

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、総合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、厚生労働省科学研究費（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かったものが多いため、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の中樞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のみ軽度のものから、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、肺泡出血が注目されている。SLEの肺泡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の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初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の中樞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樞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方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⁾。その他に、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、リツキシマン)が痙攣を伴う「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・抗痙攣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、痙攣は放置すると生命予後に拘わることから抗痙攣薬の投与は必須である(推奨A)²⁾。抗痙攣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

Central nervous system

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

Peripheral nervous system

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、単相性(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RNA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 (Wortmann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。慢性器質性肺炎の合併 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(器質性肺炎、関節炎の合併) 抗SRP抗体(治療耐性筋炎)
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M-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M-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K ₁ 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。ステロイド治療耐性 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」が定義されている。予後不良な急激進行性器質性肺炎を合併することがあり、抗核抗体が陽性のことが多い。

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*	Not
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 10times normal) or normal
Muscle-biopsy findings	Primary inflammation, with the CD8/MHC-1 complex and no vacuoles	Ubiquitous MHC-1 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(一年以上)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)の投与方法が用いられる【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(血中濃度トランプ値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週後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	投与方法	注意すべき副作用	推奨の強さ
プレドニゾン (prednisolone) 【パルス療法】	プレドニゾン (Prednisolone)	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ドニゾン (methylprednisolone sodium succinate)	ソル・メドロール (Solu-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)	100~200mg/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 (ciclosporin; CYA)	ネオーラル (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)	3~6mg/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 (Cellcept)	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
【 γ 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-IH	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, Hohlfeld 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, Klashnan 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, Scirba 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, Comblath 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, Nousari 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)