

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. *Er 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, Haedecke 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 hemo'ytic-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実際的である。
- ・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が示された⁽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⁽¹⁵⁾。Cheruel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E】

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は使用経験が多く使いやすい。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, Huszar 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ーシスの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ーシスの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+プレドニゾン+ダナゾールもしくはヒドロキシクロキシ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) プレドニゾン1 mg/kg・日を初期投与4週間、以降2週毎に10%程度ずつ、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) メチルプレドニゾン1000mg点滴静注3日間。

プレドニゾン経口投与で不十分な症例で使用され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3-5mg/kg・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1mg/kg・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。

・自己免疫性の場合はずら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) プレドニゾン50mg/日、もしくはメチルプレドニゾンパルス療法。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fos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fos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) メチルプレドニゾン1000mg点滴静注3日間。引き続きプレドニゾン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。メチルプレドニゾンパルス+経口プレドニゾ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, Nagomey 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、とく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ならびに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、Herkens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ポ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, Grotto 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、健常人の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、抗血栓療法の中断・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・子癩等の妊娠合併症と、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、肺出血、ARDS、意識障害、痙攣、混迷・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。