg/kg/日	腎機能障害
タクロリムス (tacrolimus)	プログラフ (Prograf)	C	経口 0.03-0.1mg/kg/日	腎機能障害
自己造血幹細胞移植を組み合わせた免疫除去療法		C	末梢血幹細胞動員 G-CSF (±エンドキサン4g/m ³) 免疫除去のための前処置 エンドキサン大量 (50mg/kg/日4日間) 全身放射線照射+抗胸腺免疫グロブリン	

として悪心、下痢などの消化器症状、口内炎、味覚障害、皮疹、蛋白尿、肝機能障害がみられる。重篤な副作用として骨髄障害、間質性肺炎、重症筋無力症や血管炎などの自己免疫疾患の誘発がある。肺肺炎を伴わない進行例で試みる価値はある。ただし、大量投与の必要はなく、少量で十分と考えられる。

c. 副腎皮質ステロイド [推奨C]

1980年以前にさかんに用いられ、有効とする症例報告もあるが、単独使用での有効性については否定的な報告が多い¹⁹⁾。特に欧米では強皮症腎を誘発するリスクのため³⁵⁾、現在は単独で用いられることはほとんどない^{8,18)}。

d. インターフェロン-γ (IFN-γ) [推奨D]

IFN-βは線維芽細胞細胞からの細胞外基質産生を抑制する効果を有する。リコンビナントIFN-βを用いたオープン試験、ランダム化比較試験では皮膚硬化の改善がみられたが、肺機能に対する効果はなかった^{36,37)}。副作用としてレイノー現象の悪化、腎機能障害、汎血球減少が報告されている。頻度は少ないものの、間質性肺炎を増悪させる場合がある。

e. ピルフェニドン [推奨C]

抗線維化薬として注目されている薬剤であり、特発性間質性肺炎に対するオープン試験で病変を安定化させる効果が報告されている³⁸⁾。強皮症での使用は症例報告にとどまり、投与期間中に肺機能の低下がなかつ

たとえられる³⁹⁾。副作用として悪心などの消化器症状、光線過敏症による皮疹があるが、重篤なものの報告はない。

f. メトトレキサート [推奨D]

北米で施行された1年間投与の多施設二重盲検試験では、関節炎を有意に抑制したが、皮膚硬化や肺線維症に対する効果はみられなかった⁴⁰⁾。重篤な副作用として間質性肺炎があり、積極的に用いる根拠はない。

g. アザチオプリン [推奨C]

経験的に用いられるが、現時点で肺線維症に対する効果を示すエビデンスはない。

h. 他の免疫抑制薬 [推奨C]

シクロスポリンA、タクロリムスの皮膚硬化に対する有効性が報告されている^{41,42)}。ただし、現時点で肺線維症に対する効果を示すエビデンスはない。欧米では副作用として腎機能障害や高血圧が高率にみられ、時に強皮症腎の発症を誘発することが報告されている。強皮症腎は欧米人に比べて日本人で少ないことが知られており、効果と副作用を勘案した日本人における有用性については今後の検討が必要である。

i. 自己造血幹細胞移植を組み合わせた免疫除去療法 [推奨C]

大量化学療法や放射線照射により免疫系を一旦リセットし、自己造血幹細胞の移植により血球系細胞の回復を促進することで合併症を減らす手法である。末梢血幹細胞動員と前処置のプロトコールは施設ごとに多少異なる。対照のないオープン試験として欧米で行われ、適応条件に進行性の肺線維症（6ヶ月で15%の%VCまたは%DLcoの低下、HRCTにおけるすりガラス様影、BALF回収細胞での3%以上の多核球のいずれか）が含まれる⁴³⁻⁴⁵⁾。詳細な経過は不明だが、それまで進行性であった肺線維症が本療法後に安定化した症例が報告されている。ただし、治療に関連した半年以内の死亡率が16~17%と高い。現時点でのエビデンスレベルは低く、安全性やコストを考慮すると適応となる症例は非常に限られる。

j. 欧米で臨床試験が進行中の治療法

線維化に必須な液性因子であるTGF-βの活性を阻害するTGF-β1に対する中和抗体やエンドセリン-1受容体阻害薬ボセンタンによるランダム化比較試験が進行中である。

2) 呼吸機能低下例に対する治療

肺線維症の進行により呼吸不全に陥った患者（重症度分類4）の死因の多くは肺感染症で、次いで気胸、肺癌、二次性肺高血圧症を伴った心肺機能不全である。このような症例では病変の可逆性は望めず、肺移植以外に改善を見込める治療法はない。そのために対症療法に専念せざるをえない。

(1) 免疫抑制療法の中止 [推奨B]

呼吸機能低下例では気道感染症のリスクが高まる。また、元来強皮症の肺線維症では肺癌の合併頻度が高い。過度の免疫抑制療法はこれら合併症のリスクを高め、結果として予後を短縮させる可能性がある。したがって、シクロフォスファミドや中等量以上の副腎皮質ステロイドは中止すべきである。また、食道病変のために誤嚥しやすく、食後に起座位を保つなど胃内容の逆流を減らす指導が重要である。インフルエンザウイルスなどに対するワクチン接種も推奨される。

(2) 早期の在宅酸素療法 [推奨B]

呼吸機能低下例では呼吸苦と廃用性筋萎縮のために行動制限が強い。早期の在宅酸素療法導入は呼吸不全に対する補充としてだけでなく、肺血管病変の進行抑制、筋萎縮予防、QOL改善に有用である。

文 献

- 1) Owens GR, Follansbee WP: Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. Chest 91: 118-127, 1987
- Steen VD, Medsger TA Jr: Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. Arthritis Rheum 43: 2437-2444, 2000
- 2) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al.: Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 37: 75-83, 1994
- 3) Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, et al.: Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. Arthritis Rheum 42: 465-474, 1999

- Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al.: Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 34: 403-413, 1991
- 4) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al.: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1581-1586, 2002
- 5) Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al.: Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1583-1590, 1994
- 6) Black CM, du Bois RM: Organ involvement: pulmonary. In: *Systemic sclerosis*. 1st ed, Frust DE, Clements PJ, editors, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p299-331 (レベルVI)
- 7) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al.: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1581-1586, 2002
- 8) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al.: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 26: 2159-2167, 1999
- 9) Yamane K, Ihn H, Kubo M, et al.: Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 27: 930-934, 2000
- 10) Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al.: Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1363-1369
- 11) Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al.: Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 429-436, 2003
- 12) Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al.: High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 47: 738-742, 1992
- 13) Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, et al.: High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 18: 1520-1528, 1991
- 14) Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al.: Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 88: 470-476, 1990
- 15) Witt C, Borges AC, John M, et al.: Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 58: 635-640, 1999
- 16) White B: Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 29: 371-390, 2003 (レベルVI)
- 17) Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al.: Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: a retrospective study. *Arthritis Rheum* 37: 1290-1296, 1994 (レベルIV)
- 18) White B, Moore WC, Wigley FM, et al.: Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 132: 947-954, 2000 (レベルIV)
- 19) Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al.: Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 20:838-844, 1993 (レベルV)
- 20) Akesson A, Scheja A, Lundin A, et al.: Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 37: 729-735, 1994 (レベルV)
- 21) Schnabel A, Reuter M, Gross WL: Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 41: 1215-1220, 1998 (レベルV)
- 21) Varai G, Earle L, Jimenez SA, et al.: A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 25: 1325-1329, 1998 (レベルV)
- 22) Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al.: Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 18:455-461, 1999 (レベルIII)
- 23) Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al.: Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 29: 298-304, 2002 (レベルV)
- 24) Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al.: Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 29: 731-736, 2002 (レベルV)
- 25) Griffiths B, Miles S, Moss H, et al.: Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 29: 2371-2378, 2002 (レベルV)

- 26) Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al.: The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 22: 289-294, 2003 (レベルV)
- 27) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP: D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 97: 652-659, 1982 (レベルIV)
- 28) Steen VD, Owens GR, Redmond C, et al.: The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 28: 882-888, 1985 (レベルIV)
- 29) de Clerck LS, Dequeker J, Francx L, et al.: D-penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma. A long-term followup study. *Arthritis Rheum* 30: 643-650, 1987 (レベルIV)
- 30) Jimenez SA, Sigal SH: A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 18: 1496-1503, 1991 (レベルV)
- 31) Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al.: High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42:1194-1203, 1999 (レベルII)
- 32) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al.: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 46: 2983-2989, 2002
- 33) Polisson RP, Gilkeson GS, Pyun EH, et al.: A multicenter trial of recombinant human interferon gamma in patients with systemic sclerosis: effects on cutaneous fibrosis and interleukin 2 receptor levels. *J Rheumatol* 23: 654-658, 1996 (レベルV)
- 34) Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, et al.: Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 139: 639-648, 1998 (レベルIII)
- 35) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al.: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1061-1069, 1999 (レベルIII)
- 36) Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, et al.: Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 41:1118-1123, 2002 (レベルV)
- 37) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al.: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 44:1351-1358, 2001 (レベルII)
- 38) Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al.: Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 36:75-83, 1993 (レベルIV)
- 39) Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 39:865-869, 2000 (レベルIV)
- 40) Binks M, Passweg JR, Furst D, et al.: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure-related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 60: 577-584, 2001 (レベルV)
- 41) McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, et al.: High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. *Blood* 100: 1602-1610, 2002 (レベルV)
- 42) Farge D, Marolleau JP, Zohar S, et al.: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol* 119: 726-739, 2002 (レベルV)

第3章 難治性心肺病変

II. PM/DMの急性間質性肺炎

聖マリアンナ医科大学膠原病リウマチアレルギー内科

山田 秀裕

1. 定義、疫学と予後

間質性肺炎は、肺胞上皮細胞と毛細管基底膜とに挟まれた肺胞隔壁を炎症の主座としたびまん性肺疾患であり、種々の程度の炎症と線維化に伴った肺胞のたたみ込みにより、肺の容積減少と構造改変をきたし、進行性に拘束性肺機能障害をおこす。

多発性筋炎 (polymyositis: PM) / 皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) に合併する間質性肺炎の発症様式は多彩であり、発症から1ヶ月以内に呼吸困難や低酸素血症が進行するものを急性型、これより緩徐に進行するものを亜急性型や慢性型と呼ばれることが多い。2002年に米国胸部学会と欧州呼吸器学会とが共同でまとめた特発性間質性肺炎の臨床病理分類(7)において、急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia)という用語は、あくまで基礎疾患がなく急性発症し、びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage: DAD)と組織診断される特発性間質性肺炎に限定して用いられる。これと区別するために、本稿ではPM/DMに見られるものを急性型間質性肺炎と表現することにした。

我が国におけるPM/DMの間質性肺炎の頻度や予後は、欧米と比べ大きく異なる(表1)。間質性肺炎の合併頻度は32~83% (皮膚科医によるアンケート調査を除く) と高い。発症1年以内に死亡する急性型の症例が多い。特にDM患者で急性期死亡例が多い。これに対し欧米では、間質性肺炎の合併頻度が低く、DMよりPM患者に合併例が多く、1年生存率が高い。しかし、5年生存率は我が国と差がみられない(表2)。

PM/DMによる間質性肺炎70例の調査では、1年生存86%、5年生存60%であり、施設内対照の特発性間質性肺炎(UIP)より予後は良好であった(18)。

表1 PM/DMにおける間質性肺炎の頻度

発表者	発表年	PM/DM 症例数	間質性肺炎合併例	急性型	ステロイド抵抗例
前向きコホート					
1) Fathi	2004	17 (DM 8)	11 (65%) (DM 4)	記載なし	記載なし
2) Schnabel	2003	63 (DM 8)	20 (32%) (DM 3)	10 (50%)	記載なし
3) Grau	1996	DM 63	8 (13%)	記載なし	記載なし
後ろ向き調査 日本)					
4) Nawata	1999	111 (DM 56)	36 (32%) (DM 24)	記載なし	14 (58%)
5) Ito	1999	DM 42	16 (38%)	7 (44%)	11 (69%)
6) Takada	1998		25 (16DM)	記載なし	12 (48%) (11DM)
8) Toyoshima	1997		ADM 5	5 (100%)	5 (100%)
9) 滝沢	1996	51	41 (80%)	10 (25%)	11 (27%)
10) Hirakata	1995	76	35 (46%)	記載なし	記載なし
11) 佐伯	1994	36	30 (83%)	2 (7%)	16 (53%)
12) Hidano	1992	DM 182	31 (17%)	8 (25%)	記載なし
13) Takizawa	1987	14	9 (64%)	記載なし	5 (56%)
14) Hidano	1986	DM 637	85 (13%)	24 (28%)	記載なし
後ろ向き調査 海外)					
17) Marie	2002	156 (DM 66)	36 (23%)	6 (17%)	9 (25%)
19) Tazelaar	1990		15	4 (27%)	8 (53%)
20) Arisura	1988		63 (自験2+文献61)	13 (21%)	記載なし
21) Hochberg	1986	76	20 (26%)	記載なし	記載なし
22) Dickey	1984	42	13 (31%)	2 (15%)	記載なし

2. 病態, 病型分類および重症度分類

PM/DMの急性型間質性肺炎には、ステロイド療法に反応するものとししないものがある。ステロイド抵抗性に急速進行性呼吸不全や死に至る症例が、難治性間質性肺炎として特に問題となる。このような予後と関連する病型分類として、特発性間質性肺炎の組織パターン分類(7)が利用されることがある。特発性間質性肺炎においては、DADと器質化肺炎(organizing pneumonia:OP、以前はBOOPと表現されることもあった)が急性発症する。DADはステロイド大量投与に反応せず3ヶ月以内の死亡率が60%以上と高い。OPはステロイドによく反応する。UIPは慢性型であるが治療抵抗例が多く5年死亡率約50%と死亡率が高い。NSIPは、様々な発症形式を取り、線維化がほとんどみられないcellular NSIPと線維化が明らかなfibrotic NSIPとに分類され、5年生存率がそれぞれ100%と50%と大きく異なる(15)。

これに対し、PM/DMの間質性肺炎では、NSIPの概念が導入される以前の少数例での検討で、BOOP 6例(死亡2例)、UIP 5例(死亡3例)、DAD 3例(全例死亡)という報告がなされた(19)。しかし、NSIPが導入された以後の3つの報告(16~18)をまとめると、NSIPに分類される例が33/49(67%)と圧倒的に多く、ついでUIP16%、OP10%となり、生前に生検でDADと診断される症例は4%と稀であった。急速進行例の組織所見として、DADやOPのほかにもNSIPやUIPも報告されている。全症例をまとめた生命予後は、5年生存率で50~87%であった。

3. 診断(「難治性」をどのように見極めるか)

胸腔鏡下肺生検による組織評価がもっとも確実な方法と考えられる。しかし、問題も多い。急性型間質性肺炎の場合、生検を行う余裕のないことが多い。生前に肺生検でDADと診断された症例が極めて稀であることと一致する。さらに、全身麻酔を必要とする胸腔鏡下肺生検によって病態をさらに悪化させる危険性がある。Tazelaarらの報告では、肺生検を行った15例中4例が生検手術後にARDSに陥った(19)。侵襲性以外の問題もある。OPと診断された症例でも死亡例やステロイドに抵抗し免疫抑制薬による治療を必要とした症例もある(23)。また、PM/DM患者のほとんどの症例がNSIPに分類されるが、治療反応性や予後は多彩である。さらに、同一患者においても生検部位によって組織パターンが異なることが少なくなく、この点が特発性間質性肺炎と異なる(24)(25)。したがって、肺生検の適応は慎重に検討する必要がある。

肺生検にかわる非侵襲的方法として、高分解能CTが有用である(26)。両側びまん性の気腔内充填像とすりガラス陰影を主体とし牽引性気管支拡張像を伴う場合、DADと組織診断されることが多い。しかし、OPとの鑑別が困難なこともある(27)。また、カリニ肺炎などの日和見感染症や薬剤性肺障害でも同様な所見をとることがあるため、慎重な鑑別が必要である。

気管支肺泡洗浄液検査は、感染症の鑑別と予後不良徴候(好中球・好酸球増多)の判断に有用である。しかし、侵襲性や施行後の間質性肺炎増悪リスクが問題となることがあり、注意を要する。

一方、臨床所見から予後を推定する試みがなされている。ステロイド抵抗例や急速進行性に呼吸不全に至る例を、初診時に見極めるための予後予測因子として、DM、抗Jo-1抗体陰性、筋炎所見に乏しくCKが正常(clinical ADM)などが指摘されている(表2)。また、血清KL-6値が間質性肺炎の重症度を反映するという報告がある(28)。欧米では、HRCTにて広範囲なすりガラス陰影(2)、BAL中の好中球増加(2, 17)、初診時%DLcoが45%未満(17)などがあげられている。

急性型間質性肺炎の診断において、肺感染症との鑑別が重要である。すでにステロイドや免疫抑制薬の投与されている場合に鑑別は困難である。カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、粟粒結核、重症肺炎、レジオネラ肺炎、重症型マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎などの鑑別が重要となる。徹底した微生物学的・血清学的検査が必要だが、HRCT所見が参考となることがある。間質性肺炎では胸膜直下末梢側優位であるのに対し、日和見感染症では小葉中心性で中枢側優位なすりガラス陰影を呈することが多い(29)

4. 治療

従来行われてきたステロイド大量療法(パルス療法を含む)は、急性型間質性肺炎に対する寛解率が50%以下である(表2)。ステロイド対抗例に対する治療法としてシクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなどが試みられているが、いずれも少数例の後ろ向き検討ないし症例報告であり、まだ確立された治療法はない。

1) シクロスポリン(推奨B)

生検でDADと診断された間質性肺炎に対しシクロスポリンとステロイドを併用して有効であったという

表 2 病型分類と生命予後

報告者	発表年	症例数	病型分類	予後予測因子)	生命予後
国内					
4) Nawata	1999	36	CK正常DM	の80%がステロイド抵抗	1年生存率 DM 50%, PM 91%
5) Ito	1999	16	死亡例でCK/LDH比低値,Jo-1陰性		死亡 10 (63%)
6) Takada	1998	25	CK/AST比低値がステロイド抵抗		50%生存3.6w
8) Toyoshima	1997	ADM 5	早期にCyA併用 1例のみ改善		死亡4 (80%)
9) 滝沢	1996	41	死亡例すべてJo-1陰性のDM		死亡9 (23%)
11) 佐伯	1994	30	死亡例すべてJo-1陰性CK低値のDM		死亡 2(7%)、増悪 3(7%)
13) Takizawa	1987	9	死亡 6例中 4例がCK正常		1年生存率44%
海外					
16) Cottin	2003	16	NSP 11, UP 2, OP 2, LP 1		1年100%, 5年生存率50%
17) Marie	2002	11	NSP 4, UP 5, OP 2		1年生存94%, 5年87%
18) Douglas	2001	22	NSP 18, DAD 2, OP 1, UP 1		1年生存86%, 5年生存60%
19) Tazelaar	1990	15	BOOP 6, UP 5, DAD 3, CP 1		死亡率BOOP 33%, UP 60%, DAD 100%

症例報告が1例ある(30)。また、組織診断はないが、予後不良なことの多いタイプ、すなわち筋炎所見に乏しく抗Jo-1抗体陰性のDMに対し、ステロイド大量とシクロスポリンを併用して有効であったという症例がわが国から多く報告されている。

しかし、多数例を集めた解析では、その有効率は33～80%と様々である。多施設アンケート調査では、急性型19例の有効率は72%であった(31)。ADMに合併した急性型間質性肺炎12例（自験4例、文献8例）をまとめた報告では有効率33%であり(32)、DM 10例の急速進行例では40%であった(33)。死亡例の多くは、初期治療としてステロイド大量投与がなされ、改善がないか再燃した例にあとからシクロスポリンが投与されていた。さらに多くの報告者が一致して考察していることは、動脈血酸素分圧60torr以下など呼吸不全が進行してからではあまり効果が期待できない点である。

以上のことから、早期診断と初期からのシクロスポリン開始が予後を改善するものと推測される。

2) シクロホスファミド間歇静注療法（推奨B）

ADMに合併した急性間質性肺炎やステロイド抵抗例に対するシクロホスファミド間歇静注療法有効例の報告がある。しかし、多数例をまとめた報告は少ない。海外で行われた唯一の前向きコホート研究では、10例の急速進行性間質性肺炎にシクロホスファミド間歇静注療法が行われ、全症例に有効であった(2)。しかし、対象症例の75%が抗Jo-1抗体陽性のPMであることから、わが国における難治性急性型間質性肺炎に当てはめるのは困難である。

17例の後ろ向きコホートでは、平均観察期間32ヶ月で2例の再燃以外、全例寛解維持された(34)。

3) タクロリムス（推奨C）

抗Jo-1抗体陽性多発性筋炎4例の間質性肺炎にタクロリムスを併用して有効であったという報告がある(35)。タクロリムスはシクロスポリンと同様な作用機序が考えられているので、わが国の皮膚筋炎に合併する急性型間質性肺炎にも有効性が示唆される。

4) 日和見感染症対策（推奨A）

間質性肺炎に免疫抑制薬を投与する際、カリニ肺炎などの日和見感染症対策が重要である。

1983年から1994年の12年間に肺炎で入院したリウマチ膠原病患者を調査した成績では、計223例のカリニ肺炎が診断され、院内死亡率は46%と高率であった。特に免疫抑制薬を併用する血管炎や筋炎患者に発症率が高かった(36)。

プレドニン40mg/日以上投与された75例のSLEおよびPM/DM患者を集計した成績では、7例9.3%にカリニ肺炎が併発し、全例がもともと間質性肺炎の合併例であった(37)。カリニ肺炎発症者の末梢血リンパ球数は平均1053であり、非発症者の1842より低下していた。バクタの予防投与がなされていた症例では、カリニ肺炎

はみられていない(38)。

したがって、PM/DMの間質性肺炎治療に際しては、カリニ肺炎予防を目的としてバクタ 1 日 1 錠連日ないし 1 日 2 錠を週 3 日投与することが推奨される (推奨A)。

担癌患者や白血病患者でもバクタの予防投与により発症を完全に抑制できた(39, 40)。バクタは、副作用のため投与が困難な患者が50%にのぼる。かかる患者には、ペンタミジンの月 1 回の吸入を代行することで、予後を改善することが示されている(41)。しかし、動脈血酸素分圧60 torr以下の場合は原則禁忌であるので、注意したい。

一方、サイトメガロウイルス感染に対するガンシクロビルなどの予防投与は、臓器移植患者以外確立されていない。HIV感染者に対しては、薬剤の副作用等のリスクが高いため推奨されていない。従って、PM/DMの間質性肺炎に対しては、肺病変の鑑別疾患として注意すること、並びに免疫抑制療法中の注意深いモニタリングが必要であろう。

肺結核の予防に関しては、HIV感染患者に準じた予防的措置が必要である。陳旧性肺結核病巣のある患者には、INH+Vit B6の予防投与を行う(42) (推奨A)。

文 献

- 1) Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):297-301.
- 2) Schnabel,A.,M.Reuter,et al."Interstitial lungdisease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment."Semin Aehrhtis Rheum 2003; 32(5):273-84 (エビデンスレベル IV)
- 3) Grau,J.M.,O.Miro,et al."Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement."J Rheumatol 1996; 23(11):1921-6
- 4) Nawata,Y.,K.Kurasawa,et al."Corticosteroid resistantinterstitial pneumonitis in dermatomyositis:prediction and treatment with cyclosporine."J Rheumatol 1999; 26(7):1527-33
- 5) Ito,M.,S.Kaise,et al."Clinico-laboratory sharacteristics of patients with dermatomyositis accompanied by rapidly progressive interstitial lung diease."Clin Rheumatol 1999; 18(6):462-7
- 6) Takada,T.,E.Suzuki,et al."Clinical features of polymyositis/dermatomyositi with steroid-resistant interstitial lung disease."Intern Med 1998;37(8):669-73
- 7) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304
- 8) Toyoshima,M.,A.Sato,et al." [Clinicopathological features of interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis] ."Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1997; 35(3):281-7
- 9) Takizawa,H.,N.Suzuki,et al." [Outcome in patients with interstitial lung disease and polymyositis--a subgroup with poor prognosis] ."Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 1996; 34(10):1093-7
- 10) Hirakata M, Nakamura K, Kaburaki J, Suwa A, Mimori T, Kanazawa M, Akizuki M. [Interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Dec;33 Suppl:268-76.
- 11) Saeki,T.,E.Suzuki,et al." [Prognosis of interstitial pneumonitis(IP) in polymyositis (PM)/dermatomyositis (DM)] ."Ryumachi 1994; 34(1):16-21
- 12) Hidano,A.,S.Torikai,et al."Malignancy and interstial pneumonitis as fatal complications in dermatomyositis."J Dermatol 1992; 19(3):153-60
- 13) Takizawa,H.,J.Shiga,et al."Interstitial lung disease in dermatomyositis:clinicopathological study."J Rheumatol 1987; 14(1):102-7
- 14) Hidano,A.,K.Kaneko,et al."Survey of the prognosis for dermatomyositis,with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis."J Dermatol 1986; 13(4):233-41
- 15) Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2213-7.

- 16) Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranet J, Delaval P, Ternamian PJ, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):245-50.
- 17) Marie, I., E. Hachulla, et al. "Interstitial lung disease in polymyositis." *Arthritis Rheum* 2002; 47(6):614-22
- 18) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1182-5.
- 19) Tazelaar, H.D., R.W. Viggiano, et al. "Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings." *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3):727-33
- 20) Arsur, E.L. and A.S. Greenberg. "Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis." *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18(1):29-37
- 21) Hochberg, M.C., D. Feldman, et al. "Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature." *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15(3):168-78
- 22) Dickey, B.F. and A.R. Myers. "Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis." *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14(1):60-76
- 23) Takashi S, Okubo Y, Yamazaki Y, Koizumi T, Sekiguchi M. [Amyopathic dermatomyositis with interstitial pneumonia: effective treatment with cyclophosphamide pulse therapy] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1999 Aug;37(8):647-51.
- 24) Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, Ishizuka T, Takamizawa M, Kawakami M, Kikuma H, Suzuki K, Nakamura H. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Intern Med*. 1997 Jul;36(7):519-23.
- 25) Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004 Jun;44(6):585-96.
- 26) Hwang JH, Lee KS, Rhee CH. Recent advances in radiology of the interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1998 Sep;4(5):281-7.
- 27) Mihara N, Johkoh T, Ichikado K, Honda O, Higashi M, Tomiyama N, Maeda M, Hamada S, Naito H, Nakamura H, Yoshida S, Akira M, Yamamoto S. Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT? *Radiat Med*. 2000 Sep-Oct;18(5):299-304.
- 28) Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, Dobashi H, Kurata N, Yoshinouchi T, Kohno N, Takahara J. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Apr;59(4):257-62. (エビデンスレベル IV)
- 29) 天野宏一 他 多発性筋炎/皮膚筋炎における呼吸不全：肺感染症と間質性肺炎の鑑別 *感染症学雑誌* 72 : 517-25、1998
- 30) Nakayama S, Fukushima K, Ehara N, Okuno K, Hayashi T, Mukae H, Kitaichi M, Kohno S. [A case of amyopathic dermatomyositis with interstitial pneumonia: successful treatment with a combination of prednisolone and cyclosporin A] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004 May;42(5):429-34.
- 31) Harigai M, Takagi K, Hara M. [Treatment of interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis with cyclosporin A] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1999 Dec;22(6):410-3. (エビデンスレベル V)
- 32) Ozawa Y, Kurosaka D, Yokoyama T, Tajima N. [Therapeutic efficacy of cyclosporin A in four cases of amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia] *Ryumachi*. 2000 Oct;40(5):798-809. (エビデンスレベル V)
- 33) Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, Inase N, Miyazaki Y, Takano S, Miyasaka N, Yoshizawa Y. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002 Jun;19(2):128-33. (エビデンスレベル V)
- 34) Azuma K, Yamasaki Y, Yamasaki M, Ohkubo M, Yamada H, Ozaki S. Intravenous Cyclophosphamide for the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Amyopathic Dermatomyositis, Dermatomyositis and Polymyositis: a Comparative Study with Cyclosporine and Azathioprine. *Arthritis Rheum*. 2004;50:S105. (エビデンス

レベル V)

- 35) Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet*. 1999 May 22;353(9166):1762-3. (エビデンスレベル V)
- 36) Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):780-9.
- 37) Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996 Jul;23(7):1186-8.
- 38) Okada J, Kadoya A, Rana M, Ishikawa A, Iikuni Y, Kondo H. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *Kansenshogaku Zasshi*. 1999 Nov;73(11):1123-9.
- 39) Hughes WT; Rivera GK; Schell MJ; Thornton D; Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627-32
- 40) Hughes WT; Kuhn S; Chaudhary S; Feldman S; Verzosa M; Aur RJ; Pratt C; George SL. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 1977;297(26):1419-26.
- 41) Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegner's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1841-8.
- 42) Bass, JB Jr, Farer, LS, Hopewell, PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359.

第3章 難治性心肺病変

III. ループス肺炎・肺胞出血

東京大学保健管理センター内科

土肥 眞

A. ループス肺炎

1. 定義・概念、疫学、予後

定義・概念： ループス肺炎とは、SLEの病態の一環として起る、非感染性の肺実質の炎症である。このうち、急性もしくは比較的急性に発症するものを急性ループス肺炎(acute lupus pneumonitis: ALP)と呼ぶ。通常、ループス肺炎と言う場合、ALPをさす事が多い。ALPは、後述するびまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage: DAH)と同様に、SLEの活動性が亢進した事により引き起こされる、肺胞＝毛細血管系への障害による一連の病変・病態である^{1,2)}。

疫学： ALPの発症頻度は SLE患者の中のおよそ 1~4%である³⁻⁵⁾。

予後： ALPの予後は、多くの場合比較的良好の事が多く、治療反応性も良い。この点は、肺胞出血と異なる。しかし、一部の症例では急速進行性で、予後は不良である^{1, 6, 7)}。予後の違いは、病態や病理像の違いを反映していると考えられる。

2. 病態、症状、検査所見

病態： ALPの詳細な病態は未だに不明である。SLEの他の臓器病変と同様に、免疫複合体 (IC)を介して肺や胸膜組織にも障害が生じることが想定されている。ICは補体を活性化し、遊走活性を持つペプチドを産生する。その結果、組織に好中球やリンパ球が浸潤し、活性化を受け、コラゲナーゼ、エラスターゼ、カテプシンなどのライソゾーム酵素を放出する。一方、スーパーオキシドや他の活性酸素も産生放出される。これらの活性物質により、組織の障害が進行してゆく。このような過程が増幅され増悪した結果、組織の浮腫や出血、障害が引き起こされて行く¹⁾。ALPでは、肺胞中隔に IgGやC3,の沈着が認められ、ICが病態の引き金となっている事を示唆している⁵⁾。ALPで見られる病理所見は、1) 肺胞隔壁へのリンパ球の浸潤、2) 間質の浮腫や 3) 硝子膜形成を伴うこともあるびまん性肺胞傷害 (diffuse alveolar damage: DAD), 4) 出血、5) 肺胞上皮細胞の壊死等である^{8,9)}。治療に対する反応が良好で予後の良い症例では、DADの所見は無く、器質性肺炎 (organizing pneumonia: OP)やリンパ球が主体の胞隔炎 (恐らく non-specific interstitial pneumonia: NSIP の I型) の病理像をとると考えられているが、これに関する明確なエビデンスは無い。以上の所見は、いずれも種々の原因による急性肺傷害の時に見られる非特異的な所見であり、ALPのみに特異的に認められる病理所見は無い。

症状： SLEの活動性それ自体が高まった事により肺に症状が出現する。従って、咳 (しばしば喀痰を伴う)、呼吸困難、頻呼吸、胸痛 (胸膜痛) などの呼吸器症状に加え、発熱、頻脈、関節痛、口腔内潰瘍、腎臓障害などの全身、多臓器症状が見られることが多い。ALPは急性あるいは比較的急性に発症する。比較的若年で、SLEの罹患歴の浅い患者に多い¹⁰⁾。血痰については、ALPでは経過を通じて少ない。一方、DAHでも必ずしも見られるとは限らない。

画像所見¹¹⁾： 胸部単純X線写真では、典型例では、限局性 (patchy)の、片側性または両側性の境界の不明瞭な浸潤影が見られる。胸水貯留や無気肺が見られることもある。浸潤影は下肺野に認められやすい。心膜炎を合併していれば、心陰影の拡大も見られる。

呼吸器機能検査： 急速に線維化を来して肺が縮小する場合、拘束性障害の所見を示すことがある。呼吸困難が強く、検査を実施できない事も多い。動脈血ガス分析では、進行性の低酸素血症を認めることがあるが、軽症例では、正常範囲にとどまる事もある。

その他の検査所見： SLE患者の中で、ALPを発症する例では anti-Ro/SS-A抗体の陽性率が倍近く高いという報告がある¹²⁾。

3. 診断

難治性の基準： ALPでは、急速に拡大する肺浸潤影、進行性の低酸素血症、ステロイド治療に対する反応が乏しい場合には、病態が難治性であると判断する。この場合には、治療に抵抗する可能性がより高く、予後も不良である。

ALPとの鑑別が問題となる病態は、肺感染症、肺梗塞、うっ血性心不全、腎不全、急性薬剤性肺障害、消化管出血などである。ALPの確定診断は、これらの他の可能性を完全に否定した上で付けられるべきであるが、実際には複数の病因が共存合併する 경우가半数以上を占める⁵⁾。表1、2に、診断確定の上で有用と考えられる項目を挙げた。臨床の場合においては、これらの項目に照らし合わせて、個々の症例ごとに診断を下し、対応する。

4. 治療

治療の原則： ALPの症例の多くは、ステロイド薬に反応して軽快するが、一部には急速進行性で予後不良の症例が存在する。これらの症例では、免疫抑制薬の併用も考慮される^{13,14)}。

1) ALPの症例の多くは、ステロイド薬に良く反応する。

- ・ 胸部 X線写真上、浸潤影が限局性の場合や、患者の自覚症状が極めて軽微で、低酸素血症を示さない場合には、プレドニゾロン(PSL)換算で 0.5~1mg/kg/日のステロイド剤を経口投与する。[推奨A]
- ・ 浸潤影が両側性の場合や、低酸素血症を示す場合には、メチルプレドニゾロンのパルス療法を行う(1000 mg/日、3日間)。[推奨A]

2) 上記の治療に反応しない場合：

- ・ ステロイド薬の経口投与を、パルス療法に切り替える。あるいはパルス療法を繰り返す。[推奨A]

3) ステロイドパルス療法に反応しない場合：

- ・ シクロホスファミドの静脈内点滴投与を行う(500mg/m²)。[推奨B]

4) はっきりと感染症が否定されるまでは、少なくとも一定期間、広域抗生物質の投与を併用する。カリニ肺炎が否定できない場合には、その疑わしさに応じて、予防量(一日 1~2錠)から治療量(一日 8~12錠)のST合剤を経口投与する。[推奨B]

免疫抑制薬としては、シクロホスファミドを経静脈性に投与するのが最も一般的であるが、他にアザチオプリンをステロイドと併用して効果を認めたとする報告も散見される^{15,16)}。[推奨C]

B. 肺胞出血

1. 定義・概念、疫学、予後

定義・概念： びまん性肺胞出血(diffuse alveolar hemorrhage: DAH)とは、種々の病因によって、肺動脈、肺静脈、毛細血管のいずれかに障害が生じ、肺胞—毛細血管基底膜の破綻をきたすことにより、肺胞腔内へのびまん性の出血を来した状態の総称である。このうち、SLEに伴って発症する場合には、肺の毛細血管の免疫学的炎症(capillaritis)により病態が引き起こされる。

疫学： DAHの発症頻度は、SLE患者全体の 2~4%¹⁾、あるいは入院患者の 3.7%程度である¹⁷⁾。

予後： DAHの予後は、ALPと比較した場合不良で、致死率は 50%を超える^{2,8,9)}。特に、一度治療に反応した後には再発した場合には、予後は極めて不良である。

2. 病態、症状、検査所見

DAHの病態は基本的には ALPと同様である。さらに、DAHの場合には、太い血管の炎症は稀であるが、毛細血管や細動脈、細静脈の血管炎が高頻度に認められ、出血との関連が考えられる^{9,18)}。ALPと同様、肺胞中隔に IgGやC3の沈着が認められる事もある。ICの沈着は、明らかに認められない場合も多い⁹⁾。病理所見では、ALPの項で述べた様々な所見に加えて、毛細血管炎(capillaritis)による好中球の胞隔への浸潤と胞隔の壊死、破壊像や、肺胞腔内への出血像、ヘモジデリンを貪食したマクロファージなどが認められることもある^{1,8,9,11,18)}。ALP, DAHいずれについても、病理学的所見に疾患特異的なものはない。

症状： ALPでみられる諸症状が、DAHでも見られる事がある。症状の発現、進展は亜急性(月単位)の

経過を取ることもある。血痰は認められないこともある。

画像所見：胸部X線写真上、浸潤影はより広範で、両側性であることが多い。通常、出血が止まれば、浸潤影は急速に改善し、2~4日以内に正常化する^{8,11)}。逆に4日を過ぎても陰影が改善しない場合には、出血が続いているか、あるいは感染症、心不全などの他の病因が合併している可能性を考える必要がある。胸部CT(HRCT)では、陰影はスリガラス陰影 (ground glass opacities: GGO)あるいはより濃度の高い浸潤影 (consolidation)として認められる。病期が長くなると、小葉間隔壁の肥厚などのリモデリングを示す所見も見られて来る。比較的初期の所見として、範囲の狭い限られた (patchy)GGOに加えて、直径 1~3mmの肺胞性の小結節陰影 (acinar nodule)が認められる¹¹⁾。この小結節は肺内のどの部位でも出現し得る。

呼吸機能検査所見：特異的所見はない。急速進行例では、検査そのものを実施できない事も多い。DAHの場合、肺胞腔内へ赤血球が放出される結果、一酸化炭素の移動が増加するために、理論上はDLcoが増加することになるが、貧血や胞隔の浮腫・細胞浸潤などによる低下と相殺されることもある。亜急性に進行する症例では試みる価値がある。病態が進行すれば低酸素血症に至る。

その他の検査所見：ALPの場合と同様に、SLEの病態の増悪の一環として生じるので、補体値の低下、抗dsDNA抗体の上昇、血球減少などの所見が認められることがある。

気管支鏡検査：診断確定の補助検査として重要である。出血の確定、感染症の診断に有用である。特に、肺胞出血を疑う場合には、可能な限り実施する事が望ましい。段階的気管支肺胞洗浄で、回収されるレベルが肺胞に近付く程、赤みが濃くなる場合、肺胞出血と診断できる。

3. 診断

難治性の基準：DAHは致死率が高いことから、その可能性を疑った時点から難治性である事を想定して対処すべきである。特に、急速に拡大する肺浸潤影、進行性の低酸素血症や貧血、多量の持続性の血痰などが認められる場合には、病態が進行性である事を示唆しており、治療に抵抗する可能性がより高い。

ALPと同様、鑑別が問題となる病態は、肺感染症、肺梗塞、うっ血性心不全、腎不全、急性薬剤性肺障害、消化管出血などである。実際には複数の病因が共存合併する 경우가半数以上を占める⁵⁾。従ってDAHの場合、致死率の高さを考えると、確定診断を優先するあまり治療を遅らせてはならない。従って、複数の病因を想定してそれらに対する治療を同時に行う。

4. 治療

治療の原則：現在、DAHの治療に関する明確な基準は無い。経験的にステロイド剤の高用量投与を中心に、シクロホスファミドを中心とする免疫抑制薬や血漿交換の併用などが行なわれて来た¹⁹⁻²⁵⁾。これまで、ステロイド単剤と併用との効果の差や、免疫抑制薬間の差、血漿交換を加えることの有用性を検討したコントロールスタディはいずれも無く、エビデンスとして推奨されるレベルの治療法は確立されていない。以下に、治療の要点、指針を挙げる。

- 1) 臨床的に DAHの可能性がある程度高い場合、ステロイドパルス療法と免疫抑制薬の併用を行う。一旦病勢が納まった様に見えて、短期間に再燃する場合はしばしば見られる。従って、病勢を徹底的に押さえ込む事が重要であり、基本的にはステロイドのパルス療法と同時に免疫抑制薬を用いるべきである**[推奨A]**。
- 2) 原則としては、肺胞出血の要素が完全に否定できない限り、即ち、病態に血管炎の関与が推定される場合には、免疫抑制薬の第一選択としては シクロホスファミドを用いるのが妥当である。ただし、シクロホスファミドが他の免疫抑制薬と比べて血管炎に明らかに有効であるというエビデンスは無い **[推奨B]**。
- 3) 感染症が明らかに否定されるまでは、少なくとも一定期間、広域抗生物質の投与を併用する。カリニ肺炎が否定できない場合には、その疑わしさに応じて、予防量 (一日 1~2錠) から治療量 (一日 8~12錠) の ST 合剤を経口投与する**[推奨B]**。
- 4) 血漿交換 (plasmapheresis: PP)について : PPの有用性については、ALP, DAHそれぞれについて、症例報告のレベルでは散見されるが、厳密なコントロールスタディによるエビデンスは無い。現状では、ステロイドと免疫抑制剤との組み合わせでも十分な効果が得られない場合、あるいは得られないと予想される場合 (急速な激しい症状) に、適応が考慮される **[推奨C]**。

治療効果判定の目安：DAHでは、出血が止まれば、1~2日の間に画像所見の改善が認められるはずである。治療開始後3日以内に明らかな改善が認められない場合には、治療不応例と考えて、表4に準じて治療を繰

り返す。さらに、血漿交換の適応が考慮される例もあるが、適応に関して、一定の基準は無い。将来的には、血漿交換を加えることの効果について、厳密なコントロールスタディが必要である。

表1 ループス肺炎・肺胞出血の診断確定の上での参考事項

- 1 急性、亜急性に発症した呼吸器症状（咳、痰、胸痛など）
- 2 進行性の低酸素血症 (PaO₂として 60Torr以下)
- 3 画像所見（スリガラス陰影、浸潤影）
- 4 検査データ（補体値の低下、dsDNAの上昇、汎血球減少）
- 5 感染症の可能性が否定されるか、感染症のみでは説明がつかない。
- 6 他の SLE症状の出現、増悪（潰瘍形成、発熱、関節痛、腎障害）
- 7 DAHの場合： Hb, Hctの低下、DLcoの増加、明らかな血痰、肺出血

表2 診断に必要な検査

胸部単純写真
 胸部 CT（可能ならば高分解能CT(HRCT)）
 気管支鏡(BFS)
 各種培養（喀痰、尿、血液、気管支洗浄液など）
 心エコー、心電図
 血液検査データ（血算、補体値、抗DNA抗体価、凝固系マーカー、血清 β-Dグルカン、KL-6, SP-D, サイトメガロウイルス抗原価、など）
 動脈血ガス分析
 （上部消化管内視鏡）

表3 ALP治療の指針

- 1 初期治療
 - 1) 軽症例（胸部 X線写真上、浸潤影が限局性の場合や、患者の自覚症状が極めて軽微で、低酸素血症を示さない）
 - ・ステロイド剤経口投与
 プレドニゾン(PSL)換算0.5~1.0mg/kg/日、経口投与。
 - 2) 中等症以上の症例（浸潤影が両側性の場合や、低酸素血症を示す場合）
 - ・メチルプレドニゾンのパルス療法
 1000 mg/日、3日間。
- 2 上記の治療に反応しない場合：
 - ・ステロイド薬の経口投与を、パルス療法に切り替える。あるいはパルス療法を一週間間隔でを繰り返す。
- 3 ステロイドパルス療法に反応しない場合：
 - ・シクロホスファミドの静脈内点滴投与を行う（500mg/m²）。
- 4 感染症が否定できない症例
 広域抗生物質の投与を併用。
 カリニ肺炎が疑われる場合
 予防量（一日 1~2錠）から治療量（一日 8~12錠）の ST合剤を経口投与
- 5 他の病態に対する治療、補助治療（種々の検査結果にもとづき必要性を判定）
 カテコラミン製剤、利尿剤
 抗凝固療法
 各種抗菌剤
 人工呼吸器管理

表4 DAH治療の指針

1	基本的に全例に投与
	・ステロイドパルス療法（メチルプレドニソロン、1000 mg/日、3日間）
	・免疫抑制薬
	特に、血痰、Hbの低下等、肺胞出血の可能性が疑われる場合や、気管支鏡により出血の要素が完全に否定された場合以外には、シクロホスファミドの静脈内投与（500mg/m ² ）が推奨される。
	・広域抗生剤の同時投与
	・急速に呼吸不全に進展する症例では、カリニ肺炎の可能性も考慮し、治療量の ST合剤を投与する。
2	治療抵抗例、不応例
	1の基本的治療で3日以内（パルス終了時）に効果が認められていない例
	・ステロイドパルス療法を繰り返す
	・免疫抑制薬（シクロホスファミドの静脈内投与）を繰り返す
	・血漿交換療法
3	他の病態に対する治療、補助治療（種々の検査結果にもとづき必要性を判定）
	カテコラミン製剤、利尿剤
	抗凝固療法
	各種抗菌剤
	人工呼吸器管理
	輸血

文 献

- 1) de Andrade J and Kennedy JL. The lung in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 20: 169-178, 1999.
- 2) Wiedelmann HP, and Matthay RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thoracic Surg* 7: 1-18, 1992.
- 3) Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 196: 835-840, 1995.
- 4) Felon HM, Doran M, Sant SM, et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR* 166: 301-307, 1996.
- 5) Haupt, HM, Moore GW, Hutchin GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 71: 791-798, 1981.
- 6) Matthay RA, Schwartz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine*, 54: 397-409, 1974. （レベル V）
- 7) Boulware DW and Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SS-A (Ro) antibodies. *J Rheumatology* 16: 479-481, 1989.
- 8) Orens JB, Martinez FJ, and Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 20: 159-93, 1994.
- 9) Myers JL and Katzenstein A-L A. Microangitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 85: 552-556, 1985.
- 10) Cheema GS and Quismorio Jr FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 6: 424-429, 2000.
- 11) Kim JS, Lee KS, Koh E-M, et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: Clinical, pathologic, and radiologic findings. *J of Computer Assisted Tomography* 24: 9-18, 2000.
- 12) Mochizuki T, Aotsuka S, and Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary diseases. *Resp Med* 93: 95-101, 1999.
- 13) Isbister JP, Ralston M, Hayes JM, et al. Fulminant lupus pneumonitis with acute renal failure and RBC apalasia. Successful management with plasmapheresis and immunosuppression. *Arch Inter Med* 141: 1081-83, 1981. （レベル

V)

- 14) Carette S, Macher AM, Nussbaum A, et al. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the national institute of health. *Seminars Arthritis Rheum* 14: 52-59, 1984. (レベル V)
- 15) Matthay RA and Petty TL. Treatment of acute lupus pneumonitis with azathioprine. *Chest* 66: 219-220, 1974. (レベル V)
- 16) Matthay RA, Hudson LD, and Petty TL. Acute lupus pneumonitis: response to azathioprine therapy. *Chest* 63: 117-120, 1973. (レベル V)
- 17) Zamora MR, Warner ML, Tudor R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine* 76: 192-202, 1997. (レベル V)
- 18) Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse alveolar hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 14: 112-125, 1991.
- 19) Erickson RW, Franklin WA, and Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Seminars in Arthritis Rheum* 24: 114-123, 1994. (レベル V)
- 20) Millman RP, Cohen TB, Levinson AL, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by acute pulmonary hemorrhage: recovery following plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J. Rheumatology* 8: 1021-22, 1981. (レベル V)
- 21) Howe HS, Boey ML, Fong KY, et al. Pulmonary hemorrhage, pulmonary infarction, and the lupus anticoagulant. *Annals of Rheumatic Disease* 47: 869-872, 1988. (レベル V)
- 22) Onomura K, Nakata H, Tanaka Y, et al. Pulmonary hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imag* 6: 57-61, 1991. (レベル V)
- 23) Schwab EP, Schumacher Jr HR, Freundlich B, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Seminars Arthritis Rheum*, 23: 8-15, 1993. (レベル V)
- 24) Abud-Mendoza C, Diaz-Jananen E, and Alarcon-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 12: 558-561, 1985. (レベル V)
- 25) Marino CT and Pertschuk LP. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 141: 201-203, 1981. (レベル V)

第3章 難治性心肺病変

IV. 強皮症心

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

田中 真生

1. 定義, 疫学, 予後

狭義には強皮症にともなう心筋の線維化を主体とした心筋障害で、伝導障害による不整脈や心機能低下をとともなう。広義には心筋炎、心膜炎、弁膜症、冠動脈病変を含めている。いずれも肺高血圧症による二次性の障害(肺性心)は含まない。強皮症患者で心電図異常、上室性・心室性不整脈、刺激伝導障害は約50%近くあるとされる(1)。剖検例では70~81%の例で、心筋に線維化を認めたとする報告があるが、これには死亡例が多いことも念頭に置く必要がある(2, 3)。いずれにせよ無症候性のものや、心症状が肺線維症など他の合併症による症状に比し目立たない場合、検出されていない症例があると考えられる。

洞性および心室性不整脈や心不全症状をきたすが、なかでも心室性不整脈は突然死にもつながり予後に大きく関与する(4)。

2. 病態, 病型分類

タリウム心筋シンチで可逆および非可逆的な灌流異常をdiffuse typeおよびlimited typeでも高頻度で認める(5)。しかしlimited typeのほうが心筋障害は少ない(6)。このような灌流異常はニフェジピンやジピリダモールで改善すること(7)、また一過性の部分的な壁運動異常が寒冷刺激で惹起されることより、心筋灌流微小血管のレイノー様反応が示唆される(8,9)。すなわち心筋でも肺や腎と同様に小動脈・細動脈の線維性硬化による臓器レイノー現象(organ Raynaud's phenomenon)が起こっていることが考えられる。さらに間欠的な虚血状態は病理的に心筋組織のcontraction band necrosisの所見からも示唆される(10)。しかし手指のレイノー現象が同時に観察されないこともあり、寒冷時におけるこの一過性の心筋の灌流障害は必ずしもレイノー様反応ではなく通常の狭心症との鑑別も必要である。また線維化した肺血管床が寒冷時に静脈還流を健常人ほど増やせない、あるいは寒冷刺激による肺灌流減少の機序に由来する可能性も考えられる(11)。

心筋の線維化は以上のような間欠的な心筋の微小血管系の虚血と関係があり、心筋に浸潤する肥満細胞を介すると考えられている(12)。障害部位により次のように病型分類出来る。心筋障害:心筋炎、心筋線維化、伝導障害;心膜炎:心外膜炎、心嚢水、心内膜炎、弁膜症;冠動脈病変。

3. 診断

臨床症状は、動悸(心室性機外収縮、洞性頻脈等の不整脈による)、労作時呼吸苦(うっ血性心不全による)、胸痛(狭心症や心外膜炎による。心外膜炎により心膜摩擦音をともなうこともある)である。しかし臨床症状に対する肺病変・心病変の関与の度合いを評価することは困難な場合が多い。無症候性のものもあり、後述の各種生理学的検査、画像検査にて異常所見を見出し診断する。すなわち心外膜の肥厚、心嚢水の貯留、弁膜症、心筋の基質的变化(線維化)とそれにとともなう不整脈・刺激伝導障害あるいは心臓の壁運動障害や壁肥厚を検出する。心外膜の肥厚、心嚢液は約半数の患者で認められる。しかし症状のある心外膜炎、心タンポナーゼはまれである。診断には以下の検査が有用である。

1) 生理学的検査

12誘導安静時心電図、トレッドミル負荷心電図、24時間ホルター心電図、平均加算化心電図(signal averaged ECG, SA-ECG)。このうち特に有用な検査について詳述する。

(1) 12誘導安静時心電図: Fallansbee(1)らは、過去の文献から102例を集計し解析した結果、QRS延長を欠く中隔梗塞パターンが強皮症患者で健常者より有意に多く認められ(10% vs 0%, $p<0.001$)、心室伝導異常(17%)とともに心筋線維化進行の指標となる所見と報告した。

(2) 平均加算化心電図(SA-ECG): 心室遅延電位(ventricular late potential, LP)は障害心筋部位を経由し遅延した電位である。Paradiso(13)らの報告では、LPが強皮症で健常人より有意に高頻度で検出された(46% vs 8%, $p<0.004$)。さらにLPのある患者のスキンスコアは無い患者に比べ有意に高値であった(中央値: 10 vs 6, $p<0.005$, 図1)。

2) 画像検査

胸部単純X線写真, 心臓超音波検査, 心筋シンチグラフィ(^{99m}Tl , ^{201}Tc , ^{123}I -MIBG, SPECT), 心臓カテーテル検査. このうち特に有用な検査について詳述する.

(1) 経胸壁ドプラ心エコー法: ドプラ法を用いて体表から冠血流を検出し(通常LAD), 冠動脈血流速のパターンや血流速予備能から冠動脈狭窄の診断に用いられる. ATP負荷時の冠血流上昇率で示される冠予備能(coronary flow reserve: CFR)は, 正常なら3~5であるが, 狭窄がある時は2にも達しないとされる. Sulli(14)らの報告では心電図異常のない強皮症患者でも48%の患者でCFRの低下を認めた($\text{CFR} \leq 2$). 特に拡張期流速(diastolic velocity)の最大値(peak diastolic velocity CFR: PdvCFR)と時間流速積分値(velocity time integral CFR: VtiCFR)は, 健常人に比し有意な減少を認めた($p < 0.0001$, 図2). さらに PdvCFR も VtiCFR もlimited typeよりもdiffuse typeで有意な減少を認めた(各々 $p < 0.004$, $p < 0.001$, 図2). 一方, これらの数値で年齢, 病歴, 自己抗体の有無, また末梢循環障害の程度との有意差はなかった.

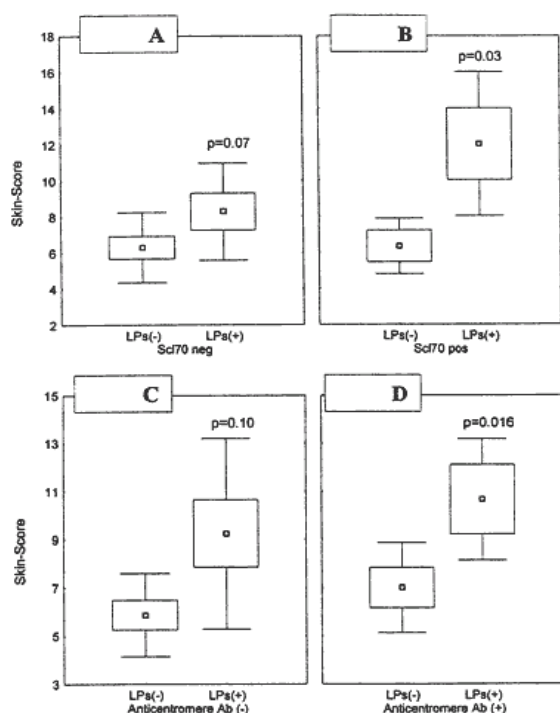


図1

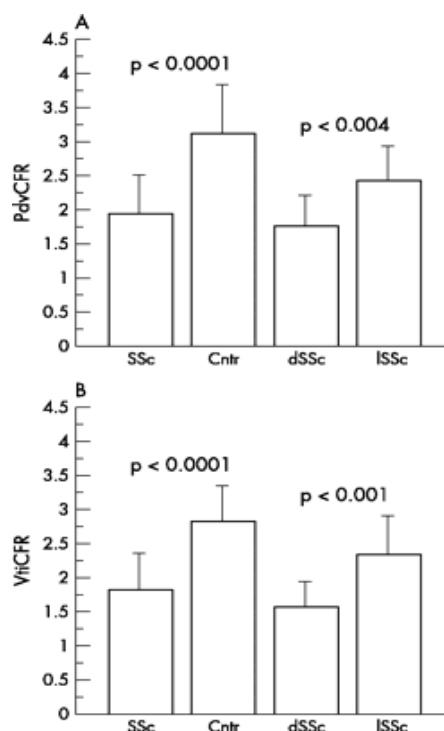


図2

4. 治療

現在のところ強皮症心に特異的で決定的な治療法がないため, 病態にあわせた一般的な循環器内科的治療を行うのが妥当と考えられる. 各病態において高用量のステロイドを使用するのは強皮症腎(SRC)を惹起するので推奨できないが, 治療すべき病態の優先度を考え検討を要することもある(15).

1) 心外膜炎

(1) NSAID [推奨A]

(2) 副腎皮質ステロイド [推奨B]

心外膜炎が急性であり進行性で痛みなど症状のある場合は, NSAID(アスピリン650mg/3-4hour, あるいはインドメタシン25-50mgX4回/日)を用いる. しかし腎不全例は使用に慎重を要する. 相当量の心嚢水が貯留し, 心タンポナーゼをきたす場合は心嚢穿刺を行う. 収縮性心外膜炎の場合は, 心外膜切除を必要とすることがある.

2) 心筋炎

(1) 副腎皮質ステロイド [推奨B]

心機能低下例には, SRCに十分注意しながらやむを得ずステロイドを用いることになるが, 高用量を要する場合が多い.

3) 心不全

心筋線維化による進行性の左心不全の場合、拡張型心筋症(DCM)などの重症心不全の治療に準じる。

4) 不整脈

(1) 抗不整脈薬 [推奨A]

(2) ペースメーカー植込術 [推奨A]

不整脈の種類に合わせ抗不整脈薬を用いる。重篤な房室ブロック例にはペースメーカー植込術適応となる。

文 献

1. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA, Jr., Lavine SJ, Owens GR, and Steen VD: The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 79: 183-192, 1985. (V)
2. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, and Shulman LE: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 46: 428-440, 1969. (V)
3. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orie JE, Bernstein RL, Kiernan JM, and Medsger TA, Jr.: A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 17: 656-662, 1990. (III)
4. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Jr., Steen VD, Clements PJ, Szydlo L, and D'Angelo WA: Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 84: 1007-1015, 1988. (V)
5. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, and Rodnan GP: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 310: 142-148, 1984. (V)
6. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Owens GR, Steen VD, and Rodnan GP: Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. Exercise radionuclide evaluation and comparison with diffuse scleroderma. *Am J Med* 77: 489-496, 1984. (III)
7. Duboc D, Kahan A, Maziere B, Loc'h C, Crouzel C, Menkes CJ, Amor B, Strauch G, Guerin F, and Syrota A: The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomographic study. *Arthritis Rheum* 34: 198-203, 1991. (V)
8. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, Heuser RR, Leitzl G, Wagner HN, Jr., Brinker JA, Ciuffo AA, and Becker LC: Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 105: 661-668, 1986. (V)
9. Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, and Kronenberg MW: Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 80: 385-392, 1986. (V)
10. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, and Hutchins GM: Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 53: 483-490, 1976. (V)
11. Furst DE, Davis JA, Clements PJ, Chopra SK, Theofilopoulos AN, and Chia D: Abnormalities of pulmonary vascular dynamics and inflammation in early progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 24: 1403-1408, 1981. (III)
12. Lichtbroun AS, Sandhaus LM, Giorno RC, Kim H, and Seibold JR: Myocardial mast cells in systemic sclerosis: a report of three fatal cases. *Am J Med* 89: 372-376, 1990. (V)
13. Paradiso M, Di Franco M, Musca A, Basili S, Riccieri V, Paoletti V, De Matteis A, and Mammarella A: Ventricular late potentials in systemic sclerosis: relationship with skin involvement. *J Rheumatol* 29: 1388-1392, 2002. (III)
14. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V, Setti M, Filaci G, Puppo F, Barsotti A, Cutolo M, and Indiveri F: Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis: a sign of cardiac involvement in asymptomatic patients. *Ann Rheum Dis* 63: 210-211, 2004. (III)
15. Braunwald E, Zipes DP, and Libby P: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (7th ed), Chapter 56 Rheumatic diseases and the heart, 2001. (VI)

第3章 難治性心肺病変

V. 肺高血圧症

藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科

吉田 俊治

1. 定義、疫学、予後

1) 定義

肺高血圧症(pulmonary hypertension, PH)は、肺動脈圧が異常に高い状態であり、WHOが採用している「平均肺動脈圧が安静時に25mmHg以上のもの」を用いることが多い。

2) 疫学

厚生省の混合性結合組織病(mixed connective tissue disease, MCTD)調査研究班が1998年に世界に先がけて全国疫学調査を行った¹⁾。それによると、MCTD1,651例中PH合併例は83例(5.02%)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)で9,015例中82例(0.90%)、強皮症(systemic sclerosis, SSc)で3,778例中100例(2.64%)、多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/ dermatomyositis, PM/DM)で3,349例中19例(0.56%)にみられた。PPHの一般人口における有病率が100万人あたり1~2人であることを考えると、この膠原病四疾患のPH合併率は著しく高いことがわかる。ただ2003年の本班での検討²⁾では、無症状で心エコー検査にて肺高血圧を認めた症例がほぼ同数あり、PHを疑う徴候の見られない患者でもその検索の必要ことが示唆される。PHに関するWHOのシンポジウムでも、SSc関連疾患(つまりSScとMCTD)では、症状の有無や変化に関わらず毎年心エコー検査をすべきであるとしている。

(3) 膠原病性PHの予後

前述のごとく、一般にPHの予後は著しく不良である。また予後良好なはずのMCTDにPHが高率に合併し、MCTDの最大の死因であることが判明している。MCTDに合併するPHを解析すると、予後が比較的良好な群と通常のPHと同様予後不良な群に分けられることが判明した。統計学的解析により予後悪化因子として抽出されてきたものは、分割表法では肺線維症、肺拡散能障害、労作時胸骨後痛、胸骨左縁収縮期雑音、疲れ易さ、筋逸脱酵素上昇があった³⁾。また多変量解析では多発関節炎、PHの確診例、筋逸脱酵素上昇、SSc関連の皮膚病変が抽出された。そしてPM/DMの診断基準を満たす例の生命予後は不良であった。

2. 病態、病型分類および重症度分類

肺動脈圧が高くなる原因として肺毛細血管より前に原因あるものと後にあるものがあり、前者を前毛細血管性PH、後者を後毛細血管性PHと呼んでいる。前毛細血管性PHは肺動脈性高血圧症(pulmonary arterial hypertension, PAH)とも呼ばれている。

原発性PAH(idiopathic PAH, IPAH)は、原因不明のPHであり、肺血管に病変があり、肺動脈喫入圧が正常(12mmHg以下)の前毛細血管性PHである。内皮細胞、平滑筋細胞、筋線維芽細胞、マクロファージを伴う無秩序な血管の塊であるplexiform lesionが本疾患に特徴的にみられる。IPAHでもしばしば免疫異常が見られ、膠原病性PAHでplexiform lesionがみられるなど、IPAHと膠原病性PAHとには類似点が少なくない。

膠原病に伴うPHは、病態からみて次の4つに分けられる。

- ・ PAH：肺動脈の末梢での内腔の狭窄、閉塞によるもので、IPAHと類似し膠原病性PHの主要病態である。
- ・ 間質性肺病変によるPH：間質性肺病変による右心室への負荷によるもの。実際には、間質性肺病変が強くてもあまり肺動脈圧は上がらないと言われている。
- ・ 慢性肺血栓塞栓症によるPH：肺血流シンチでIPAHと鑑別可能な区域肺動脈以上を閉塞する慢性マクロ肺血栓塞栓症と鑑別不可能な筋性肺動脈以下を閉塞する慢性ミクロ肺血栓閉塞症に分けられる。抗リン脂質抗体症候群でみられやすいが、高度のPAHでは併存する。
- ・ 肺動脈末梢の血管炎によるPAH：SLEや高安動脈炎などで報告がある。

膠原病性PHの重症度分類はなされていないが、IPAHのそれは、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班より1998年度に重症度基準案が作成された⁴⁾。それによると、stage分類を基本として、NYHA心機能分類を優先したものとなっている。具体的には、stage1はNYHA I度、stage2はNYHA II度、stage3はNYHA III度で肺動脈平

均圧が55mmHg未満、stage4はNYHAⅢ度で肺動脈平均圧が55mmHg以上、stage5はNYHAⅤ度となっている。さらにCTRが60%以上の場合や、右心不全の既往のある症例では、stageを1ランク上げる。この重症度分類は、膠原病性PHにも準用できる可能性があり、今後の検討が必要と思われる。

3. 診断

膠原病性PHもIPAHと基本的には変わりはないが、前者ではIPAHの治療には用いられない免疫抑制療法などの可能性も考えられるため、早期診断の重要性は論を待たない。

PHの診断方法でもっとも高頻度になされるのがドップラー心エコーと右心カテーテル検査である。右心カテーテル検査を独自に行いにくいリウマチ専門医も少なくないため、厚生省MCTD研究班では、MCTDにおけるPH診療の手引き⁵⁾を作成している(表1)。他の膠原病に伴うPHも原則的にはこの診断基準を準用できるものと思われる。

表1 MCTD肺高血圧症診断の手引き (文献5より)

I 臨床および検査所見

1. 労作時の息切れ
2. 胸骨左縁収縮期性拍動
3. 第Ⅱ肺動脈音の亢進
4. 胸部X線像で肺動脈本幹部の拡大あるいは左第Ⅱ弓突出
5. 心電図上右室肥大あるいは右室負荷
6. 心エコー上右室拡大あるいは右室負荷

Ⅱ 肺動脈圧測定

1. 右心カテーテルで肺動脈平均圧が25mmHg以上
2. 超音波心ドップラー法による右心系の圧が右心カテーテルの肺動脈平均圧25mmHg以上に相当

診断：MCTDの診断基準を満たし、Iの4項目以上が陽性、あるいはⅡのいずれかの項目が陽性の場合、肺高血圧症ありとする。Iの3項目陽性の場合、肺高血圧症疑いとする。

除外項目：

- 1) 先天性心疾患
 - 2) 後天性心疾患
 - 3) 換気障害性肺性心
-

4. 治療

1) 膠原病性PHの治療

大部分の膠原病性PHは前毛細血管性のものであり、またIPAHにしばしば免疫異常が伴うことから、IPAHと類似した病態を示していると考えられている。慢性マクロ血栓塞栓性PHには内科的治療は無効であるが、外科的適応があるものは、積極的に肺血栓内膜除去術を行う。それ以外のIPAH類似の膠原病性PHの治療を簡単にまとめると、

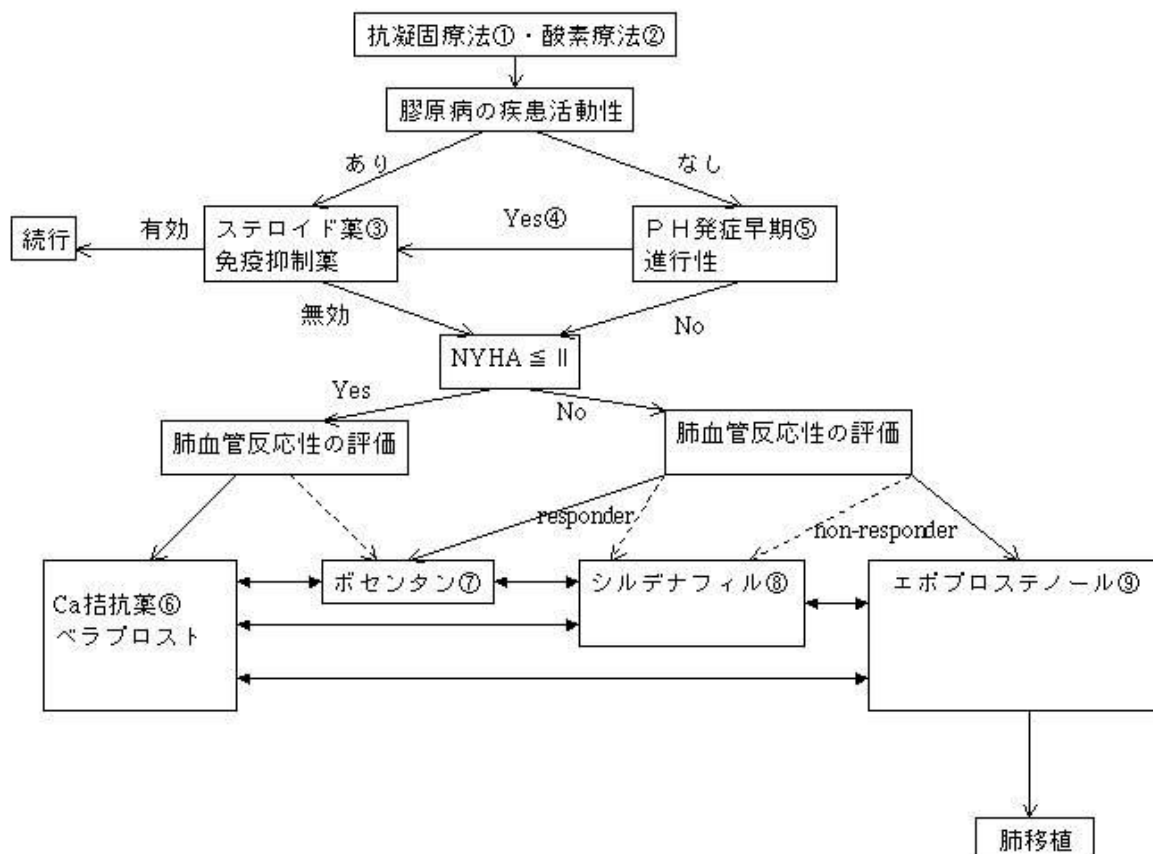
- ・速やかに抗凝固薬を使用する
- ・右心負荷の軽減のため、有効な肺血管拡張薬を用いる
- ・生活指導も重要で、安静に努め、PHの増悪因子である喫煙、感染症、発熱、貧血、塩分・水分の過剰摂取、寒冷暴露、疲労の除去に努める。

MCTDのPHに対する薬物療法については、1996年、厚生省MCTD研究班が治療指針⁶⁾を出している。その後、いくつかの重要な進歩が見られた。ひとつはPGI₂の登場である。我が国独自の経口薬(ベラプロスト)のほか欧米で広く使用されている静注用PGI₂(エポプロステノール)が我が国でもIPAHに使用できるようになり、しかも在宅静注療法も保険適用された。

またIPAHの治療ガイドラインが、米国⁷⁾や我が国⁸⁾でも作成されたことである。膠原病性PHの治療において

IPAHの治療ガイドラインともっとも異なる点は、ステロイド薬の扱いである。厚生労働省MCTD研究班における膠原病合併PHの治療の現況に関するアンケート調査によると、臨床系班員施設の調査⁹⁾と全国疫学調査の2次調査¹⁰⁾のいずれの調査でも、ステロイド薬は高率に使用されていた。厚生労働省の重点研究班の治療ガイドラインとの整合性に気を付けつつ、ステロイド薬の使用を含んだ2002年治療指針改訂案が発表された¹¹⁾。現在、厚生労働省MCTD研究班で検証が行われつつある。その後、新たな薬剤が我が国でも使用可能となりつつあり、修正したガイドラインを作成した(図1)。

図1 膠原病性PHの治療指針ガイドライン案



- ①抗凝固療法：消化管に潰瘍のない例、抗リン脂質抗体症候群併存例ではアスピリン服用にもかかわらず肺高血圧症を認める例に適用。
- ②酸素吸入：血中酸素飽和度が90%以下の症例に適用。
- ③ステロイド薬、免疫抑制薬：使用量に関しては確立されていないがステロイド薬については中等量以上が望ましい。免疫抑制薬には保険適応がない。
- ④これに関しては、未だevidenceが少ない。
- ⑤PH発症早期、進行性：早期や進行性の定義は確立されていないが、NYHA I度(あるいはII度まで)で肺高血圧症の症状が出る前が望ましい。
- ⑥Ca拮抗薬、ベラプロスト：Ca拮抗薬は、肺血管反応性がある場合にも使用する。ベラプロストは、肺血管反応性がみられない場合にも、有効な場合がある。
- ⑦ボセンタン：治験が終了し、厚生労働省が審査中の薬剤である。NYHA I度、II度での使用も場合によっては考慮すべきと思われる。
- ⑧シルデナフィル：膠原病性肺高血圧症に対する保険適応はない。肺血管反応性有無にかかわらず、使用したり、あるいは他の薬剤と併用することも考えられる。
- ⑨エボprostテノール：在宅治療に関する保険適応はない(厚生労働省審査中)。

2) 主な治療薬(表2)

(1) 酸素、抗凝固薬、カルシウム拮抗薬など

- ・酸素吸入はSaO₂が90%以下の症例に適用する【推奨B】。
- ・抗凝固薬の適応は①消化管に潰瘍のない例、②抗リン脂質抗体症候群併存例ではアスピリン服用にもかかわらずPHを認める例とする【推奨B】。
- ・カルシウム拮抗薬は、急性血管拡張試験で有効な場合に投薬する【推奨B】。
- ・ジギタリス、利尿薬、カテコールアミンの使用はIPAHに準ずる【推奨B】。

(2) 副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬【推奨C】

以前から、ステロイド薬や免疫抑制薬が膠原病性PHに有効と思われる症例のあることが報告されている。また厚生省MCTD研究班内の約40例のPH合併膠原病の治療状況を見ると、ステロイド薬が64%に使用されており、ステロイド薬投与群は非投与群に比し肺動脈圧の改善度が有意に優れていた⁹⁾。このように少なくとも一部の症例ではステロイド薬・免疫抑制薬の有効な可能性があり、特に経験的には発症早期・軽症のPHに有効な可能性が考えられる。ただ発症早期、軽症の定義や投与量については、今後の検討が必要である。

(3) プロスタサイクリン(プロスタグランジン₂(PGI₂))療法【推奨A】

PGI₂は強力な血小板凝集抑制作用と血管平滑筋弛緩による血管拡張作用が主たる作用の血管内皮で合成されるPGである。抗炎症作用や好中球遊走抑制作用、線溶系賦活作用も有する。肺では強力な肺血管拡張作用と強力な血小板凝集抑制作用および肺の血管透過性抑制作用がみられる。

近年、我が国でも本薬剤の経口薬(ベラプロスト)と静注薬(エポプロステノール)が相次いでIPAHに対して保険適用となった。特に静注薬のエポプロステノールは有効例が多く、多くのPH患者の福音となりうる。ただ24時間持続投与が必要であり、有効治療域に達するまで薬剤量を漸増する必要のあることやわずかな投与量の変動で作用・副作用が変動しやすいこと、ほぼ毎日新たに薬液を調製する必要があることなど煩雑な面もある。本薬剤の副作用・問題点としては、血小板減少、神経障害性下肢痛、腹水、耐性による効果減弱がある。最近、IPAHでは在宅持続静注療法も保険適用となり、長期的に持続静注が必要な患者さんでも退院できるようになった。米国などではSSc関連疾患(SScやMCTDを含む)に対しても使用が認められている¹²⁾が、我が国でも「原発性を除く肺動脈性PH」に対し、平成16年、保険適用が認められた。経口薬のベラプロストについても、新しい剤型のもとで、治験中である。

(4) エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン)【推奨A】

エンドセリンは、血管内皮細胞から産生される生体内でもっとも強力な血管収縮物質であり、また血管平滑筋細胞の増殖因子でもある。その受容体には、血管平滑筋細胞表面にあり血管収縮や平滑筋増殖に作用するA型受容体と、血管内皮細胞にありむしろ血管拡張に作用するB型受容体がある。ボセンタンは、A、B型両方の受容体に結合する物質で、強力な血管収縮抑制作用がある。欧米では、既にIPAHとSSc関連疾患性PHに適応があり¹³⁾、日本でも両者に対する治験が終了し、厚生労働省で審査中である。エポプロステノールと異なり、経口薬であり、その効果は、ベラプロストより強くエポプロステノールより弱い程度と思われる。

(5) シルデナフィル【推奨B】

サイクリックGMP特異的フォスフォジエステラーゼ5型に対する選択的阻害薬である。この酵素は肺と陰茎に多量に存在し、陰茎動脈を拡張することから肺の血管拡張の可能性が考えられ、実際、原発性や膠原病性のPHに有効との報告がある¹⁴⁾。体血圧は低下させないが、肺動脈圧を有意に低下させ、心拍出量を増加させる。25mg錠を1日2回服用するだけで、臨床所見も改善し、副作用も見られないようである。現時点で保険適応はない。

(6) 一酸化窒素(NO)【推奨B】

強力な血管拡張作用のあるもので、以前から特殊な施設でのみ実験的に使用されていた。ただ高純度なNOの供給には高度の技術が必要であった。平成14年には、新生児におけるPHによる低酸素性呼吸不全の改善を目的にINO maxという商品名のNOが厚生労働省でオーファンドラッグの指定を受けている。

(7) Iloprost吸入【推奨B】

Iloprostは安定なプロスタサイクリン誘導体で、その吸入によりPH患者の肺血管を選択的に拡張し、血行動態および運動療法の成績を向上させるものである。1日6～9回吸入するもので、海外の報告ではNYHA分類が1段階改善し、6分間歩行距離が10%以上改善した¹⁵⁾。まだ我が国では使用されていない。

(8) Treprostinil [推奨B]

これもプロスタサイクリン誘導体で持続的に皮下注射するものである。2002年に米国FDAが認可している¹⁶⁾。まだ我が国では使用されていない。

表2 膠原病性肺高血圧症に有効な可能性のある治療法

薬剤名	市販名	推奨の強さ	投与法
酸素		B	吸入
ワルファリンカリウム	ワーファリン	B	経口1～3mg/日
プレドニゾロン	プレドニン	C	経口30～60mg/日
ニフェジピン	アダラートL	B	経口40mg/日
ベラプロストナトリウム	ドルナー プロサイリン	B	経口60～180 μ g/日
ボセンタン		A	経口250mg/日
シルデナフィル	バイアグラ	B	経口50mg/日
エポプロステノール	フローラン	A	点滴静注
一酸化窒素		B	吸入
Iloprost		B	吸入
Treprostinil		B	皮下注射

5. おわりに

膠原病性PHはその頻度が高く、しかも予後を規制する因子が見いだされている。その存在に常に留意し、早期診断に努めると共に、PGI₂を含めた適切な治療が望まれる。

このガイドラインは、厚生労働科学研究補助金免疫アレルギー予防・治療研究事業「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」（主任研究者：三森経世）、同事業「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」（主任研究者：橋本博史）、および難治性疾患克服研究事業「混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究」（主任研究者：近藤啓文）との協議のもとに合同で作成されたものである。

文 献

- 1) 東条毅、秋谷久美子、鳥飼勝隆、ほか：膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書、p.3-6, 1999 (レベルIV)
- 2) 吉田俊治、深谷修作：膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析。厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書、p.40-43, 2004 (レベルIV)
- 3) 鳥飼勝隆、深谷修作、松本美富士、ほか：肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書、p.20-23, 1999 (レベルIV)
- 4) 岡田修、田辺信宏、巽浩一郎、ほか：重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班 平成10年度呼吸不全調査研究報告書、p.130-133, 1999 (レベルVI)
- 5) 東条毅：混合性結合組織病診断の手引き（1996年改訂版）。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成7年度報告書、p.1-3, 1996 (レベルVI)

- 6) 国枝武義：MCTDの病態別治療指針、肺高血圧症。鳥飼勝隆、柏木平八郎、東条毅・編：厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班混合性結合組織病の治療指針、p.26-31, 1996 (レベルVI)
- 7) Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. N Engl J Med, 34:296-301, 1997 (レベルIV)
- 8) 岡田修、田辺信宏、國井玲子、ほか：(重点研究事業)原発性肺高血圧症新規登録状況。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班 平成11年度呼吸不全調査研究報告書、p.205-209, 2000 (レベルVI)
- 9) 吉田俊治、近藤啓文、高崎芳成、ほか：肺高血圧症を合併した膠原病患者の治療状況に関する検討。厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成11年度研究報告書、p.15-18, 2000 (レベルIV)
- 10) 吉田俊治、岡田純、近藤啓文、ほか：膠原病4疾患における肺高血圧症の治療状況に関する全国疫学調査。厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成12年度研究報告書、p.28-31, 2001 (レベルIV)
- 11) 吉田俊治、岡田 純、近藤啓文、ほか：MCTD合併肺高血圧症の治療指針(案)。厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成13年度研究報告書、p.18-21, 2000 (レベルVI)
- 12) Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. Ann Intern Med 132:425-434, 2000 (レベルII)
- 13) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 358:1119-1123, 2001 (レベルII)
- 14) Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al: A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. Indian Heart J 54:410-414, 2002 (レベルV)
- 15) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. N Engl J Med 347:322-329, 2002 (レベルII)
- 16) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. Am J Respir Crit Care Med 165:800-804, 2002 (レベルII)

第4章 難治性消化管症状

北里大学医学部内科学V 遠藤 平仁

全身性自己免疫疾患は表1に示すように多様な消化管病変を合併する。特に強皮症75～90%の症例で消化管症状を合併する(1)。ついで全身性エリテマトーデス(SLE)が25～40%の頻度で多様な消化管症状を合併する(2)。血管炎症候群や関節リウマチでも稀に血管炎、アミロイドーシスなどによる消化管症状を合併することがある。本ガイドラインでは合併頻度の高い強皮症並びにSLEの消化管合併症について示す。

表1. 膠原病の消化管病変

	口腔・食道	胃	小腸	大腸その他
全身性エリテマトーデス	口腔潰瘍		ループス腸炎(虚血性腸炎型), 蛋白漏出性胃腸症	大腸潰瘍・穿孔, ループス腹膜炎
関節リウマチ	開口制限		アミロイドーシス, 血管炎(潰瘍・出血・穿孔)	アミロイドーシス, 血管炎(潰瘍・出血・穿孔)
強皮症	開口制限, 歯肉萎縮, 逆流性食道炎, バレット食道	萎縮性胃炎 消化管出血	慢性偽性腸閉塞症, 吸収不良症候群, 腸管囊腫様気腫症	偽憩室, 気腹
多発性筋炎・皮膚筋炎	嚥下障害(輪状咽頭筋による嚥下困難症)	胃癌の合併	腸管囊腫様気腫症	大腸癌の合併
血管炎症候群			血管炎(潰瘍・出血・穿孔)	血管炎(潰瘍・出血・穿孔)
ベーチェット病	アフタ性潰瘍, 食道潰瘍		腸管ベーチェット病(回腸潰瘍)	腸管ベーチェット(大腸潰瘍・アフタ)

A. 全身性強皮症の難治性消化管病変

1. 定義、疫学、予後

強皮症は臨床的に問題となるあるいは自覚症状を有する消化管病変は約50%の症例で認められる(1)(3)。食道病変は検査上75～90%の例で確認されるが自覚症状は乏しいことが多い。肛門直腸病変は50～70%、小腸蠕動低下40%、大腸病変は10～50%の症例で認める(1)(3)。強皮症患者の43%は消化管症状により脂肪吸収障害を示しその50%の症例は栄養吸収不良を示す(1)。特に再発を繰り返す偽性腸閉塞は患者QOLを低下させ生命予後を悪化させる指標である(3)。

2. 病態、病型分類及び重症度分類

強皮症のLimited型は食道病変のみを合併することが多い。一方Diffuse型は食道から腸管全体の広汎な消化管病変を合併する(1)。しかし病理組織変化は消化管全体で共通であり、消化管平滑筋層の萎縮と周囲の著明な線維化と粘膜下層の線維化が主病変であるが消化管上皮細胞の変性は見られない(3)。上部消化管は食道の中、下部の蠕動低下と下部食道括約筋圧低下によりおこる。そのため胃食道逆流症(GERD)、逆流性食道炎を合併し嚥下困難をおこす。

腸管病変は腸管蠕動低下と拡張、偽性腸閉塞及び腸内細菌過剰増殖に伴う栄養吸収不良症候群、頻回の下痢であり、まれに腸管囊腫様気腫症及び気腹症を合併する。大腸病変により重篤な便秘(1週間に2回以下の排便)が高頻度にみられ、まれに潰瘍や穿孔する報告もある(3)。

早期病態は消化管血流障害や自律神経障害の関与が提唱されている。抗筋層間神経節細胞抗体が出現し、消化管平滑筋層間神経節細胞のムスカリンM3受容体を選択的に抑制することにより消化管蠕動を抑制し病態形成に関与する(4)。結果として平滑筋の萎縮が惹起され最終的に線維性組織に置換され非可逆的病変として完成している。対症療法としての蠕動促進薬は線維化の進展した段階では無効である(3)。小腸病変は蠕動消失に伴う腸内細菌の過剰増殖は吸収不良に関係しその制御が蠕動、吸収不良に正に有用である(5)また食道病変では逆流性食道炎を繰り返すため食道上皮が腸上皮化を生じ（Barrett食道）食道腺癌が発症することが報告されている(6)。

3. 重症度分類

既報の重症度は臨床症状の変化及び対応する治療法により層別化されている(7)。厚生労働省強皮症調査研究班の消化管病変の重症度分類試案が提唱されている（表2）。上部消化管と下部消化管にわけ同様に病状の進展に伴い分類されている。

表2 全身性強皮症消化管病変の重症度分類（厚生労働省強皮症調査研究班による試案）

A. 上部消化管病変	
0. (Normal) 正常	
1. (Mild) 食道下部蠕動低下を認める 自覚症状がない	
2. (Moderate) 胃食道逆流症(GERD)	
3. (Severe) 逆流性食道炎とそれに伴う 嚥下困難	
4. (Very severe) 食道狭窄による嚥下困難	
B. 下部消化管病変	
0. (Normal) 正常	
1. (Mild) 自覚症状を伴う腸管病変（抗菌薬服用を要しない）	
2. (Moderate) 腸内細菌過剰増殖のため抗菌薬の服用が必要	
3. (Severe) 偽性腸閉塞あるいは吸収不良症候群を伴う	
4. (Very severe) 中心静脈栄養法が必要	

4. 診断

Diffuse型は早期より消化管病変を合併することがある。食道、腸管病変を合併する(8)。Limited型は食道病変を高率に合併するが腸管病変は稀である。しかし晩期に吸収不良症候群が徐々に進展する。食道病変は食道下部蠕動低下、拡張であり胃食道逆流症（GERD）の難治例である(1)。上部消化管造影検査は食道下部の拡張や食道蠕動運動を直接捉えることができまた憩室の多発を確認できる。また内視鏡は逆流性食道炎の診断とともにBarrett食道、胃粘膜の毛細血管の拡張を確認し胃粘膜から出血を診断できる(8)。食道・胃の逆流現象を見る食道シンチグラフィーまた24時間食道pH測定により下部食道のpHを24時間にわたり経時的に測定しGERDの診断をする。pHが急速に4以下に低下した時点をもって食道内酸逆流と判断し24時間あたり食道内酸逆流時間の総和の比を酸逆流量の指標として判定する。内視鏡所見とは必ずしも一致しないが自覚症状とは一致する逆流の定量化指標となる(9)。

食道内圧検査は食道運動の食道中、下部の蠕動低下と食道下部括約筋圧の低下評価に有用である。体中部食道から下部括約筋にかけて著しい圧の低下を認める(3)。小腸の蠕動低下は腹部レントゲン写真上の小腸内腸管ガス像、腸管の拡張像から診断され、腸管壁内のガス像や横隔膜下の遊離ガス像は腸管囊腫様気腫、気腹の存在を示す。またCTも腸管の拡張や腸管壁内のガス像は腸管囊腫様気腫症の診断に有用である(10)。便中脂肪量の定量や便の細菌培養が栄養吸収不良や腸内細菌叢の過剰増殖を判定できる(1)。大腸病変は逆行性大腸造影により腸管拡張と広口偽憩室を確認できる(12)。腸管内停滞を測定する方法も行われる。

5. 治療

1) 食道病変の治療

強皮症の食道病変の進展を抑制する方法はない。進展予防にD-penicillamine投与が試みられた報告があるが

無効であった(13)〔推奨D〕。他の治療法でも進展抑制を確認し得た治療法はなく基本的には病状の進展に対応した対症療法が主体になる。

上部消化管のGERDに対する治療ガイドラインが提唱されている(14)(15)。強皮症に合併した逆流性食道炎は食道蠕動低下が関与しており難治性であるが病態の抑制としてGERDガイドラインが適応できる。強皮症GERD治療は①生活習慣の改善②胃酸抑制薬物療法と③運動機能改善薬の併用が主体になる。生活習慣の改善法は脂肪制限、禁酒、禁煙、体位の工夫が挙げられている(15)〔推奨C〕。

強皮症の食道病変の治療薬について無作為比較試験はなくエビデンスレベルは非ランダム化比較試験以下の検討あるいはIV分析疫学的検討のみである。しかし一般的なGERDの病態に対するエビデンスの高い検討が報告されており(16)強皮症の治療に適応できる。

GERDの薬物療法の主体は胃酸分泌抑制である。胃酸分泌抑制薬としてプロトンポンプ阻害薬(PPI)はH₂受容体阻害薬(H₂RA)より治癒率、症状消失率よりも有意に有効であることが証明された(14,15)〔推奨A〕。薬剤経済学的にもPPI治療による初期治療はH₂RAによる初期治療あるいはH₂RAを第1選択として効果が得られない場合にPPI治療を用いるステップアップ治療より優れている(14,15)。以上の結果を踏まえPPIは難治性再発性逆流性食道炎の治療薬として長期継続使用が保険認可されている。SScの食道病変についての治療薬について無作為比較試験はないがSSc逆流性食道炎についてH₂RAの効果は不十分であること、PPIが有効であることが報告されている(17-20)。食道蠕動運動障害を伴うGERDは相対的に酸分泌抑制薬の効果は低下する(3)。多くは消化管運動促進薬が併用される。消化管運動亢進薬を併用した場合の効果が報告されている(21) - (29) (表3)。しかし各消化管運動促進薬間の比較試験はないが併用は治療に際し必要である〔推奨B〕。

逆流防止外科手術は内科的薬物療法に抵抗する難治例に噴門形成術が適応されるが、食道体部蠕動低下が存在すると自覚症状としてのつかえ感が高率に生ずるため強皮症における適応は慎重にすべきである(30)

〔推奨D〕。狭窄を生じバルーン拡張術を施行した症例の報告がある(31)が重症例においての適応が考慮される。

2) 腸管病変の治療

腸管蠕動低下による慢性偽腸閉塞は、①消化管運動促進薬による小腸および大腸の蠕動運動回復、②抗菌薬による腸内細菌の制御が治療上重要である。蠕動促進作用を有するジノプロスト(ProstaglandinF₂α)(26)

〔推奨C〕、Metaclopramide (21) Cisapride (24, 25)、Erythromycin (28, 29)はSScの偽腸閉塞に試みら有効性が報告されている〔推奨C〕。オクトレオチドは他の運動促進薬が無効であった例に投与しその有効性が報告されている。しかし保険適応はなく、また多剤との厳密な比較試験はないが難治例には試みることができる(27)〔推奨C〕。

慢性偽性腸閉塞、腸管囊腫様気腫は禁飲食及び腸管カテーテルによる減圧療法そして腸管蠕動促進薬を投与する保存療法を行う(1)〔推奨B〕。腸管囊腫様気腫症、気腹症が保存療法でも改善がない場合高圧酸素療法が試みられることがある(32)〔推奨C〕。

また晩期の腸管蠕動低下を繰り返す栄養吸収不良例に蠕動促進薬は無効でありむしろ抗菌薬投与による腸内細菌の過剰増殖の制御が偽腸管閉塞、吸収不良症候群に有効であると報告されている(33)〔推奨C〕。しかし抗菌薬の適応時期、抗菌薬の種類、投与期間など統一された見解はない。

吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要であり、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪など栄養補充が重要である(3)(34)〔推奨C〕。保存療法の効果がなく経口摂取が困難な場合に在宅中心静脈栄養法(TPN)が適応になる(35)(36)〔推奨C〕。TPNは体重減少を改善し患者QOLを改善する。しかしカテーテル感染、心不全などの合併症がある。TPNは完全皮下埋め込み型(ポート型)を用い間欠投与が可能になった。例えば夜間のみの投与を行い、投与時以外は自由に活動できQOLを改善させることができる。TPNの適応規準の報告がある(37)。1)疾患が非活動期である2)呼吸機能が正常3)腎機能正常4)心循環機能正常5)日常生活動作が保たれTPNのマニュアルがある6)ホームサポートシステムが存在することである。しかし近年その有効性や適応について検討された報告はない。

表3. 消化管運動調整（促進）薬

上：上部消化管
下：下部消化管

作用機序	薬剤名	推奨の強さ	文献 (エビデンスレベル)	
1 ドパミン遮断作用	メクロプラミド	C	21(V)	上下
2 セロトニン刺激作用	クエン酸モサプリド	C	22(V)	上
3 コリン作用	ナパジシル酸 アクラトニウム	報告なし		
4 ドパミン遮断作用	ドンペリドン	C	23(V)	上
5 オピオイド作動作用	マレイン酸トリメプテン	報告なし		
6 セロトニン作動作用	シサプリド	(発売中止)	24, 25(V)	上下
7 PGF2 α 製剤	ジノプロスト	C	26(V)	下
8 ソマトスタチンアナログ	オクトレオチド	B	27(V)	下
9 モチリン作用	エリスロマイシン	C	28, 29(V)	下

B. 全身性エリテマトーデス

1. 定義、病態、診断

全身性エリテマトーデス（SLE）の消化管病変の軽症例は29%、重症例は8%程度であると報告されている。難治性の病態は腸管の血管炎、蛋白漏出性胃腸症である(2)。SLEの消化管血管炎は0.2～2%と稀な合併症である。消化管出血や消化管穿孔など急性腹症として起こる。SLEの剖検例の63%に腹膜病変があったと報告されているがループス腹膜炎の腹水貯留は0.4%と少ない。急に腹痛と共に急速に腹水のたまる急性ループス腹膜炎と徐々大量の腹水がたまる慢性腹膜炎例が稀に存在する。

SLEの消化管病変は腸管、腹膜炎が存在する。またSLEでも腸管囊腫様気腫が合併した報告がなされている。

2. 治療法

症例そのものが少なく多数例を比較検討した報告はなく分析疫学的検討以下の症例報告によるものが大部分である。消化管血管炎は副腎皮質ステロイド薬の大量投与が行われるが免疫抑制薬の併用も行われる。蛋白漏出性胃腸症は副腎皮質ステロイドホルモン薬中等度（PSL30mg～40mg/日）が有効である(38)(39)〔推奨B〕。難治性症例の場合シクロフォスファミド投与が有効な場合がある(40)(41)〔推奨C〕。ループス腹膜炎は副腎皮質ステロイド薬の効果は良好である。しかし難治例の場合免疫抑制薬が併用され有効なことがある(42)。腸管囊腫様気腫は禁食、抗菌薬投与による保存的治療と共に副腎皮質ステロイド薬の投与がなされ著効する例の報告がある。

文 献

A. 全身性強皮症の難治性消化管病変

定義、病態、診断

1. Young,MA, Rose,S Reynald,JC : Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Rheumatic Dis Clin North Am, 22,4,797-823,1996
2. Dubois,EL.,Tufanelli,DL.: Clinical manifestations of systemic lupus erythmatosus. J Am Med Assoc, 190, 104-111, 1964
3. Sjoren RW : Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. Arthritis Rheum,9,1265-1282,1994
4. Goldbatt,F, Gordon ,TP, Waterman, SA : Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma, 123, 1144-1450,2002
5. Greydanus,MP,Camilleri,M : Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis, Gastroenterology,96,110-115,1989
6. Kahn,IJ, Geffries GH, Sleisinger ,MH : Malabsorption in scleroderma : correction by antibiotics. N.Eng.J.Med, 274, 1339-1344, 1966 (レベルIV)
7. Niv Y,Abu-Avid,S.,Yelin,A.,Liberman,Y.: Barrett's epithelium and esophageal adenocarcinoma in scleroderma. Am J.Gastroenterol,83,792-793,1988
8. Medger,Jr,TM., Silman,AJ,Steen,VD,Black,CM,Akesson,A, Bacon,PA,Krieg,T, Leroy,C., Maddison,PJ., Russell,ML, Schachter,RK.,Wollheim,FA,Zacharaie,H : A disease Severity Scale for systemic sclerosis : development and testing,J.Rheum,26,2159-2167,1999
9. Allende HD, Ona FV, Noronha AI : Bleeding gastric teleangiectasia.AmJGastroentrol,75,354-356,1981
10. 松崎勉 : 進行性全身性強皮症の逆流性食道炎発症に関する研究 (第2報) 夜間食道胃運動と食道内pH、日本消化器病学会誌、85,1300-1307,1985
11. Meihoff WE, Hirschfield JS,Kern F Jr : Small intestinal disorders with malabsorption and pnumatosis cystoids intestinalis.JAMA,204,102-106,1968
12. Leighton JA,Valdovinos MA,Pemberton JH : Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis, Dis Colon Rectum,36,182-184,1993

治療

13. Hendel,L, Stentoft,P., Aggestrup,S : The progress of esophageal involvement in progressive systemic sclerosis during D-penicillamine treatment, Scand J Rheum,18,149-155,1989 (レベルIV)
14. Dent,J,Brun,J,Fendrick,AM,Fennerty,MB,Janssens,J,Lautritsen,K,Laurisen,K.,Reynaolds,JC, Shaw M,Talley NJ : An evidence-based appraisal of reflux disease management-the General workshop Report, Gut ,44(suppl2),S1-S16,1999
15. De Vault, KR, Castell DO(The Practice Parameters Committee of the American Collage of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, Arch Intern Med,155,2165-2173,1995
16. Carlsson,R, Galmiche,Jp,Dent,J,Lundell,L,Frison,L : Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenace therapy with antiscretory drugs :a meta-analysis of long-term omeprazole trials,Alim Pharmacol Ther 11,473-482,1997 (レベルI)
17. Hendel, L, Hage, E, Hendel,L, Stentoft,P : Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-esophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis, Aliment Pharmacol Ther,565-577,1992 (レベルIV)
18. Shoenut,JP, Wieler,JA, Wieler, JA, Micflikier, AB : The extent pattern of gastro-intestinal reflux in patients with scleroderma oesophagus : the effect of low-dose omeprazole, Aliment Pharmacol Ther, 509-513,1993 (レベルIV)
19. 佐藤伸一、永岡徹也、藤井秀孝、竹原和彦 : プロトンポンプ阻害剤Rabeprazoleの全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対する臨床効果、新薬と臨床、78、169-173、2001 (レベルIV)
20. 尹浩信、三村佳弘、神人正寿、浅野善英、山根謙一、矢沢徳仁、玉置邦彦 : 全身性強皮症に合併する逆流性食道炎に対するプロトンポンプ阻害剤rabeprazoleの臨床効果の検討、新薬と臨床、51、872 - 876、2002 (レベルIV)
21. Johnson,DA, Drane, WE, Curran,J.,Benjamin, SB, Chobanian,SJ, Kastytis, K, Cattau EL : Metoclopramide response inpatients with progressive systemic sclerosis, Arch Intern Med, 147,1597-1601,1987 (レベルIV)

22. 佐藤伸一、竹原和彦：全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対するクエン酸モサプリドの臨床効果の比較検討、臨床と研究、79、2033 - 2035、2002 （レベルⅣ）
23. 大久保進、粉川博敏、安川幸二郎：強皮症にみられる食道病変に対するDomperidone (Nauzeline) の効果、基礎と臨床、17、1073-1077、1983 （レベルⅣ）
24. Smount AJPM, Bogard JW Grade AC, Ten Thije OJ, Akkermans, LMA, Wittebol P : Effect of cisapride, a new gastrointestinal prokinetic substrate, on interdigestive and postprandial moter activity of the distal esophagus in man, Gut, 26, 246-251, 1985 （レベルⅣ）
25. 佐々木哲雄：全身性強皮症に伴う逆流性食道病変に対するシサプリドの効果、皮膚、597 - 600、1991 （レベルⅣ）
26. 永田成治：下部消化管疾患におけるプロスタルモンFの使用経験、現代医療、17、952 - 955、1985 （レベルⅣ）
27. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C : Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma, N.Eng.J.Med, 325, 1461-1467, 1991 （レベルⅣ）
28. Dull JS, Rafuman J, Zakai MD, Strshun A, Straus EW : Successful treatment of gastroparesis with erythromycin in a patient with progressive systemic sclerosis, Am J Med 89, 528-530, 1990 （レベルⅣ）
29. Tomomasa T, Karoumi T, Arai H : Erythromycin induces migrating moter complex in human gastrointestinal tract, Dig Dig Sci, 31, 157-159, 1986 （レベルⅣ）
30. Poirier, NC, Taillefer, R, Topart, P., Duranceau, A. Antireflux operation in patients with scleroderma, Ann Thorac Surg, 58, 66-67, 1994 （レベルⅤ）
31. 池田正仁、中村彰、石川浩一、家永聡、岩田健：進行性全身性硬化症患者の逆流性食道炎に対するバルーン拡張術の経験、臨床と研究、11、3541 - 3544、1989 （レベルⅤ）
32. 前田陽男、吉村浩子、牟田龍史、増田陽二、末松美紀子、尾田恭、坂口達哉、吉松俊治、相良勝郎：高圧酸素療法が有効であった腸管嚢胞様気腫症の1例、消化器内視鏡、11、338 - 341、1999 （レベルⅤ）
33. Salen G, Goldstein F, Wirts CW : Malabsorption in scleroderma: bacterial flora and treatment with antibiotics. Ann Intern Med 64, 834-836, 1966 （レベルⅣ）
34. Lundeberg A-C, Akesson A, Akesson B : Diatory intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum disease, 51, 1143-1148, 1992
35. Cheng S, Clements PJ, Brequist WE : Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease, Arthritis Rheum, 32, 212-216, 1988 （レベルⅤ）
36. 石川守、岡田純、石川章、近藤啓文：偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討、リウマチ、39、768 - 779、1999 （レベルⅤ）
37. Grabowski, G, Grant, JP : Nutritional support in patients with scleroderma, J. Parentren. Enteral. Neutr, 13, 147-151, 1989 （レベルⅤ）
- B. 全身性エリテマトーデスの消化管病変**
38. Dubois, EL., Tufanelli, DL.: Clinical manifestations of systemic lupus erythmatosus. J. Am. Med Assoc, 190, 104-111, 1964
39. Aoki, T, Noma, N, Takajyo, I, Yamaga, J, Otsuka M, Yuchi H, Ishikawa, N, Inatsu H, Sakata, J, Asada Y, Eto, T, Protein-loosing gastroenteropathy associated with autoimmune disease, successful treatment with predonisolone, J Gastroenterol, 204-209, 2002 （レベルⅤ）
40. Ossandon, A, Bombardieri, M, Coari, G., Grazianti, G, Valesini G : Protein loosing enteropathy in systemic lupus erythmatosus ; role of diet and octreotide, Lupus, 465-466, 2002 （レベルⅤ）
41. Grimbacher, B, Huber, M, von Kempis, J., Kalden, P, Uhl, M., Kohler, G, Blum, HE, Peter, HH : Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythmatosus with intravenous pulse cyclophosphamide; A clinical case report and review of the literature, Br J Rheum, 37, 1023-1028, 1998 （レベルⅤ）
42. 堤野みち、針谷正祥、谷口敦夫、市川奈緒美、小関由美、上里雅史、中島亜矢子、赤真秀人、原まさ子、柏崎禎夫：シクロフォスファミドパルス療法が奏効したループス膀胱炎、腹膜炎を併発した全身性エリテマトーデスの一例、リウマチ、38、611 - 617、1998 （レベルⅤ）

第5章 難治性腎症状

I. 重症ループス腎炎

順天堂大学膠原病内科

高崎 芳成

1. 定義、疫学、予後

全身性エリテマトーデス(SLE)の生存率は、20年前の75%から現在の90%以上に上昇し、その予後が著しく改善した¹⁾。しかし、ループス腎炎には、ネフローゼ症候群を呈して多量の蛋白尿を認め、大量ステロイド薬による治療に抵抗し、再燃を繰り返しながら腎不全の状態に進行していく病態が存在する。このような病態を重症ループス腎炎、もしくは難治性ループス腎炎と呼んでいる。

一般にSLEでは80%以上の症例に腎病変が認められ、そのうち25-30%が難治性で、10-15%程度が腎不全に移行するとされている¹⁻⁴⁾。このような予後の相違にはループス腎炎の病型が関連し³⁻⁷⁾、WHO形態分類(表1)のIV型(び慢性増殖性腎炎)およびV型(膜性腎炎)の腎炎が難治性の経過をたどることが多い病態として知られている³⁻⁶⁾。しかし、腎機能障害の進行度で比較すると、III型もIV型と同様、もしくはそれを上回る増悪を示すことがある^{6,7)}。

2. 病態、病型分類および重症度分類

SLEにおいては抗二本鎖DNA(dsDNA)抗体とDNAとの免疫複合体(IC)が腎糸球体係締に捕捉され、III型アレルギーによって腎炎の病変がもたらされると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。ICの生物学的活性は抗原の分子量、荷電状態、抗体の力価、クラスおよびサブクラス、親和性、さらに補体結合能などに依存し⁸⁾、一連の条件が整ったICが係締に捕捉され、傍メサンギウム領域に沈着する。ICが大量であると内皮下の沈着が増加し、サイトカインおよび補体などの炎症メディエータの影響を受け、係締壁で細胞増殖や炎症を惹起し、IIIおよびIV型のループス腎炎を形成すると考えられている。一方、V型の発症にはin situ formationの機序が想定されている⁹⁾。抗原過剰域で形成された低親和性抗体よりなる小さなICは解離しやすく、遊離抗原が基底膜外側に植込まれ、そこに抗体が結合してin situでICが形成される。特にヌクレオソームの構成成分であるヒストンは強い陽性荷電を有することから糸球体基底膜のフィブロネクチン、コラーゲン、ラミン、ヘパラン硫酸などの陰性荷電を有す分子に結合しやすい。上皮下のICは血中の炎症メディエータから隔絶され、炎症プロセスは生じにくく、基底膜透過性の亢進のみを惹起することになる。

免疫複合体の沈着に引き続く多彩な組織像が臨床症状とも良く相関することから、腎生検組織像に基づくWHO形態分類が病型分類として一般に用いられている(表1)。

I型は軽度の免疫複合体の沈着を認めるのみの正常糸球体で、II型はメサンギウム基質の増加を認め、臨床的には血尿と軽度の蛋白尿を認める。III型はII型のメサンギウム増殖性変化に加え、50%未満の糸球体で限局性に巣状分節状増殖性腎炎が認められる。IV型は50%以上の糸球体で、高度のメサンギウム細胞、メサンギウム基質、さらに内皮細胞の増加と炎症性細胞浸潤を認め、び慢性増殖性腎炎と呼ばれている。一方、V型は基底膜の肥厚を認め、膜性腎炎と呼ばれている。

ループス腎炎の重症度および活動性の評価は尿検査所見、腎機能、血清学的検査および腎生検病理像で行われる。

蛋白尿、赤血球・白血球尿、円柱尿などの所見がループス腎炎の活動性を示唆し、腎生検の実施が不可能な場合、蛋白尿の量を目処に重症度を勘案し、治療が行われる。初発時よりネフローゼ症候群を認める場合には予後不良で、経時的な変化の中でのネフローゼ症候群、telescoped sediment、および腎機能の悪化は重篤な活動性の上昇を示唆する。しかしクレアチニンクリアランス(Ccr)は活動性の指標としては問題があり、上述の尿異常所見がなくCcrが低下した場合には薬剤の副作用、感染などの他の要因について勘案する必要がある¹¹⁾。

血清補体価の低下は活動性に良く相関し、治療の指標となる。抗核抗体の力価は活動性と相関しないが、抗dsDNA抗体価は腎症の活動性としてしばしば相関を示す。しかし、活動期に逆に低下する事もあり、血清補体価を参考にしながら評価する。免疫複合体では、C1q結合能が活動性と良く相関するとされている¹²⁾。

腎生検による病理組織像は活動性および重症度の評価の上で、最も有用な情報を提供する。IV型では高度の蛋白尿・血尿を認め、telescoped sedimentが著明で、さらに血清補体価が低下する。また、腎機能障害を伴うことが多く、抗dsDNA抗体価が高値で、半数以上の症例がネフローゼ症候群を呈し、最も予後不良で難治性病態の主体となる。V型は抗dsDNA抗体価や血清補体価は正常で、著明な蛋白尿の割りには尿円柱の異常も軽度で腎機能が低下しないが、80%以上がネフローゼ症候群の状態となり、IV型とともに重症腎炎の中核をなす。III型はステロイド薬に対する反応性は上述の病態より良好であるが、腎機能不全に陥る症例も認められる^{5,7)}。

一方、WHOの形態分類では組織学的活動性の活評価が難しく、Austinらは、組織所見を活動性病変と硬化性病変にわけ、それぞれを活動性指数(activity index; AI)と慢性化指数(chronicity index; CI)としてスコア化することを提唱している^{3,4)}。AIは治療しなければ急速に進行する疾患活動性を示し、細胞増殖、白血球浸潤、核融解・線維性壊死、細胞性半月体、硝子様物質の沈着、間質への単核球浸潤の6項目についてそれぞれの程度を0-3点に点数化し、その総計で活動性を評価する。一方、CIは糸球体硬化、線維性半月体、尿細管萎縮、間質の線維化の4項目に対し、それぞれの程度を0-3点に点数化し、不可逆性腎障害の程度を評価する。点数の高いものは慢性腎不全へと進展する確率が高くなる。このスコアはWHO分類では表し難い進行した状態や、治療修飾を受けた腎炎の状態の実体を表すのに適し、特にCIは後述する治療法の選択や予後の判定に有用とされている^{3,4)}。そこで、この組織学的な活動性評価を取り入れた新たなループス腎炎の病型分類が国際腎臓病および腎臓病理学会のワーキンググループから提唱され¹³⁾、これが近々WHOの新たな病型分類として採択されると思われる。

3. 診断

重症ループス腎炎の診断は腎生検による病理診断が確実な手段となる。しかし、実施不能な事も多く、その際は上述の血尿、蛋白尿の量(ネフローゼ症候群の有無)、尿沈査、腎機能、血清補体価、抗dsDNA抗体価などに基づき診断する。

表1 WHOループス腎炎の病型分類と臨床像、予後および治療

型	病理像	検査所見・臨床像	移行	予後	治療
I	正常糸球体 a) 所見なし b) 光顕は正常、電顕または蛍光抗体でdepositあり	所見無し		良好	少量ステロイド
II	メサンギウムだけの病変 a) メサンギウム領域の拡大または軽度のメサンギウム細胞増加 b) 中等度のメサンギウム細胞増加	蛋白尿は陰性かあっても軽度、血尿軽度 IIa: 抗DNA抗体陰性、補体価正常 IIb: 抗DNA抗体陽性	15-20%がIII、VI型に移行	移行しなければ良好	少量-中等量ステロイド
III	巣状分節状糸球体腎炎 a) 活動性壊死性病変 b) 活動性および硬化性病変 c) 硬化性病変??	蛋白尿、血尿 まれにネフローゼ症候群 抗DNA抗体陽性、半数に低補体価 腎機能障害は(-)か軽度	20-40%がVI型に移行	腎不全にはならない	大量ステロイド
IV	びまん性増殖性糸球体腎炎 a) 分節性病変なし b) 活動性壊死性病変 c) 活動性および硬化性病変 d) 硬化性病変	高度の蛋白尿と血尿を認め、半数がネフローゼ症候群telescopic sediment (+) 抗DNA抗体陽性、血清低補体価 重度の腎機能障害	時に?型に移行	不良 高率に腎不全尿毒症に移行	大量ステロイド 免疫抑制薬 抗凝固・抗血小板療法 血漿交換
V	びまん性膜性糸球体腎炎 a) 純粋な膜性腎炎 b) II型病変を伴うもの	中-高度の蛋白尿を認め80%以上がネフローゼ症候群 抗DNA抗体陽性、補体価は正常の場合もある 中等度の腎機能障害	まれにVI型に移行 通常は移行しない	ネフローゼ症候群の持続で腎不全が進行	中等量ステロイド
VI	進行した硬化性糸球体腎炎	持続性蛋白尿、腎機能高度低下 軽度の血清学的所見		高率に腎不全	

4. 治療

腎生検によるWHO病型分類およびAI/CIスコアを指標にステロイド薬および免疫抑制薬の用法・用量を

決定する^{14,20)}(表1)。さらに腎生検が実施不可能な場合も含め、尿所見、腎機能、血清学的所見、それに関連した全体的な活動性および他の臓器病変も勘案し、最終的な治療指針をたてる。

1) WHO形態分類と治療指針

IおよびII型の腎症で持続性の尿所見異常が認められる場合にはプレドニゾロン(PSL)換算で40mg/日以下のステロイド薬を投与する^{2,14,20)}【推奨A】。

IIIおよびIV型は臨床的には同一の群として治療され、PSL60mg/日、もしくは体重1kgあたり1mg/日のステロイド薬大量投与が行われる^{2,4,6,7,14,20)}【推奨A】。IV型の腎炎や、ネフローゼ症候群、さらに治療に抵抗性を示す腎炎の場合はステロイド大量静注(パルス)療法および免疫抑制療法を行う^{2,4,6,7,14-18,20-22)}【推奨A】。CIの高いハイリスク群や特にステロイド薬に対する治療抵抗性の高い群にはシクロフスファミド(CY)大量間歇静注療法(CYIVP)の実施を考慮する^{3,18,20-22)}【推奨A】。

V型は、原発性に比較してステロイド薬に対する反応性は良いとされているが、慢性の経過をとり抵抗を示す症例もある。急性期にはPSL40-60mg/日の中等量で治療する^{2,14,20)}【推奨A】。

2) 治療の実際

(1) ステロイド薬大量投与

PSL 体重1Kgあたり1mgを目処に40mg/日以上、反応の悪い症例には時に80mg以上を投与する【推奨A】¹⁴⁾。ステロイド薬は原則として初回投与量を2-4週維持し、改善をみたら臨床および検査所見を参考に通常2週ごとに10%ずつ減量する。寛解を導入できた場合には5-15mg/日程度の維持量のステロイド薬を投与し、再燃・急性増悪を見た場合には5割を目処に増量する。

(2) ステロイドパルス療法

通常、メチルプレドニゾロン1gを500 mlに溶解し、点滴静注を3日間くりかえす¹⁵⁾。実施後、PSL 1mg/kgを目処に後療法を行うが、反応が乏しければ2週程度の間隔をあげ、2-3回繰り返して施行する。本邦の102例を対象とした経口投与との比較対照試験でもパルス療法の方が最終全般改善度や有用性の点で優れていたことが確認され、ループス腎炎に対しては400mg/日のセミパルス療法でも有効であると報告されている【推奨B】¹⁶⁾。

(3) 免疫抑制薬

ステロイドパルス療法の適応に準じ、CY、アザチオプリン(AZ)、およびミゾリビン(MZR)などの免疫抑制薬が用いられる。

CYおよびAZは、通常50-100mg/日を経口でステロイド薬と併用投与する【推奨A】。Donadioらは無作為対照試験にてPSL単独投与群とCY併用群を比較し、生命予後や透析導入の防止効果には差がないものの4年度の再燃率はCY併用群で有意に低かったと報告している¹⁷⁾。また、CIと治療との関係を検討すると、CIが中等度のものはPSL単剤にては腎不全への進行を阻止できないが、AZまたはCYとプレドニゾロンの併用にて抑えられると報告されている【推奨A】¹⁸⁾。このような有用性は他の報告でも確認されているものの、出血性膀胱炎、不妊、悪性腫瘍の誘発などの副作用がその適応上、問題となっている¹⁹⁾。MZRはループス腎炎に対する使用が保険で認可されている²¹⁾【推奨B】。通常150mg/日が投与されるが、腎臓で排泄されるために腎障害を有す例では予測以上に血中濃度が上昇することがあるので注意を要す。その他、腎病変に対するシクロスポリン(CyA)の有用性が報告されている【推奨C】²⁰⁾。

これらの免疫抑制剤の効果は遅効性であることと、副作用に留意し、一定期間投与後、寛解が維持されるようであれば副作用の発現を考慮して中止する。

(4) CYIVP

WHO IV型の腎症を中心に、ステロイド薬大量投与に反応を示さない難治性の病態にCYIVPを行う【推奨A】。体表面積1 m²当たり0.5-1.0g、通常500-750mgを1-2カ月に一回の割で実施する。導入時、および腎障害を有す例に対しては副作用を予防する目的で少量から開始する。また、出血性膀胱炎予防の目的で投与当日に積極的に補液を行い、3000ml以上の利尿をつける。また、最近出血性膀胱炎の予防治療としてメスナーの静注投与が認可されている【推奨A】。重篤な副作用を呈する場合もあるので3-5カ月で効果が無ければ中止し、長期的にも1-2年の投与をめどとする【推奨A】^{22,23)}。一連の検討では、CYIVPとステロイド薬の少量併用療法はステロイド薬の単独投与より有意に有効であったと報告されている^{3,19,20-23)}。副作用に関してはAustinらが²²⁾出血性膀胱炎や悪性腫瘍の発症など、CYの副作用の発現率は持続的経口投与に比較して低いと報告している。

しかし、悪性腫瘍における発症率には差がないとする報告もあり²⁴⁾、今後さらに検討を加える必用がある。

(5) 血漿交換療法

Clarkらは血漿交換療法の比較対照試験を行い、ループス腎炎に対する有効性を報告し、EulerらもCYPとの併用がステロイドの離脱を可能とすると報告している【推奨B】²⁰⁾。しかし、多くの対照試験でその有用性が否定されており、血漿交換療法のループス腎炎に対する効果については議論がある²⁰⁾。

(6) 慢性期の治療

慢性期には長期予後改善の目的で組織障害とその修復過程のリモデリングを指向し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)、アンジオテンシン II受容体拮抗薬(ARB)およびスタチンなどの併用を個々の症例に応じて考慮する【推奨B】²⁰⁾。ACEおよびARBは腎不全に伴う高血圧症のコントロールとともに蛋白尿を減少させる効果がある²⁵⁾。

3) その他の治療法

現在、より特異的な免疫抑制効果を目指した新たな治療として、抗CD20抗体（リツキシマブ）によるB細胞減少療法の臨床試験が進められている【推奨C】^{20,26)}。また、腎移植後の拒絶反応の抑制に用いられていたミコフェノール酸モフェテチルの一日1-2gの投与が、ループス腎炎に対し有効である事が報告されている【推奨C】^{20,27)}。

文 献

- 1) Hashimoto H, Sugawara M, Tokano Y, Sakamoto M, Isobe Y, Takasaki Y, Kabasawa K, Hirose S: Follow up study of the changes in the clinical features and prognosis of Japanese patients with systemic lupus erythematosus during the past 3 to 4 decades. J Epidemiol 3: 19-27, 1993 (レベルIV)
- 2) Appel GB, D'Agati V. Lupus nephritis. In text book of Nephrology, ed. Massry SG, Glasscock RJ, 2000, pp.777-784. Baltimore, USA: Williams & Wilkins. (レベルI)
- 3) Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med 75: 382-91, 1983 (レベルIV)
- 4) Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. Kidney Int 45: 544-50, 1994 (レベルIV)
- 5) Tokano Y, Amano H, Takai S, Ymanaka K, Sugawara M, Takasaki Y, Hashimoto H. Long term prognosis in lupus nephritis: Relation to the renal biopsy data, therapy and the grade of remission. Jpn J Rheumatol 9: 135-145, 1999 (レベルIV)
- 6) Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. Scand J Rheumatol 28: 288-99, 1999 (レベルIV)
- 7) Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J; Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. Kidney Int. 59: 2156-63, 2001 (レベルIV)
- 8) Foster MH, Cizman B, Madaio MP. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins. Lab Invest 69: 494-507, 1993 (レベルIV)
- 9) Johnson RJ, Alpers CE, Pritzl P, Schulze M, Baker P, Pruchno C, Couser WG. Platelets mediate neutrophil-dependent immune complex nephritis in the rat. J Clin Invest 82: 1225-35, 1988 (レベルIV)
- 10) Kashgarian M. Lupus nephritis -pathology, pathogenesis, clinical correlation, and prognosis-. In Lupus Erythematosus, ed. Wallace DJ, Hahn BH, 1997, pp.1037-1051, Baltimore, USA: Williams & Wilkins. (レベルI)
- 11) Petri M, Bockenstedt L, Colman J, Whiting-O'Keefe Q, Fitz G, Sebastian A, Hellmann D. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. Kidney Int. 34: 832-9, 1988 (レベルIV)
- 12) Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. Medicine (Baltimore 66: 85-97, 1987 (レベルIV)

- 13) The international society of nephrology and renal pathology society working group on the classification of lupus nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65: 521-530, 2004(I)
- 14) Catham WW, Kimberly R: Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* 10: 140-147, 2001 (レベルI)
- 15) Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG. Beneficial effect of methylprednisolone “pulse” therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1: 163-166, 1976 (レベルV)
- 16) 本間光夫, 市川陽一, 秋月正史 他 : ループス腎炎に対するU-67, 590Aの後期第二相臨床試験—至適投与量検討試験—. *基礎と臨床* 27: 5191-5225, 1993 (レベルII)
- 17) Donadio JV Jr, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC. Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 77: 829-35, 1972 (レベルIII)
- 18) Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting outcome. *Kidney Int* 25: 689-95, 1984 (レベルIV)
- 19) 高崎芳成. 全身性エリテマトーデス(SLE)の診断・治療. *医学のあゆみ* 199: 365-370, 2001 (レベルI)
- 20) Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advance in the treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 52: 63-78, 2001 (レベルI)
- 21) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S. Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin Nephrol* 60: 390-4, 2003 (レベルIV)
- 22) Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis; Controlled trial of cytotoxic drug. *N Engl J Med* 314: 614-9, 1986 (レベルII)
- 23) Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-5, 1992 (レベルII)
- 24) Pryor B et al: Risk of malignancy in cyclophosphamide-treated SLE patients. *Arthritis Rheum* 36[Suppl]: S91, 1993 (レベルIV)
- 25) Campbell R, Sangalli F, Perticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A, Remuzzi A, Bertocchi F, Fagiani L, Remuzzi G, Ruggenenti P. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int.* 63:1094-103, 2003 (レベルII)
- 26) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloan JA, Rosenblatt J, Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 50:2580-9, 2004 (レベルIV)
- 27) Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:197-208, 2004 (レベルI)

第5章 難治性腎症状

II. 強皮症腎

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科

南木 敏宏

1. 定義、疫学、予後

強皮症腎とは強皮症患者にみられる腎病変のことであり、剖検例では約90%の強皮症患者に腎病変が認められている¹⁾。また、臨床的には15-40%の患者に蛋白尿、血清クレアチニンの上昇、高血圧などがみられる^{1) 2)}。大部分の患者は予後良好であるが、高レニン血症を伴う悪性高血圧と急性の乏尿性腎不全を発症する腎クリーゼ (scleroderma renal crisis) と呼ばれている重篤な腎障害が、欧米では10-20%^{3) 4)}、日本では5%程度^{5) 6)}の強皮症患者にみられる。以降腎クリーゼについて記載する。

腎クリーゼの発症は強皮症の発病初期に多く、その70-75%は強皮症の発症3-4年以内に発症している^{4) 7)}。腎クリーゼはびまん性の皮膚症状を呈する患者に多く発症し、限局性の強皮症患者では非常にまれである。腎クリーゼの発症には皮膚硬化の程度および大関節の拘縮が相関することが報告されている^{8) 9)}。自己抗体との関連では、抗RNA polymerase抗体陽性の強皮症患者では約30%と高率に腎クリーゼを発症している¹⁰⁾。治療との関連では、大量の副腎皮質ステロイド剤 (prednisolone 20mg/日以上) の投与6か月以内に腎クリーゼの発症頻度の上昇が報告されており^{11) 12)}、強皮症患者への副腎皮質ステロイド剤の投与は慎重になるべきである。またシクロスポリンの投与が危険因子となる可能性も示唆されている¹³⁾。

腎クリーゼは致死性の病態であり、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme (ACE))阻害薬が使われる以前は、大部分の患者が発症1年以内に死亡していた^{14) 15)}。現在はACE阻害薬の投与によりその予後は著明に改善し、9年生存率約70%となっている⁴⁾。

2. 病態

組織学的には血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う、ムチン沈着性の内膜肥厚が認められる。その内膜肥厚による血管狭窄が弓状動脈、葉間動脈、小葉間動脈にみられ、腎虚血を引き起こす。また高レニン血症により細胞増殖、腎血管収縮もきたし、より病態を悪化させている。これらにより急激な腎血流量の低下をきたし、乏尿、急速進行性の腎機能障害、高レニン性の高血圧を呈すると考えられる。

3. 診断

強皮症は皮膚症状などにより診断されるが、アメリカリウマチ学会による分類基準¹⁶⁾などが用いられる。強皮症患者に腎障害がみられれば、強皮症腎を考えるが、鑑別として、薬剤性 (D-penicillamineなど)、免疫複合体による糸球体腎炎 (SLE、overlap症候群など) などを考慮する。

腎クリーゼの場合、一般的には高血圧を呈するが、正常血圧で腎障害がみられる場合には、ANCA関連血管炎の合併を考慮する必要があるが、MPO-ANCAの測定、腎生検などが必要となる^{6) 17)}。また、強皮症患者に血栓性血小板減少性紫斑 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) / 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) の合併がみられることがあり、その際にも腎障害が生じる^{5) 18)}。破碎赤血球、溶血性貧血、血小板減少などの有無を確認する必要がある。TTPではvon Willbrand因子切断酵素の活性阻害抗体の存在が報告されており、von Willbrand因子切断酵素活性の測定または活性阻害抗体の存在が診断に有用と考えられるが¹⁹⁾、現在のところ一般的検査としては確立されていない。

強皮症患者に急速に進行する腎不全、高血圧の合併がみられた場合には、腎クリーゼを疑う必要がある。高血圧により頭痛、視力障害、心不全、神経障害などがみられる。また血圧が正常の腎クリーゼ患者も10%程度みられるため注意が必要である。検尿所見は蛋白尿、顕微鏡的血尿がみられ、血清クレアチニン高値、血漿レニン活性の上昇を認める。

4. 治療 (表1)

腎クリーゼに対しては早期診断、早期治療が非常に重要である。治療には血圧のコントロールが重要であ

り、早期からのACE阻害薬投与が有効である⁴⁾²⁰⁾。ACE阻害薬により血圧のコントロールとともに血清クレアチニンの低下も認められ²¹⁾²²⁾、また正常血圧の腎クリーゼの患者にもACE阻害薬が有用である²³⁾。ACE阻害薬はアンジオテンシンIIによる血管収縮を抑制することにより作用すると考えられる。

第一選択としてはcaptoprilを用いることがすすめられる。半減期の短いACE阻害薬であるcaptoprilを少量12.5mgより投与開始し、血圧140/90程度になるように内服量を徐々に増加し、1日3回投与する。さらなる腎血流量の低下を防ぐため、急激な血圧低下、過度の血圧低下は避ける【推奨A】。

長時間作用型のenalaprilが有効であった報告例もあり²⁴⁾、またquinaprilが好まれるとの記載もある²⁵⁾【推奨B】。

一方、アンジオテンシンII受容体阻害薬については、腎クリーゼに対して有効であった症例報告があるが²⁶⁾、その一方で無効例も報告されており²⁷⁾、今のところその有効性については確立されていない【推奨C】。

カルシウム拮抗薬、α1遮断薬もACE阻害薬に併用して用いられて有用であったことが報告されている²⁸⁾。ACE阻害薬のみで血圧のコントロールが不良の場合、これらの高圧薬の併用を検討すべきである【推奨B】。

しかし、非経口の強力な降圧剤 (nitroprussideなど) は腎血流量の低下をもたらす可能性があり投与をさける²⁵⁾【推奨D】。

また、非ステロイド系消炎鎮痛剤など腎毒性のある薬剤の投与もさける必要がある²⁵⁾【推奨D】。

副腎皮質ステロイド剤については、上述のように腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており、また腎クリーゼに対する有効性も報告されておらず、腎クリーゼに対する治療には用いられない【推奨D】。

ACE阻害薬の投与が行われても、20-50%の患者では腎障害は進行し、透析が必要になる。145例の強皮症患者の腎クリーゼにおいて、34例 (23%) で一時的な透析が必要であったが、2-18週で腎不全は改善し透析は中止された。しかし32例 (22%) では持続的な透析が必要になった (9例は腹膜透析、23例は血液透析)。6例は最終的に腎移植が行われた。また、28例 (19%) の患者は多臓器不全、感染症、透析に伴う合併症などにより死亡した⁷⁾。

上述のように、腎不全が進行した場合には透析が行われる。血液透析、持続腹膜透析のどちらも有用である【推奨A】。

透析が必要になった患者も、一時的な透析のみでその後腎機能が改善し、透析から離脱できる症例も多数診られるため、透析となった場合もACE阻害薬は持続的に使用する必要がある【推奨B】。

持続的な透析が必要になった患者に対し、報告はわずかであるが腎移植が行われている。移植腎の生着率は、1年62%、3年57%、5年47%と報告されており²⁹⁾、他の腎疾患による場合と比較してその生着率は低値である^{29) 30)}。また、上述のように一旦腎不全悪化のために透析となった患者でも、その後腎不全が改善し、透析から離脱できることも多いため、腎移植は慎重に検討した方がよいと考えられる【推奨C】。

表1 強皮症腎クリーゼに対する治療

-
- ・第一選択として、ACE阻害薬
captoprilを少量12.5mgより投与開始し、血圧140/90程度を目標に漸増【推奨A】
enalapril、quinaprilも用いられる【推奨B】
 - ・アンジオテンシンII受容体阻害薬は有効性が確立されていない【推奨C】
 - ・ACE阻害薬のみで血圧コントロールが不良の場合
カルシウム拮抗薬、α1遮断薬をACE阻害薬に併用して用いる【推奨B】
 - ・非経口の強力な降圧剤 (nitroprussideなど)、非ステロイド系消炎鎮痛剤など腎毒性のある薬剤、
副腎皮質ステロイド剤は、投与を避ける【推奨D】
 - ・腎障害が進行した場合
血液透析、腹膜透析を行う【推奨A】
透析が必要になってもACE阻害薬は持続して使用【推奨B】
 - ・腎移植は慎重に検討【推奨C】
-

文 献

- 1) Cannon PJ, Hassar M, Case DB, et al.: The relationship of hypertension and renal failure in scleroderma (progressive systemic sclerosis) to structural and functional abnormalities of the renal cortical circulation. *Medicine* 53: 1-46, 1974 (レベルIV)
- 2) Tuffanelli DL, Winkelmann RK: Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Arch Dermatol* 84: 359-371, 1961 (レベルV)
- 3) Traub YM, Shapiro AP, Rodnan GP, et al.: Hypertension and renal failure (scleroderma renal crisis) in progressive systemic sclerosis. Review of a 25-year experience with 68 cases. *Medicine* 62: 335-352, 1983 (レベルIV)
- 4) Steen VD, Medsger Jr TA: Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 43: 2437-2444, 2000 (レベルIV)
- 5) 三森明夫、奈良浩之、金子尚子、他：微小血管障害性溶血と血小板減少を示した全身性強皮症の3例。日本臨床免疫学会会誌 23: 57-63, 2000 (レベルV)
- 6) Endo H, Hosono T, Kondo H: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 21: 864-870, 1994 (レベルIV)
- 7) Steen VD, Medsger Jr TA: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 133: 600-603, 2000 (レベルIV)
- 8) Clements PJ, Hurwitz EL, Wong WK, et al.: Skin thickness score as a predictor and correlate of outcome in systemic sclerosis: high-dose versus low-dose penicillamine trial. *Arthritis Rheum* 43: 2445-2454, 2000 (レベルIV)
- 9) Steen VD, Medsger Jr TA, Osial Jr TA, et al.: Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 76: 779-786, 1984 (レベルIV)
- 10) Bunn CC, Denton CP, Shi-Wen X, et al.: Anti-RNA polymerases and other autoantibody specificities in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 37: 15-20, 1998 (レベルIV)
- 11) Steen VD, Medsger Jr TA: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 41: 1613-1619, 1998 (レベルIV)
- 12) Kohno K, Katayama T, Majima K, et al.: A case of normotensive scleroderma renal crisis after high-dose methylprednisolone treatment. *Clin Nephrol* 53: 479-482, 2000 (レベルV)
- 13) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al.: Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 33: 90-92, 1994 (レベルV)
- 14) Medsger Jr TA, Masi AT, Rodnan GP, et al.: Survival with systemic sclerosis (scleroderma). A life-table analysis of clinical and demographic factors in 309 patients. *Ann Intern Med* 75: 369-376, 1971 (レベルIV)
- 15) Medsger Jr TA, Masi AT: Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis* 26: 647-660, 1973 (レベルIV)
- 16) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnosis and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 23: 581-590, 1980 (レベルIV)
- 17) Anders HJ, Wiebecke B, Haedeker C, et al.: MPO-ANCA-Positive crescentic glomerulonephritis: a distinct entity of scleroderma renal disease? *Am J Kidney Dis* 33: e3, 1999 (レベルV)
- 18) Kfoury Baz E, M., Mahfouz RA, Masri AF, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura in a case of scleroderma renal crisis treated with twice-daily therapeutic plasma exchange. *Ren Fail* 23: 737-742, 2001 (レベルV)
- 19) Furlan M, Robles R, Galbusera M, et al.: von Willebrand factor-cleaving protease in thrombotic thrombocytopenic purpura and the hemolytic-uremic syndrome. *N Engl J Med* 339: 1578-1584, 1998 (レベルIV)
- 20) Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA, et al.: Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. *N Engl J Med* 300: 1417-1419, 1979 (レベルV)
- 21) Beckett VL, Donadio Jr JV, Brennan Jr LA, et al.: Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. *Mayo Clin Proc* 60: 763-771, 1985 (レベルIV)
- 22) Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al.: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 32: 1128-1134, 1989 (レベルIV)
- 23) Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al.: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of

- angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 113: 352-7, 1990 (レベルIV)
- 24) Milsom SR, Nicholls MG: Successful treatment of scleroderma renal crisis with enalapril. *Postgrad Med J* 62: 1059-60, 1986 (レベルV)
- 25) Denton CP, Black C: Management of systemic sclerosis. *Rheumatology*. Edited by Hochberg MC, Silman AJ, Smolen S, et al. Mosby 1493-1506, 2003 (レベルVI)
- 26) 長谷川茂、家里憲二、塚原常道、他：アンジオテンシンII受容体拮抗薬（losartan）が有効と考えられた強皮症腎クリーゼの1例。日本腎臓学会誌 42: 60-65, 2000 (レベルV)
- 27) Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al.: Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 349: 620, 1997 (レベルV)
- 28) 市川晴夫、天野哲基、福田真治、他：大量の心嚢液貯留にて発症した抗リン脂質抗体陽性の強皮症腎クリーゼの1例。日本腎臓学会誌 40: 295-300, 1998 (レベルV)
- 29) Chang YJ, Spiera H: Renal transplantation in scleroderma. *Medicine* 78: 382-5, 1999 (レベルV)
- 30) Bleyer AJ, Donaldson LA, McIntosh M, et al.: Relationship between underlying renal disease and renal transplantation outcome. *Am J Kidney Dis* 37: 1152-1161, 2000 (レベルIV)

第5章 難治性腎症状

III. 二次性アミロイドーシス

東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター

寺井 千尋, 伊藤 美紀, 小関 由美

1. 定義, 疫学, 予後

1) 定義

・アミロイドーシスはアミロイド蛋白が臓器に沈着し、臓器機能障害をおこす疾患である⁽¹⁾。アミロイド蛋白はコンゴ赤で染色される均一無構造な物質で、電子顕微鏡では分枝のない幅8~12nmの細繊維がみられる。アミロイド繊維は逆 β シート構造をとりきわめて難溶性である。

・アミロイドーシスの原因蛋白には約20種類知られており、AA-アミロイドーシスでは血清アミロイドA (serum amyloid A : SAA) に由来するアミロイドA (AA) 蛋白が沈着する⁽²⁾。

2) 疫学

・日本ではRA剖検例の約20%にアミロイド沈着をみ、米国では1-2%未満、フィンランドでは5.8%に報告され、大きな人種差がみられる^(3, 4)。

・日本における消化管粘膜生検によるスクリーニングではRA患者の7-10%にアミロイド沈着が報告されている⁽⁵⁾。

・アミロイドーシスはRA発病から15-20年での発症が多いが、1年未満での発症も報告されている。

・日本ではRA患者死因中では第3~5位を占める⁽⁴⁾。

・日本ではSAA1.3 (γ) 遺伝子が発症の危険因子であり、RA患者でSAA1 γ のhomozygoteは相対危険度が4.5倍、SAA1 γ alleleを有するものは1.7倍である^(6, 7)。

3) 予後

・臓器症状 (腎病変、消化器病変) が出現例では予後不良である。腎アミロイド沈着をみるものでは2年以内に50-60%が死亡、血清Cr上昇例では1年程度である。

・一方、スクリーニング (消化管粘膜生検、腹壁脂肪生検) でアミロイド沈着がみられても無症状の場合は、長期にわたり機能障害を生じない例も多い^(8, 9)。

・腎不全、感染が主な死因となる。

2. 病態, 病型分類および重症度分類

1) 病態

・SAAは急性炎症蛋白であり炎症時に肝で産生される。長期にわたり炎症が持続するRA、結核、慢性骨髓炎、炎症性腸疾患、ベーチェット病などが原因疾患となるが、現在の日本ではRAが大半を占める⁽⁴⁾。

・SAAは104コのアミノ酸からなりその主にN末端側76アミノ酸がアミロイドA (AA) として沈着する。

・SAAは、CRPと同様に、IL-1、IL-6、TNF- α などの炎症性サイトカイン刺激により肝で産生され、最大で数千倍まで増加する。RAでは炎症性サイトカインは関節滑膜炎に由来すると考えられる。

・肝で産生されたSAAは血中ではアポリポ蛋白としてHDL3分画中に存在する。SAAの役割は不明であるが、炎症巣崩壊組織より細胞膜脂質の回収に関与すると考えられる。

・アミロイド沈着物中にはアミロイドP (SAP) やプロテオグリカンなどが共沈着している。

・本症では、腎、消化管、肝に沈着がみられるが脳にはまれである。アミロイドA沈着は血管周囲から生じ、腎では小動脈壁、糸球体メサンギウムや係蹄壁に沈着する。

・組織に沈着したアミロイドの量が増加するにつれて、臓器機能障害を生じる。

2) 病型分類

・AAアミロイドーシスは、1) 反応性AAアミロイドーシス (慢性炎症、感染症、悪性腫瘍に続発)、2) 家族性AAアミロイドーシス (家族性地中海熱、Muckle-Wells病)、3) 特発性原発性AAアミロイドーシスに分類される。

3) 重症度分類

- ・広く使われるものはないが、症状のない(1)無症候期と、臓器症状の出現した(2)症候期に分ける病期分類が实际的である。
- ・症候期の重症度は、腎機能低下の有無により区別される。

3. 診断

症状

- ・初発症状としては蛋白尿が多く、血尿は約3/4に伴う。早期から腎機能低下が出現し、進行するとネフローゼ症候群を呈する。アミロイド沈着部位によっては、腎機能障害が先行した後に蛋白尿が出現する。
- ・消化器症状初発は1/3程度で、下痢・吸収障害、便秘、腹痛、腹部膨満感などの症状がみられる。

検査

＊注意：SAA測定はCRPと同様に炎症程度を表すだけであり、アミロイドーシスの診断につながるものではない。

診断

- ・診断は病理組織でのアミロイドAの沈着の証明による。
- ・AAアミロイドはコンゴ赤やダイロン染色、抗アミロイドA抗体で確認され、過マンガン酸処理によりコンゴ赤染色の陰性化で他のアミロイドと区別される。
- ・組織生検は、消化管粘膜生検（胃十二指腸、直腸）、腎生検が行われる。スクリーニングでは消化管粘膜生検、腹壁脂肪生検が行われる。消化管では胃よりも十二指腸で陽性率がやや高い^(5, 10)。
- ・5年以上のRA例における腹壁脂肪生検では7-8%にアミロイド沈着が報告されるが、半数以上が無症候である。

4. 治療

本症の治療効果の評価には多くの問題がある。まれな疾患であり大規模な検討は困難である。また、予後不良でありplacebo-controlled studyは正当化されない。さらにメソトレキサート（MTX）など有効な治療法が導入されて以降はRAコントロールが改善し、欧米では本症の発症が減少している^(3, 11)。本症は、種々の抗リウマチ薬が無効であった症例に生じるが、MTXや生物学的製剤によりコントロールが可能になりつつある。その点、日本ではまだ十分に炎症がコントロールされていないRAが多い。

AAアミロイドーシスの治療には、①SAA産生の抑制、②アミロイド沈着の阻害、③沈着アミロイドの溶出、④臓器症状に対する対症療法があるが、基本はRA炎症を抑えてSAAを作らせないことである。

いったん沈着したアミロイドが溶出できるかどうかは不明であった。GillmoreらはSAPシンチを用い、本症80例をprospective に長期観察した。SAAを正常範囲内（10 μ g/ml以下）にコントロールできた42例中25例でアミロイド沈着が減少し、39例で腎機能が維持された。一方SAAが50 μ g/ml以上で推移した群ではアミロイド沈着が増加し、腎障害も進行した。従来除去が困難と考えられたアミロイドも、SAAの供給を断つことで溶出しうることを示された⁽¹²⁾。

1) SAA産生抑制を目的とする治療

(1) ステロイド薬

多くの症例でステロイド使用にもかかわらずアミロイドーシスを発症しており、ステロイド単独では不十分とする報告が多い⁽¹³⁾。初期には高用量投与では逆に増悪する症例も報告された。ステロイド中等量単独投与による改善例の報告は少数であり⁽¹⁴⁾、ほとんどは他の免疫抑制剤、抗リウマチ薬と併用での有効性が報告されている^(15, 16)。[推奨B]

(2) 免疫抑制薬

Ahlmenらによる22例のRA続発性アミロイドーシスを対象とした唯一のrandomized control studyでは、3年後、5年後の生存率は非投与群の71%、27%に対しcytotoxic drug（クロラムブシル、アザチオプリン、シクロホスファミド）投与群で89%、89%であり免疫抑制薬の有効性を示した⁽¹⁷⁾。

BerglundらはクロラムブシルをCRP正常化、リンパ球数500/ μ l以下を維持、関節炎の寛解を指標に投与し、16例の続発性アミロイドーシスで10-21年の長期生存、12例で腎機能維持に成功している^(18, 19)。しかしこの治療には慎重なモニターと微妙な投与量の調整を必要とし、なおかつ重篤な副作用が生じうる。クロラムブ

シルは英国やフィンランド⁽²⁰⁾でJRAを対象に投与され有効性が証明されているが、日本ではクロラムブシルは使用できない。【推奨B】

シクロホスファミドの効果を単独で検討した報告は少なく、症例報告での改善例報告が多い⁽⁴⁵⁾。Chervelらは6931例の腎生検例から15例のRA続発性アミロイドーシス例を見出し、間欠シクロホスファミド点滴療法(IVCY)を施行群と未施行群に分けて比較し、IVCYによる腎機能維持、生存率改善を報告した⁽²¹⁾。【推奨B】

アザチオプリンも1症例で有効性が報告されている⁽²²⁾。【推奨C】

(3) 抗リウマチ薬

アミロイドーシスの多くはDMARDs無効例に発症する。有効性の高いDMARDが未使用であれば試してみる価値がある。しかし従来のDMARDsによる改善例の報告は、スルファサラジンで症例報告をみるのみである^(23, 24)。【推奨B】

一方、RAに対するMTXの有効性は明らかであり、当然SAA産生抑制にも有効と考えられる。欧米ではMTXはRA治療の標準である。一方日本ではアミロイドーシス発症例はMTXは未投与であったり投与量が不十分なケースが多く、逆に有効性が期待される。残念ながらMTXによるアミロイドーシスの治療のエビデンスは症例報告程度に留まる^(13, 16)が、上記の強力な免疫抑制薬に比べMTXは使用経験が多く用いやすい。ただし、腎排泄性であるので、Cr上昇のある場合は骨髄抑制に注意し少量より慎重に使用する。RA患者は筋萎縮のためCrは低いので、高齢者ではCrが正常範囲内でも注意する。高度腎障害(CCrが20ml/min以下)や透析例ではMTXは禁忌である。【推奨B】

(4) 生物学的製剤

欧米ではTNF α の作用を抑制する生物製剤infliximabやetanerceptをアミロイドーシスに用い、改善例が報告されている⁽²⁵⁾。Gottenbergらは、15人の続発性アミロイドーシスに、10人にinfliximab、4人にetanercept、1人に両薬剤を投与し、うち7人はアミロイドーシスが進行したが、5人は症状が安定し、3人は尿蛋白減少腎機能改善を認めた⁽²⁶⁾。日本ではEtanerceptは単独での使用が認められ、腎機能低下例にも使用できると考えられる【推奨B】

(5) コルヒチン

コルヒチンはAA-アミロイドーシスを発症する家族性地中海熱に有効であることから、RAでも投与が試みられる。炎症性腸疾患、強直性脊椎炎、Adult Stillに合併した本症に有効例が報告されるが^(27, 28, 29)、RAに対しては有効性を示すエビデンスは少なく⁽³⁰⁾、無効とするものが多い⁽¹³⁾。【推奨C】

2) アミロイド沈着阻害、沈着アミロイドの溶出を目的とした治療

(1) 血漿交換・吸着療法

SAAの血中からの除去を目的として、Crohn病に合併したアミロイドーシスに血漿交換が行われ有効と報告された。また最近ではLDL吸着療法によるSAAの抑制と腎機能改善が報告されている⁽³¹⁾。【推奨C】

(2) DMSO

DMSO(dimethylsulfoxide)が、沈着アミロイドの溶出を目的に経口投与・皮膚塗布や血液浄化療法との併用で試みられた。一部で有効例も報告されたが⁽³²⁾、十分に有効性を証明するに至っていない。【推奨C】

3) 臓器障害に対する対症療法

消化管症状には、消化管運動賦活薬、消化酵素剤・止痢剤・乳酸菌製剤を用い、腸内細菌増加による吸収不良や下痢には間欠的に抗生物質を投与する【推奨A】。高度の吸収不良やネフローゼで低蛋白血症がある場合には、アルブミン静注や中心静脈栄養が必要となる【推奨A】。腎不全には、塩分制限、利尿剤、アシドーシス補正、高カリウム血症の対策を行う。保存療法で無理せず、早めの透析導入【推奨A】が生命予後改善に重要である。

一方、本症の蛋白尿減少を目的にlosartanを用い1年後の蛋白尿の有意な減少が報告されている⁽³³⁾。【推奨C】

表 1. 二次性アミロイドーシス治療における各治療のエビデンスレベルと推奨度

治療法	エビデンスレベル	推奨度
SAA産生抑制		
ステロイド	IV-V	B
免疫抑制薬	II-V	B
シクロホスファミド	IV	B
クロラムブシル	IV	B
アザチオプリン	V	C
抗リウマチ薬		
未使用のDMARD	V	B
メトトレキサート	V	B
抗TNF α 生物学的製剤	IV-V	B
コルヒチン	V	C
AA沈着阻害・溶出		
血漿交換・吸着療法	V	C
DMSO	V	C

文 献

定義、病態、診断

- 1) Falk RH, Comenzo RL, Skinner M.: The systemic amyloidoses. N Engl J Med. 337: 898-909, 1997
- 2) Westermark P, Araki S, Benson MD, et al.: Nomenclature of amyloid fibril proteins. Report from the meeting of the International Nomenclature Committee on Amyloidosis, August 8-9, 1998. Part 1. Amyloid 6: 63-6, 1999
- 3) Myllykangas-Luosujarvi R, Aho K, Kautiainen H, et al.: Amyloidosis in a nationwide series of 1666 subjects with rheumatoid arthritis who died during 1989 in Finland. Rheumatology 38: 499-503, 1999
- 4) 豊島元、草場公広、山口雅也：剖検輯報からみた慢性関節リウマチの死因-特にアミロイドーシスとの関連から-。リウマチ 33: 209-214, 1994
- 5) 奥田恭章、高杉潔、小山徹、他：慢性関節リウマチに合併した2次性アミロイドーシス124例の臨床的検討。リウマチ 34: 939-946, 1994
- 6) Baba S, Masago SA, Takahashi T, et al: A novel allelic variant of serum amyloid A, SAA1g genomic evidence, evolution, frequency, and implications as a risk factor for reactive systemic AA-amyloidosis. Hum mol Genet 4: 1083-1087, 1995
- 7) Moriguchi M, Terai C, Koseki Y, et al: Influence of genotypes at SAA1 and SAA2 loci on the development and the length of latent period of secondary AA-amyloidosis in patients with rheumatoid arthritis. Hum Genetics 105: 360-366, 1999
- 8) El Mansoury TM, Hazenberg BPC, El Badawy AS, et al.: Screening for amyloid in subcutaneous fat tissue of Egyptian patients with rheumatoid arthritis: clinical and laboratory characteristics. Ann Rheum Dis 61: 42-47, 2002
- 9) Ishii W, Matsuda M, Nakamura A, et al.: Abdominal fat aspiration biopsy and genotyping of serum amyloid A contribute to early diagnosis of reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis. Intern Med 42: 800-805, 2003
- 10) Kuroda T, Tanabe M, Sakatsume M, et al: Comparison of gastroduodenal, renal and abdominal fat biopsies for diagnosing amyloidosis in rheumatoid arthritis. Clin Rheum 21: 123-128, 2002

治療

- 11) Hazenberg BC, Van Rijswijk MH. Where has secondary amyloid gone? Ann Rheum Dis 59: 577-579, 2000
- 12) Gillmore JD, Lovat LB, Persey MR, et al: Amyloid load and clinical outcome in AA amyloidosis in relation to circulating concentration of serum amyloid A protein. Lancet 358: 24-29, 2001

- 13) Gertz MA, Kyle RA. Secondary systemic amyloidosis: response and survival in 64 patients. *Medicine (Baltimore)*. 70: 246-56, 1991 (レベルV)
- 14) Matsuda M, Morita H, Ikeda S. Long-term follow-up of systemic reactive AA amyloidosis secondary to rheumatoid arthritis: successful treatment with intermediate-dose corticosteroid. *Intern Med* 41: 403-7, 2002 (レベルV)
- 15) Maezawa A, Hiromura K, Mitsuhashi H, et al.: Combined treatment with cyclophosphamide and prednisolone can induce remission of nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis, associated with rheumatoid arthritis. *Clin Nephrol* 42: 30-2, 1994 (レベルV)
- 16) Komatsuda A, Morita K, Ohtani H, et al: Remission of the nephrotic syndrome in a patient with renal amyloidosis due to rheumatoid arthritis treated with prednisolon and methotrexate. *Am J Kidney Dis* 32: 1-4, 1998 (レベルV)
- 17) Ahlmen M, Ahlmen J, Svalander C, et al.: Cytotoxic drug treatment of reactive amyloidosis in rheumatoid arthritis with special reference to renal insufficiency. *Clin Rheumatol* 6: 27-38, 1987 (レベルII)
- 18) Berglund K, Keller C, Thysell H. Alkylating cytostatic treatment in renal amyloidosis secondary to rheumatic disease. *Ann Rheum Dis* 46: 757-62, 1987 (レベルV)
- 19.) Berglund K, Thysell H, Keller C. Results, principles and pitfalls in the management of renal AA-amyloidosis; a 10-21 year followup of 16 patients with rheumatic disease treated with alkylating cytostatics. *J Rheumatol*. 20: 2051-7, 1993 (レベルV)
- 20) Savalainen HA.: Chlorambucil in severe juvenile chronic arthritis. Longterm followup with special reference to amyloidosis. *J Rheumatol* 26: 893-903, 1999 (レベルV)
- 21) Chevrel G, Jenvrin C, McGregor B, et al.: Renal type AA amyloidosis associated with rheumatoid arthritis: a cohort study showing improved survival on treatment with pulse cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*. 40: 821-5, 2001 (レベルIV)
- 22) Shapiro DL, Spiera H. Regression of the nephrotic syndrome in rheumatoid arthritis and amyloidosis treated with azathioprine. A case report. *Arthritis Rheum*. 38: 1851-4, 1995 (レベルV)
- 23) 松岡佳子, 山本俊, 中村正基, 他.: Salazosulfapyridineの使用を契機に消化器症状の改善をみた続発性アミロイド-シスの1例. *日本消化器病学会雑誌* 88: 2887-2892, 1991 (レベルV)
- 24) 日高睦子, 大澤勲, 遠藤守人, 他.: Salazosulfapyridine(SASP)投与が有効であった慢性関節リウマチに伴う続発性アミロイド腎症の1例. *日本腎臓学会誌* 40: 555-559, 1998 (レベルV)
- 25) Elkayam O, Hawkins PN, Lachmann H, et al.: Rapid and complete resolution of proteinuria due to renal amyloidosis in a patient with rheumatoid arthritis treated with infliximab. *Arthritis Rheum* 46: 2571-3, 2002 (レベルV)
- 26) Gottenberg JE, Merle-Vincent F, Bentaberry F, et al.: Anti-tumor necrosis factor alpha therapy in fifteen patients with AA amyloidosis secondary to inflammatory arthritides: a followup report of tolerability and efficacy. *Arthritis Rheum* 48: 2019-24, 2003 (レベルIV)
- 27) Zemer D, Livneh A, Langevitz P.: Reversal of the nephrotic syndrome by colchicine in amyloidosis of familial Mediterranean fever. *Ann Intern Med* 116: 426, 1992 (レベルV)
- 28) Kagan A, Husza'r M, Frumkin A, et al.: Reversal of Nephrotic syndrome due to AA amyloidosis in psoriatic patients on long-term colchicine treatment. *Nephron* 82: 348-53, 1999 (レベルV)
- 29) Escalante A, Ehresmann GR, Quismorio FP Jr.: Regression of reactive systemic amyloidosis due to ankylosing spondylitis following the administration of colchicine. *Arthritis Rheum* 34: 920-22, 1991 (レベルV)
- 30) 村松茂, 小長谷稔, 左近允智啓, 他.: 中心静脈栄養管理, プレドニゾロン, コルヒチン投与の併用療法により, 著明な消化器症状の改善を認めた続発性消化管アミロイド-シスの1例. *日本消化器病学会雑誌* 92: 1770-1775, 1995 (レベルV)
- 31) Iwahori T, Yoshida M.: Low-density Lipoprotein apheresis can improve type AA systemic amyloidosis. *Nephron* 86: 248-50, 200 (レベルV)
- 32) 内海広貴, 後藤祐大, 森田秀祐, 他.: DMSO(dimethyl sulfoxide)が著効した続発性消化管アミロイド-シスの1例. *日本消化器病学会雑誌* 95: 1362-1366, 1998
- 33) Dilek K, Usta M, Ersoy A, et al.: Long-term effects of losartan on proteinuria and renal function in patients with renal amyloidosis. *Scand J Urol Nephrol*. 36: 443-6, 2002 (レベルIII)

第6章 難治性血液障害

血小板減少症・溶血性貧血・血栓性血小板減少性紫斑病・血球貪食症候群

筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学

堤 明人

A. 血小板減少症

1. 定義、疫学、予後、病態

- ・末梢血血小板数が $1 \times 10^4/\mu\text{l}$ 以下になったものを血小板減少症とする。全身性エリテマトーデスで25%程度にみられる。
- ・自己免疫疾患における血小板減少はさまざまな原因によりおこる。全身性エリテマトーデスにおいては自己免疫的機序によるものが多いが、薬剤性、汎血管内凝固症候群、後述する血栓性血小板減少性紫斑病によるものなど多くの可能性が考えられる。
- ・全身性エリテマトーデスにともなう血小板減少症やいわゆる特発性血小板減少性紫斑病ではステロイド剤が奏功することが多い。臨床研究において、特発性血小板減少性紫斑病では*Helicobacter pylori*除菌の有用性が指摘されている (1,2) が、全身性エリテマトーデスにともなう血小板減少症に対する有用性は明らかにされていない。また、比較的最近のコホート研究では脾摘+プレドニゾロン+ダナゾールもしくはヒドロキシクロロキンが最も有効とされている (3)。
- ・全身性エリテマトーデスにともなう自己免疫性の血小板減少症は治療によく反応することが比較的多く、経口プレドニゾロン大量投与にて血小板数が正常化しない場合を難治性と判断できると考えられる。
- ・自己免疫的機序による血小板減少に対しては標準的治療としてステロイド投与がおこなわれ、他の治療と比較した検討等は見られない。ステロイド効果不十分例では免疫抑制剤が使用されるが免疫抑制剤間の優劣を検証した報告もみられていない。

2. 治療

- 1) プレドニゾロン $1 \text{ mg/kg} \cdot \text{日}$ を初期投与 4 週間、以降2週毎に10%程度づつ、病勢に配慮しつつ漸減。経験的に第一選択とされている。 (推奨A)
- 2) メチルプレドニゾロン1000mg点滴静注3日間。
プレドニゾロン経口投与で不十分な症例で使用するがエビデンスは症例報告レベルにとどまっている (4)。
(推奨B)
- 3) ランソプラゾール60mg
アモキシシリン1500mg
クラリスロマイシン400mg 分2 x 7日
全身性エリテマトーデス患者での*Helicobacter*除菌の有用性は確立されていない。
(*Helicobacter pylori*感染をともなう場合、特発性血小板減少性紫斑病において**推奨B**、全身性エリテマトーデスにおいては**推奨C**)
- 4) シクロスポリン $3\text{-}5 \text{ mg/kg} \cdot \text{日}$
ステロイドと併用しての有効例が報告されている (5,6)。(推奨C)
- 5) シクロスポリン $1 \text{ mg/kg} \cdot \text{日}$
低容量シクロスポリンの全身性エリテマトーデスにともなう血小板減少症に対する有用性が示唆されている (7)。(推奨C)

6) ダナゾール800mg/日 分4

ステロイド大量、免疫抑制剤等で十分な効果の得られなかった6例に使用し有効であったとの報告がみられる(8)。また、全身性エリテマトーデスにともなう血液病変で有用が高いと報告された(9,10)。(推奨C)

7) シクロfosファミド0.75-1g/m² 月1回

ステロイド大量、メチルプレドニゾンパルス療法等で十分な効果の得られなかった7例にシクロfosファミド大量間欠静注療法をおこない有効であったとする報告がみられる(11)。少量間欠でも有効であったとする症例報告もみられる(12)。(推奨C)

8) γグロブリン0.2-0.4g/kg/日 ×5日間

大量ガンマグロブリン療法の有効性も少数例での報告にとどまっている(13)。一般に効果は一時的と考えられており、緊急避難的におこなわれることが多いが、この報告では7人中4人で6ヶ月以上有効であったという。(推奨C)

9) 脾摘

全身性エリテマトーデスや抗リン脂質抗体症候群にともなう血小板減少症での有用性も報告されている(3,14,15,16,17)が、無効とする報告もある(18)。感染症などの問題もあり、一般的にはステロイド等他の薬剤が無効あるいは効果不十分な場合のみ考慮される。どのような患者に適応となるか明確な基準は確立されていない。(推奨C)

10) アザチオプリン100-200mg/日

ステロイド効果不十分例で比較的良好に使用されるが有効性を明らかにした報告は少ない(19)。(推奨C)

11) ビンクリスチン 2mg/週

有用であったとする症例報告は見られている(20,21,22)が、副作用の問題もあり、評価は確定していない。(推奨C)

12) 抗CD20モノクローナル抗体(Rituximab)によりステロイドおよび他の免疫抑制剤で効果不十分であった自己免疫性血小板減少性紫斑病12例中5例で完全寛解がもたらされたとする報告がある(23)。また、脾摘を含む各種治療に抵抗性であった自己免疫性血小板減少性紫斑病6例中5例で有効であったとの報告も見られる(24)。今後SLE等にともなう血小板減少においても検討する必要があると思われる。(推奨C)

B. 溶血性貧血

1. 定義、疫学、予後、病態

- ・何らかの理由により赤血球が血管内もしくは血管外で通常の寿命より早く破壊され、造血が追いつかない結果貧血症となった状態である。全身性エリテマトーデスで7-15%にみられるといわれる。

- ・溶血性貧血も血小板減少同様原因の検討が重要である。自己免疫疾患患者にみられる溶血性貧血では原疾患にともなう自己免疫性溶血性貧血、薬剤性溶血性貧血、血栓性血小板減少性紫斑病や汎血管内凝固症候群によるものが重要である。

- ・正球性正色素性貧血、網状赤血球増加、間接ビリルビンやLDHの増加がみられる。血中ハプトグロビンの低下は特に鋭敏である。Coombs試験陽性は全身性エリテマトーデス患者では18-65%にみられるとされる。自己免疫性溶血性貧血は大量ステロイドに比較的良好に反応することが多く、大量ステロイドが奏功しない症例、減量とともに再発する症例が難治性と考えられる。

- ・自己免疫性の場合にはまずステロイド大量投与が基本である。自己免疫性溶血性貧血の治療に対するrandomized controlled studyはないが、ステロイド大量投与が標準的な治療としておこなわれている。シクロfosファミド、アザチオプリンも使用されるが有効性を検証したcontrolled studyはない。最近Mycophenolate mofetilの有効例が報告された(25)。

2. 治療

1) プレドニゾロン1 mg/kg・日を初期投与4週間、以降漸減。

他の治療法と比較した検討などの報告はみられないが標準的な治療法として広く使用されている(26)。(推奨A)

2) メチルプレドニゾロン1000mg点滴静注3日間。

プレドニゾロン経口投与で不十分な症例で使用される。(推奨B)

3) アザチオプリン50-200mg/日、ステロイドと併用。

やはり明確なエビデンスはないがステロイドのみで不十分な症例で経験的に使用される(26)。(推奨C)

4) シクロスポリン3-5mg/kg・日+プレドニゾロン5mg/日。

自己免疫性溶血性貧血3症例に使用し、全例で有効であった(27)。(推奨C)

5) シクロフォスファミド0.75-1g/m² 月1回

シクロフォスファミドパルス療法は難治性の溶血性貧血の症例に対する有効例が報告されている(28)。

シクロフォスファミド経口投与もおこなわれるが、やはり明確なエビデンスはない。(推奨C)

6) ダナゾール600-800mg/日。

難治性の症例に有効であったとの報告はみられている(29)。(推奨C)

7) 抗CD20モノクローナル抗体(Rituximab)が有用であったとの報告がみられる(23,30)。小児難治性自己免疫性溶血性貧血ではγグロブリン製剤との併用で15例中13例で有効であったと報告されている(31)。(推奨C)

C. 血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP)

1. 定義、疫学、予後、病態

- ・血栓性血小板減少性紫斑病 (TTP) とは血管内における血小板凝集の亢進によって多発性血栓症、血小板減少にともない出血傾向をきたす病態である。

- ・症状としては5主徴(精神神経症状、血小板減少、溶血性貧血、発熱、腎障害)があげられるが、精神神経症状、発熱、腎症状は当初存在しないことも多く、血小板減少傾向、溶血性貧血を示唆する所見などから早期にTTPを疑って検索をおこなうことが重要である。全身性エリテマトーデスにともなうTTPは活動性が高いときにも血清学的に落ち着いているときにもみられる。

- ・TTPの病態形成にはvon Willebrand factor分解酵素であるADAMTS(a disintegrin-like and metalloprotease with thrombospondin type 1 repeats)13の機能障害が深く関与している。後天性の血栓性血小板減少性紫斑病ではADAMTS13に対する自己抗体がADAMTS13の機能を阻害し、異常に大きいvon Willebrand factor multimer (unusually large von Willebrand factor multimer)が形成されることにより血小板凝集が引き起こされると考えられている。ADAMTS13酵素活性や自己抗体の測定についても精力的に研究が進められている。

- ・TTPは5主徴がそろってからであれば診断は容易である。実際には早期に診断して血漿交換をはじめとした治療を開始することがきわめて重要である。正常範囲内での緩やかな血小板減少、ハプトグロビン低下などが症状が顕在化する前の早期発見につながることもある。塗抹標本における破碎赤血球の確認やvon Willebrand factor multimer解析が診断に重要である。ADAMTS13に対する自己抗体の測定も将来可能になると思われるが、急性期の診断における価値は不明である。

- ・TTPはかつては90%致死的な病態であったが、血漿交換の導入で致死率は20%程度にまで低下した。長期的な再発予防について更なる治療法の進歩が望まれるが、現在のところ膠原病にともなうTTP再発予防に関するcontrolled studyの結果は報告されていない。

2. 治療

1) 新鮮凍結血漿(Fresh frozen plasma)による血漿交換

第1-3日：循環血漿量の1.5倍

第4日以降（最低第7日まで）：循環血漿量の1倍

アスピリン325mg/日とジピリダモール400mg/日を併用。

上記の治療はcontrolled studyにより血漿輸注より有効であると報告された（32）。日本TTP研究会では第2週は3回、第3週は2回の循環血漿量の1倍の血漿交換を推奨している。血漿交換と血漿輸注で効果に差を認めなかったとする報告もみられるが、自己抗体の除去も期待できること、腎などに対する負担がより少ないことから自己免疫疾患にともなうTTPの場合は血漿交換がより望ましいと考えられる。（推奨A）

2) プレドニゾロン50mg/日、もしくはメチルプレドニゾロンパルス療法。血漿交換と併用。ステロイドは有効とされている（33）がcontrolled studyの報告はない。（推奨B）

3) 血漿交換、ステロイドとともに抗血小板剤（アスピリン325mg/日とジピリダモール400mg/日）を併用。急性期の死亡率および再発率を低下させると報告されている（34）。ただし、自己免疫疾患にともなうTTPで検証した報告はみられていない。（推奨B）

4) 血漿交換、ステロイド大量と併用でシクロフォスファミド100mg/日もしくはアザチオプリン100mg/日。自己免疫性ではないがステロイド、ガンマグロブリン等で再発がみられた症例に有効であったとの報告がみられる（35）。シクロフォスファミドの有効性は2例のSLE合併TTPの症例報告によっても示唆されている（36）。自己免疫疾患におけるTTPの病態を考えると投与する価値があると思われる。シクロスポリンについても有効例の報告はみられている（37）。（推奨B）

5) 血漿交換等と併用してチクロピジン投与。

頻用される抗血小板剤であり、TTP改善後の緩解維持に対する有用性も報告されている（37）。一方チクロピジン誘発TTPの報告（38,39,40,41）もみられており、現在のエビデンスからみてあえて使用する必要はないと思われる。（推奨D）

6) 抗CD20モノクローナル抗体(Rituximab)が有用であったとの報告がみられる（42,43,44）。

使用量、投与回数などを検討していく必要があるが有力な治療法となる可能性がある。（推奨C）

D. 血球貪食症候群

1. 定義、疫学、予後、病態

・骨髄・肝・脾・リンパ節に良性の血球貪食性の組織球増殖があり、血球減少、発熱をともなう病態である。悪性腫瘍、ウイルスなどの感染症にともなうものが比較的多いが、自己免疫疾患にともなうものの報告も増加している。自己免疫疾患としては全身性エリテマトーデスが最も多く、ついで成人発症スチル病、関節リウマチ、多発動脈炎、強皮症、皮膚筋炎などで報告がみられる。肝障害をともなう全身性エリテマトーデス患者で血球貪食症候群が多くみられるとする報告はあるが（45）、疾患別の頻度等に関する大規模な報告はない。

・何らかの原因でT細胞やマクロファージによるIL1、TNF α 、IFN γ 、IL18などのサイトカイン産生が亢進し、それらがこれらの細胞をさらに活性化させるとともに、マクロファージによる血球貪食を促すといったいわゆるサイトカインストームを背景にした病態が想定される。全身性エリテマトーデスにともなう血球貪食症候群では血球に対する自己抗体や免疫複合体が血球上に存在することによりマクロファージのFcレセプターや補体レセプターを介した貪食がおこるといった機序も想定されている。

・白血球および血小板の減少、貧血、肝障害、フェリチンの上昇が検査上重要であり、骨髄検査で血球貪食細胞を確認することにより診断される。汎血管内凝固症候群をともなうことが多い。

・まず、原病によるものであるか感染症によるものであるかを検討する。EBウイルス、サイトメガロウイルス、パルボウイルスB19などウイルス関連が多いが、細菌・真菌感染症でもみられる。感染症が原因である場合は病原体に応じた治療をおこなう。原病である場合も原病に対する治療が基本となる。原病の活動性が高い場合は免疫抑制療法、感染症をとまなう場合は免疫抑制療法を緩和して感染症対策を強化すべきとされている（46）。メチルプレドニゾロンパルス療法を含む大量ステロイド、シクロスポリンおよびシクロフォスファミドパルス療法が使用される。頻度がそれほど高くなく、発症時の治療は緊急を要するため、治療の controlled studyは現在のところみられない。

2. 治療

1) メチルプレドニゾロン1000mg点滴静注3日間。引き続きプレドニゾロン60mg/日経口投与。 **(推奨B)**

2) シクロスポリン3-5mg/kg
ステロイドと併用し有効であったとの報告がみられている（47）。 **(推奨C)**

3) シクロフォスファミド0.75-1g/m² 2-4週に1回静注 **(推奨C)**

4) エトポシド100mg/日 3日間 G-CSFと併用
シクロフォスファミドパルス効果不十分例における有効例が報告された（48） **(推奨C)**

5) γグロブリン 2g/kg・月 静注
γグロブリンの有用性を示唆する報告がみられる（49）。他の治療が免疫抑制に働くことを考えると考慮する価値がある。 **(推奨C)**

6) Dexamethasone palmitate （dexamethasoneとして2.5mg/日）
リポ化ステロイド製剤はマクロファージによる取り込みに優れるため通常のステロイド製剤より有用である可能性が考えられる。メチルプレドニゾロンパルス＋経口プレドニゾロンで効果不十分であった全身性エリテマトーデスにとまなう血球貪食症候群に有用であったとする症例報告がみられる（50）。 **(推奨C)**

文 献

- (1) Veneri D, Franchini M, Gottardi M, et al.:Efficacy of Helicobacter pylori eradication in raising platelet count in adult patients with idiopathic thrombocytopenic purpura. Haematologica 87:1177-1179,2002. (レベルIV)
- (2) Ando K, Shimamoto T, Tauchi T, et al.:Can eradication therapy for Helicobacter pylori really improve the thrombocytopenia in idiopathic thrombocytopenic purpura? Our experience and a literature review. Int J Hematol 77:239-244,2003. (レベルIV)
- (3) Arnal C, Piette JC, Leone J, et al.: Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus: 59 cases. J Rheumatol. 29:78-83,2002. (レベルIV)
- (4) Lurie DP, Kahaleh MB.:Pulse corticosteroid therapy for refractory thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. J Rheumatol. 9:311-314,1982. (レベルV)
- (5) Manger K, Kalden JR, Manger B.: Cyclosporin A in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. Br.J Rheumatol. 35:669-675,1996. (レベルIV)
- (6) Emilia G, Morselli M, Luppi M, et al.: Long-term salvage therapy with cyclosporin A in refractory idiopathic thrombocytopenic purpura. Blood 99:1482-1485,2002.(レベルIV)
- (7) Sugiyama M, Ogasawara H, Kaneko H, et al.:Effect of extremely low dose cyclosporine treatment on the thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. Lupus 7:53-56,1998.(レベルV)
- (8) West SG, Johnson SC.: Danazol for the treatment of refractory autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. Ann Intern Med. 108:703-706,1988.(レベルIV)
- (9) Avina-Zubieta JA, Galindo-Rodriguez G, Robledo I, et al.:Long-term effectiveness of danazol corticosteroids and

- cytotoxic drugs in the treatment of hematologic manifestations of systemic lupus erythematosus. *Lupus*. 12:52-57,2003. (レベルⅣ)
- (10) Cervera H, Jara LJ, Pizarro S, et al.: Danazol for systemic lupus erythematosus with refractory autoimmune thrombocytopenia or Evans' syndrome. *J Rheumatol*. 22:1867-1871,1995. (レベルⅣ)
- (11) Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, et al.: Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 112:674-7,1990.(レベルⅣ)
- (12) Roach BA, Hutchinson GJ.: Treatment of refractory, systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia with intermittent low-dose intravenous cyclophosphamide. *Arthritis Rheum*. 36:682-684,1993. (レベルⅤ)
- (13) Maier WP, Gordon DS, Howard RF, et al.: Intravenous immunoglobulin therapy in systemic lupus erythematosus-associated thrombocytopenia. *Arthritis Rheum*. 33:1233-1239,1990. (レベルⅣ)
- (14) You YN, Tefferi A, Nagorney DM.: Outcome of splenectomy for thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Ann Surg*. 240:286-292,2004. (レベルⅣ)
- (15) Delgado Alves J, Inanc M, et al.: Thrombotic risk in patients submitted to splenectomy for systemic lupus erythematosus and antiphospholipid antibody syndrome-related thrombocytopenia. *Eur J Intern Med*. 15:162-167,2004. (レベルⅣ)
- (16) Galindo M, Khamashta MA, Hughes GR.: Splenectomy for refractory thrombocytopenia in the antiphospholipid syndrome. *Rheumatology (Oxford)*. 38:848-853,1999. (レベルⅣ)
- (17) Hakim AJ, Machin SJ, Isenberg DA.: Autoimmune thrombocytopenia in primary antiphospholipid syndrome and systemic lupus erythematosus: the response to splenectomy. *Semin Arthritis Rheum*. 28:20-25,1998. (レベルⅣ)
- (18) Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, et al.: Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med*. 102:325-328,1985. (レベルⅣ)
- (19) Goebel KM, Gassel WD, Goebel FD.: Evaluation of azathioprine in autoimmune thrombocytopenia and lupus erythematosus. *Scand J Haematol*. 10:28-34,1973. (レベルⅣ)
- (20) Gross Z, Rodriguez JJ, Stalnaker BL.: Vincristine for refractory autoimmune thrombocytopenic purpura in pregnancy. A case report. *J Reprod Med*. 40:739-742,1995. (レベルⅤ)
- (21) Schiavotto C, Castaman G, Rodeghiero F.: Treatment of idiopathic thrombocytopenic purpura (ITP) in patients with refractoriness to or with contraindication for corticosteroids and/or splenectomy with immunosuppressive therapy and danazol. *Haematologica*. 78(Suppl 2):29-34,1993. (レベルⅣ)
- (22) Lipnick RN, Tsokos GC, Bray GL, et al.: Autoimmune thrombocytopenia in pediatric systemic lupus erythematosus: alternative therapeutic modalities. *Clin Exp Rheumatol*. 8:315-319,1990. (レベルⅤ)
- (23) Shanafelt TD, Madueme HL, Wolf RC, et al.: Rituximab for immune cytopenia in adults: idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia, and Evans syndrome. *Mayo Clin Proc*. 78:1340-1346,2003. (レベルⅣ)
- (24) Narang M, Penner JA, Williams D.: Refractory autoimmune thrombocytopenic purpura: responses to treatment with a recombinant antibody to lymphocyte membrane antigen CD20 (rituximab). *Am J Hematol*. 74:263-267,2003. (レベルⅣ)
- (25) Alba P, Karim MY, Hunt BJ.: Mycophenolate mofetil as a treatment for autoimmune haemolytic anaemia in patients with systemic lupus erythematosus and antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 12:633-635,2003.(レベルⅤ)
- (26) Pirofsky B.: Immune haemolytic disease: the autoimmune haemolytic anaemias. *Clin Haematol*. 4:167-180,1975. (レベルⅥ)
- (27) Emilia G, Messori C, Longo G, et al.: Long-term salvage treatment by cyclosporin in refractory autoimmune haematological disorders. *Br J Haematol*. 93:341-344,1996. (レベルⅣ)
- (28) Tokunaga M, Saito K, Nakatsuka K, et al.: [Successful treatment of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for systemic lupus erythematosus complicated with steroid-resistant hemolytic anemia] *日本臨床免疫学会雑誌* 26:304-309,2003.(レベルⅤ)
- (29) Chan AC, Sack K.: Danazol therapy in autoimmune hemolytic anemia associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 18:280-282,1991.(レベルⅤ)
- (30) Perrotta S, Locatelli F, La Manna A, et al.: Anti-CD20 monoclonal antibody (Rituximab) for life-threatening

- autoimmune haemolytic anaemia in a patient with systemic lupus erythematosus. *Br J Haematol.* 116:465-467,2002. (レベルV)
- (31) Zecca M, Nobili B, Ramenghi U, et al.: Rituximab for the treatment of refractory autoimmune hemolytic anemia in children. *Blood.* 101:3857-3861,2003. (レベルIV)
- (32) Rock GA, Shumak KH, Buskard NA, et al.: Comparison of plasma exchange with plasma infusion in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura. Canadian Apheresis Study Group. *N Engl J Med.* 325:393-397,1991. (レベルII)
- (33) de la Rubia J, Lopez A, Arriaga F, et al.: Response to plasma exchange and steroids as combined therapy for patients with thrombotic thrombocytopenic purpura. *Acta Haematol.* 102:12-16,1999. (レベルIV)
- (34) Bobbio-Pallavicini E, Gugliotta L, Centurioni R, Porta C, Vianelli N, Billio A, Tacconi F, Ascari E. Antiplatelet agents in thrombotic thrombocytopenic purpura (TTP). Results of a randomized multicenter trial by the Italian Cooperative Group for TTP. *Haematologica.* 82:429-435,1997. (レベルII)
- (35) Allan DS, Kovacs MJ, Clark WF.: Frequently relapsing thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cytotoxic immunosuppressive therapy. *Haematologica.* 86:844-850,2001. (レベルV)
- (36) Perez-Sanchez I, Anguita J, Pintado T.: Use of cyclophosphamide in the treatment of thrombotic thrombocytopenic purpura complicating systemic lupus erythematosus: report of two cases. *Ann Hematol.* 78:285-287,1999. (レベルV)
- (37) Bachman WR, Brennan JK.: Refractory thrombotic thrombocytopenic purpura treated with cyclosporine. *Am J Hematol.* 51:93-94,1996. (レベルV)
- (38) Tsai HM, Rice L, Sarode R, et al.: Antibody inhibitors to von Willebrand factor metalloproteinase and increased binding of von Willebrand factor to platelets in ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Ann Intern Med.* 132:794-799,2000. (レベルIV)
- (39) Naseer N, Aijaz A, Saleem MA, et al.: Ticlopidine-associated thrombotic thrombocytopenic purpura. *Heart Dis.* 3:221-223,2001. (レベルV)
- (40) Sugio Y, Okamura T, Shimoda K, et al.: Ticlopidine-Associated thrombotic thrombocytopenic purpura with an IgG-type inhibitor to von Willebrand factor-cleaving protease activity. *Int J Hematol.* 74:347-351,2001. (レベルV)
- (41) Page Y, Tardy B, Zeni F, et al.: Thrombotic thrombocytopenic purpura related to ticlopidine. *Lancet.* 337:774-776,1991. (レベルV)
- (42) Chemnitz J, Draube A, Scheid C, et al.: Successful treatment of severe thrombotic thrombocytopenic purpura with the monoclonal antibody rituximab. *Am J Hematol.* 71:105-108,2002. (レベルV)
- (43) Yomtovian R, Niklinski W, Silver B, et al.: Rituximab for chronic recurring thrombotic thrombocytopenic purpura: a case report and review of the literature. *Br J Haematol.* 124:787-795,2004. (レベルV)
- (44) Gutterman LA, Kloster B, Tsai HM.: Rituximab therapy for refractory thrombotic thrombocytopenic purpura. *Blood Cells Mol Dis.* 28:385-391,2002. (レベルV)
- (45) Tsuji T, Ohno S, Ishigatsubo Y.: Liver manifestations in systemic lupus erythematosus: high incidence of hemophagocytic syndrome. *J Rheumatol.* 29: 1576-1577,2002. (レベルIV)
- (46) Dhote R, Simon J, Papo T, et al.: Reactive hemophagocytic syndrome in adult systemic disease: report of twenty-six cases and literature review. *Arthritis Rheum.* 49:633-639,2003. (レベルIV)
- (47) Nishida T, Suzuki K, Kuwada N, et al.: Hemophagocytic syndrome and adult Still's disease associated with meningoencephalitis and unconsciousness. *Intern Med.* 40: 1037-1040,2001. (レベルV)
- (48) Katsumata Y, Okamoto H, Harigai M, et al.: [Etoposide ameliorated refractory hemophagocytic syndrome in a patient with systemic sclerosis] *リウマチ.* 42: 820-826,2002. (レベルV)
- (49) Papo T, Andre MH, Amoura Z, et al.: The spectrum of reactive hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 26:927-930,1999. (レベルV)
- (50) Funauchi M, Ohno M, Yamagata T, et al.: Effects of liposteroid on the hemophagocytic syndrome in systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 12: 483-485,2003. (レベルV)

第7章 難治性血管病変

I. 難治性皮膚潰瘍

埼玉医科大学総合医療センター第二内科 津坂 憲政

皮膚潰瘍はさまざまな要因によって生じることがあり、とくに血管障害に伴って惹起される皮膚潰瘍は難治性のことが多い。そのなかでもリウマチ性疾患、ことに皮膚血管炎を伴うような皮膚潰瘍の場合は難治性で標準的治療プロトコールもいまだ確立されていないのが現状である。リウマチ性疾患のなかでもとくに皮膚潰瘍の合併頻度の高い疾患として、皮膚結節性多発性動脈炎（Cutaneous polyarteritis nodosa）、関節リウマチ（RA）、ならびに全身性硬化症（強皮症）などが知られているので、本稿ではこれら疾患の治療法についておもに述べてみたい。

A. 皮膚結節性多発性動脈炎（Cutaneous polyarteritis nodosa）

1. 定義

皮膚結節性多発性動脈炎（Cutaneous polyarteritis nodosa）（cPAN）は、皮膚限局型の結節性多発性動脈炎（PAN）として1931年に報告され、PANの10%に認められる病態である¹⁾³⁾。

2. 病態・診断

おもな全身性臨床症状として、発熱、筋痛、関節痛、末梢神経障害等が認められることが多いが、その他の全身症状が合併することは少ない。皮膚所見として、有痛性の皮下あるいは皮内結節の頻度が高く、通常下肢に認められるが大腿部や上肢にも認められることがある。これら皮下あるいは皮内結節は皮膚潰瘍や網状皮斑を伴うことがあり、難治性のことが多い。小児では手指壊疽を合併することもあり、また約20%の患者に下肢優位の多発性単神経炎が認められる。c-PANはこれまで、炎症性腸疾患や下大静脈血栓症に加えて、溶連菌・パルボウイルスB19・HIV・B型肝炎ウイルスなどがその原因として報告されてきた⁴⁾。

3. 治療

c-PANの治療法としてきちんとしたエビデンスを持つものは少ないが、以下に示すような治療法が報告されている。

1) PGI₂+nifedipine [推奨C]

初期のcPAN症状を呈したの症例に有効であったとする報告がある⁵⁾。

2) Lipo PGE1[推奨B]

cPANに対して有効である報告がされている⁶⁾。

3) アザチオプリン [推奨B]

皮膚潰瘍を合併した6例のcPAN患者に投与し5例の皮膚潰瘍が消失した報告がある⁷⁾

4) 低用量MTX [推奨度B]

Jorizzoら⁸⁾は、3例のcPANに投与し有効であることを、Schartら⁹⁾ステロイド依存性の2例のcPANにMTX投与し、3週間以内に皮膚潰瘍の縮小が認められたことを報告している。

5) Iloprost [推奨度B]

Zulianら¹⁰⁾は、PSLならびIVIG無効でパルボウイルスB19によって惹起されたcPAN患者（3歳）に投与（2ng/kg/min x 6h/day x 14days）し有効であったことを、またBiancariら¹¹⁾は、下腿潰瘍を合併したcPAN患者1例に投与し皮膚潰瘍が縮小したことを報告している。

6) その他

一般にNSAIDが有効であることも報告されてきたが、しばしば大量のステロイド（CS）投与も必要となる。

B. 関節リウマチ（RA）に伴う皮膚潰瘍

1. 定義・疫学・予後

関節リウマチ（RA）の5～15%に血管炎が認められ、本邦ではとくに悪性関節リウマチ（MRA）の主な病態と捉えられている。血管炎を合併したRA（RV）は、そうでないRAと比較して生命予後が不良であることが知られている。

2. 病態・診断

RVは一般に経過の長いRAやリウマトイド因子高値陽性例に認められやすく、皮膚症状と神経学的症状が合併症として頻度が高い。皮膚所見としてもっとも認められるのは紫斑で、これには中型血管炎を伴うものが含まれる。その他の皮膚所見として、点状出血、指尖梗塞、皮膚潰瘍、皮下結節、網状皮斑等が認められることがあるが、一般に皮膚潰瘍は難治性のことが多い。

3. 治療

1) アザチオプリン(AZT) [推奨A]

Nichollsら¹²⁾は1973年にcontrol trialを行い、RVに対するAZTの有効性を報告している。また、Herkenら¹³⁾は、9例の全身症状を伴うRV患者にPSL(60mg/日)+AZT(2mg/kg/日)のcombination therapyを施行し、全例で血管炎症状が軽快。19例の皮膚限局性のRV患者にPSL(60mg/日)+AZT(2mg/kg/日)あるいは抗リウマチ薬によるランダム化比較試験を施行し、PSL+AZT群の方が予後が良好であったことを報告している。

2) シクロスポリンA (CyA) [推奨A]

Hughes¹⁴⁾らは、四肢の多発性皮膚潰瘍を合併したRV患者1例にCyA(3～5 mg/kg/日)を投与し2週後から潰瘍の縮小が認められたことを、またNisarら¹⁵⁾は、下腿潰瘍を呈したRV患者1例にCyA(3 mg/kg/日)を投与6ヶ月に潰瘍の縮小が認められたことを報告している。

3) 低用量MTX [推奨B]

Williamsら¹⁶⁾は、下腿潰瘍を合併したRA患者1例にMTX(10mg/週)を投与し5週目に潰瘍の縮小が認められたことを、またEspinozaら¹⁷⁾は、皮膚潰瘍を合併したRV患者8例にMTXを投与し12週後には潰瘍が完治したことを報告している。

4) IVCY [推奨B]

Nordstromら¹⁸⁾は、皮膚潰瘍を合併したRV患者2例にIVCYを施行し潰瘍の縮小が認められたことを報告している。

5) Iloprost [推奨B]

Vealeら¹⁹⁾は、8例の皮膚潰瘍を伴ったRV患者に21-28日間iloprostを投与し、6週以内に4例が完治、他の4例も潰瘍が軽快したことを報告している。

6) Minocyclin [推奨C]

Houckら²⁰⁾は、皮膚病変（病理学的に白血球破砕性血管炎の紫斑・皮下結節）を伴うRV患者1例に投与し3週間後にこれら皮膚病変が軽快したことを報告している。

7) Dapsone [推奨C]

Bernardら²¹⁾は、皮膚潰瘍を合併したRV患者2例にdapsone(100 mg/日)を投与し、10日から3週間後に潰瘍の軽快あるいは消失が認められたことを報告している。

8) NGF(nerve growth factor) [推奨B]

Tuveriら²²⁾は、4例の皮膚潰瘍を伴ったRV患者にNGF 50mg/日を8週間塗布した結果、投与後2週以内に全例の潰瘍が軽快したことを報告している。

9) フィブラストスプレー [推奨B]

最近になり、下腿潰瘍を合併するRV患者の潰瘍面にフィブラストスプレーを用いて、潰瘍が軽快したことが報告されてきている^{23,24)}。

10) 植皮術 [推奨B]

外用薬を含む薬物療法が無効な例には植皮術がひろく用いられる。

C. 全身性硬化症（強皮症, SSc）に伴う皮膚潰瘍

1. 定義

全身性硬化症（強皮症）やいわゆるCREST 症候群にも血管炎が合併しやすく、おもに細動脈に炎症が生じることが多い。

2. 病態・診断

臨床的には指尖を含めた皮膚潰瘍を呈することが多く、一般に難治性である。病理学的には非炎症性の中膜肥厚と血管壁の線維化が特徴的とされる。

3. 治療

1) Nifedipine [推奨A]

Wooら²⁵⁾は、皮膚潰瘍を伴うSSc患者にNifedipineを投与しレイノー現象の改善と皮膚潰瘍の縮小を認めたことを報告している。またMeyrickら²⁶⁾は、レイノー現象を呈する10例のSSc患者を対象にnifedipine投与群とプラセボ群とのランダム化二重盲見試験を行い、nifedipine投与群で有意にレイノー現象と新たな皮膚潰瘍出現頻度が低下したことを報告している。

2) Lipo-PGE1 [推奨B]

阻血性手指潰瘍を合併したSSc患者に投与して潰瘍が縮小あるいは消失したことが報告されている^{27, 28, 29)}。

3) Iloprost [推奨A]

Wigleyら³⁰⁾は、手指阻血性潰瘍を合併するSSc患者11例を対象に、iloprost投与群とプラセボ投与群との二重盲見試験を施行し、iloprost投与群(0.5-2.0ng/kg/minを6時間x5日間)7例中6例の潰瘍が完治した一方で、プラセボ投与群4例では1例も改善が認められなかったことを報告している。また、Zachariaeら³¹⁾は、12例の皮膚病変を伴うSSc患者にiloprost (0.5-2.0ng/kg/minを6時間 x 8-13日間)を投与し、壊疽を合併する2例と阻血性皮膚潰瘍を合併する4例の患者が完治し、阻血性皮膚潰瘍を合併した2例が部分治癒したことを報告している。さらに、Bettoniら³²⁾は、阻血性皮膚潰瘍を合併した30例のSSc患者にiloprostを投与し、長期観察し得た21例中19例の皮膚潰瘍が完治し、レイノー現象の頻度やRodnan skin scoreで測定した皮膚硬化などが軽減したとしている。

4) Beraprost [推奨A]

Vayssairatら³³⁾は、107例のSSc患者を対象に、beraprost投与群とプラセボ投与群とで多施設二重盲見試験を施行し、beraprost投与群ではプラセボ群と比較して有意に手指潰瘍の発生頻度が低かったことを報告している。

5) Bosentan [推奨C]

Humbertら³⁴⁾は、手指潰瘍を合併したSSc患者に投与し、6ヶ月後に潰瘍の縮小を認めたことを報告している。

6) フィブラストスプレー[推奨B]

皮膚潰瘍を合併したSSc患者の潰瘍面に外用して潰瘍が縮小あるいは軽快することが報告されている³⁵⁾。

7) 植皮術[推奨B]

外用薬を含む薬物療法が無効な例には植皮術がひろく用いられる。

文 献

1. Lindberg K. Ein beitrag zur kenntnis der periarteritis nodosa. Acta Med Scand 76: 407-414, 1931
2. Borrie P. Cutaneous polyarteritis nodosa. Br J Dermatol 87: 87-95, 1972
3. Diaz-Perez JL, Winkelmann RK. Cutaneous periarteritis nodosa. 110: 407-414, 1974
4. Mat C, Yurdakul S, Tuzuner N, Tuzun Y. Small vessel vasculitis and vasculitis confined to skin. Baillieres Clin Rheumatol. 11: 237-257, 1997
5. Stussi G, Schneider E, Trueb RM, Seebach JD. Acral necrosis of the fingers as initial manifestation of cutaneous polyarteritis nodosa--a case report. Angiology. 52:63-67, 2001 (レベルV)

6. 菊池智。Lipo PGE1の使用経験。Livedo vasculitisに対するLipo PGE1の使用経験。診療と新薬。39: 659, 2002 (レベルV)
7. Callen JP, Spencer LV, Burruss JB, et al. Azathioprine. An effective, corticosteroid-sparing therapy for patients with recalcitrant cutaneous lupus erythematosus or with recalcitrant cutaneous leukocytoclastic vasculitis. Arch Dermatol. 127: 515-522, 1991. (レベルV)
8. Jorizzo JL, White WL, Wise CM, et al. Low-dose weekly methotrexate for unusual neutrophilic vascular reactions. J Am Acad Dermatol. 24: 973-978, 1991. (レベルV)
9. Scharz NE, Alaoui S, Vignon-Pennamen MD, et al. Successful treatment in two cases of steroid-dependent cutaneous polyarteritis nodosa with low-dose methotrexate. Dermatology. 203: 336-338, 2001. (レベルV)
10. Zulian F, Costantini C, Montesco MC, Schiavon F, Zacchello F. Successful treatment of gangrene in systemic necrotizing vasculitis with iloprost. Br J Rheumatol. 37: 228-230, 1998 (レベルV)
11. Biancari F, Kantonen I, Peltomaa R, Lepantalo M. Iloprost in the management of leg ulcer in polyarteritis nodosa. A case report. Int Angiol. 18:335-336, 1999 (レベルV)
12. Nicholls A, Snaith ML, Maini RN, Scott JT. Proceedings: Controlled trial of azathioprine in rheumatoid vasculitis. Ann Rheum Dis. 32: 589-591, 1973 (レベルII)
13. Heurkens AH, Westedt ML, Breedveld FC. Prednisone plus azathioprine treatment in patients with rheumatoid arthritis complicated by vasculitis. Arch Intern Med. 151:2249-2254, 1991 (レベルII)
14. Hughes JR, Smith E, Higgins EM, Berry H, du Vivier AW. Pyoderma gangrenosum in a patient with rheumatoid arthritis responding to treatment with cyclosporin A. Br J Rheumatol. 33: 680-681, 1994 (レベルV)
15. Nisar M, Gawkrödger D, Bax D. Cyclosporin A in the treatment of rheumatoid associated pyoderma gangrenosum. Br J Rheumatol. 34:182, 1995 (レベルV)
16. Williams HC, Pembroke AC. Methotrexate in the treatment of vasculitic cutaneous ulceration in rheumatoid arthritis. J R Soc Med. 82:763, 1989 (レベルV)
17. Espinoza LR, Espinoza CG, Vasey FB, Germain BF. Oral methotrexate therapy for chronic rheumatoid arthritis ulcerations. J Am Acad Dermatol. 15: 508-512, 1986 (レベルV)
18. Nordstrom D. Intravenous cyclophosphamide pulses in the treatment of pyoderma gangrenosum associated with rheumatoid arthritis. J Rheumatol. 22: 1000-1001, 1995 (レベルV)
19. Veale DJ, Muir AH, Morley KD, Belch JJ. Treatment of vasculitic leg ulcers in connective tissue disease with iloprost. Clin Rheumatol. 14:187-190, 1995 (レベルIV)
20. Houck HE, Kauffman CL, Casey DL. Minocycline treatment for leukocytoclastic vasculitis associated with rheumatoid arthritis. Arch Dermatol. 133: 15-16, 1997 (レベルV)
21. Bernard P, Arnaud M, Treves R, Bonnetblanc JM. Dapsone and rheumatoid vasculitis leg ulcerations. J Am Acad Dermatol. 18: 140-141, 1988 (レベルV)
22. Tuveri M, Generini S, Matucci-Cerinic M, Aloe L. NGF, a useful tool in the treatment of chronic vasculitic ulcers in rheumatoid arthritis. Lancet. 356: 1739-1740, 2000 (レベルIV)
23. 櫻井智浩, 浅井富明, 近藤健治, 他。関節リウマチによる難治性皮膚潰瘍に対するヒトbFGF製剤(フィブラストスプレー)の使用経験。中部リウマチ, 34: 106-107, 2003 (レベルV)
24. 高橋三千代, 多喜博文, 杉山英二, 他。皮膚潰瘍にbFGFスプレーが効果的であった関節リウマチの2例。中部リウマチ, 34: 102-103, 2003 (レベルV)
25. Woo TY, Wong RC, Campbell JP, Goldfarb MT, Voorhees JJ, Callen JP. Nifedipine in scleroderma ulcerations. Int J Dermatol. 23: 678-680, 1984 (レベルV)
26. Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM, MacKay A, Kovacs IB, Cook ED, Bowcock SM, Kirby JD. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol. 117: 237-241, 1987 (レベルII)
27. Baron M, Skrinkas G, Urowitz MB, Madras PN. Prostaglandin E1 therapy for digital ulcers in scleroderma. Can Med Assoc J. 126: 42-45, 1982 (レベルV)
28. 稲地真, 水谷仁, 清水正之。リポプロスタグランディンE1(パルクス)の隔日投与が有効であった強皮症による難治性皮膚潰瘍の1例。新薬と臨床46: 1453-1455, 1997 (レベルV)

29. 前川嘉洋, 安野佳代子, 中村徳志, 他。難治性皮膚潰瘍を有する全身性強皮症患者に対するリボPGE1の臨床効果。臨牀と研究72: 527-530, 1995 (レベルV)
30. Wigley FM, Seibold JR, Wise RA, McCloskey DA, Dole WP. Intravenous iloprost treatment of Raynaud's phenomenon and ischemic ulcers secondary to systemic sclerosis. J Rheumatol. 19: 1407-1414, 1992 (レベルII)
31. Zachariae H, Halkier-Sorensen L, Bjerring P, Heickendorff L. Treatment of ischaemic digital ulcers and prevention of gangrene with intravenous iloprost in systemic sclerosis. Acta Derm Venereol. 76: 236-238, 1996 (レベルIII)
32. Bettoni L, Geri A, Airo P, Danieli E, Cavazzana I, Antonioli C, Chiesa L, Franceschini F, Grottolo A, Zambruni A, Radaeli E, Cattaneo R. Systemic sclerosis therapy with iloprost: a prospective observational study of 30 patients treated for a median of 3 years. Clin Rheumatol. 21: 244-250, 2002 (レベルIV)
33. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. J Rheumatol. 26: 2173-2178, 1999 (レベルI)
34. Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. Rheumatology (Oxford). 42: 191-193, 2003 (レベルV)
35. 長谷川稔, 佐藤伸一, 竹原和彦。全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラストスプレー(遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子)の使用経験。臨牀と研究。79: 2022-2025, 2002 (レベルV)

第7章 難治性血管病変

II. 抗リン脂質抗体症候群（劇症型含む）

国立病院機構西札幌病院リウマチ科 市川 健司

1. 定義

抗リン脂質抗体症候群は、血中に β 2-グリコプロテインI依存性抗カルジオリピン抗体（抗 β 2-グリコプロテインI抗体）、ループスアンチコアグラント等のいわゆる抗リン脂質抗体が証明され、動脈または静脈血栓症、胎盤機能不全、子宮内胎児死亡等の産科合併症を持つ患者群に対して1980年代に確立された疾患概念である。抗リン脂質抗体症候群患者の中に、短期間に微小血管の多発性血栓を起こし、急速に多臓器不全を起こし、生命予後が不良な患者群があり、劇症型抗リン脂質抗体症候群（CAPS）と呼ばれる¹。

2. 疫学

いわゆる抗リン脂質抗体は、健康人の1-5%に認められるが、全身性エリテマトーデス患者では、その12-30%に抗カルジオリピン抗体を、15-34%にループスアンチコアグラントを認められると報告されている²。CAPSは、欧米では、抗リン脂質抗体症候群の1%以下の頻度で、本邦のリウマチ性疾患を専門としている施設における疫学調査では、抗リン脂質抗体症候群患者の1.7%にCAPSが認められた。全身性エリテマトーデスを合併するものが約半数であり、全身性エリテマトーデス合併例は、女性が多いが、非合併例は、男女ほぼ同数である。何らかの誘因が約半数に認められる。誘因として多いものは、感染症、小手術や生検を含む外科的処置、抗血栓療法の中絶・減量である³。

3. 病態・病型分類および重症度分類

抗リン脂質抗体症候群の臨床症状は、子宮内胎児死亡・胎盤機能不全・子癇等の妊娠合併症と、動脈・静脈血栓症による臓器障害、血小板減少症等である。CAPSでは、数時間から数日の間に、急速に多発性の微小血管の血栓が形成され多臓器不全に陥る。全身の全ての臓器に障害は起こりうるため、その症状は腎障害による高血圧や、腎不全、肺塞栓、肺水腫、肺泡出血、ARDS、意識障害、痙攣、昏迷・失見当識、多発単神経炎、心筋梗塞、心不全、虚血性腸炎、腸間膜動脈塞栓症、副腎不全、皮膚壊死、指先潰瘍、皮下結節、網状皮斑、血小板減少症、溶血性貧血等が報告されている。特に中枢神経障害、腎障害、肺病変、心病変が多く、欧米では、本邦に比べ皮膚病変が多い。時に、DICあるいは、血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）様の病態を示すことがありこれらとの鑑別が難しいことがある。

4. 診断

抗リン脂質抗体症候群の診断は、動脈または静脈血栓症あるいは、妊娠合併症を有する患者血中に、 β 2-グリコプロテインI依存性抗カルジオリピン抗体（抗 β 2-グリコプロテインI抗体）またはループスアンチコアグラントを検出することによりなされる。診断基準として、1998年の第8回国際抗リン脂質抗体シンポジウムの後開催されたワークショップにて提案された分類基準がよく用いられる（表1）⁴。CAPSは、抗リン脂質抗体症候群と診断できる患者が、同時に、あるいは数日以内に3臓器以上の障害を起こしたときに診断できる。診断基準として、2002年第10回国際抗リン脂質抗体シンポジウムに併せて開かれたワークショップにて提案されて、CAPS分類基準案がある（表2）⁵。

5. 予後

抗リン脂質抗体症候群患者の生命予後は、比較的良好であるが、脳梗塞により後遺症を残したり、妊娠合併症により胎児死亡を起こしたりすることは少なくない。CAPSでは、急速に多臓器不全を起こし生命予後は不良で、積極的な治療にもかかわらず約半数が死亡する。CAPSより回復した患者に対しては、ワーファリンや、少量アスピリン等による抗血栓療法が行われているが、CAPSの再発の報告はない。平均、67.2ヶ月の経過観察期間において66%の患者に抗リン脂質抗体症候群の臨床像の再発もなかったと報告されている⁶。

抗リン脂質抗体症候群関連の症候を再発した15例のうち4例が、再発した抗リン脂質抗体症候群関連の症候にて死亡している。

6. 治療

抗リン脂質抗体症候群の治療は、血栓症の予防・治療を中心に行われる。高脂血症、糖尿病、高血圧症、肥満、高尿酸血症、喫煙、経口避妊薬、過度の飲酒といった、血栓症、動脈硬化症の危険因子をさけることが推奨される（推奨B）。CAPSでは、感染症や、生検等の小手術も含めた外科的処置、抗血栓薬の中断等が誘因となることが多いため、抗リン脂質抗体症候群患者ではこれらの事象をできるだけさけることが勧められる（推奨B）。劇症型以外では、抗リン脂質抗体の抗体価を積極的に下げることによる治療は行わない。ワーファリンによる抗凝固療法の有用性は示されているが、出血の危険も伴う^{7,9}（推奨A）。妊娠時には、ワーファリンが催奇形性を持つため、ヘパリンや、低分子量ヘパリンと低用量アスピリンにて治療されることが多い（推奨A）¹⁰⁻¹²。

一般に、動脈血栓症は、血管内皮障害と、血小板の活性化が重要な役割を果たしていると考えられており抗血小板剤の有効性が示されている¹³。静脈血栓症は、血流の鬱滞と凝固系の亢進が重要と考えられ、ヘパリン・ワーファリン等の抗凝固剤による治療が有効であるとされている。この原則が抗リン脂質抗体症候群患者の治療にも該当する可能性がある。低用量アスピリンによる抗血小板療法は、深部静脈血栓症の予防に対する有効性は住めされていないが、上記妊娠時には、ヘパリンの併用下で有用性が報告されており、抗血小板療法の抗リン脂質抗体症候群による動脈血栓症に対する有用性は今後の検討課題である。

CAPSは、希な生命予後の悪い疾患であるためprospective studyは難しい。CAPSに対する各治療法の有効性は高くないため、いくつかの治療法を組み合わせる治療が行われており個々の治療法の効果判定は難しい。また、臓器病変、病態が、異なっている症例が一括してCAPSと扱われており各治療法の選択は症例の病態により選択される必要がある可能性がある。Ashersonらは、症例の重症度、治療反応性を元にして図に示すような治療のアルゴリズムを提唱している⁵。より精度の高い治療指針の確立のためには、大規模なプロスペクティブスタディによるメタアナリシスが必要と考えられるが、症例の少なさが障害になる。CAPSに対する各々の治療法に関する現在の知見をまとめると以下の通りである。

1) 副腎皮質ステロイド剤（推奨B）

副腎皮質ステロイド剤は、強力な免疫抑制作用、抗炎症作用を有し、多くの自己免疫疾患に使われてきたが、抗リン脂質抗体症候群に対する有用性は示されていない。CAPSに対する副腎皮質ステロイド剤による治療の有効性に関する統計学的な解析は、Asherson³らにより多施設よりの報告を集積し、retrospectiveに行われているが、副腎皮質ステロイド剤の有用性は、証明されていない。副腎皮質ステロイド剤の内服により、血栓が出現しやすくなると考えられており、通常の抗リン脂質抗体症候群に対しては、あまり使われない。しかし、CAPSにおいては、systemic inflammatory response syndromeと呼ばれる炎症性サイトカインが異常に活性化された病態が、基礎にあることが少なくないと考えられるため、副腎皮質ステロイド剤パルス療法（methylprednisolone 1,000 mg/day, 3日間）後に副腎皮質ステロイド剤大量療法（1-2 mg/Kg/day）がよく行われており、本邦においてもCAPS患者の約80%で副腎皮質ステロイド剤が使われている¹⁴。

2) 免疫グロブリン大量静注療法（推奨B）

免疫グロブリンのマクロファージFcレセプターへの結合を阻害する、抑制性T細胞の増加、免疫グロブリンの産生を抑制等により自己免疫疾患に対して有効であると考えられている。通常、0.4 g/Kg/day を4-5日間行う。本療法は、特発性血小板減少性紫斑病に有効でありことより、血小板減少症を有するCAPSへの有効性が期待されている^{14,15}。

3) 血漿交換療法（推奨B）

血漿交換療法は、TTPに対してよく使われる治療法である。CAPSは、時にTTP様の病態を呈することがあり、いくつかの症例にて血漿交換の有効性が示唆されている¹⁶⁻²⁰。副腎皮質ステロイド剤、免疫抑制剤、免疫グロブリン静注療法が無効であったが、血漿交換が有効であった症例もある。CAPSの中でも、血小板減少症や、破碎赤血球を認めるTTP様の病態を呈する症例への有効性が期待される。

4) シクロフォスファミド間歇大量静注療法（推奨B）

いくつかの症例に対して、シクロフォスファミドの間歇大量静注療法が行われている。その有効性は明確には示されていないが、抗体価を低下させる作用は期待されている。血漿交換との併用にて治療に成功した

との報告はある²⁰。

5) 抗凝固療法 (推奨B)

ワーファリンによる抗凝固療法は、静脈血栓の予防に有効である。147例の抗リン脂質抗体症候群および、血栓症患者に対する後ろ向き解析により、抗リン脂質抗体症候群の血栓症再発に対して、ワーファリンを用いてINRを3以上に維持することが有効であることが報告されている⁸。しかし、その後のprospective studyにより、低用量(目標 INR 1.5-1.9)のワーファリンより、中等量(INR 2-3)の方が、血栓を予防する効果が高いが、さらに大量(INR = 3.1-4)に内服しても、効果は変わらないとする報告がなされている^{7,9}。CAPSに対しては、発症初期の7-10日間は、ヘパリンや、低分子量ヘパリンを使用したとの報告が多い。

6) 抗血小板療法 (推奨B)

DefibrotideはアデノシンレセプターA1, A2に親和性を有するアデノシンレセプターアゴニストである単鎖DNAのアルカリ金属塩で、トロンビンによる血小板凝集を抑制し、thromboxane合成を阻害する。主な作用として内因性のprostaglandin E2, prostacyclinを増加させる。Prostacyclinの作用により血小板を安定化する。血小板凝集を促進するleukotriene B4を抑制する。また、cAMP, ATP, ADPを増加させる。多核白血球よりのcathepsin G分泌を抑制する。単核球によるsuperoxideの産生を抑制する。多核白血球のcalcium influxを抑制する。Plasminogen activator inhibitor-1 (PAI-1)を抑制することにより、線溶を亢進させる。さらに、endothelin-1を抑制するといった作用が報告されている。ヘパリン、ワーファリン、アスピリン、ジピリダモールによる治療が無効であったCAPS患者に対して、血管内皮障害を押さえ、臨床症状を改善し有効であったとする報告があり有効性が示唆されているが現在本邦では市販されていない²¹。

Prostacyclin様薬剤 (beraprost, epoprostenol)は、強力な血小板凝集抑制作用と、血管拡張作用を有するため、有用性が期待されているが、実証はされていない²²。また、薬剤を中止した時に起こりうるリバウンドによる血栓症にも注意が必要である。

ジピリダモールについては、十分な検討がなされていないが、抗リン脂質抗体症候群のコントロールに有用である可能性がある。

7) 血栓溶解剤 (推奨C)

ストレプトキナーゼ、ウロキナーゼ、t-PAは、血栓溶解作用を有し、有用性が推測されるが、実証はされていない。これらの治療により、出血傾向が出現することがあるため、適応は慎重に選ぶ必要がある。

文 献

1. Asherson RA. The catastrophic antiphospholipid syndrome. J Rheumatol. 1992;19:508-512
2. Levine JS, Branch DW, Rauch J. The antiphospholipid syndrome. N Engl J Med. 2002;346:752-763
3. Asherson RA, Cervera R, Piette JC, Shoenfeld Y, Espinosa G, Petri MA, Lim E, Lau TC, Gurjal A, Jedryka-Goral A, Chwalinska-Sadowska H, Dibner RJ, Rojas-Rodriguez J, Garcia-Carrasco M, Grandone JT, Parke AL, Barbosa P, Vasconcelos C, Ramos-Casals M, Font J, Ingelmo M. Catastrophic antiphospholipid syndrome: clues to the pathogenesis from a series of 80 patients. Medicine (Baltimore). 2001;80:355-377 (レベルIV)
4. Wilson WA, Gharavi AE, Koike T, Lockshin MD, Branch DW, Piette JC, Brey R, Derksen R, Harris EN, Hughes GR, Triplett DA, Khamashta MA. International consensus statement on preliminary classification criteria for definite antiphospholipid syndrome: report of an international workshop. Arthritis Rheum. 1999;42:1309-1311
5. Asherson RA, Cervera R, de Groot PG, Ekcan D, Boffa MC, Piette JC, Khamashta MA, Shoenfeld Y. Catastrophic antiphospholipid syndrome: international consensus statement on classification criteria and treatment guidelines. Lupus. 2003;12:530-534 (レベルIV)
6. Erkan D, Asherson RA, Espinosa G, Cervera R, Font J, Piette JC, Lockshin MD. Long term outcome of catastrophic antiphospholipid syndrome survivors. Ann Rheum Dis. 2003;62:530-533 (レベルV)
7. Crowther MA, Ginsberg JS, Julian J, Denburg J, Hirsh J, Douketis J, Laskin C, Fortin P, Anderson D, Kearon C, Clarke A, Geerts W, Forgie M, Green D, Costantini L, Yacura W, Wilson S, Gent M, Kovacs MJ. A comparison of two intensities of warfarin for the prevention of recurrent thrombosis in patients with the

- antiphospholipid antibody syndrome. *N Engl J Med*. 2003;349:1133-1138 (レベルII)
8. Khamashta MA, Cuadrado MJ, Mujic F, Taub NA, Hunt BJ, Hughes GR. The management of thrombosis in the antiphospholipid-antibody syndrome. *N Engl J Med*. 1995;332:993-997 (レベルIV)
 9. Kearon C, Ginsberg JS, Kovacs MJ, Anderson DR, Wells P, Julian JA, MacKinnon B, Weitz JI, Crowther MA, Dolan S, Turpie AG, Geerts W, Solymoss S, van Nguyen P, Demers C, Kahn SR, Kassis J, Rodger M, Hambleton J, Gent M. Comparison of low-intensity warfarin therapy with conventional-intensity warfarin therapy for long-term prevention of recurrent venous thromboembolism. *N Engl J Med*. 2003;349:631-639 (レベルII)
 10. Bats AS, Lejeune V, Cynober E, Safar E, Gonzales M, Milliez J, Carbonne B. Antiphospholipid syndrome and second- or third-trimester fetal death: follow-up in the next pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2004;114:125-129 (レベルIII)
 11. Triolo G, Ferrante A, Ciccio F, Accardo-Palumbo A, Perino A, Castelli A, Giarratano A, Licata G, Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Randomized study of subcutaneous low molecular weight heparin plus aspirin versus intravenous immunoglobulin in the treatment of recurrent fetal loss associated with antiphospholipid antibodies. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Arthritis Rheum*. 2003;48:728-731 (レベルII)
 12. Tincani A, Branch W, Levy RA, Piette JC, Carp H, Rai RS, Khamashta M, Shoenfeld Y. Treatment of pregnant patients with antiphospholipid syndrome. *Lupus*. 2003;12:524-529 (レベルVI)
 13. Collaboration AT. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ*. 2002;324:71-86 (レベルI)
 14. Erkan D, Cervera R, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: where do we stand? *Arthritis Rheum*. 2003;48:3320-3327 (レベルVI)
 15. Piette JC, Le Thi Huong D, Wechsler B. Therapeutic use of intravenous immunoglobulins in the antiphospholipid syndrome. *Ann Med Interne (Paris)*. 2000;151 Suppl 1:1S51-54 (レベルVI)
 16. Neuwelt CM, Daikh DI, Linfoot JA, Pfister DA, Young RG, Webb RL, London SS, Asherson RA. Catastrophic antiphospholipid syndrome: response to repeated plasmapheresis over three years. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1534-1539 (レベルV)
 17. Koschmieder S, Miesbach W, Fauth F, Bojunga J, Scharrer I, Brodt HR. Combined plasmapheresis and immunosuppression as rescue treatment of a patient with catastrophic antiphospholipid syndrome occurring despite anticoagulation: a case report. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 2003;14:395-399 (レベルV)
 18. Castro P, Venegas R, Fardella P, Perez O, Jalil R, Gutierrez MA. Catastrophic antiphospholipid syndrome and acute heart failure. Report of a case. *Rev Med Chil*. 2003;131:1037-1041 (レベルV)
 19. Flamholz R, Tran T, Grad GI, Mauer AM, Olopade OI, Ellman MH, McKinsey JF, Jeon HR, Baron JM, Baron BW. Therapeutic plasma exchange for the acute management of the catastrophic antiphospholipid syndrome: β 2-glycoprotein I antibodies as a marker of response to therapy. *J Clin Apheresis*. 1999;14:171-176 (レベルV)
 20. Miyamae T, Imagawa T, Ito S, Katakura S, Mori M, Ibe M, Mitsuda T, Aihara Y, Nakanishi S, Kohri T, Yokota S. Effective combination therapy of plasma exchange and subsequent cyclophosphamide pulses for catastrophic antiphospholipid antibody syndrome: a case report. *Ryumachi*. 1999;39:591-597 (レベルV)
 21. Burcoglu-O'Ral A, Erkan D, Asherson R. Treatment of catastrophic antiphospholipid syndrome with defibrotide, a proposed vascular endothelial cell modulator. *J Rheumatol*. 2002;29:2006-2011 (レベルVI)
 22. Kane D, McSweeney F, Swan N, Bresnihan B. Catastrophic antiphospholipid antibody syndrome in primary systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998;25:810-812 (レベルV)

表1. 抗リン脂質抗体症候群予備分類基準 (1999年 Wilson WA *et al.* ⁴⁾)

臨床基準

・血栓症

動脈、静脈または、小血管の1回以上の血栓症。罹患組織、臓器は問わない。表在静脈の血栓症を除き、血栓症は画像診断または、ドップラーエコー、組織学的検討にて証明されなければならない。組織学的には、血管炎の所見を認めずに血栓を認めなければならない。

・妊娠合併症

1) 妊娠10週を越えて起こった、超音波検査または直接診察した結果、形態学的に正常な胎児の、1回以上の原因不明の死亡。

2) 妊娠34週以前の、重症子癇または子癇前症、重症胎盤機能不全による、形態学的に正常な新生児の早産。

3) 妊婦に解剖学的または内分泌学的異常がなく、妊婦と配偶者の染色体異常がない、3回以上連続した妊娠10週未満の正常胎児の自然流産。

1種類以上の妊娠合併症を持つ患者の診療に於いては、上記a - cに基づいて分類することが強く勧められる。

検査基準

1) IgGまたはIgMクラスの、中または高力価の抗カルジオリピン抗体が、2回以上の6週間以上離れた検査にて、標準化された β 2-グリコプロテインI依存性抗カルジオリピン抗体測定固相酵素抗体法を用いて証明される。

2) ループスアンチコアグラントが、2回以上の6週間以上離れた検査にて、International Society on Thrombosis and Haemostasis Scientific Subcommittee on Lupus Anticoagulants/Phospholipid-Dependent Antibodiesのガイドラインに沿った測定法にて下記の方法にて検出される。

3) 活性化部分トロンボプラスチン時間、カオリン凝固時間、希釈ラッセル蛇毒凝固時間、希釈プロトロンビン時間、Textarin時間等のスクリーニング検査にて、リン脂質依存性凝固時間が延長している。4) 正常乏血小板血漿との混合試験にて延長した凝固時間が正常化しない。

4) 過剰のリン脂質を添加することにより、スクリーニングテストにて延長した凝固時間が正常化または短縮する。

5) ファクターVIIIインヒビター、ヘパリン等の他の凝固異常が除外できる。

臨床基準の1項目以上と検査基準の1項目以上を満たすとき、抗リン脂質抗体症候群と分類する。

上記以外の除外基準は設けない。しかし、ワークショップの参加者は、以下を推奨する。血栓症の形成には、いくつかの因子が関与するため、血栓形成を引き起こす他の因子の存在を検討し、臨床研究に用いる患者グループは、年齢等の他の血栓症のリスクファクターの有無により階層化した方がよい。

臨床像の発現と、検査所見を認めた時期との間隔は問わない。しかし、多くのワークショップの参加者は、その期間が関連あると考えられるときは、十分な評価を行ない、抗リン脂質抗体の存在には、厳しい基準を持って行う（たとえば6週間以上離れた検査で共に検出される等）方が他の原因による抗リン脂質抗体を除外できると考える。

表2. 劇症型抗リン脂質抗体症候群分類基準案

(Pre-Symposium Workshop on APS Consensus, Taormina, Italy, September 2002)

-
1. 臨床的に臓器または、器官、組織、3カ所以上の障害が証明されること。*
 2. 臨床症状が、同時に、あるいは、1週間以内に出現すること。
 3. 少なくとも1臓器・組織にて、組織学的に小血管の閉塞が証明されること。**
 4. 血中に、抗リン脂質抗体（ループスアンチコアグラントまたは抗カルジオリピン抗体、抗 β 2-グリコプロテインI抗体）が少なくとも6週間以上あけて繰り返し証明されること。***

*通常、血管閉塞の証明は、適切な画像診断にて行われる。腎障害は、50%以上の血清クレアチニンの上昇、重症高血圧（>180/100 mmHg）または、蛋白尿(>500 mg/day)を認めたときとする。

**組織学的に明らかな血栓症がなければならない。時に血管炎を伴っていてもよい。

***発症前に抗リン脂質抗体症候群と診断されていなかった場合、抗リン脂質抗体が、6週間以上間をおいて少なくとも二回、抗リン脂質抗体症候群の診断基準に沿って証明される必要がある。

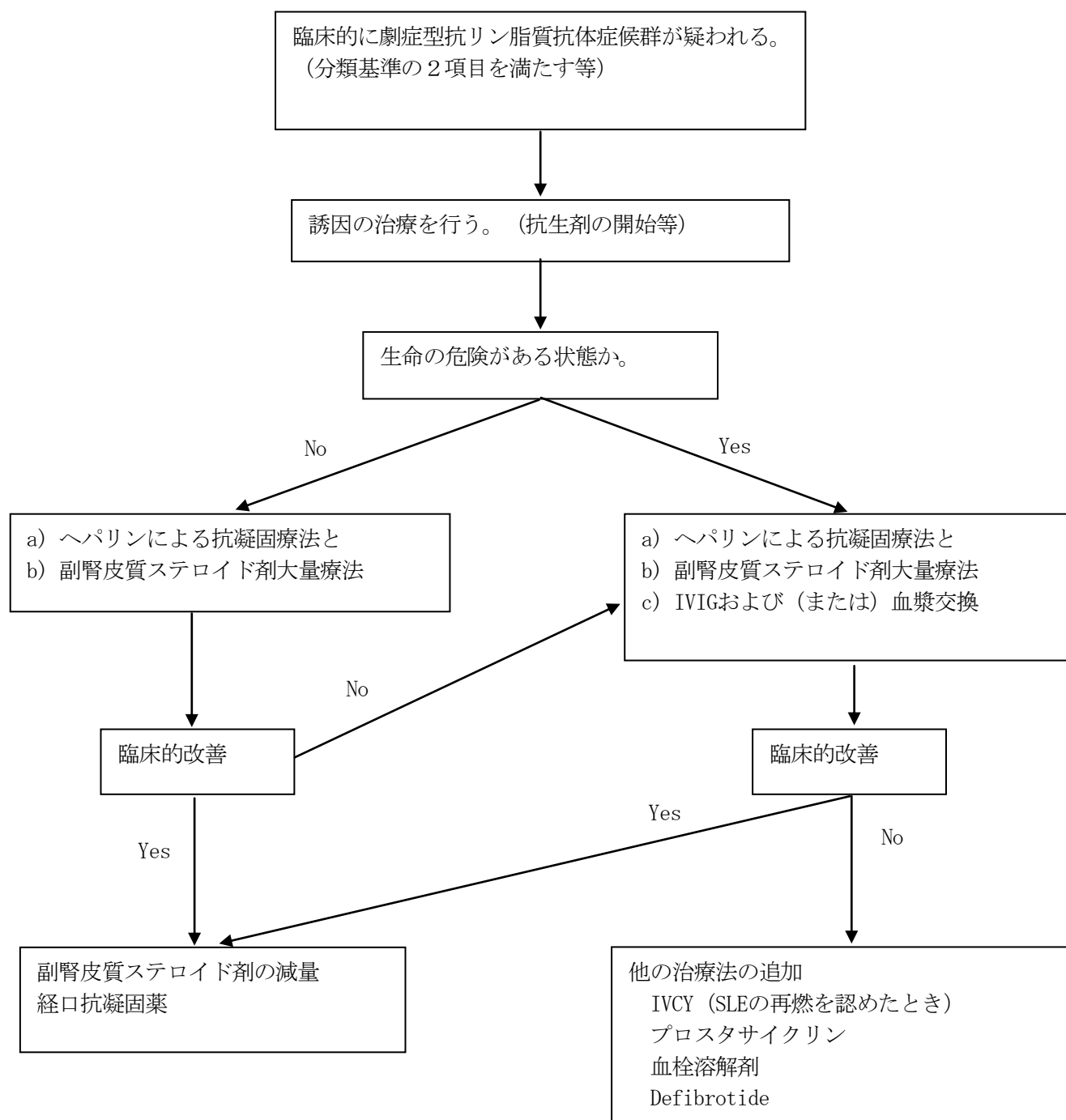
確診 (definite) :

以上の4項目を満たす。

疑診 (probable CAPS) :

- ・項目1.の3臓器または器官、組織の血栓が2カ所の場合。
 - ・早期の死亡のため、または、発症前に抗リン脂質抗体が調べられていないため、項目4の、6週間以上あけて抗リン脂質抗体が証明されていない場合。
 - ・項目1, 2, 4を満たす。
 - ・項目2において、抗凝固療法にもかかわらず、3カ所目の血栓が、1週間以上、1ヶ月以内に起こった場合。
-

図 Ashersonらによる劇症型抗リン脂質抗体症候群治療のアルゴリズム



全身性自己免疫疾患における難治性病態の診療ガイドライン

発行日 平成 17 年 4 月 1 日

発行人 三森 経世

発行所 厚生労働省厚生労働科学研究費免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業
全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学
電話：075-751-4379
FAX：075-751-4338

印刷所 (株)XXXX 社
〒xxx-xxxx 京都市 XX 区 XXX 町 XX