

# Is the long-term use of systemic corticosteroids beneficial in the management of Behçet's syndrome?

**Original article** Mat C *et al.* (2006) A double-blind trial of depot corticosteroids in Behçet's syndrome. *Rheumatology* 45: 348–352

## SYNOPSIS

**KEYWORDS** Behçet's syndrome, depot corticosteroids, erythema nodosum, genital ulcer, oral ulcer

### BACKGROUND

Corticosteroids are often used in the short term for the treatment of Behçet's syndrome; however, there are no controlled clinical trial data to support their use. The long-term effects of treatment with corticosteroids are of major concern.

### OBJECTIVE

The objective of this study was to assess the effects of intramuscular depot corticosteroids on genital ulcers, arthritis, and other mucocutaneous manifestations in patients with Behçet's syndrome.

### DESIGN AND INTERVENTION

This was a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. Patients were included in the study if they fulfilled the International Study Group for Behçet's Disease's diagnostic criteria, had active disease, and were 18–45 years old. Patients were excluded from the study if they had received immunosuppressives or corticosteroids of >5 mg/day in the preceding month, if they had severe organ involvement or eye disease, or if they had diabetes mellitus, active infection, hypertension, peptic ulcer or pregnancy. Over a period of 27 weeks, participants received either methylprednisolone acetate 40 mg or placebo once every 3 weeks, and were also allowed to continue their existing therapies, apart from treatment with systemic immunosuppressives. The numbers of mucocutaneous lesions and joints with arthritis were counted

by a dermatologist and a rheumatologist, respectively, at baseline, then every 3 weeks, and at 4 and 8 weeks after trial completion. Side effects were determined by questioning the patients.

### OUTCOME MEASURES

The primary outcome measure of this study was the mean number of genital ulcers. Secondary outcome measures were the mean number of other mucocutaneous lesions and the mean number of joints with arthritis.

### RESULTS

In total, 72 patients were included in this study: 34 in the treatment group and 38 in the placebo group. Overall, clinical characteristics were similar in the two groups at baseline, except that there were fewer patients with a history of erythema nodosum in the treatment group ( $P=0.004$ ). Analysis of the results showed that there were no significant differences in the mean number of genital ulcers, number of oral ulcerations, cases of folliculitis, or number of joints with arthritis between the treatment and placebo groups during treatment and post-treatment periods. Compared with the placebo group, the occurrence of erythema nodosum was significantly decreased in the treatment arm ( $P=0.0046$ ). This finding was more robust among the women in this group, although this enhanced effect of corticosteroids on erythema nodosum in women was not maintained in the post-treatment period. There were no significant differences in side effects between the treatment and placebo groups.

### CONCLUSION

The authors conclude that long-term administration of low-dose depot intramuscular corticosteroids is not effective in treating genital ulcers, oral ulceration, folliculitis or arthritis in patients with Behçet's syndrome.

## COMMENTARY

## Shunsei Hirohata

Behçet's syndrome (or Behçet's disease) is characterized by recurrent aphthous stomatitis, genital ulcers, uveitis, and skin lesions, including folliculitis, erythema nodosum, and thrombophlebitis. The clinical characteristics of Behçet's syndrome include recurrent episodes of remission and exacerbation of various symptoms; however, chronic sustained inflammation in certain tissues is rare.<sup>1</sup> Although it has been suggested that short-term treatment with systemic corticosteroids might be beneficial, as they markedly reduce acute inflammation,<sup>2</sup> there have been no controlled studies exploring the efficacy of long-term administration of systemic corticosteroids in Behçet's syndrome. Despite this, systemic corticosteroids have been used to treat intractable mucocutaneous lesions and uveitis.

This study by Mat and colleagues makes an important and novel contribution to the literature. Although the authors recognize that significantly fewer patients had erythema nodosum in the treatment arm compared with the placebo, evidence is provided indicating that long-term administration of low-dose systemic corticosteroids did not have any beneficial effects on genital ulcers, oral ulcers and folliculitis in patients with Behçet's syndrome. The significant effect on erythema nodosum lesions was recognized as a beta error.

This study is the first in the literature to provide evidence that long-term administration of systemic corticosteroids does not have beneficial effects in the management of Behçet's syndrome. Although there have not been any previous controlled studies, a number of reports have suggested that short-term use of systemic corticosteroids is beneficial in the treatment of various manifestations of Behçet's syndrome.<sup>2</sup> The lack of any beneficial effect from long-term treatment with systemic corticosteroids might, therefore, be the result of their inability to prevent the recurrence of attacks. In this regard, colchicine has been demonstrated to significantly reduce the occurrence of some symptoms, including arthritis (in men and women) and genital ulcers and erythema

nodosum (in women).<sup>3</sup> In addition, ciclosporin has been shown to be more effective than colchicine in suppressing an attack of uveitis.<sup>4</sup> Further controlled trials using methotrexate deserve attention, since there have been several reports on its efficacy in preventing the progression of central nervous system lesions and the occurrence of ocular attacks.<sup>1</sup>

Although Mat and colleagues report that there were no serious adverse effects related to 27-week treatment with depot corticosteroids, the effects of this treatment on osteoporosis have not been explored. Further to evidence showing that treatment with oral corticosteroids and more than 5 mg of prednisolone daily leads to a reduction in bone mineral density and a rapid increase in the risk of fracture during the treatment period (within 3–6 months),<sup>5</sup> it is necessary to further assess the effect of depot corticosteroids on bone mineral density. Calcium and vitamin D supplements should have been added to the treatment regimen to reduce bone mineral loss. Moreover, the study should have assessed other adverse effects of systemic corticosteroids, such as ocular hypertension and accelerated cataractogenesis.

It is recommended, therefore, that systemic corticosteroids should not be used in the long term to prevent the recurrence of various manifestations in Behçet's syndrome. Short-term use of systemic corticosteroids appears to be effective in improving symptoms of disease; however, further controlled trials will be required to confirm this point.

## References

- 1 Hirohata S and Kikuchi H (2003) Behçet's disease. *Arthritis Res Ther* 5: 139–146
- 2 Evereklioglu C (2004) Managing the symptoms of Behçet's disease. *Expert Opin Pharmacother* 5: 317–328
- 3 Yurdakul S *et al.* (2001) A double-blind trial of colchicine in Behçet's syndrome. *Arthritis Rheum* 44: 2686–2692
- 4 Masuda K *et al.* (1989) Double-masked trial of cyclosporin versus colchicine and long-term open study of cyclosporin in Behçet's disease. *Lancet* 1: 1093–1096
- 5 Van Staa TP *et al.* (2002) The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int* 13: 777–787

S Hirohata is Associate Professor in the Department of Internal Medicine at Teikyo University School of Medicine in Tokyo, Japan.

## Acknowledgments

The synopsis was written by Rachel Murphy, Assistant Editor, Nature Clinical Practice.

## Competing interests

The author declared he has no competing interests.

## Correspondence

Department of Internal Medicine  
Teikyo University School of Medicine  
Tokyo 173-8605  
Japan  
shunsei@med.teikyo-u.ac.jp

Received 1 May 2006

Accepted 17 May 2006

www.nature.com/clinicalpractice  
doi:10.1038/ncprheum0224

## PRACTICE POINT

Long-term use of systemic corticosteroids is not beneficial in the management of Behçet's syndrome

## 中枢神経病変

廣畑俊成

帝京大学医学部内科/ひろはた・しゅんせい

### はじめに●

膠原病および膠原病類縁疾患においては、しばしば中枢神経病変の合併がみられる。特に全身性エリテマトーデス systemic lupus erythematosus (SLE) および Behçet 病における中枢神経病変は、おのおの central nervous system (CNS) ループス、神経 Behçet 病と呼ばれており、頻度も高く、臨床上重要な病態である<sup>1)</sup>。本稿においては、SLE, Behçet 病を中心として、おのおの中枢神経病変の臨床的特徴とその診断と治療について概説してみたい。

### SLE ●

#### 1. 中枢神経病変の臨床的特徴

##### a. 症状の多様性

SLE においては、実に多彩な中枢神経症状がみられる。この中で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)とけいれんである<sup>1)</sup>。1999年にアメリカリウマチ学会 American College of Rheumatology (ACR) によって、SLE の精神神経症状についての新しい分類案が提唱された(表1)<sup>2)</sup>。この分類では中枢神経病変を、局所病変を主とした neurologic syndromes と高次脳機能異常を主とした diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes の二つに分け、さらに後者を acute confusional state, anxiety disorder, cognitive dysfunction, mood disorder, psychosis の5項目に細分化している<sup>2)</sup>。今後、SLE の中枢神経病変の病態解明の上でもこの分類に基づいて症例を評価してゆくことが重要である。本稿では、SLE における中枢神経病変を総称して CNS ループスと記載し、精神症状は diffuse NP-SLE と、局所神経症状は focal NP-SLE と呼ぶこととする。

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
<u>neurologic syndromes</u>
aseptic meningitis
cerebrovascular disease
demyelinating syndrome
headache (including migraine and benign intracranial hypertension)
movement disorder (chorea)
myelopathy
seizure disorders
<u>diffuse psychiatric/neuropsychological syndromes</u>
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

(文献2)を一部改変)

(<http://www.rheumatology.org/publications/ar/1999/aprilappendix.asp?aud=mem>)

##### b. 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。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 diffuse NP-SLE 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 dif-

- diffuse NP-SLE の活動性は全身の疾患活動性とは相関しない。
- CSF Ig index や髄液 IL-6・IFN- $\alpha$  は CNS ループスで上昇する。
- 髄液 IL-6 (カットオフ 4.3 pg/ml) は diffuse NP-SLE の診断上有用である。

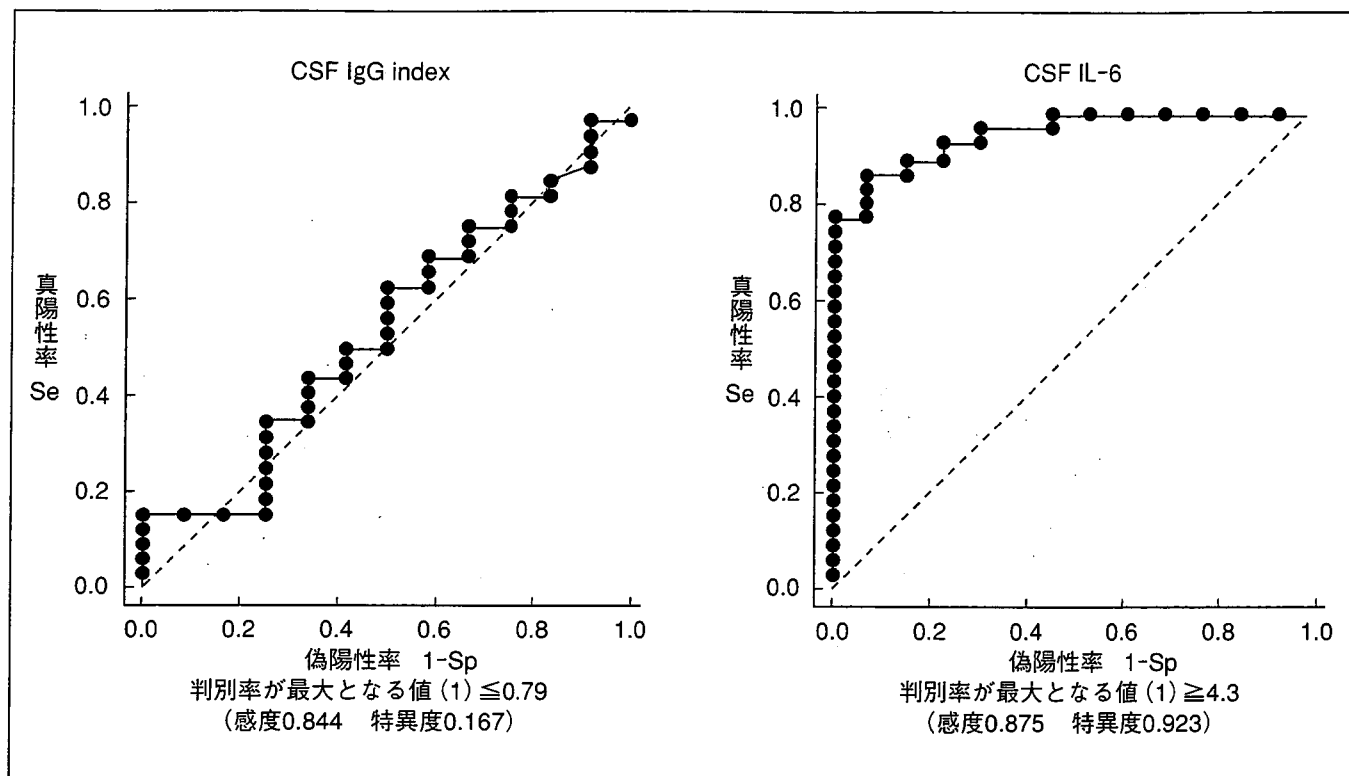


図1 CSF IgG index および CSF IL-6 とループス精神病 (diffuse NP-SLE)  
(文献3)より引用)

diffuse NP-SLE 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<sup>1)</sup>。さらに、CN diffuse NP-SLE の活動性は、血清補体価や抗 DNA 抗体価などの全身の疾患活動性とは必ずしも相関しないこと<sup>1)</sup>を念頭においておかないと、diffuse NP-SLE を単なる steroid psychosis と見誤ることになってしまう。

## 2. SLE における中枢神経病変の診断

### a. CSF Ig index, 髄液中サイトカイン

SLE 患者に中枢神経病変を生じた場合、それが SLE に起因するものか否かの判断には苦慮する場合が少なくない。一方、CNS ループスの病態形成においては、中枢神経内での免疫異常が重要な役割を果たすことが明らかにされている。例

えば、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 や脳脊髄液中の IL-6 や IFN- $\alpha$  は、CNS ループスの患者において上昇することが明らかにされている<sup>1)</sup>。しかし、これらの指標が必ずしも CNS ループスの診断に有用であるかについては十分検討されていなかった。われわれは、多施設共同の後向き研究により、SLE により精神症状をきたしたと考えられる患者 (diffuse NP-SLE) と SLE 以外の原因による精神症状をきたした患者について CSF IgG index や髄液 IL-6 がその診断に役立つかを検討した。その結果、図1に示すように、CSF IgG index は SLE に起因する精神病の診断には有用性がないが、髄液 IL-6 はカットオフ値を 4.3 pg/ml とした場合、感度 87.5%、特異度 92.3% となり、診

- 抗 P 抗体は、抗 Sm 抗体や抗 DNA 抗体と同様 SLE に特異性が高い。
- 抗 P 抗体は、diffuse NP-SLE の患者でも、髄液にはほとんど検出されない。
- diffuse NP-SLE の髄液中では抗神経細胞抗体が上昇する。

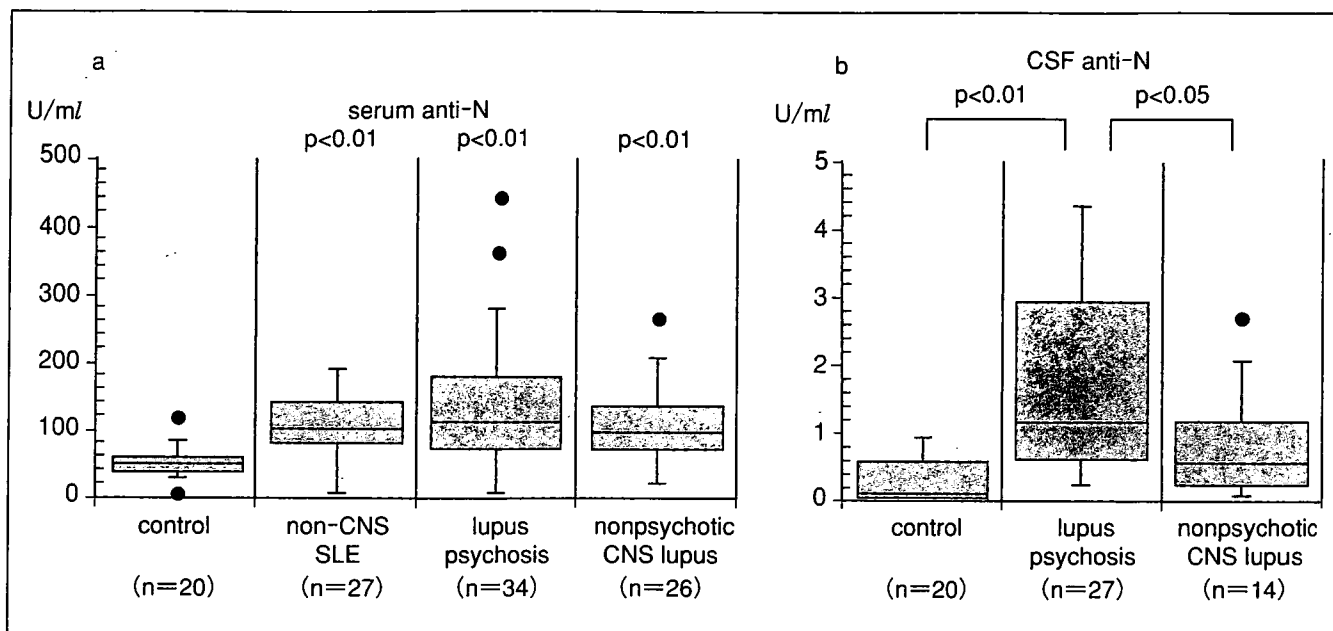


図2 全身性エリテマトーデスの抗神経細胞抗体

a 全身性エリテマトーデスにおける血清抗神経細胞抗体。血清中抗神経細胞抗体は各種中枢神経症状の有無にかかわらず、SLE 患者で上昇していた。b ループス精神病患者における髄液抗神経細胞抗体：diffuse NP-SLE (lupus psychosis)において他群に比し、髄液中抗神経細胞抗体の有意な上昇がみられた。

lupus psychosis = diffuse NP-SLE, non psychotic CNS lupus = focal NP-SLE (文献 4) を改変)

断上有用であることが示唆された<sup>3)</sup>。この結果は、多施設前向き試験でもその有用性が確認されたが、髄液 IL-6 はあくまで非特異的マーカーであることから、脳血管障害や感染症の除外が必要であるという短所を有している。

#### b. 自己抗体—抗リボソーム P 抗体(抗 P 抗体)

抗 P 抗体は SLE に特異性が高く、他の疾患ではほとんど陽性とならない<sup>4)</sup>。したがって、抗 P 抗体の出現は、抗 Sm 抗体や抗 DNA 抗体と同様に、SLE に特異的であると考えられる。抗 P 抗体の SLE 患者における陽性率は 12~16% といわれているが<sup>4)</sup>、本邦での検討例による陽性率が 28~40% と高い傾向があり、その出現頻度には人種差による遺伝的素因が影響することが示唆されている。

抗 P 抗体は diffuse NP-SLE の約 50% で認められるが、抗 P 抗体が血清中より消失しない段階でも精神症状に著明な改善がみられることがあり、逆に、症状増悪時に必ずしも血清抗 P 抗体の上昇が認められないこともある。したがって、血清抗 P 抗体は、diffuse NP-SLE の診断においては、感度・特異度ともに低く有用性は高くはない。一方、抗 P 抗体は diffuse NP-SLE の患者であっても髄液中ではほとんど検出されない<sup>4)</sup>。したがって、抗 P 抗体が中枢神経病変の発症に直接関与しているのではないものと考えられる。

抗神経細胞抗体と CNS ループスの関係が以前に注目を集めた。しかし、図 2a に示すように血清中の抗神経細胞抗体は SLE 患者では中枢神経障害の有無にかかわらず上昇しており診断には有

- diffuse NP-SLE 治療の基本は副腎皮質ステロイドである。
- NB は臨床的に急性型と慢性進行型に分けられる。
- cyclosporin A は NB 様の症状を誘発する。

用ではない。一方, diffuse NP-SLE 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(図 2b)<sup>4)</sup>。

この diffuse NP-SLE 患者にみられる抗神経細胞抗体の認識するエピトープについてはまだ明らかにされていない。最近 Diamond らのグループは, SLE でみられる抗 DNA 抗体の中に神経細胞のグルタミン酸レセプターと反応するサブセットを同定した<sup>1)</sup>。この抗体をマウスの脳に注射したところ神経細胞のアポトーシスが誘発されたという<sup>1)</sup>。したがって, この抗体と抗神経細胞抗体との異同については今後明らかにしてゆく必要がある。

#### c. CNS ループスの治療

diffuse NP-SLE 治療の基本は副腎皮質ステロイドである。cyclophosphamide (パルス療法) や azathioprine の併用が行われることもある。最近, rituximab の有用性も症例報告レベルで示されている。focal NP-SLE については, おおのの症状ごとに対症療法が中心となるが, 副腎皮質ステロイドの必要な場合も少なくない。

### Behçet 病●

#### 1. Behçet 病の中樞神経病変の臨床的特徴

##### a. 一般的特徴

Behçet 病における中樞神経病変は上矢状静脈洞血栓症などの血管病変に起因するものと(約 20%), 脳実質に起因するもの(約 80%)に大別され, 後者を狭義の神経 Behçet 病(NB)と呼ぶことが多い。NB は臨床的に急性型と慢性進行型に分けられる<sup>5)</sup>。

##### b. 急性型 NB の診断と治療

急性型 NB は一般的に発熱を伴った髄膜脳炎の型をとる。これに片麻痺や脳神経麻痺などさまざまな脳局所徴候を伴うことが多い<sup>5)</sup>。障害部位は

MRI の T2 強調画像や Flair 画像において high intensity lesion として描出される。髄液検査では, 細胞数および蛋白の中等度以上の上昇を示す。細胞分画では好中球の割合が増加する。髄液の IL-6 活性も著明に上昇することが多く, この点で多発性硬化症と大きく異なっている<sup>5)</sup>。急性型 NB の治療の主体は副腎皮質ステロイドである。特に脳局所徴候が進行する症例に対してはすみやかに中等量～大量の副腎皮質ステロイドの投与を行うことが重要である。

Behçet 病の眼発作の抑制に有用であることが確認されている cyclosporin A は NB 様の症状を誘発することが知られている。この場合, 発熱を伴った髄膜脳炎の型(急性型 NB)をとることが多い。

##### c. 慢性進行型 NB の診断と治療

近年, 急性型 NB とは異なり, 副腎皮質ステロイドなどによる治療に抵抗して痴呆などの精神症状が進行し, ついには廃人同様になってしまう一群が存在することが強く認識され, 慢性進行型 NB と呼ばれている<sup>5)</sup>。この臨床的特徴は, 急性型 NB に起因する脳局所徴候が先行症状として一過性に出現した後に, 数年の間において痴呆・精神症状や構語障害・ataxia が出現し, これが徐々に進行し, 遂には患者は廃人同様になってしまうという点である。MRI では局所の T2 high intensity lesion は必ずしも認められず, 大脳・小脳および脳幹の萎縮を認めることが多い。髄液中の細胞数・蛋白はごく軽度上昇するかあるいは正常であるにもかかわらず, 髄液 IL-6 活性が数ヶ月以上持続して異常高値を示すことが明らかになっている<sup>5)</sup>。一般的には, 慢性進行型 NB では髄液 IL-6 が 0.1 U/ml (20 pg/ml) 以上で存続する<sup>5)</sup>。慢性進行型 NB の診断上, この髄液 IL-6 の持続的な上昇はきわめて重要である。

- 
- 慢性進行型 NB では髄液 IL-6 が持続性高値を示す(20 pg/ml 以上).
  - 慢性進行型 NB に対してはステロイドや cyclophosphamide は無効である.
  - methotrexate 少量パルス療法が慢性型 NB には有効である.
- 

慢性進行型 NB は副腎皮質ステロイドや cyclophosphamide などでは寛解導入することは困難である。われわれは、methotrexate の少量パルス療法が慢性進行型 NB に対して有用であることを確認している<sup>5)</sup>。近年、NB に対しての infliximab の有用性も報告されており、今後検討してゆく必要がある。

#### 文 献

- 1) 廣畑俊成：膠原病の難治性病態—中枢神経病変。日本臨床免疫学会誌 27：109-117, 2004
- 2) 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

- 3) 橋本博史：ループス精神病の分類基準。免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究。平成 14～16 年度総合研究報告書，厚生労働省，p.29-33, 2005
- 4) 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
- 5) 廣畑俊成：神経ベーチェット病の病態。臨床神経 41 : 1147-1149, 2001

# エファリズマブ (LFA 抗体) と ナタリズマブ (VLA-4 抗体)

廣畑 俊成\*

## 要 旨

細胞接着分子と呼ばれる一連の物質は、細胞間相互作用に関与し、炎症や免疫反応の調節に重要な役割を果たしている。これらの接着分子に対するモノクローナル抗体が臨床応用されるに至り、注目を集めている。エファリズマブは CD11a 分子に対するモノクローナル抗体であり、尋常性乾癬に対する有用性が認められている。ナタリズマブは VLA-4 に対するモノクローナル抗体で、多発性硬化症とクローン病に対する有用性が明らかにされている。エファリズマブでは致命的な副作用は報告されていないが、ナタリズマブで進行性多巣性白質脳症の患者が3例発生しており、このため本剤は市場から引き上げられるに至っている。

## はじめに

近年、細胞表面分子やサイトカインをターゲットにしたモノクローナル抗体を中心とする生物学的製剤が臨床応用され、多大なインパクトをもたらしている。抗 TNF $\alpha$  モノクローナル抗体 (インフリキシマブ) や可溶性 TNF 受容体-Ig 融合タンパク質 (エタネルセプト) は関節リウマチの治療薬として承認され、特にその骨破壊抑制作用には目をみはるべきものがある。一方、キメラ型抗 CD20 モノクローナル抗体のリツキシマブは、B細胞タイプの非ホジキン型の悪性リンパ腫の治

療薬として承認されているが、関節リウマチや全身性エリテマトーデスに対する治療効果も期待されている<sup>1)</sup>。

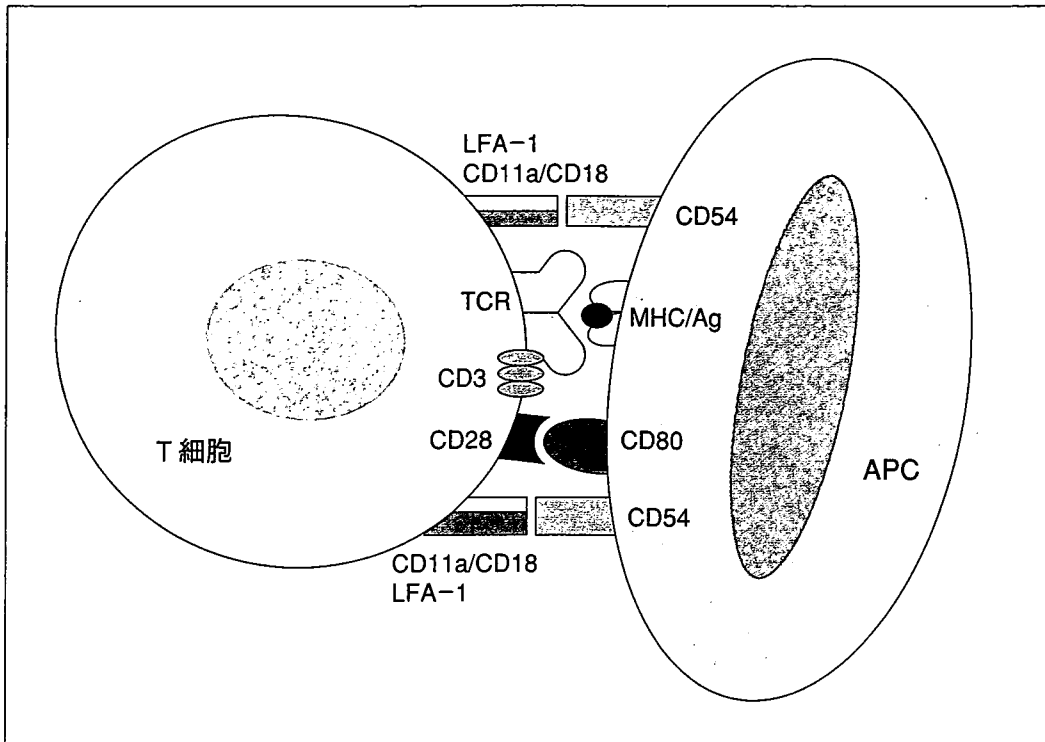
細胞接着分子と呼ばれる一連の物質は、細胞間相互作用に関与し、炎症や免疫反応の調節に重要な役割を果たしている。図1に示すように、抗原提示細胞 (APC) による抗原特異的T細胞の活性化においては、MHC クラス II 分子とともに提示された抗原ペプチド (Ag) とT細胞抗原受容体複合体 (TCR/CD3) との反応を種々の分子が補助している。LFA-1 (CD11a/CD18) 分子と ICAM-1 (CD54) 分子との相互作用は、この APC とT細胞の相互作用のみならず、活性化されたT細胞が血管内皮細胞に強く接着し、組織へ遊走する過程でも重要な役割を果たしている (図2)。さらに血管内皮細胞に附着した活性

\* 帝京大学医学部 内科 助教授

キーワード：尋常性乾癬，多発性硬化症，  
クローン病，進行性多巣性白質脳症，  
接着分子



図1 T細胞と抗原提示細胞の細胞間相互作用



略語：巻末の「今月の略語」参照

化T細胞が血管内皮に接着し、炎症組織へ遊走する過程においては、 $\alpha_4$  インテグリンの1種である VLA-4 (CD49d/CD29) 分子と VCAM-1 (CD106) 分子との相互作用も重要な役割を果たしている<sup>2)</sup>。

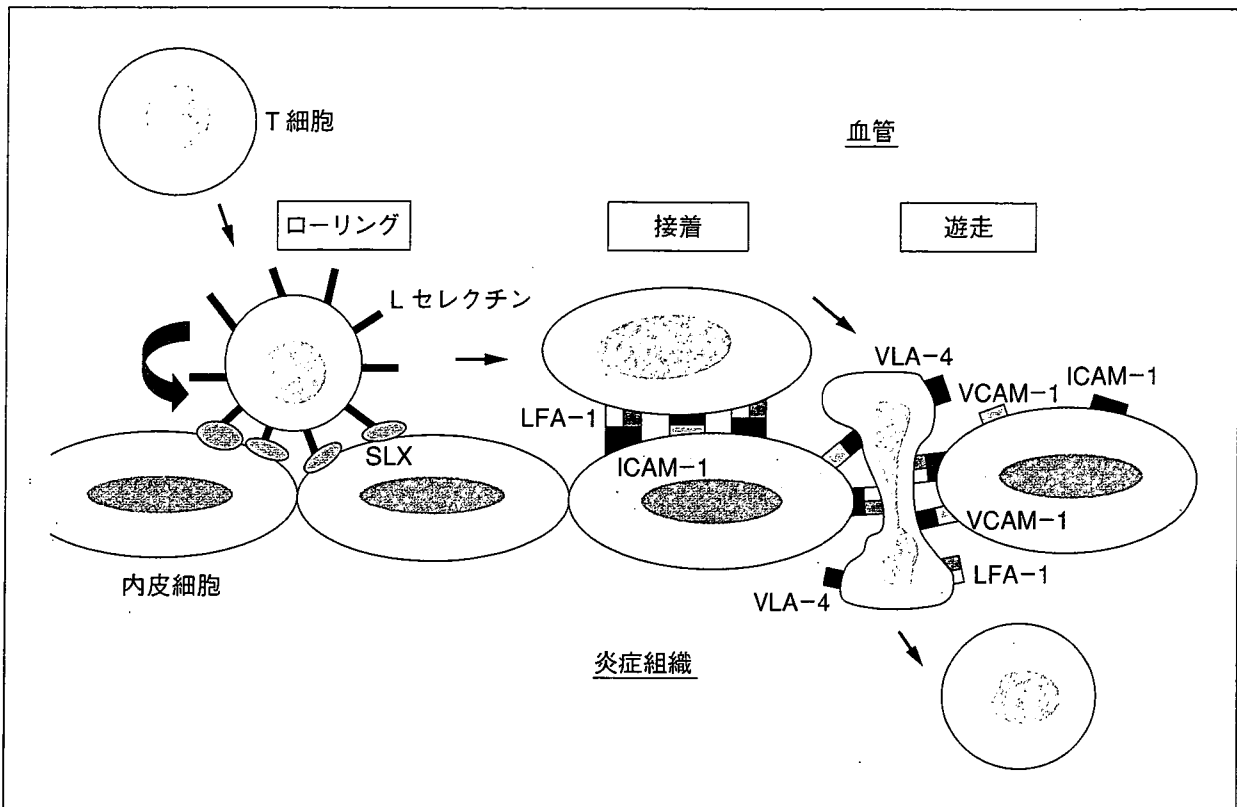
近年、これらの接着分子に対するモノクローナル抗体が臨床応用されるに至り、注目を集めている。エファリズマブは CD11a 分子に対するモノクローナル抗体であり、尋常性乾癬に対する有用性が認められている<sup>3)</sup>。ナタリズマブは VLA-4 に対するモノクローナル抗体で、多発性硬化症とクローン病に対する有用性が明らかにされている<sup>4)5)</sup>。本稿においては、このエファリズマブとナタリズマブの2種類のモノクローナル抗体について、その作用機序、臨床効果、副作用を中心に概説したい。

### エファリズマブ (efalizumab, 商品名 Raptiva<sup>TM</sup>)

#### 1. 作用機序

エファリズマブは、LFA-1 分子の  $\alpha$  鎖である CD11a 分子に対するヒト化モノクローナル抗体 (IgG1) である<sup>3)</sup>。ヒト化モノクローナル抗体であるが、抗原結合部位に約 3% マウスの成分を含む。エファリズマブを静注あるいは皮下注すると、真皮や皮下のみならず末梢血中の T 細胞表面に速やかに結合し、その結果 CD11a の発現が低下する<sup>3)</sup>。この効果は可逆的で、注射後約 10 日以内には CD11a の発現は注射前のレベルに戻る。エファリズマブは CD11a の発現を抑制することにより、T 細胞の LFA-1 とケラチノサイトや血管内皮細胞上の ICAM-1 との相互作用を阻害する。さらに、エファリズマブは APC 表面の LFA-1 にも結合し、その機能を阻害する<sup>3)</sup>。こうして、エファリズマブは

図2 T細胞の血管外への遊走のメカニズムと接着分子



略語：巻末の「今月の略語」参照

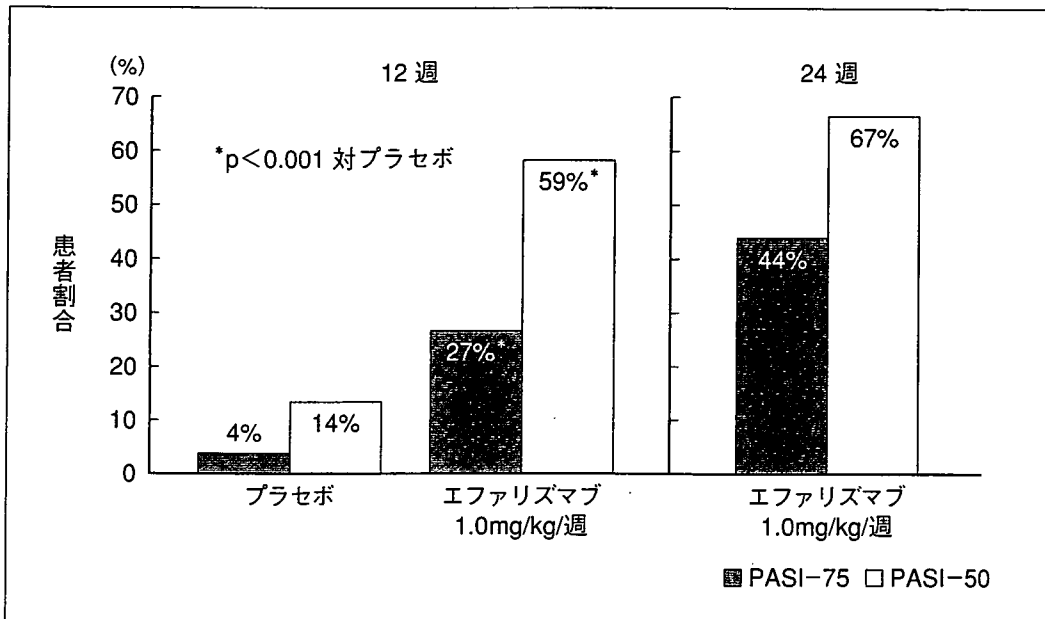
T細胞の初期の活性化や局所におけるメモリーT細胞の再活性化を抑制するとともに、末梢血中から炎症局所へのT細胞の遊走も阻害する。実際、エファリズマブ投与後には、末梢血中のリンパ球の数の増加とともに、真皮や皮下組織でもCD3陽性T細胞数の減少が認められる<sup>3)</sup>。以上の変化はすべて可逆的であり、エファリズマブの中止により元の状態に戻ることが示されている。

## 2. 臨床効果

エファリズマブは、慢性尋常性乾癬に対して週1回、体重1kg当たり1mgを皮下注する方法が有効であることが示されている<sup>3)</sup>。尋常性乾癬に対する臨床的効果の判定にはPsoriasis Area and Severity Index (PASI)が用いられ、その50%あるいは75%の低下を示した割合 (PASI-50 あるいは PASI-75) がエンドポイントとして用いられることが多

い。これまでの第Ⅲ相臨床試験において、2,700人以上の尋常性乾癬の患者について検討が行われている。4つのプラセボを用いた二重盲検比較試験においては、エファリズマブ投与開始後4週目におけるPASI-75は22~39% (プラセボ群では2~5%)と有意に改善を示していた。12週目の二重盲検比較試験の終了の後に、エファリズマブ投与群のみにさらに24週目までエファリズマブの投与を継続したところ、PASI-75とPASI-50はおおの44%と67%まで上昇した (図3)<sup>3)</sup>。エファリズマブの長期効果は24ヵ月までのオープン試験にて検討されているが、6ヵ月以上投与を継続してもPASI-75の達成率の有意な上昇は見られず、50%止まりであった<sup>3)</sup>。

逆にエファリズマブの投与を中止した場合、尋常性乾癬の再発は必発である。この再発は、12週の投与後PASI-75を達成した患

図3 エファリズマブの尋常性乾癬に対する有効性 (文献<sup>3)</sup>より改変引用)

12 週と 24 週での PASI-75 および PASI-50 の到達率を示す。

PASI : Psoriasis Area and Severity Index

者で、中止後 9～10 週で見られている<sup>3)</sup>。また、一般にエファリズマブを投与されていた患者の 13.8% で、エファリズマブの中止により投与前よりも症状の増悪を来す「リバウンド」現象が見られている<sup>3)</sup>。このリバウンド現象を来した患者は初期治療で PASI-50 も達成していない患者に多いという。このリバウンド現象を予防するうえではシクロスポリンの投与が効果的であり、PUVA 療法などは全く無効である<sup>3)</sup>。

他の生物学的製剤の中で、TNF $\alpha$  阻害作用を有するものが尋常性乾癬に対して有効であることが報告されている<sup>6)</sup>。インフリキシマブの第 II 相臨床試験 (5 mg/kg を 0, 2, 6 週点滴静注) において、10 週後の PASI-75 が 87.9% であった。エタネルセプト 25mg の週 2 回皮下注では、12 週後と 24 週後での PASI-75 はおのおの 30～34%, 44～56% であった。アダリムマブ 40mg の隔週皮下注では、12 週後での PASI-75 が 53% であった<sup>6)</sup>。これらの成績は、エファリズマブに匹敵するかあるいはそれを上回っているもので

あるが、有用性については副作用も考慮に入れて比較する必要がある。

乾癬性関節炎に対しては、インフリキシマブとエタネルセプトが有効であることが明らかにされている。すなわち、ACR20 の達成率は前者が投与開始 16 週後で 69% (プラセボ 8%)、後者が 12 週で 59% (プラセボ 15%) であった。一方、エファリズマブの乾癬性関節炎に対する効果は 12 週で 28% (プラセボ 19%) であり、TNF $\alpha$  阻害薬より明らかに効果が劣っていた<sup>7)</sup>。

### 3. 副作用

エファリズマブの投与開始 12 週目までの副作用を表 1 に示す<sup>3)</sup>。13 の臨床試験で 2,762 名に投与されているが (2,400 名以上で 3 ヶ月以上の投与, 900 名で 6 ヶ月以上の投与, 200 名で 1 年以上の投与), 重篤な臓器障害や重症感染症や悪性腫瘍の発生を示すエビデンスはない。投与早期に頻度の高い症状としては、感冒様症状 (頭痛, 悪寒, 発熱, 悪心, 筋肉痛) で、これは初回のみ投与量を

表1 エファリズマブの副作用（2%以上の患者に出現したもの）  
（文献<sup>3)</sup>より改変引用）

副作用	プラセボ (n=715)	エファリズマブ 1 mg/kg/週 (n=1,213)
頭痛	159 (22%)	391 (32%)
感染症	188 (26%)	350 (29%)
悪寒	32 (4%)	154 (13%)
悪心	51 (7%)	128 (11%)
痛み	38 (5%)	122 (10%)
筋肉痛	35 (5%)	102 (8%)
感冒様症状	29 (4%)	83 (7%)
発熱	24 (3%)	80 (7%)
背部痛	14 (2%)	50 (4%)
座瘡	4 (1%)	45 (4%)

青字は投与後 48 時間以内に出現したものを示す。

体重 1 kg 当たり 0.7mg とし、その後 1 mg に増量するという方法で減らすことができる<sup>3)</sup>。万が一副作用が起こった場合は、イブプロフェンやアセトアミノフェンの投与が有効である<sup>3)</sup>。エファリズマブを乾癬患者に投与した際、その治療効果とは無関係に、特に初期に一過性の好中球浸潤性の皮膚炎を見ることがある (transient neutrophilic dermatosis)<sup>3)</sup>。これは原病の増悪ではなく、エファリズマブを中断せずとも外用のステロイドのみで軽快する。

エファリズマブで血小板減少が 3 例に報告されているので、血小板数の定期検査が必要である<sup>3)</sup>。

#### 4. その他の注意点

エファリズマブは少なくとも *in vitro* で免疫抑制作用を有することは明らかであるので、他の免疫抑制薬との併用は十分に注意する必要がある (臨床データはない)。他の免疫抑制薬からエファリズマブへの切り替えの場合は、6～12 週の間隔をおけば問題ないと言

われているが、この点については目下確認のための臨床試験が進行中である<sup>3)</sup>。

エファリズマブには抗体産生抑制作用があるので、生ワクチンや弱毒化生ワクチンの投与は禁忌である<sup>3)</sup>。さらに、胎児へ移行し、その出生後の免疫グロブリン産生を抑制することが動物で示されていることから、妊婦に対しても投与すべきではない<sup>3)</sup>。

#### ナタリズマブ

(natalizumab, 商品名 Tysabri<sup>TM</sup>)

##### 1. 作用機序

ナタリズマブは、VLA-4 ( $\alpha_4\beta_1$  インテグリン) に対するヒト化モノクローナル抗体 (IgG4) であり、99% がヒトの成分由来である<sup>4)</sup>。ナタリズマブは、 $\alpha_4\beta_1$  と同じ  $\alpha_4$  インテグリンの 1 つである  $\alpha_4\beta_7$  に対しても結合活性を有する。IgG4 が選択された理由は、IgG4 は補体活性化作用がなく、他の IgG サブクラスに比して血中に長くとどまると考えられたためである<sup>9)</sup>。ナタリズマブは VLA-4 と VCAM-1 の相互作用を抑制することによ

り、実験的アレルギー性脳脊髄炎 (EAE) の動物モデルにおいて、T細胞や単球の脳内への浸潤を抑制し、症状を改善させることが証明されている<sup>9)</sup>。一方、抗  $\alpha_4$  インテグリンモノクローナル抗体が、ワタボウシタマリン (サル的一种) の自然発症腸炎において炎症細胞の腸管粘膜への浸潤を抑制し、下痢などの症状の改善を示すことが証明されている<sup>10)</sup>。ヒトでは、クローン病患者の臨床試験において、ナタリズマブを投与した後には末梢血中のリンパ球数が増加することから、ナタリズマブは腸管粘膜へのリンパ球の遊走を阻止していることが示唆されている<sup>5)</sup>。

## 2. 臨床効果

ナタリズマブの臨床的有効性は、多発性硬化症とクローン病において確認されている。

多発性硬化症に対する第Ⅱ相臨床試験において、ナタリズマブは6ヵ月間の間の再発回数を有意に抑制するとともに、MRI上の炎症病巣の数もナタリズマブ投与群で有意に少なかった<sup>4)</sup>。さらに第Ⅲ相臨床試験においては、ナタリズマブは1年間にわたる試験期間で、単独あるいはIFN $\beta$ 1a (Avonex<sup>TM</sup>)との併用下で再発率をおのおの66%、54%減少させた<sup>4)</sup>。これにより、米国食品医薬品局 (FDA) はナタリズマブを多発性硬化症の治療薬として承認した。

クローン病の寛解導入と寛解維持に対するナタリズマブの効果も、大規模臨床試験において検討されている。ナタリズマブ300mgを4週間隔で計3回投与した群とプラセボ群を比較した場合、10週目での反応率 [Crohn's Disease Activity Index (CDAI) の70ポイント以上の減少を示す割合] は、おのおの56%と49% ( $p=0.05$ ) であり、寛解導入率はおのおの37%と30% ( $p=0.12$ ) で有意差がなかった<sup>11)</sup>。しかし、その後36週目までナタリズマブ300mgを4週ごとに

継続した群では、反応率が61%でプラセボ群28%に対し有意に上昇し ( $p<0.001$ )、また寛解率もナタリズマブ群がプラセボ群よりも有意に高かった (44%対26%,  $p=0.003$ )<sup>11)</sup>。したがってナタリズマブのクローン病に対する有効性は、少なくとも12週以上継続して初めて認められると考えられる<sup>11)</sup>。

## 3. 副作用

ナタリズマブの副作用としても、種々のものが報告されている。軽症のものでは咽頭炎が多い<sup>4)</sup>。ナタリズマブに対する中和抗体の発現は11%の患者で見られ、気管支攣縮を伴うアナフィラキシーを来した例も報告されている<sup>4)</sup>。また、ナタリズマブ投与中止によるリバウンド現象の可能性も指摘されている<sup>4)</sup>。最も留意すべきナタリズマブの副作用は感染症である。第Ⅲ相の臨床試験の段階では、重篤な感染症の発生は報告されていなかった<sup>4)</sup>。しかし、2005年に、ナタリズマブとIFN $\beta$ 1aの投与を受けている多発性硬化症の患者で、進行性多巣性白質脳症 (PML) の2症例 (うち1症例は死亡例) が報告された<sup>12)13)</sup>。当初はIFN $\beta$ 1aとの併用や多発性硬化症という原疾患とのかかわりも考えられたが、ほぼ同時期にクローン病でナタリズマブ投与によりPMLを発症した症例が報告された<sup>14)</sup>。したがって、ナタリズマブ自身がJCウイルスに対する免疫監視機構を抑制すると考えられる。これにより、Biogen Idec社とElan社はナタリズマブを市場から引き揚げた。その後、ナタリズマブが再度復帰する目途は立っていない。

## おわりに

以上、エファリズマブとナタリズマブについて、これまでに得られている知見を概説した。ナタリズマブについては市場に出てわずか3ヵ月で撤収という事態になってしまった

が、この原因となった JC ウイルス感染による PML の発症という思いもかけない副作用の出現は、今後種々の生物学的製剤を使用していくに当たって、常に念頭に置いておく必要がある。

#### 文 献

- 1) 田中良哉: 抗 CD20 抗体による自己免疫疾患の治療. 日臨免疫会誌 27 (1): 28-33, 2004.
- 2) Ding Z, et al: Chemokines stimulate human T lymphocyte transendothelial migration to utilize VLA-4 in addition to LFA-1. J Leukoc Biol 69 (3): 458-466, 2001.
- 3) Leonardi CL: Efalizumab in the treatment of psoriasis. Dermatol Ther 17 (5): 393-400, 2004.
- 4) Steinman L: Blocking adhesion molecules as therapy for multiple sclerosis: natalizumab. Nat Rev Drug Discov 4 (6): 510-518, 2005.
- 5) Ghosh S: Alpha 4 integrin blockade in inflammatory bowel disease. Ann Rheum Dis 62 (Suppl 2): ii70-ii72, 2003.
- 6) Winterfield LS, et al: Psoriasis treatment: current and emerging directed therapies. Ann Rheum Dis 64 (Suppl 2): ii87-ii90, 2005.
- 7) Gladman DD: Psoriatic arthritis. Dermatol Ther 17 (5): 350-363, 2004.
- 8) Thielen AM, et al: Cutaneous adverse events of biological therapy for psoriasis: review of the literature. Dermatology 211 (3): 209-217, 2005.
- 9) Rice GP, et al: Anti-alpha4 integrin therapy for multiple sclerosis: mechanisms and rationale. Neurology 64 (8): 1336-1342, 2005.
- 10) Podolsky DK, et al: Attenuation of colitis in the cotton-top tamarin by anti-alpha 4 integrin monoclonal antibody. J Clin Invest 92 (1): 372-380, 1993.
- 11) Sandborn WJ, et al: Natalizumab induction and maintenance therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 353 (18): 1912-1925, 2005.
- 12) Kleinschmidt-DeMasters BK, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy complicating treatment with natalizumab and interferon beta-1a for multiple sclerosis. N Engl J Med 353 (4): 369-374, 2005.
- 13) Langer-Gould A, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a patient treated with natalizumab. N Engl J Med 353 (4): 375-381, 2005.
- 14) Van Assche G, et al: Progressive multifocal leukoencephalopathy after natalizumab therapy for Crohn's disease. N Engl J Med 353 (4): 362-368, 2005.

---

### Efalizumab and Natalizumab

Shunsei Hirohata

Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine

## 関節リウマチの病態形成における骨髄異常について

### 1 RAにおける血管新生と骨髄異常

関節リウマチ (RA) は関節滑膜の増殖による進行性の骨・軟骨破壊を主徴とする原因不明の炎症性疾患である。増殖した滑膜は軟骨・骨に侵入し、パンヌスとなってこれらを破壊してゆく。関節滑膜を構成する主要な細胞としては、マクロファージ様の A 型滑膜細胞 (M 型滑膜細胞) と線維芽細胞様の B 型滑膜細胞 (F 型滑膜細胞) が存在することが知られている<sup>1)</sup>。これまで、このような滑膜増殖は関節滑膜局所に存在する滑膜細胞の異常増殖に起因すると考えられてきた。しかし、近年になって、A 型滑膜細胞は骨髄に由来する可能性が示唆されている<sup>2)</sup>。一方、RA 関節滑膜においては、すでにその早期より血管新生が存在していることが明らかになっている<sup>3)</sup>。さらに、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの血管内皮細胞への分化能は変形性関節症に比し有意に亢進していることから、これらの異常が関節滑膜の血管新生に関与している可能性も考えられる<sup>4)</sup>。こうした RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの血管内皮細胞の分化の亢進は培養中における TNF- $\alpha$  や VEGF などのサイトカイン産生の亢進に基づくものではなく、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞自体の intrinsic な異常に基づくものと考えられる<sup>4)</sup>。実際、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞は変形性関節症 (OA) 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に比し、VEGFR2 (vascular endothelial growth factor receptor 2)/KDR (kinase domain receptor) の mRNA の発現が有意に亢進していることが明らかになった<sup>4)</sup>。

### 2 RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞からの B 型滑膜細胞様細胞への分化亢進と NF- $\kappa$ B1 の mRNA の発現の異常

これまでにわれわれは、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞は TNF- $\alpha$  の存在下において、OA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に比し効率的に線維芽細胞様細胞に分化することを明らかにした<sup>5)</sup>。この線維芽細胞様細胞はマトリックスメタロプロテアーゼ-1 を産生することから、B 型滑膜細胞と同じ性質を有するものと考えられる。一方、NF- $\kappa$ B は TNF- $\alpha$  のシグナル伝達において重要な役割を果たす。興味深いことに、RA 患者骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞においては NF- $\kappa$ B1 (p50) mRNA の発現が OA 患者に比して有意に亢進していたが、NF- $\kappa$ B2 (p52) および RelA (p65) の mRNA については有意な差は認められなかった (図 1)<sup>6)</sup>。RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞に対して、NF- $\kappa$ B1 siRNA を用いて NF- $\kappa$ B1 mRNA の発現を抑制すると、B 型滑膜細胞様細胞への分化が有意に抑制された<sup>6)</sup>。したがって、このような骨髄 CD34<sup>+</sup>レベルでの NF- $\kappa$ B1 mRNA の発現異常が TNF- $\alpha$  に対する反応性の異常をきたし、これにより B 型滑膜細胞様細胞の分化が亢進し、関節破壊につながってゆくものと考えられる。

### 3 まとめ

本稿においては、RA 骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞においては VEGFR2/KDR の mRNA および NF- $\kappa$ B1 RNA の発現が異常に亢進しており、これらの異常が血管新生や B 型滑膜細胞様細胞の増殖と密接な関

Arthritis Rheum 2000 ; 43 : 22-9.  
 4) van der Heijde D, Klareskog L, Rodriguez-Valverde V, Codreanu C, Bolosiu H, Melo-Gomes J, et al. Arthritis Rheum 2006 ; 54 : 1063-74.  
 5) Goekoop-Ruiterman YP, de Vries-Bouwstra JK, Allaart CF, van Zeben D, Kerstens PJ, Hazes JM, Zwinderman AH, et al. Arthritis Rheum 2005 ; 52 : 3381-90.  
 6) American College of Rheumatology Subcommittee on Rheumatoid Arthritis Guidelines 2002 update.

Arthritis Rheum 2002 ; 46 : 328-46.  
 7) Furst DE. J Rheumatol 2004 ; 31 : 1476-7.  
 8) Wolfe F, Fries JF. Clin Rheumatol 1987 ; 6 (Suppl 2) : 93-102.  
 9) Yamanaka H, Tohma S. Modern Rheumatol 2006 ; 16 : 75-6.  
 10) Matsuda Y, Singh G, Yamanaka H, Tanaka E, Urano W, Taniguchi A, et al. Arthritis Rheum 2003 ; 49 : 784-8.

suggestion

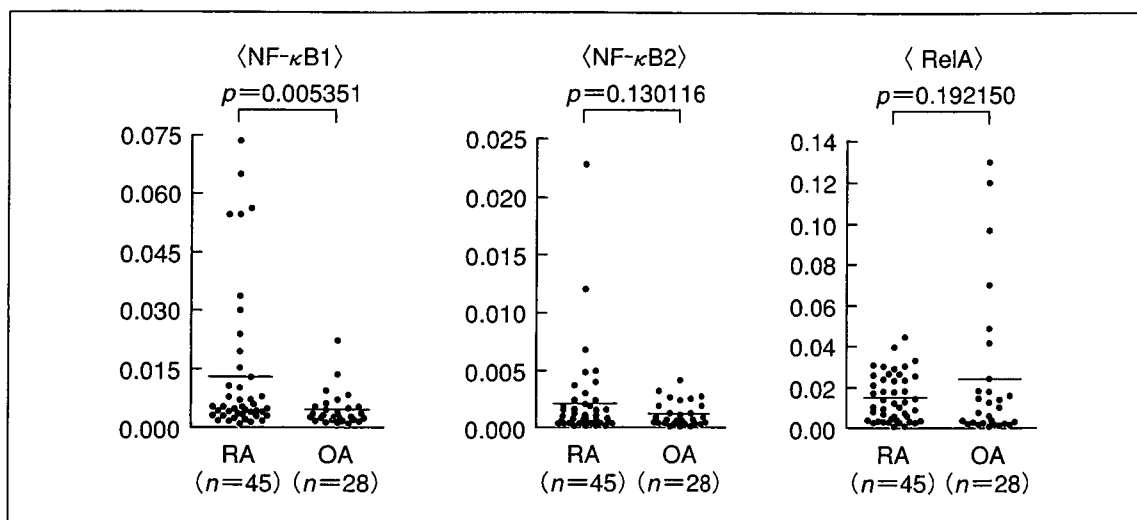


図 1 RA および OA における骨髄 CD34<sup>+</sup>細胞中の NF-κB 関連分子の mRNA の発現  
 データは β-actin mRNA コピー数に対する比で示す。(文献 6 より引用)

係を有する可能性を示した。このような骨髄 CD34<sup>+</sup>レベルでの mRNA 発現の異常が実際に関節炎の発症に寄与するののかについて、モデル動物などによって確認するとともに、こうした異常をきたすメカニズムを解明することが RA の病因を明らかにするうえで重要であると思われる。

文献

1) Kyogoku M, Sawai T, Murakami K, Ito J. Nippon Rinsho 1992 ; 50 : 483-9.  
 2) Burmester GR, Stuhlmüller B, Keyszer G, Kinne RW. Arthritis Rheum 1997 ; 40 : 5-18.

3) Hirohata S, Sakakibara J. Lancet 1999 ; 353 : 1331.  
 4) Hirohata S, Yanagida T, Nampei A, Kunugiza Y, Hashimoto H, Tomita T, et al. Arthritis Rheum 2004 ; 50 : 3888-96.  
 5) Hirohata S, Yanagida T, Nagai T, Sawada T, Nakamura H, Yoshino S, et al. J Leukoc Biol 2001 ; 70 : 413-21.  
 6) Hirohata S, Miura Y, Tomita T, Yoshikawa H, Ochi T, Chiorazzi N. Arthritis Res Ther 2006 ; 8 : R54.

廣畑俊成

(帝京大学医学部内科)



# Lecture 整形外科医が誤りやすい膠原病

廣畑俊成\*

## Collagen Diseases for Differential Diagnosis of Rheumatoid Arthritis

Shunsei Hirohata

**Key words** : rheumatoid arthritis (関節リウマチ), collagen disease (膠原病), polymyalgia rheumatica (リウマチ性多発筋痛症)

臨整外 41 : 962~969, 2006

関節リウマチ(RA)の診断にあたっては、他の膠原病あるいは膠原病類縁疾患との鑑別が必要な場合が少なくない。その中でも頻度の比較的高いものが、全身性エリテマトーデス(SLE)・全身性硬化症(SSc)・多発筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)・混合性結合組織病(MCTD)およびリウマチ性多発筋痛症(PMR)である。RAと同様に、これらの疾患はいずれも単一の疾患マーカーを有しておらず、診断に際しては診断基準が用いられる。鑑別診断にあたっては、こうしたRAとまぎらわしい疾患の存在を常に念頭に置いておく必要がある。

### はじめに

関節リウマチ(rheumatoid arthritis; RA)の診断は、定型的な症状・経過を示す場合はさほど困難ではない。しかし、軽度の初期症状(例えば、朝のこわばり; morning stiffness)が長期間続いていても、なかなか典型的な関節症状が出現しないことがある。逆に、急性に発症し、関節症状よりも発熱などの全身症状が前景に立つ症例に出会うことも稀ではない。こうした場合には、常に他の膠原病あるいは膠原病類縁疾患との鑑別を念頭に置く必要がある。

本稿においては、実際の症例をあげながら、RAとの鑑別の必要ないくつかの代表的な膠原病および膠原病類縁疾患について、その診断のポイントを中心に概説したい。

### ■ 全身性エリテマトーデス

systemic lupus erythematosus; SLE

#### 1. 基礎事項

代表的な膠原病で、多臓器が非特異的に障害される。本邦患者数は推定4~5万人で、90%が女性である。20~30歳代に好発する。

#### 2. 症例1 28歳、女性

主訴：両手指の関節痛

2003年8月より両手指の朝のこわばりと痛みが出現するようになった。近医を受診し、非ステロイド性抗炎症薬の投与を受けるも軽快しなかった。2004年5月より37°C台の発熱とともに、顔面、口唇周囲に紅斑が出現し来院した。図1に示すような両手指近位指節間関節の腫脹を認めた。また軟口蓋に浅い無痛性の潰瘍を認めた。尿検査では異常なく、血液検査では、白血球数5,400/mm<sup>3</sup>(リンパ球8%)、CRP 0.51 mg/dl、リウマトイド因子10.8 U/ml(正常:<15 U/ml)、抗核抗体160

\* 帝京大学医学部内科 Department of Internal Medicine, Teikyo University School of Medicine



図 1 SLE 患者にみられた両手指 PIP(近位指節間)関節の腫脹

倍 H 型, C3 : 49 mg/dl, C4 : 6 mg/dl, 抗 DNA 抗体 92.3 IU/ml(正常 : <20.0 IU/ml), 免疫複合体 3.2  $\mu$ gEq/ml(正常 : 0~3.0  $\mu$ gEq/ml). 以上から SLE と診断し, プレドニソロン 30 mg/日より治療を開始し, 症状が軽快した.

### 3. 診療のポイント

- 1) SLE の関節炎は, 初発症状としては最も頻度が高い. 稀にスワンネック変形や尺側偏

位を示すが(Jaccoud 型関節炎), X 線所見では RA にみるような骨破壊像はみられない.

- 2) SLE の診断は ACR(American College of Rheumatology)の 1982 年の分類基準に基づいて行われる(表 1)<sup>3)</sup>. この中で光線過敏症はほとんどの場合, 病歴聴取によって判別される. したがって, SLE の可能性を念頭に置くことが診断上最も重要である.

表 1 全身性エリテマトーデスの分類基準(1982 年 ACR[1997 年一部改訂])

1. 顔面紅斑	9. 血液学的異常(a~dのいずれか)
2. 円板状皮疹	a. 溶血性貧血(クームス試験陽性)
3. 光線過敏症	b. 白血球減少(4,000/mm <sup>3</sup> 以下)
4. 口腔内鼻粘膜無痛性潰瘍	c. リンパ球減少(1,500/mm <sup>3</sup> 以下)
5. 非破壊性の関節炎(2カ所以上)	d. 血小板減少(10万/mm <sup>3</sup> 以下)
6. 漿膜炎(胸膜炎または心膜炎)	10. 免疫学的異常(a~eのいずれか)
7. 腎病変(0.5g/日以上持続性タンパク尿または細胞性円柱の出現)	a. 抗二本鎖 DNA 抗体価高値
8. 神経病変(けいれん発作または精神障害)	b. 抗 Sm 抗体陽性
	c. 抗カルジオリピン抗体
	d. ループス抗凝固因子
	e. 血清梅毒反応偽陽性
	11. 抗核抗体陽性

以上 11 項目中 4 項目存在するとき, SLE と分類する(文献 3 を改変).

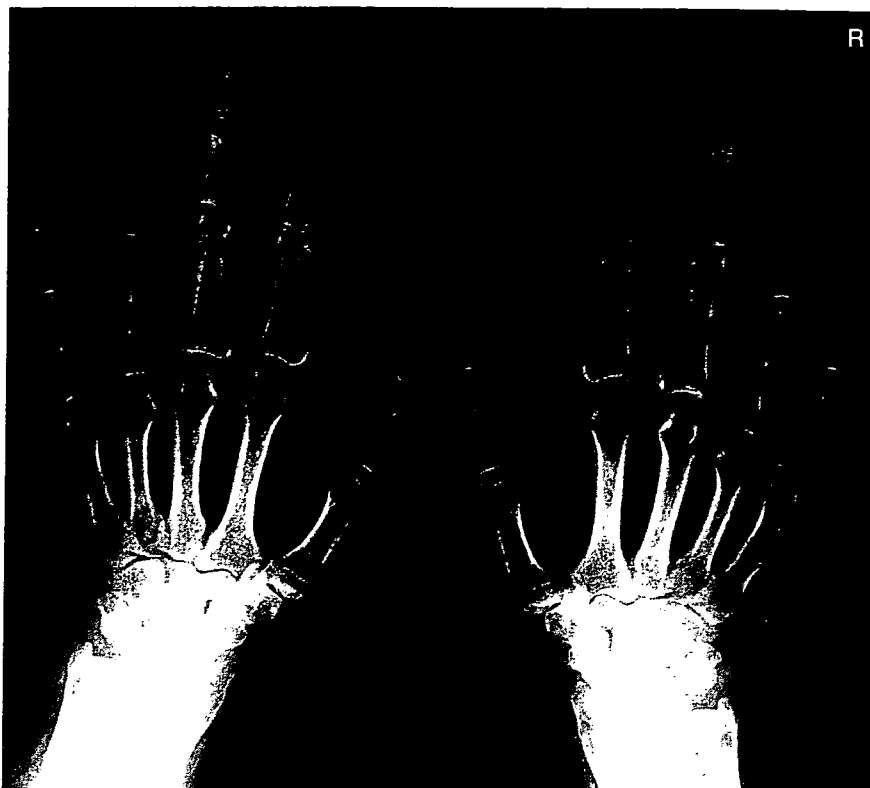


図 2 SSc に RA を合併した患者の両手指 X 線像  
末節に石灰化がみられる。

- 3) 本症例では白血球数  $5,400/\text{mm}^3$  と正常であるが、リンパ球数は  $432/\text{mm}^3$  (8%) と減少している点に注目したい。また、CRP  $0.51 \text{ mg/dl}$  と、炎症の程度に比して上昇が乏しいのも SLE の特徴である。
- 4) 抗(二本鎖)DNA 抗体・抗 Sm 抗体は SLE に特異的に検出される自己抗体で、診断的価値が高い。補体 (CH50, C3, C4) の低下・血中免疫複合体の上昇は SLE に必ずしも特異的ではないが、抗(二本鎖)DNA 抗体価とともに腎炎の活動性をよく反映し、治療効果の判定に有用である。

## 2. 症例 2 52 歳, 女性

主訴：大腿部痛

以前から、寒冷時に両手指が蒼白になるのに気づいていた。2005 年 7 月、左大腿部痛が出現し、力が入りにくく歩行しづらかった。近医では、筋肉痛といわれた。同年 8 月、両肩・膝・手関節痛が出現し、近医で RA といわれた。2006 年 1 月より全身の関節痛がひどくなり、3 月に某院整形外科を受診した。プレドニソロン  $10 \text{ mg/日}$  を処方され、関節痛は軽快した。この際、両手指皮膚の硬化と手指末節に石灰化像が認められ(図 2)、抗 Scl-70 抗体  $165.3$  (正常： $0 \sim 15.9$ ) であったため内科を紹介された。30 分程度の両手指の朝のこわばりを認め、両手指、顔面、両前腕、両足背部の皮膚の硬化がみられた。右手関節の腫脹・疼痛、右第 1 指 PIP (近位指節間)、右第 3 指 MP (中手指節間)、左第 3 指 PIP 関節に腫脹・疼痛を認めた。血沈  $29 \text{ mm/1 時間}$ 、CRP  $0.25 \text{ mg/dl}$ 、リウマトイド因子  $117.0 \text{ U/ml}$  (正常： $< 15.0 \text{ U/ml}$ )、抗核抗体 320 倍 H 型・Sp 型、抗 CCP (環状シトルリン化ペプチド) 抗体  $100.0 \text{ U/ml}$  以上 (正常： $< 5.0 \text{ U/}$

## 全身性硬化症

systemic sclerosis ; SSc

### 1. 基礎事項

全身の結合組織に起こる原因不明の慢性進行性炎症で、小血管の閉塞性障害と全身の線維症が基本的変化で、免疫異常を伴う。男女比は 1:3 で女性に多く、30~60 歳に好発し、本邦患者は約 7,000 人といわれている。

ml)。以上から RA を合併した SSc と診断した。プレドニソロン 10 mg/日に加え、ブシラミン 200 mg/日の追加投与を行った。

### 3. 診療のポイント

- 1) レイノー現象はほぼ必発で、約 60% の患者では初発症状である。全身の諸臓器に病変が及ぶ。SSc の関節症状は、多発性の関節痛が主で炎症所見に乏しいことが多いが、時に手指の骨の破壊を伴った RA と診断すべき関節炎の合併がみられる。
- 2) 診断には表 2 に示すアメリカリウマチ学会(現 American College of Rheumatology) の分類予備基準が感度・特異性ともに優れており、かつ簡単である<sup>2)</sup>。
- 3) 抗核抗体は 80% で陽性で、斑紋型か核小体型を示す。斑紋型を示す抗 Scl-70 抗体は SSc に対する特異性が高く、診断的価値がある。
- 4) 一方、本症例では、リウマトイド因子のみならず、RA により特異性の高い抗 CCP 抗体が著明に高値であったことから、RA の合併と診断した。

## 多発筋炎/皮膚筋炎

polymyositis/dermatomyositis ; PM/DM

### 1. 基礎事項

PM は対称性の近位筋の筋痛、筋力低下を主徴とする原因不明の炎症性筋疾患であり、DM はそれに皮膚症状の合併したものである。男女比は 1:2~3 で、発症は 10 歳未満と 30~50 歳に 2 つのピークを有し、本邦患者数は約 6,000 人と推定されている。

### 2. 症例 3 71 歳, 男性

主訴：両肩痛, 両下肢筋力低下

2004 年 1 月より両肩関節痛が出現し、近位に通院加療する。2005 年 5 月になり両肩の痛みが増強し、さらに両下肢の脱力感も出現し当科を受診した。CRP 15.09 mg/dl, 血沈 100 mm/1 時間, リウマトイド因子 115.0 U/ml(正常: <15.0 U/ml)で、精査のため入院となった。両上下肢近位筋の筋力

表 2 全身性硬化症(強皮症)の分類予備基準(アメリカリウマチ学会)

大基準	手指(MCP 関節)あるいは足趾(MTP 関節)より近位部の皮膚硬化(限局性強皮症は除く)
小基準	(1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化(硬指症) (2) 手指先端の陥凹性壊疽あるいは指腹の萎縮(外傷によるものは除く) (3) 両側肺基底部の線維症
診断	大基準を満たすかあるいは小基準の 2 項目以上を満たすとき SSc と診断する

文献 2 を改変

低下と、寝返りが打てない、頸が重いなどの症状も認めた。クレアチンキナーゼ(CK)76 IU(正常: 62~287)と正常であったが、アルドラーゼ 8.3 IU/l(正常: 1.8~5.8 IU/l), ミオシン軽鎖 5.8 ng/ml(正常: 0~2.4 ng/ml)と他の筋原性酵素の上昇を認めた。また筋電図では筋原性パターンを示し、筋生検では間質に単核球の浸潤を認めた。以上より多発筋炎と診断し、プレドニソロンを 40 mg/日より開始したところ、症状・検査所見ともに改善した。

### 3. 診療のポイント

- 1) 筋症状としては、近位筋優位の対称性の筋力低下・筋肉痛・筋萎縮が特徴的である。高齢者では、リウマチ性多発筋痛症(poly-myalgia rheumatica ; PMR)との鑑別が問題となる場合があるが、PMR では筋酵素の上昇がみられないのが鑑別のポイントである。
- 2) 皮膚症状としては、上眼瞼部に紫紅色の浮腫紅斑(ヘリオトロープ疹)、関節伸側の落屑性紅斑(Gottron 徴候)が特徴的である。爪周囲の紅斑を認めることも多い。
- 3) 急性期に一過性の関節炎を示す例があり、RA その他の関節炎との鑑別が必要な場合がある。
- 4) 筋酵素の上昇、筋電図所見、筋生検所見が診断上重要である。PM/DM には悪性腫瘍の合併(特に 40 歳以上の男性 DM 例)が多