

FGF, IL-1ra, IL-5, IL-7, IL-9, IL-15, IL-17 が有意に他の2群に比べて上昇していた。多変量解析では IL-5 ($p<0.036$), IL-9 ($p<0.0005$), IL-15 ($p<0.0065$), IL-17 ($p<0.0336$)が IL-6 と有意な相関を認めた。

2. SLE 血清イムノコンプレキソームの解析

私たちは上記の方法で晩期 RA21 症例の血清を解析し、RA 血清では TSP-1 および PF-4 を含有する免疫複合体を特異的に検出した (Clin Chem 2011、コントロールは変形性関節症と健常人)。晩期 RA に加え、早期 RA にも TSP-1 および PF-4 を含有する免疫複合体 (特に TSP-1 含有免疫複合体) は検出されたが、SLE (疾患活動性、臓器病変および治療薬は多様) にはこれら免疫複合体は検出されなかった。

G. 考察

SLE において髄液は中枢神経病変 (NPSLE)、また、血清は全身の免疫反応を反映していると思われる。今回は限定的な解析ではあるが、SLE では髄液および血清で特異的免疫反応の存在が示唆された。

E. 結論

本年度は予備実験であるが、SLE では、病変局所および血液中に特異的免疫反応の存在が考えられた。次年度からはこれらの解析を発展させ、かつ、ボルテゾミブ療法を受けた症例および一般的な SLE 治療を受けた症例での経過を評価し、SLE の病態もしくはボルテゾミブ療法を反映するバイオマーカーの抽出を試みたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N. Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis. Ann Rheum Dis. 71 (11): 1916-1917, 2012.
- 2) Koga T, Fujikawa K, Horai Y, Okada A, Kawashiri SY, Iwamoto N, Suzuki T, Nakashima Y, Tamai M, Arima K, Yamasaki S, Nakamura H, Origuchi T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Ishimatsu Y, Mukae H, Kuwana M, Kohno S, Eguchi K, Aoyagi K, Kawakami A. The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM. Rheumatology (Oxford). 51 (7): 1278-1284, 2012.

2. 学会発表

- 1) Ichinose K, Kawakami A, and George C. Tsokos. Inhibition of Calcium/Calmodulin-Dependent Protein Kinase IV Suppresses the Autoimmunity in Lupus-Prone Mice. American College of Rheumatology(ACR/ARHP2012). 2012/11/10-14.
- 2) Ichinose K, Kawakami A, and Tsokos George. Inhibition of Calcium/calmodulin-dependent protein kinase IV suppresses the autoimmunity lupus-prone mice. 99th IMMUNOLOGY2012. 2012/5/4-8.

- 3) Iwamoto N, Vettori S, Maurer B, Brock M, Jungel A, Galgagni M, Gay R, Distler J, Gay S, Kawakami A, Distler. Downregulation of miR-193b in systemic sclerosis regulates the proliferative vasculopathy by urokinase-type plasminogen activator expression. The 15th Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology. 2012/9/10-14.
- 4) 一瀬邦弘, 川上 純. ループス腎炎のメサンギウム細胞における Calcium/calmodulin-dependent protein kinase type IVの役割. 第40回日本臨床免疫学会. 2012/9/27-29.
- G. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)
1. 特許取得
該当無し
 2. 実用新案登録
該当無し
 3. その他
該当無し

Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
石井智徳 藤原一男	中神経ループス	水澤英洋 鈴木則宏 梶龍兒 吉良潤一 神田隆 齊藤延人	今日の神経疾患治療指針第2版	医学書院	東京	2013	501-504
田中良哉	全身性エリテマトーデス	門脇孝、永井良三編	最新内科学	西村書店	東京	2012	1248-1254
田中良哉	全身性エリテマトーデス	技術情報研究会編	稀少疾患・難病の診断/治療技術と製品開発	技術情報教会	東京	2012	805-816
田中良哉	全身性エリテマトーデス	泉孝英	ガイドライン外来診療2012	日経メディカル開発	東京	2012	450-454

雑誌【欧文】

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号, ページ	出版年
Shimane K, Ishii T, Saito K, Yamamoto K, et al.	An association analysis of HLA-DRB1 with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis in a Japanese population: effects of *09:01 allele on disease phenotypes.	Rheumatology	In print	2013
Shirai T, Fujii H, Ono M, Watanabe R, Ishii T, Harigae H.	An innovative method to identify autoantigens expressed on the endothelial cell surface: serological identification system for autoantigens using a retroviral vector and flow cytometry (SARF).	Clinical and Developmental Immunology	In print	2013

Watanabe R, Ishii T, Nakamura K, Shirai T, Tajima Y, Fujii H, Harigae H.	Prevalence and time course of hepatitis B virus infection in patients with systemic lupus erythematosus under immunosuppressive therapy.	Modern Rheumatology	In print	2012
Shirai T, Fujii H, Ono M, Nakamura K, Watanabe R, Tajima Y, Takasawa N, Ishii T, Harigae H.	A novel autoantibody against fibronectin leucine-rich transmembrane protein 2 expressed on the endothelial cell surface identified by retroviral vector system in systemic lupus erythematosus.	Arthritis research & therapy	14(4),R157	2012
Okada Y, Ishii T, Yamamoto K et al.	A genome-wide association study identified AFF1 as a susceptibility locus for systemic lupus erythematosus in Japanese.	Plus Genetics	8(1) e1002455	2012
Iwata S, Saito K, Hirata S, Tanaka Y.	Phenotypic changes of lymphocyte in a patient with IgG4-related disease after corticosteroid therapy.	Annals of the Rheumatic disease	71(12):2058-2059.	2012
Iwata S, Yamaoka K, Niimuro H, Nakano K, Wang S, Akashi K, Tanaka Y.	Amplification of Toll-like receptor-mediated signaling through spleen tyrosine kinase in human B-cell activation.	The Journal of allergy and clinical immunology	129(6):1594-1601	2012
Iwata S, Saito K, Tokunaga M, Tanaka Y.	B cell or T cell-dominant recurrence after rituximab therapy in patients with SLE.	Annals of the rheumatic disease	71(10):1749-1750	2012
Ohyama K, Kawakami A, Tamai M, Baba M, Kishikawa N, Kuroda N.	Serum immune complex containing thrombospondin-1: a novel biomarker for early rheumatoid arthritis.	Annals of the rheumatic disease	71(11):1916-1917	2012

Koga T, <u>Kawakami A</u> et al.	The diagnostic utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody testing for predicting the prognosis of Japanese patients with DM.	Rheumatology (Oxford)	51(7):1278-1284	2012
----------------------------------	---	-----------------------	-----------------	------

雑誌【和文】

<u>石井智徳</u> <u>張替秀郎</u>	Micro RNA 研究のトピックス 全身性エリテマトーデスと micro RNA	炎症と免疫	21:14-19	2012
----------------------------	---	-------	----------	------

IV. 研究成果の刊行物、別冊

2 全身性エリテマトーデス

■ **定義・概念** 全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)は、妊娠可能年齢の女性に好発する原因不明の炎症性疾患で、皮膚、関節、心、腎、漿膜、神経、血管など全身の臓器をおかし、多彩な臨床症候を呈する。顔面に狼に咬まれたような紅斑が出現することから、全身性紅斑性(erythematosus)狼瘡(lupus)と呼ばれた。1850年にはその記述があり、1942年にKlempererが病理組織学的に膠原病の一つに分類した。現在、自己免疫の発症への関与が解明され、代表的な全身性自己免疫疾患とされる。すなわち、免疫寛容の破綻に伴い自己反応性T細胞が活性化し、刺激されたB細胞から産生される自己抗体が免疫複合体を形成して組織に沈着し、補体を活性化して臓器障害を引き起こすⅢ型アレルギーを本態とする。どの臓器が障害されるかは多様で、腎、皮膚、中枢神経病変を主体とするⅡ型もある。治療目標は免疫異常の是正とそれによる臓器障害の制御で、合成グルココルチコイド(ステロイド)や免疫抑制剤などが使用されてきた。現在、生物学的製剤による新規治療が開発されている。

■ **疫学** 2009年度は約5万7,000の厚生労働省特定疾患医療費受給者数を数え、実際の患者数は約10万と推定される。登録患者数は漸増しているが、診断技術の向上によるものと考えられている。有病率は白人では10万人あたり約33人、黒人では約400人である。発症年齢は20~30歳代が多く、男女比は1:9~10である。生存率は改善傾向にあり、5年生存率は90%以上である。しかし、10年生存率は70~90%、20年生存率は50~70%で、発症年齢を考慮すると必ずしもよくはない。SLEの死因の第1位は感染症で20~50%を占め、第2位はSLEに伴う間質性肺炎、肺出血、肺高血圧症、第3位はSLEに伴う脳・心血管障害の順である。

■ **病因・病態生理と分子メカニズム** SLEの病因は明確ではないが多因子疾患とされ、遺伝的素因の保有者に環境因子が加わると自己免疫異常が生ずる。自己に対する免疫寛容が破綻すると、自己反応性T細胞が活性化され、B細胞の自己抗体産生を刺激する。自己抗体は抗原と免疫複合体を形成して組織に沈着し、補体を活性化して組織障害を生ずるⅢ型アレルギー病態が誘導される。また、活性化されたT細胞などの免疫担当細胞は組織で炎症を生じ、炎症の遷延化の結果、組織障害が引き起こされる。これら一連の過程を経てSLEが発症すると理解されている。

遺伝的要因に関しては、家族内集積(0.4~5%)、一卵性双生児での一致率(24~69%)、日本人でのHLA-DRB1*1501ハプロタイプとの関連性(オッズ比2.98)などからも明らかである。ゲノムワイド関連解析(genome-wide association studies: GWAS)により、日本人ではSTAT4, IRF5, BLK, FCGR2B, TNFAIP3など、白人ではPTPN22, ITGAM, OX40L, APRILなどの疾患感受性遺伝子が同定されてきた。さらに、IFN(インターフェロン)関連遺伝子群の高発現は大部分の症例で、血清IFN- α 値上昇が約半数の症例で認められる。環境要因としては、感染、出産、紫外線、薬剤、寒冷、過労、喫煙、精神的ストレスなどがあげられる。免疫系への直接作用、酸化ストレ

スなどを介する間接経路に加え、エピジェネティックな変化を生ずる可能性も示されている。

遺伝的素因に環境因子が加わると自己に対する免疫寛容が破綻し、T細胞の異常活性化、制御性T細胞の機能障害、B細胞の抗体産生細胞への分化、免疫担当細胞間の相互作用を担う共刺激分子の発現増強などが誘導される。活性化された免疫担当細胞から放出された可溶性(soluble)共刺激分子であるsCD40LやsBAFFは、疾患活動性に応じて検出される。さらに、B細胞や樹状細胞ではToll様受容体(toll-like receptor: TLR)が高発現し、細菌、DNA、RNAなどの刺激を受容して、抗体やIFN- α などのサイトカインの産生が誘導される。

自己反応性B細胞から産生される自己抗体の研究は、1948年のHargravesらのLE細胞現象にはじまる。LE因子は細胞核の構成因子に対する自己抗体であることが後に証明され、以降多様な自己抗体が発見されてきた。抗核抗体はSLEのほぼ全例で、抗ds(二本鎖(double stranded))-DNA抗体や抗ヒストン抗体は約70%、抗赤血球抗体、抗神経抗体は約60%、抗リン脂質抗体は約50%、抗RNP抗体は約40%、抗Sm抗体や抗SS-A抗体は約30%の症例で検出される。

■ 臨床症状・検査成績

全身症状: 一般的には、発熱、易疲労感、倦怠感、多発関節炎などの非特異的な全身症状が1週間以上持続した後臓器障害が発現することが多い(図2-2-1)。

皮膚・粘膜病変: 顔面蝶形紅斑や円板状皮疹(図2-2-1)などの特徴的な皮膚所見を約80%に伴い、紫外線曝露を契機に増悪する。日光過敏症との関連性は明確で、約70%の患者で発症の誘因となる。また、爪周固紅斑、Raynaud(レイノー)症状、蕁麻疹様皮疹、脱毛、皮膚血管炎などの多彩な所見を呈し、しばしばこれらが混在する。無痛性口腔粘膜アフタも特徴的である。皮膚・粘膜病変は疾患活動性と関連して出現し、斑状丘疹状、円板状または水疱性皮疹、機能障害を伴う広汎な粘膜潰瘍、血管浮腫や咽頭浮腫など重症の病変を伴うことがある。

関節・筋病変: 多発性非びらん性関節炎は、疾患活動性に応じて大部分の症例に認められる。また、近位筋優位の筋炎、筋力低下をしばしば併発し、筋由来酵素の上昇、筋破壊の病理組織所見、筋由来筋電図異常を伴うことがある。**漿膜炎**: 胸膜炎、心膜炎、腹膜炎が含まれるが、胸膜炎は、SLEに伴う呼吸器障害のなかでも最も頻度が高く、発生率は30~60%である。心膜炎はしばしば心不全の誘因となる。腹膜炎は時に急性腹症をきたすことがある。胸痛、胸膜摩擦音、呼吸困難などを呈する症候性胸水貯留を伴う胸膜炎、心不全や症候性心嚢液貯留を伴う心膜炎、急性腹症を呈した腹膜炎では、危急的治療を要する場合がある。また、結核を含む細菌感染症、腎不全・心不全に伴う胸水貯留、および癌性胸膜炎などの鑑別を要する。

腎病変: 腎障害は80%以上に併発し(ループス腎炎)、高率に持続性蛋白尿や細胞性円柱を認め、ネフローゼ症候群や腎不全に陥ることもある。1g/日以上または3+以上の蛋白尿、悪性高血圧、クレアチニンクリアランス(Ccr)50 mL/分未満、活動性尿沈渣などの所見を伴えば、疾患活動性の高いループス腎炎と分類される。

中枢神経病変: 25~75%に認められ、痙攣、脳血管障害、

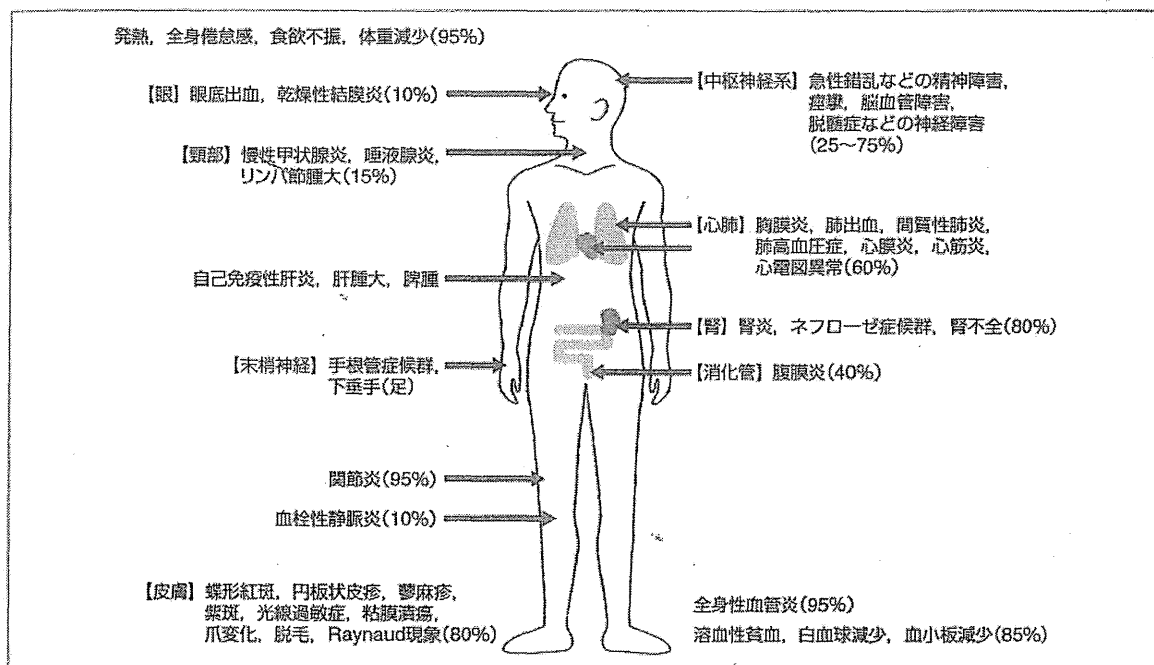


図 2-2-1 全身性エリテマトーデス(SLE)の臨床症候

うつ状態や妄想などの多様な障害を呈し, 米国リウマチ学会(ACR)は神経精神 SLE(NPSLE)と分類している。意識レベルの急速な低下, 急性精神症状, 譫妄, 錯乱状態, 痙攣大発作, 脳卒中または脳虚血症状, 無菌性髄膜炎, 多発性単神経炎, 上行性または横断性脊髄炎, 末梢または脳神経障害, 舞踏病, 小脳性運動失調などの多彩な重症障害を伴うことがある。なお, NPSLEはSLEの疾患活動性に関係なく発症, 増悪する場合があるので留意する。

呼吸器病変:呼吸器病変は約半数に認められ, わが国ではSLEの死因としては感染症に次ぎ第2位である。肺胞出血, 急性間質性肺炎や肺高血圧症の併発は予後を左右する。突然の発熱, 労作時呼吸困難, 乾性咳嗽, 咯血, 多呼吸, 胸痛を症状とし, 時に動脈血酸素分圧が急速に低下し, 急性成人呼吸促進症候群(ARDS)を呈する。胸部X線・胸部CTにおける間質性肺炎, 肺胞出血所見の進行, 肺機能低下, 肺活量低下, 炎症性肺疾患を示す細胞組織学的所見には特に留意する。日和見感染症による肺炎, 薬剤性間質性肺炎なども鑑別を要する。

その他:多発性リンパ節腫脹, 肝脾腫, 心筋炎, 眼底出血, 眼底綿花様白斑などを併発する。凝固異常, 動静脈血栓症, 妊娠合併症を伴う際には, 抗リン脂質抗体症候群(anti-phospholipid syndrome: APS)の併発に留意する(図2-2-1)。

造血系障害:血球減少症や凝固異常などの造血系障害を高頻度に伴う。白血球(特にリンパ球)減少症, 溶血性貧血(Coombs 試験陽性), 血小板減少(抗血小板抗体陽性), およびそれらの組み合わせを呈する。凝固異常はAPSに伴うもの, 血栓性微小血管障害(TMA), 血球貪食症候群などがあり, 原因の鑑別が重要である。また, 貧血と高γグロブリン血症により, ESR(赤血球沈降速度)値は疾患活動性に依りて亢進するが, CRP(C反応性蛋白)値の変動はほとんどないのが特徴である。CRP値上昇の際には, 感染や漿膜炎の併発を疑う。

血清学的異常:血清学的には各種自己抗体が陽性となり, 高γグロブリン血症, 免疫複合体高値, 低補体血症を呈する。抗核抗体はほぼ全例で陽性である。抗Sm抗体は約30%で陽性だが特異性が高く, 抗ds-DNA抗体は約70%で陽性で, 抗体価は疾患活動性と相関する。抗リン脂質抗体, 抗RNP抗体, 抗SS-A抗体なども約30~50%で陽性となる。

新生児ループス:SLEの母体から誕生した新生児におけるループス紅斑, 溶血性貧血, 血小板減少, 心筋症, 先天性完全房室ブロックなどを伴う症候群である。母体の自己抗体(SS-A抗体, SS-B抗体など)が胎盤を通過して胎児に移行して発症することがある。したがって, SS-A抗体陽性母体の胎児の心機能モニタリングが重要である。生後6か月以内に自己抗体は消失するためにこれらの症候は一過性であるが, 先天性完全房室ブロックは残存する。

薬剤誘発性ループス症候群:薬剤によって誘発され, 発熱, 関節炎, 筋炎, 漿膜炎, 紅斑などを伴い, 抗核抗体陽性を示す症候群である。腎障害や中枢神経障害, 抗ds-DNA抗体陽性例はまれである。誘発薬としてプロカインアミドなどの抗不整脈薬, 高血圧治療薬, 抗甲状腺薬, 抗精神病薬(炭酸リチウムやクロロプロマジンなど), 抗痙攣薬, イソニアジドなどの抗菌薬, スルファサラジンなどの抗リウマチ薬, 脂質異常症治療薬などがある。薬剤によるDNAメチル化抑制が発症にかかわっている可能性が示唆されている。また, INFやTNF(腫瘍壊死因子)阻害薬などが, 誘発薬としてあげられる。一般的にはこれらの薬剤の休薬によって諸症候は改善するとされる。

■ 診断

診断と疾患活動性の評価

初期治療は予後を左右するがゆえに, まず迅速, 確実な診断を必須とする。①主訴に関する問診, 理学的所見, ②生命予後に関する臓器障害の評価や緊急性の判定, ③疾患活動性の評価, ④感染症や心疾患などの合併症の検索など

表2-2-1 全身性エリテマトーデス(SLE)の改訂分類基準

- 1) 顔面紅斑
- 2) 円板状皮疹
- 3) 光線過敏症
- 4) 口腔内潰瘍(無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現)
- 5) 関節炎(2関節以上で非破壊性)
- 6) 漿膜炎(胸膜炎あるいは心膜炎)
- 7) 腎病変(0.5 g/日以上の持続的蛋白尿か細胞性円柱の出現)
- 8) 神経学的病変(痙攣発作あるいは精神障害)
- 9) 血液学的異常(溶血性貧血または $4,000/\text{mm}^3$ 以下の白血球減少または $1,500/\text{mm}^3$ 以下のリンパ球減少または 10 万/ mm^3 以下の血小板減少)
- 10) 免疫学的異常(抗二本鎖DNA抗体陽性, 抗Sm抗体陽性または抗リン脂質抗体陽性(抗カルジオリピン抗体, ループスアンチコアグラント, 梅毒反応偽陽性))
- 11) 抗核抗体陽性

【診断の決定】

上記項目のうち4項目以上を満たす場合, 全身性エリテマトーデスと診断する

(米国リウマチ学会, 1997)(難病情報センター)

に留意したアプローチを行う。

SLEの診断には, ACRの1997年改訂分類基準が汎用される(表2-2-1)³⁾。病歴と理学的所見からSLEを考慮したうえで, 検査成績や画像所見をあわせて評価して診断する。

疾患活動性の評価には, 厚生省(現厚生労働省)特定疾患自己免疫疾患調査研究班のSLE疾患活動性判定指数, および同重症度指数, 英国SLE評価グループ(British Isles Lupus Assessment Group: BILAG)指数, SLE疾患活動性指数(systemic lupus erythematosus disease activity index: SLEDAI)などが用いられる。臨床試験における薬効評価には, BILAG, SLEDAI, 医師による全般評価(physician's global assessment: PGA)スコアの組み合わせによるSLE反応性指標(SLE response index: SRI)が使用される。また, ループス腎炎は高頻度に併発する臓器障害で, 病理形態学的分類で治療や予後が異なるため, 国際腎臓病学会・腎臓病理学会の組織分類による2003年改訂組織診断の実施が望ましい。

● 厚生省(現厚生労働省)疾患活動性判定指数・重症度判定基準 厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班から報告されたSLE疾患活動性判定指数では, 発熱, 関節痛, 紅斑, 口腔潰瘍または大量脱毛, ESR亢進, 低補体血症, 白血球減少症, 低アルブミン血症, LE細胞の9項目中3項目で疾患活動性ありと判定する(表2-2-2)。簡便で感度と特異性が高いが, 海外の成績との比較が困難である。また, 厚生省重症度判定基準では, ネフローゼ症候群, 腎不全(急速進行性, 慢性), 中枢神経症状(痙攣重積, 意識障害, 器質性精神病), 間質性肺炎, 肺出血, 肺高血圧症, 全身性血管炎・血栓症などがあれば, 重症と分類される。

● BILAG指数 1988年に英国のグループが重症度に応じた治療指針の設定を目的として提唱し, 改訂を経て現在のかたちとなった。症候や検査値異常を全身症状, および皮膚・粘膜, 神経系, 筋骨格系, 心血管・呼吸器系, 消化器系, 眼病変, 腎症, 血液異常の8つの臓器障害に分けて, 各系のなかで重症度を半定量化する。各系の重症度は, どの程度の治療が必要かを前提にランクづけさ

表2-2-2 SLE(全身性エリテマトーデス)疾患活動性判定指数

- 1) 発熱
- 2) 関節痛
- 3) 紅斑(顔面以外も含む)
- 4) 口腔潰瘍または大量脱毛
- 5) 赤血球沈降速度亢進(≥ 30 mm/時間)
- 6) 低補体血症(C3 < 60 mg/dL, CH50 < 20 単位)
- 7) 白血球減少症($\geq 4,000/\mu\text{L}$)
- 8) 低アルブミン血症(≥ 3.5 g/dL)
- 9) LE細胞またはLEテスト陽性

9項目中3項目以上陽性ならば, 活動性ありと判断する(厚生省特定疾患自己免疫疾患調査研究班 昭和60年度報告)

れる。カテゴリ-Aは大量ステロイドと免疫抑制剤の併用を要する臨床症候や検査値異常である。カテゴリ-Bは少量ステロイドや抗炎症薬などの治療を要する症候や異常, カテゴリ-Cは抗炎症薬などによる対症療法で十分な状態, カテゴリ-Dは以前障害されたことがあるが現在は症候や異常がない状態, カテゴリ-Eは現在にも過去にも障害がない場合を示す。たとえば, 一般的全身症状については, 37.5°C 以上の発熱, 5%/月以上の体重減少, リンパ節腫脹/脾腫, 易疲労/全身倦怠/脱力, 食欲低下/嘔気/嘔吐のうち, 発熱と他の2項目があればカテゴリ-Aと分類され, 高用量のステロイドと免疫抑制剤の併用の適応となる。BILAG指数は, 感度と特異度が80%を超え, 高疾患活動性を識別する際に特に有用である。また, 評価方法は煩雑であるが, 評価者間などでのばらつきが少ないことから, 臨床試験の導入基準や有効性評価に汎用されている。

● SLEDAI 国際的に汎用される疾患活動性指標で, 統計学的解析によって抽出された臨床症候や検査成績に基づく基準項目を重要度に従って点数化したものである。いくつかの変法があるが, SELENA(safety of estrogens in lupus erythematosus)-SLEDAIが汎用される。痙攣発作, 精神症状, 器質性脳症候群などがあれば8点, 多発関節炎や尿円柱, 尿潜血などがあれば4点とする。合計点が3点以上で軽～中等度の疾患活動性, 12点以上であれば高度の疾患活動性ありと判定し, 薬剤治療の開始や増量を含む評価の対象となる。妥当性と再現性にすぐれているとされ, 臨床試験では治療効果判定の目的でしばしば使用される。しかし, スコアリングには中枢神経系に偏りがあり, また, 発熱とは 38°C 以上で感染によるものを除外するなどとした注釈がそれぞれの項目に付記されており, 使用には留意を要する。

■ 治療と薬理メカニズム SLEの治療目標は, 免疫異常の是正による疾患活動性・臓器障害の制御であり, ステロイドや免疫抑制剤などが使用される。しかし, これらは非特異的治療であり, 臓器障害や予後の改善には不十分で, 副作用の問題も山積する。したがって, 治療の必要性, ステロイドの初期治療量, 免疫抑制剤の適応は, ①疾患活動性, ②障害臓器, ③病型分類, ④感染症や心疾患などの合併症などを総合的に評価して決定する。将来的な予後や臨床経過は初期治療に依存するため, すみやかでの確な診断, 評価, 治療開始が必要である。

SLEの治療には明確な指標はないが, Hahnの診断・治療のアルゴリズムは標準的な治療指針である(図2-2-2)。

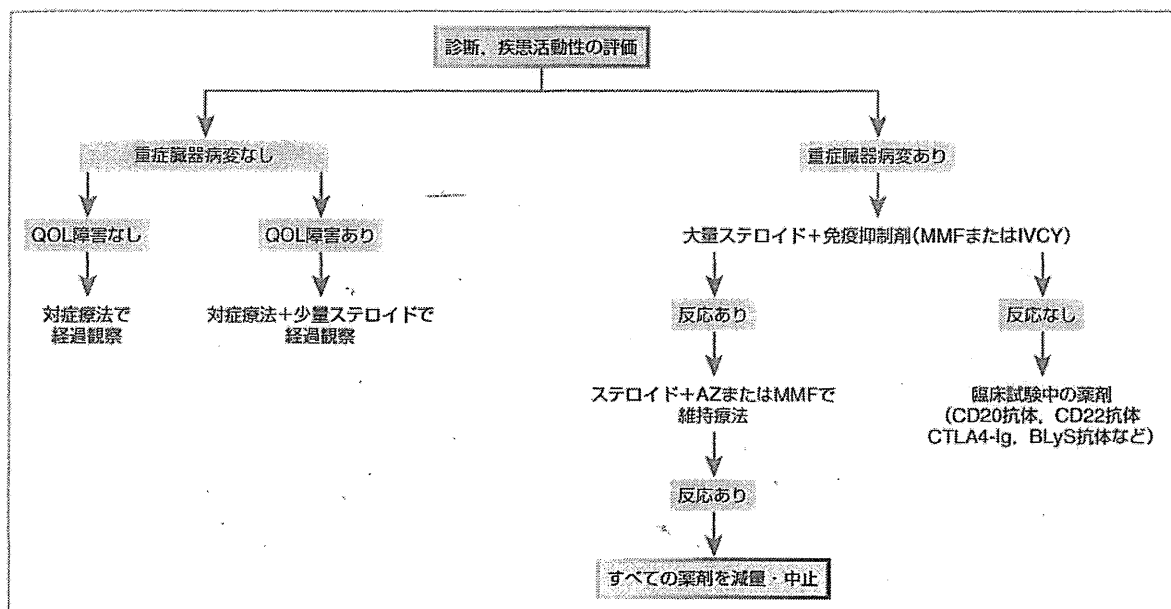


図 2-2-2 全身性エリテマトーデス(SLE)の急性期治療のためのアルゴリズム
(文献 1 を改変)

重症臓器病変を有し、疾患活動性が高ければ、大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法のすみやかな開始が選択される。ステロイドは初期量を 4~6 週間継続後、臨床症候や検査成績を参照しつつ 2~4 週間に 10% ずつ減量する。免疫抑制剤としては、シクロホスファミド間欠的点滴静注療法(IVCY)やミコフェノール酸モフェチル(MMF)が推奨されている。一方、疾患活動性が軽度で、限局性病変にとどまる際には、無治療で経過観察される症例も 1/4 程度存在する。また、関節炎、筋痛、発熱などにより日常生活に支障をきたす際には、抗炎症薬や少量ステロイドの使用を考慮する。

ステロイド：副腎皮質ホルモン(コルチゾール)は、視床下部-下垂体からの刺激により分泌されるホルモンで、合成グルココルチコイドをステロイドと呼ぶ。コルチゾールはグルココルチコイド受容体(GR)に結合して核内へ移行し、GRE(グルココルチコイド受容体ホルモン結合ドメイン)領域を有する遺伝子の転写を介して生理機能を調節する。ステロイドも GR に結合し、核内へ移行した GR は AP-1 や NF- κ B などの転写因子に拮抗的に結合し、強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を発揮する。このような薬理作用は、SLE の治療にも応用される。また、ステロイドの投与量は、生体内組織での到達可能濃度から理論的に大量療法、少量療法、パルス療法に大別される。

疾患活動性が高く、重症臓器病変を有する症例には、ステロイド大量療法(プレドニゾン(PSL)換算 1 mg/kg/日)を行う。これにより、血中濃度は 1×10^{-7} M に到達し、リンパ球上 GR の大部分を一定時間飽和して免疫抑制効果を導く。前述したように、疾患活動性は BILAG 指数や SLEDAI で評価し、重症臓器障害は厚生省(現厚生労働省)の基準が有用である。ステロイドは、初期量を 4~6 週間継続し、その後約 10% ずつ維持量(0.1~0.3 mg/kg/日)まで漸減し、これを 1~2 年間継続する。さらなる減量は、初発時の臨床症候や検査成績を参照して、総合的に判断し

て慎重に行う。

疾患活動性が軽~中等症で、重症臓器病変がなければ、対症療法や無治療にて経過観察可能とされる。臓器病変が存在しても非進行性の病態も、軽~中等症例として対処する。また、関節炎、筋痛、発熱などにより日常生活に支障をきたす際には、対症療法として抗炎症薬や少量のステロイド(PSL 換算 0.07~0.3 mg/kg/日)の使用を考慮する。少量のステロイドでも組織濃度は 1×10^{-8} M に到達し、強い抗炎症作用を期待できる。

ステロイドパルス療法(メチルプレドニン 1 g/日、3 日間連続使用)は、生体内の GR のすべてのコンパートメントを飽和し、細胞膜への直接作用などを介して、強力な免疫抑制作用をもたらすが、細胞傷害作用などの未知の作用も推測される。ARDS や急性循環障害など生命予後を脅かす際に考慮する。しかし、日和見感染症などの重篤な副作用もあり、乱用を避けるべきである。また、ステロイドパルス療法や多くの免疫抑制剤は保険適用外であり、使用目的、副作用についてインフォームドコンセントを得る。

一方、ステロイドは薬理作用を介した強力な免疫抑制作用とともに、本来の GRE 領域に結合して糖代謝、脂質代謝、骨代謝などの多様な代謝異常を引き起こす。ステロイドの重篤な副作用として、感染症、消化性潰瘍、精神症状、血栓・塞栓、副腎皮質機能不全などに留意し、臨床症候や検査成績を十分に把握する必要がある。ステロイドパルス療法、大量ステロイド、免疫抑制剤の使用の際には、真菌感染症、ニューモシスチス肺炎、結核症などの日和見感染症の予防が望ましい。また、胃腸障害、骨粗鬆症、耐糖能異常、脂質異常症などの高頻度の副作用に対しては、薬剤による適切な対策、および生活習慣の指導を十分に行う。さらに、ステロイド誘発性骨粗鬆症に対し、ビスホスホネートの予防投与が推奨される。上部消化器症状には、プロトンポンプ阻害薬が有効である。

シクロホスファミド(CY)：核酸と蛋白質を結合して核酸

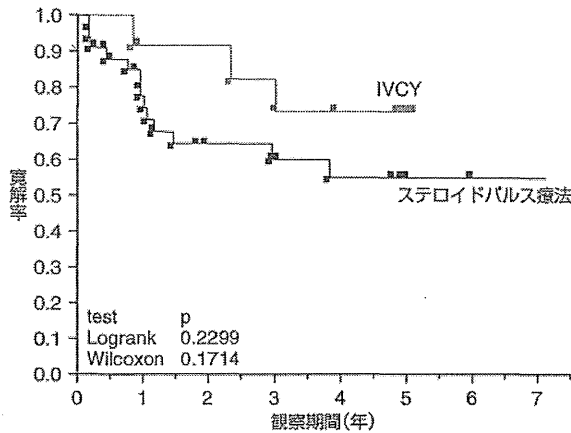


図 2-2-3 急性意識障害を伴う神経精神 SLE(NPSLE)の 57 症例に対する IVCY とステロイドパルス療法の比較
SLE: 全身性エリテマトーデス, IVCY: シクロホスファミド間欠的点滴静注療法
(平成 17~19 年度厚生労働省田中良哉班広畑俊成小委員長報告)

代謝を阻害し、リンパ球の細胞周期を制御する。ループス腎炎, NPSLE, 肺出血, 全身性血管炎などに対して, IVCY が使用される。IVCY は, 10~20 mg/kg/回を 2~4 週に 1 回, 計 6~12 回点滴静注する。ループス腎炎に 500 mg を 2 週ごとに 6 回点滴静注するというプロトコルも使用される。米国国立衛生研究所 (NIH) のループス腎炎に対する試験では, IVCY による 10 年後の長期予後の有意な改善が示され, 重症ループス腎炎の標準薬とされる。急性意識障害を伴う NPSLE に対する有用性も報告される (図 2-2-3)。

IVCY の重大な副作用として, 日和見感染症, 性腺機能不全, 肝障害, 抗利尿ホルモン分泌異常症候群 (SIADH), 消化器症状などがあげられる。拳児希望が強い場合には十分なインフォームドコンセントが必要である。また, 感染症の危険因子の高い症例に対しては, 十分な予防と管理が必要である。

アザチオプリン: 6-メルカプトプリン (6-MP) を経て代謝されプリンヌクレオチド合成を阻害し, リンパ球増殖を抑制する。アザチオプリンは, 主に急性期治療後の維持療法に使用される。重篤な副作用として, 日和見感染症, 肝・骨髄障害などがあるが, 比較的使いやすい薬剤として汎用される。

カルシニューリン阻害薬: タクロリムスはわが国で開発された免疫抑制剤で, カルシニューリン活性化阻害を介してサイトカイン転写制御を主作用とする。ループス腎炎に適応が認められている。1 日尿蛋白量を減少し, 血清補体値を上昇させる。重篤な副作用としては, 腎障害, 高カリウム血症, 高血糖などの臓機能障害, 心不全などの心障害に加え, 感染症があげられる。

シクロスポリンも同様にカルシニューリン阻害作用を有する免疫抑制剤である。眼症状を伴う Behçet (ペーチェット) 病やネフローゼ症候群などの自己免疫疾患にも適応が認められている。重篤な副作用としては, TMA, 腎障害, 易感染性などがある。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF): 生体内ですみやかに活性代謝物ミコフェノール酸に分解され, リンパ球の DNA 合成を抑制する免疫抑制剤である。米国の臨床試験

ではループス腎炎に対して, 導入療法では IVCY より高反応率を示し, 有害事象も有意に低かった。欧米では維持療法にも使用される。重篤な副作用として, 日和見感染症 (進行性多巣性白質脳症, BK ウイルス腎症などを含む), 骨髄障害, リンパ増殖性疾患, 消化器障害, 腎障害, 心障害, 肝障害, アシドーシス, 血栓症などがあげられている。

血漿交換療法: 自己抗体や免疫複合体の機械的除去を目的として使用される。活動性のあるループス腎炎, NPSLE などに臨床的効果が認められると報告されている。また, SLE に併発する TMA には, 血漿交換療法とステロイド大量療法が有効である。血漿交換療法は, 循環血漿量 1 容を新鮮凍結血漿で置換し 5 日間施行する。

生物学的製剤: 病態形成に関与する特定の標的分子制御を目的として, 遺伝子組換え技術などにより精製された薬剤である。SLE では B 細胞を標的とした治療が目ざされ, B 細胞に特異的に発現する分子である CD20 を標的とした抗体リツキシマブの臨床開発が先行した。英国では, 疾患活動性を有するループス腎炎にリツキシマブ 500 mg を 2 回投与し, 腎症, 関節炎, 漿膜炎, 血球減少の改善が得られた。わが国でも中等~重度の SLE を対象とした第 I 相/第 II 相臨床試験を実施し, 14 例中 9 例で治療反応性が得られた。しかし, 米国食品医薬品局 (FDA) からリツキシマブを使用した SLE 患者 2 人が進行性多巣性白質脳症で死亡したと報告され, 未承認薬剤のオフラベル使用に対して厳しい警告が付記され, 米国の SLE を対象とした臨床試験は結果的には失敗した。現在, SLE やループス腎炎を対象として, 抗 CD22 ヒト化抗体エブラツズマブ, 抗 BAFF 抗体ベリムマブ, TACI-Ig 融合蛋白アタシセプト, 抗 IFN- α ヒト型抗体シファリムマブ, CTLA4-Ig 融合蛋白アバタセプトなどの臨床試験が進行中である (図 2-2-4)。

その他: ミゾリピンは, わが国で開発された免疫抑制剤で, プリン合成を阻害して活性化リンパ球の細胞周期を抑制する。ステロイド無効のループス腎炎やネフローゼ症候群に適応がある。

メトトレキサート (MTX) は, 葉酸拮抗作用を介した分裂期のリンパ球や滑膜細胞の増殖障害を主作用として, 関節リウマチの標準的治療薬として位置づけられている。関節炎, 筋炎, 皮膚障害, 中枢神経障害を有する低~中等症の SLE に対しても有効である。

ヒドロキシクロロキンは抗マalaria薬であるが, 欧米では紅斑, 関節炎, 筋炎などを有する低~中等症の SLE に標準的に使用されている。わが国ではクロロキンを訴訟以降, 使用困難である。

治療の選択

● **皮膚病変** 日光過敏症と SLE との関連性は明確で, 紫外線中波長域 (UVB) が重要であるとされる。紫外線防御指数 (SPF) 30 以上の UVB 吸収を抑制できる日焼け止めクリームの使用とともに, 日常生活においても紫外線を避ける必要がある。紅斑などの皮膚病変に対しては, 外用ステロイドや外用タクロリムスが使用される。外用ステロイドには各種の強度があり, 病勢にあわせて使用する。

● **ループス腎炎** ループス腎炎は頻発する臓器障害で, 病理組織により予後が異なるために, 治療方針の決定のためには組織診断が望ましい。国際腎臓病学会・腎臓病理

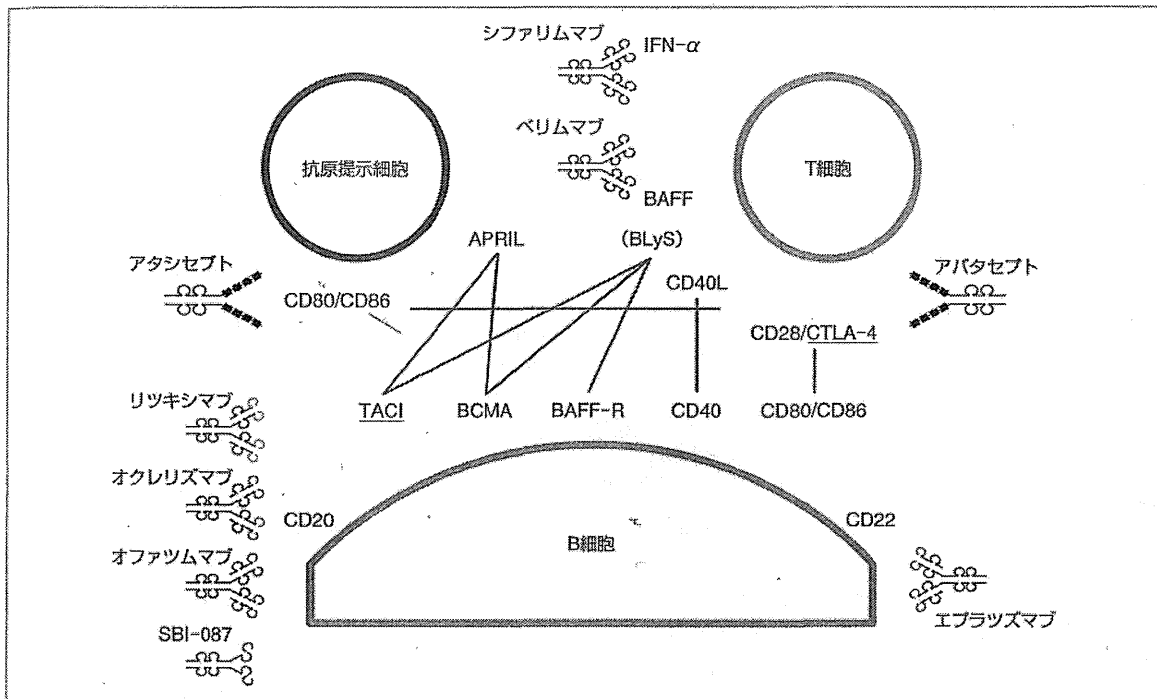


図 2-2-4 全身性エリテマトーデス(SLE)の治療に臨床応用される生物学的製剤

学会によるループス腎炎の改訂組織分類においてⅣ型、Ⅴ型に加え、Ⅲ型でも活動性を有すれば、大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が適応となる。また、BILAG 指数では、1g/日以上または3+以上の蛋白尿、悪性高血圧、Ccr 50 mL/分未満、活動性尿沈渣などの所見を伴えば、疾患活動性の高いループス腎炎と分類され、大量ステロイドと免疫抑制剤が選択される。厚生省(現厚生労働省)の重症度判定基準でも、ネフローゼ症候群、急性糸球体腎炎、腎不全などを伴う症例では、大量ステロイドが推奨される。免疫抑制剤としては、IVCYやMMFによる導入療法、アザチオプリン、CY、MMFなどによる寛解導入後の維持療法が推奨され、IVCYはループス腎炎の長期予後の点からも有用性が高い。わが国では、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスがループス腎炎に、シクロスポリンがネフローゼ症候群に対して適応を有し、タクロリムスは血清抗DNA抗体値、1日尿蛋白量を有意に減少させる。B細胞を標的とした抗CD20抗体リツキシマブについては、難治性Ⅳ型ループス腎炎症例での蛋白尿の消失を伴う寛解導入、組織所見上の増殖性変化やリンパ球浸潤の消失など、高い治療効果が報告されている。しかし、重篤な日和見感染症の懸念も強く、FDAからはオフラベル使用に対して厳しい警告が出された。現在、生物学的製剤による重症ループス腎炎の治療開発が進行している。

- NPSLE 厚生省(現厚生労働省)の重症度判定基準やACRの重症臓器障害判定指針では、NPSLEが存在すれば重症臓器障害と判定する。BILAG 指数では意識レベルの急速な低下、急性精神症状、譫妄、または錯乱状態、痙攣大発作、脳卒中または脳虚血症状、無菌性髄膜炎、多発性単神経炎、上行性または横断性脊髄炎、末梢または脳神経障害、舞踏病、小脳性運動失調が存在すれば、

大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が適応となる。厚生労働省研究班では、精神症状を伴うCNS(中枢神経性)ループスに対してIVCYが推奨され、急性意識障害を伴うNPSLEに対するIVCYは、ステロイドパルス療法に比し、長期予後がよいと報告された。また、リツキシマブは、治療抵抗性のNPSLEに奏効するとの報告が多い。脳血管障害を伴う場合は一般的な対症療法を行い、抗リン脂質抗体症候群(APS)を併発する際には、治療指針に沿って抗血小板薬や抗凝固薬を投与する。また、幻覚妄想状態や統合失調症様状態を認める際には向精神薬を投与し、ステロイド精神病との鑑別を慎重に行う。

- 肺病変 肺出血、急性間質性肺炎や肺高血圧症の併発は、予後を左右する臓器障害とされ、時にARDSを呈する。いずれも大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が適応となる。しかし、治療開始に際して、日和見感染症による肺炎、薬剤性間質性肺炎などの鑑別をすみやかに行う必要がある。また、ARDSを呈する症例の多くは人工呼吸管理を必要とし、ステロイドパルス療法の適応を考慮する。肺高血圧症については、PGI₂(プロスタグランジン I₂)製剤ベラプロスト、エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン、ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬シルデナフィルが使用される。重症例では早期からのPGI₂持続静注療法としてのエボプロステノールの使用を考慮する。
- 血清学的異常 血球減少の治療は、①原因疾患、②血球成分、③進行性などを鑑別して選択する必要がある。汎血球減少の原因として、原病の増悪や血球貪食症候群(HPS)による場合、大量ステロイドと免疫抑制剤の併用療法が適応となる。TMAには、血漿交換療法とステロイド大量療法で治療を開始する。血小板減少の治療も大

量ステロイドなどが適応となることが多い。正球性貧血は、自己免疫性溶血性貧血、消化管などの出血があげられ、原病の治療強化、出血の対症療法を優先する。

- 漿膜炎 漿膜炎には、胸膜炎、心膜炎、腹膜炎が含まれるが、胸痛、胸膜摩擦音、呼吸困難などを呈する症候性胸水貯留を伴う胸膜炎、心不全や症候性心嚢液貯留を伴う心膜炎、急性腹症を呈した腹膜炎では、大量ステロイドと免疫抑制剤の適応となる。同時に、心不全や急性腹症に対する危急的治療を要する場合がある。
- 関節・筋病変 他の臓器障害を有さず、筋、関節、皮膚症状に局限している症例では、抗炎症薬や少量ステロイドによる対症療法が選択される。欧米では、このような症例にはヒドロキシクロロキンやMTXが積極的に使用される。一方、筋由来酵素の上昇、筋生検陽性所見および異常筋電図所見を伴う近位筋の筋力低下、治療抵抗性で機能障害を伴う重度の多発関節炎には、大量ステロイドと免疫抑制剤の適応となる。

薬剤の副作用と対策

わが国では、SLEの死因の第1位は感染症で20~50%を占め、主にステロイドや免疫抑制剤などの治療薬による免疫機能低下に起因する。特に、ステロイドパルス療法、大量ステロイド、免疫抑制剤の使用の際には、ニューモシス肺炎、結核症などの日和見感染症の予防と管理が望ましい。また、胃腸障害、骨粗鬆症、耐糖能異常、脂質異常症などの高頻度の副作用に対しては、薬剤による適切な対策、および生活習慣の指導を十分に行う。さらに、ステロイド誘発性骨粗鬆症に対し、ビスホスホネートの予防投与が推奨される。上部消化器症状には、プロトンポンプ阻害薬が有効である。

■ 経過・予後 SLEの予後は、1960年代のステロイドの普及により飛躍的に改善し、5年生存率は90%以上、10年生存率70~90%、20年生存率50~70%といわれる。ただ、発症年齢が20~30歳代であることを考慮すると、この生存率は決して高いとはいえない。わが国では、死因の第1位は感染症で20~50%を占め、第2位はSLEに伴う間質性肺炎、肺出血、肺高血圧症、第3位はSLEに伴う脳・心血管障害などの順である。わが国では、肺病変による死亡率が海外に比し高い傾向にあるが、感染症は国内外ともに第1位である。原病、およびステロイドや免疫抑制剤などによる免疫抑制状態の十分な管理が必要である。

【田中 良哉】

参考文献

- 1) Hahn BH: Systemic lupus erythematosus. Harrison's Principles of Internal Medicine, 17th edition, edited by Fauci A et al, p2075-2083, McGraw-Hill Professional, 2008
- 2) D'Cruz DP et al: Systemic lupus erythematosus. Lancet 369: 587-596, 2007
- 3) Hahn BH: Management of systemic lupus erythematosus. Kelley's Textbook of Rheumatology, 7th edition, edited by Harris Jr ED et al, p1225-1257, Elsevier Saunders, 2005
- 4) Vasudevan AR et al: Clinical features of systemic lupus erythematosus. Rheumatology, 5th edition, edited by Hochberg MC et al, p1229-1246, Elsevier Saunders, 2010
- 5) 山本一彦: SLE治療の手引き, 厚生労働科学研究費補助金自己免疫疾患に関する調査研究班編, p1-95, 2010

3 抗リン脂質抗体症候群

■ 定義・概念 抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome: APS)は、血中に抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibodies: aPL)と呼ばれる自己抗体が証明され、動脈血栓症、静脈血栓症、妊娠合併症をきたす自己免疫疾患である。

抗リン脂質抗体とはリン脂質あるいはリン脂質結合蛋白に対する自己抗体、またはリン脂質依存性凝固反応を抑制する免疫グロブリン(ループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant: LA))の総称である¹⁾。APSは、後天性の血栓傾向や種々の妊娠合併症の原因として頻度の高い病態と認識され、临床上重要な位置を占めている。

■ 分類 明らかな誘因を持たない若年性の下肢静脈血栓症、脳梗塞、習慣流産などにaPLを認める場合、原発性APSと分類し、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)などの自己免疫疾患に伴って発症する場合は、二次性APSと分類される。特殊型に、劇症型抗リン脂質抗体症候群(catastrophic antiphospholipid syndrome: CAPS)があり、病態は血栓性微小血管障害(thrombotic microangiopathy: TMA)の一つと考えられている。急激に多臓器不全(とりわけ中枢神経と腎)に陥り、急性呼吸促迫症候群、重篤な血小板減少症を合併し、致死率が高い。多くは高力価のaPLが証明され、感染症、抗血栓療法の変更、外科的な治療を契機に発症する。

■ 疫学 原発性APSとSLEに合併するAPSはほぼ同数である。わが国の患者数はおよそ4万人と推定される。

■ 病因・病態生理と分子メカニズム APSの病態はまだ不明であるが、徐々に解明されつつある。aPLが、リン脂質に結合している β_2 グリコプロテインI(β_2 GP I)やプロトロンビンなどの蛋白を認識し、向血栓細胞である単球、血管内皮細胞、血小板を活性化させる機序や、その他複数の機序が関与しあって血栓傾向が形成されると考えられている。妊娠合併症の原因は、胎盤梗塞やその他の原因による胎盤機能不全であるとされるが、詳細は不明である。

臨床症状

血栓症: APSの血栓症における最大の特徴は、動脈および静脈に血栓症を生じることである。動脈血栓症は脳梗塞、一過性脳虚血発作などの脳血管障害が圧倒的に多く、90%以上を占めている(図2-3-1)。静脈血栓症は深部静脈血栓症および肺塞栓症の割合が多い。まれではあるが、APSに特徴的な静脈血栓症として、網膜中心静脈血栓症、副腎静脈血栓症(Addison(アジソン)病)、肝静脈血栓症(Budd-Chiari(バッド-キアリ)症候群)などがある。

妊娠合併症: 習慣流産の既往を有する7~20%にaPLが陽性であるとされ、APSは習慣流産の原因として重要である。また、APSでは高率に流産、死産、子宮内胎児死亡などの不育症をきたす。通常の流産は妊娠初期に多いのに対して、APS患者の流産は妊娠中期・後期にも起こることが特徴である。他に妊娠合併症として子宮内胎児発育不全や妊娠中毒症などがある。

その他のAPS関連症状: 血小板減少症、精神神経症状、心弁膜疾患がAPS関連症状として知られている。血小板減少症はAPS患者の20~40%程度にみられるが、血栓形成

第7節 全身性エリテマトーデス

1. 疫学

全身性エリテマトーデス (SLE) は、妊娠可能年齢の女性に好発する全身性自己免疫疾患で、皮膚、関節、心、腎、漿膜、神経、血管など全身の臓器を侵し、多彩な臨床症候を呈する^{1,3)}。平成 21 年度は約 57,000 の厚生労働省特定疾患医療費受給者数を数え、実際の患者数は約 10 万と推定される。発症年齢は 20-30 歳代が多く、男女比は 1:9~10 である。10 年生存率は 70~90% で、発症年齢を考慮すると良くはない。本邦では SLE の死因の第 1 位は感染症で 20~50% を占め、主にステロイド薬や免疫抑制薬などの治療薬による免疫機能低下に起因する。

2. 発症機序・病態

SLE の病因は明確ではないが、遺伝要因、環境因子、免疫調節系、内分泌系、エピゲノム制御などが関与する多因子疾患とされる。遺伝的要因に関しては、家族内集積 (0.4~5%)、一卵性双生児での一致率 (24~69%)、日本人での HLA-DRB1*1501 ハプロタイプとの関連性 (オッズ比 2.98) などからも明らかである。ゲノムワイド関連解析 (genome-wide association studies ; GWAS) により、日本人では STAT4, IRF5, BLK, FCGR2B, TNFAIP3 など、白人では PTPN22, ITGAM, OX40L, APRIL などの疾患感受性遺伝子が同定されてきた。即ち、樹状細胞、T 細胞、B 細胞の機能と IFN などのシグナル、免疫複合体と自然免疫系、細胞周期やアポトーシス関連、転写調節に関与する一連の SLE 疾患関連遺伝子が明らかになった。殊に、IFN 関連遺伝子群の高発現は大部分の症例で、血清 IFN α 値上昇が約半数の症例で認められる。環境要因としては、感染、出産、紫外線、薬剤、寒冷、過労、喫煙、精神的ストレス等が挙げられる。免疫系への直接作用、酸化ストレスなどを介する間接経路に加え、エピジェネティックな変化を生ずる可能性も示されている。以上の遺伝的素因に環境因子が加わると自己に対する免疫寛容が破綻する。

その結果、T 細胞の異常活性化、制御性 T 細胞の機能障害、B 細胞の抗体産生細胞への分化、免疫担当細胞間の相互作用を担う共刺激分子の発現増強などが誘導される。刺激された B 細胞から産生される自己抗体は抗原と免疫複合体を形成して組織に沈着し、補体を活性化して組織障害を生ずる III 型アレルギー病態が誘導される。また、活性化された T 細胞などの免疫担当細胞は組織で炎症を生じ、炎症の遷延化の結果、組織障害を引き起こされる。これら一連の過程を経て SLE が発症すると理解されている。実際、活性化された免疫担当細胞から放出された可溶性 (soluble) 共刺激分子である sCD40L や sBAFF は、疾患活動性に応じて検出される。さらに、B 細胞や樹状細胞では Toll 様受容体 (toll-like receptor ; TLR) が高発現し、細菌、DNA、RNA などの刺激を受容して、抗体や IFN α 等のサイトカインの産生が誘導され、免疫系をさらに賦活化する。

3. 診断

SLE の診断には、アメリカリウマチ学会 (ACR) の 1997 年 SLE 改訂分類基準が汎用される (図 1)^{4,5)}。病歴、症状と理学的所見を考慮した上で、検査成績や画像所見を併せて総合的に評価して診断する。また、SLE 腎症 (ループス腎炎) は高頻度に併発し、病理形態学的分類で治療や予後が異なるため、2003 年改訂国際腎臓病学会・腎臓病理学会組織分類による組織診断の実施が望ましい。

臨床所見としては、発熱、易疲労感、倦怠感、多発関節炎などの非特異的な全身症状が 1 週間以上持続した後に臓器障害が発現する事が多い (図 2)。顔面蝶型紅斑や円盤状紅斑などの特徴的な皮膚所見を約 80% に伴い、紫外線暴露を契機に増悪する。爪周囲紅斑や無痛性口腔内潰瘍、レイノー現象を認めることもある。また、非びらん性関節炎を高頻度に伴う。また、多臓器病変を併発し、腎障害による持続性蛋白尿や細胞性円柱、精神障害や血管障害などの中枢神経病変、汎血球減少症や凝固異常などの造血系障害を高頻度に伴う。

1. 顔面紅斑
2. 円盤状紅斑
3. 光線過敏症
4. 口腔内潰瘍（無痛性で口腔あるいは鼻咽腔に出現）
5. 関節炎（2 関節以上で非破壊性）
6. 漿膜炎（a か b）
 - a) 胸膜炎
 - b) 心膜炎
7. 腎障害（a か b）
 - a) 0.5g/日以上の持続的蛋白尿
 - b) 細胞性円柱
8. 神経障害（a か b）
 - a) 痙攣発作
 - b) 精神障害
9. 血液学的異常（a～dのいずれか）
 - a) 溶血性貧血
 - b) 白血球減少症（ $4,000/\text{mm}^3$ 以下）
 - c) リンパ球減少症（ $1,500/\text{mm}^3$ 以下）
 - d) 血小板減少症（ 10 万/ mm^3 以下）
10. 免疫学的異常（a～cのいずれか）
 - a) 抗 2 本鎖 DNA 抗体高値
 - b) 抗 Sm 抗体陽性
 - c) 抗リン脂質抗体陽性（抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラント、梅毒反応偽陽性）
11. 抗核抗体陽性

観察期間中、経時的或は同時に 11 項目中 4 項目以上存在すれば SLE と分類する。文献 4, 5) より作成

図 1 SLE の分類基準米国リウマチ学会 1997 年改訂基準より

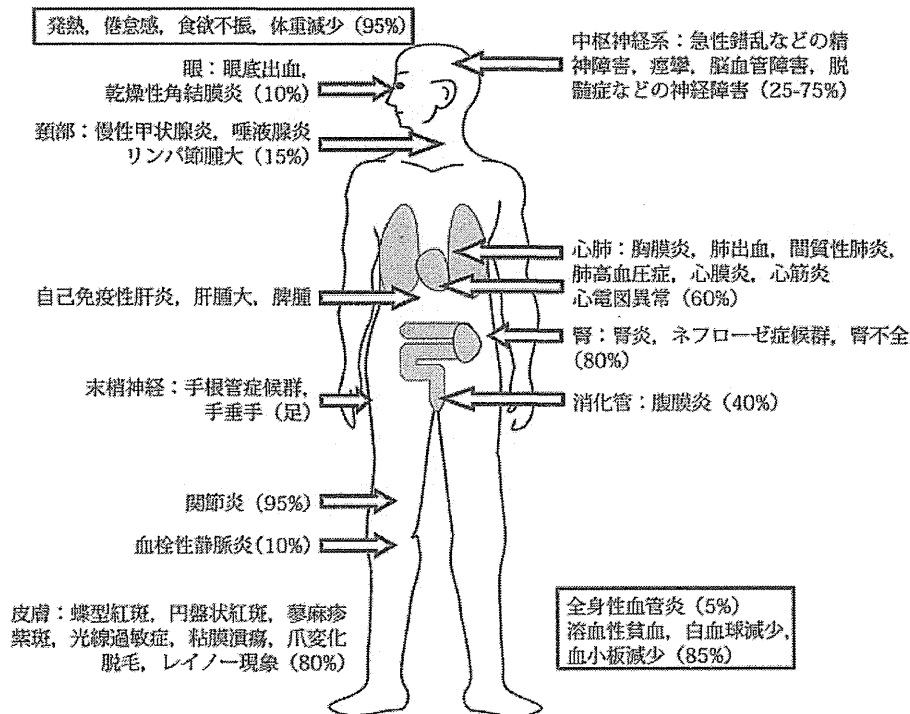


図 2 SLE の臨床症候とその頻度 文献 1) より作成

一般検査では、(汎) 血球減少、赤沈亢進、蛋白尿、尿潜血、尿沈渣異常などを呈する。免疫学的検査では、高 γ グロブリン血症、免疫複合体高値、低補体血症を呈する。抗核抗体はほぼ全例、抗 dsDNA 抗体は約 70% で陽性で感度が高い。抗 Sm 抗体は、感度は低いが特異性が高く、抗リン脂質抗体、抗 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体なども約 30～50% で陽性となる。血球減少、赤沈亢進、低補体血症、抗 dsDNA 抗体価などは、疾患活動性と相関する。漿膜炎（胸膜炎、

心膜炎、腹膜炎)や神経精神 SLE (NPSLE) の診断には画像所見が有用である。凝固異常、動静脈血栓症、妊娠合併症を伴う際には、抗リン脂質抗体症候群 (APS) の併発に留意する。

SLE の疾患活動性の評価には、グローバルには英国 SLE 評価指数 (BILAG)、SLE 疾患活動性指数 (SLEDAI) 等が用いられる。BILAG は、症候や検査値異常を全身症状、及び、皮膚粘膜、神経系、筋骨格系、心血管・呼吸器系、消化器系、眼病変、腎症、血液異常の 8 つの臓器障害に分けて、各系で重症度を半定量化したものである。SLEDAI は、統計学的解析によって抽出された症候や検査成績に基づく基準項目を重要度に従い点数化したものである。

本邦の旧厚生省自己免疫疾患研究班 SLE 疾患活動性判定指数では、発熱、関節痛、紅斑、口腔潰瘍または大量脱毛、赤沈亢進、低補体血症、白血球減少症、低アルブミン血症、LE 細胞の 9 項目中 3 項目で疾患活動性ありと判定する。旧厚生省 SLE 重症度判定基準や ACR の重症臓器障害判定指針では、ネフローゼ症候群、急速進行性糸球体腎炎、腎不全、神経精神 SLE、肺胞出血、肺高血圧症、著明な血小板減少症、全身性血管炎・血栓症などを重症臓器障害と判定する。

4. 治療の現状と問題点

SLE の治療の必要性、ステロイド療法の初期治療量、免疫抑制薬の適応は、①疾患活動性、②障害臓器、③病型分類、④感染症や心疾患などの合併症などを総合評価して決定する。

疾患活動性や重症臓器病変があれば、大量ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法を速やかに開始する。ハリソン内科学書の Hahn の診断・治療のアルゴリズムは標準的な治療指針である (図 3)^{1,6)}。臓器病変を有し、疾患活動性が高ければ、大量ステロイド薬 (プレドニゾロン (PSL) 換算 1 mg/kg/日) と免疫抑制薬の併用を速やかに選択すべきである。免疫抑制薬として、シクロホスファミドパルス療法 (IV-CY) やミコフェノール酸モフェチル (MMF) が推奨されている。IV-CY は、10~20 mg/kg/回を 2~4 週に 1 回、計 6~12 回点滴静注する。2008 年欧州リウマチ学会 (EULAR) のガイドラインなどでも、ループス腎炎や NPSLE などの主要臓器障害を有する SLE に対しては、ステロイド薬と免疫抑制薬の併用が推奨されている^{7,8)}。ループス腎炎に 500 mg を 2 週毎に 6 回点滴静注した後、アザチオプリンにスイッチするというレジメンが使用される。また、臓器障害が抗リン脂質抗体症候群に起因する際には、適切な抗凝固療法を行う。

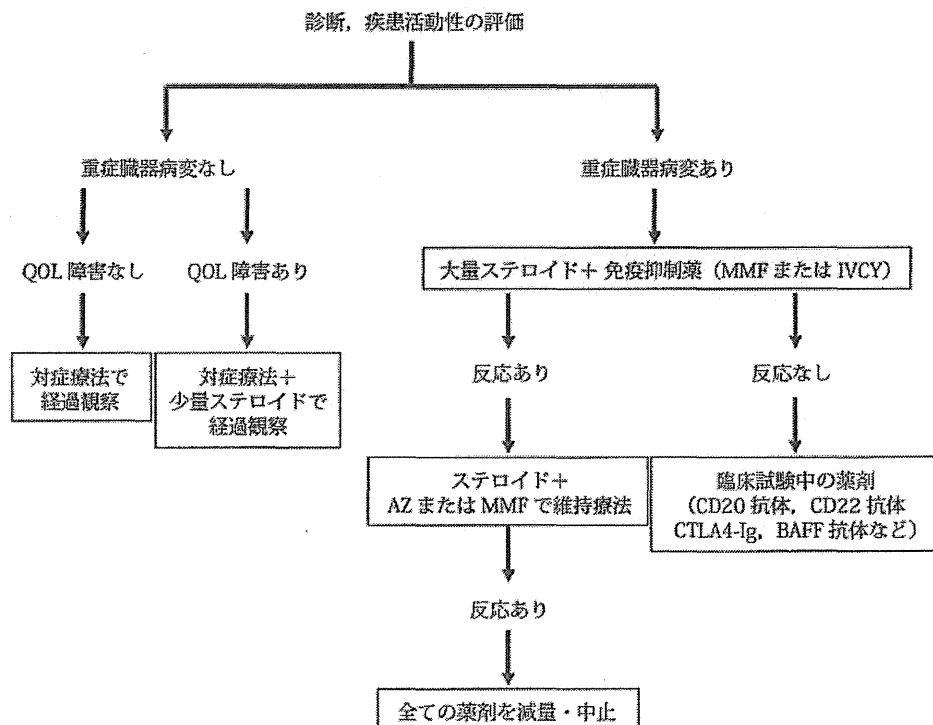


図 3 SLE 急性期治療のためのアルゴリズム 文献 1) より作成

初期治療に反応性を認めた際は、臨床症候や検査成績を参照に2～4週間に10%ずつ減量し、ステロイドとアザチオプリンまたはMMFを用いた維持療法へ移行する。初期治療に反応しない際は、BAFF抗体、CD20抗体、CD22抗体、CTLA4-Ig蛋白等の生物学的製剤の使用が考慮される。欧米では、BAFF抗体ベリムマブが保険収載されている。本邦でもCD22抗体、BAFF抗体、IFN抗体、IFN受容体抗体などの生物学的製剤の治験が進行中である。また、免疫抑制薬であるタクロリムスとミゾリピンが、ループス腎炎に承認されている。

一方、臓器病変は認めないが、関節炎、筋痛、発熱等により日常生活に支障を来す際には、抗炎症薬や少量ステロイド薬の使用を考慮する。EULARの2008年SLE管理のためのガイドラインでは、斯様な症例には抗マalaria薬と少量ステロイド薬の使用が、治療抵抗性の際にはアザチオプリン、MMFやメトトレキサート(MTX)などの免疫抑制薬の併用が推奨されている⁷⁴⁾。前述のHahnのアルゴリズムでは、1/4の症例は重症臓器病変がなく、対症療法や無治療にて経過観察可能とし、ステロイド薬は全てのSLE症例で必須という訳ではない。

本邦ではSLEの死因の第1位は感染症で20～50%を占め、主にステロイド薬や免疫抑制薬などの治療薬による免疫機能低下に起因する。特に、ステロイドパルス療法、大量ステロイド薬、免疫抑制薬の使用の際には、ニューモシスティス肺炎、結核症などの日和見感染症の予防と管理が望ましい。また、胃腸障害、骨粗鬆症、耐糖能異常、高脂血症などのステロイド薬の高頻度の副作用に対しては、薬剤による適切な管理や指導を十分に行う。殊に、ステロイド誘発性骨粗鬆症に対し、ビスホスフォネートの予防投与が推奨される。また、IV-CYの重大な副作用として、日和見感染症、性腺機能不全、肝障害などが挙げられる。

5. 治療法、診断法開発の動向

前述のように、疾患活動性や重症臓器病変があれば、大量ステロイド薬と免疫抑制薬の併用療法を速やかに開始する。

5.1 ステロイド薬

副腎皮質ホルモン(コルチゾール)は、視床下部-下垂体からの刺激により分泌されるホルモンで、合成糖質コルチコイドをステロイド薬と呼ぶ。コルチゾールは糖質コルチコイド受容体(GR)に結合して核内へ移行し、GRE領域を有する遺伝子の転写を介して生理機能を調節する。ステロイド薬もGRに結合し、核内に移行したGRはAP-1やNF- κ B等の転写因子に拮抗的に結合し、強力な抗炎症作用と免疫抑制作用を発揮する。斯様な薬理作用は、SLEの治療にも応用される。また、ステロイド薬の投与量は、生体内組織での到達可能濃度から理論的に大量療法、少量療法に大別される。

疾患活動性が高く、重症臓器病変を有する症例には、ステロイド大量療法(プレドニゾン(PSL)換算1mg/kg/日)を行う。これにより、血中濃度は 1×10^{-7} Mに到達し、リンパ球上GRの大部分を一定時間飽和して免疫抑制効果を導く。一方、疾患活動性が軽～中等症で、重症臓器病変がなければ、対症療法や無治療にて経過観察可能とされる。また、関節炎、筋痛、発熱等により日常生活に支障を来す際には、対症療法として少量のステロイド薬(PSL換算で0.07～0.3mg/kg/日)の使用を考慮する。少量のステロイド薬でも組織濃度は 1×10^{-8} Mに到達し、強い抗炎症作用を期待できる。

ステロイド薬は薬理作用を介した強力な免疫抑制作用と共に、本来のGRE領域に結合して糖代謝、脂質代謝、骨代謝などの多様な代謝異常を引き起こす。ステロイド薬の重篤な副作用として、感染症、消化性潰瘍、精神症状、血栓・塞栓、副腎皮質機能不全等に留意し、臨床症候や検査成績を十分に把握する必要がある。今後は、免疫抑制を介した薬理作用を有するが、コルチゾール本来の生理活性を有さない、選択的GR作動薬の開発が期待される。

5.2 シクロホスファミド(CY)

CYは核酸と蛋白質を結合して核酸代謝を阻害し、リンパ球の細胞周期を制御する。ループス腎炎、NPSLE、肺胞出血、全身性血管炎などに対して、IV-CYが使用される。IV-CYは、10～20mg/kg/回を2～4週に1回、計6～12回点滴静注する。ループス腎炎に500mgを2週毎に6回点滴静注するというプロトコールも使用される。NIHのルー

プス腎炎に対する試験では、IV-CY 療法による 10 年後の長期予後の有意な改善が示され、重症ループス腎炎の標準薬とされる^{7,9)}。急性意識障害を伴う NPSLE に対する有用性も報告される。

IV-CY 療法の重大な副作用として、日和見感染症、性腺機能不全、肝障害、SIADH、消化器症状などが挙げられる。挙児希望が強い場合には十分なインフォームドコンセントが必要である。また、感染症の危険因子の高い症例に対しては、十分な予防と管理が必要である。

5.3 アザチオプリン

アザチオプリンは、6-MP を経て代謝されプリンヌクレオチド合成を阻害し、リンパ球増殖を抑制する。アザチオプリンは、主に急性期治療後の維持療法に使用される。重篤な副作用として、日和見感染症、肝・骨髄障害等があるが、比較的使用し易い薬剤として汎用される。

5.4 カルシニューリン阻害薬

タクロリムスは本邦で開発された免疫抑制薬で、T細胞のカルシニューリン活性化阻害を介してサイトカイン転写制御を主作用とする。ループス腎炎に適応が認められている。1 日尿蛋白量を減少し、血清補体値を上昇させる。重篤な副作用としては、腎障害、高カリウム血症、高血糖などの臓機能障害、心不全などの心障害に加え、感染症が挙げられる。シクロスポリンも同様の作用を有する免疫抑制薬である。眼症状を伴うベーチェット病やネフローゼ症候群などの自己免疫疾患にも適応が認められている。重篤な副作用としては、血栓性微小血管障害、腎障害、易感染性などがある。

5.5 ミコフェニル酸モフェチル (MMF)

MMF は、生体内で速やかに活性代謝物ミコフェノール酸に分解され、リンパ球の DNA 合成を抑制する免疫抑制薬である。米国の臨床試験ではループス腎炎に対して、導入療法では IV-CY より高反応率を示し、有害事象も有意に低かった。欧米では維持療法にも使用される。重篤な副作用として、日和見感染症（進行性多巣性白質脳症、BK ウイルス腎症などを含む）、骨髄障害、リンパ増殖性疾患、消化器障害、腎障害、心障害、肝障害、アシドーシス、血栓症などが挙げられている。

6. 今後求められる診断・治療

SLE の治療は、ステロイド薬や免疫抑制薬などの副作用の多い非特異的治療が中心で、障害臓器や予後の改善には不十分であった。SLE の死因の第 1 位は感染症で約 35% を占めるが、これらの薬剤の使用により免疫抑制状態に陥り、細菌性肺炎に加え、真菌症、結核、ウイルスなどの日和見感染症が引き起こされる。一方、生物学的製剤は、病態形成に関与する特定の標的分子制御を目的として、遺伝子組換え技術などにより精製された薬剤である。B 細胞や T 細胞の表面分子、サイトカイン等の明確な標的に対する特異的な薬剤であり、治療応用に大きな期待が寄せられている。

6.1 抗 CD20 抗体

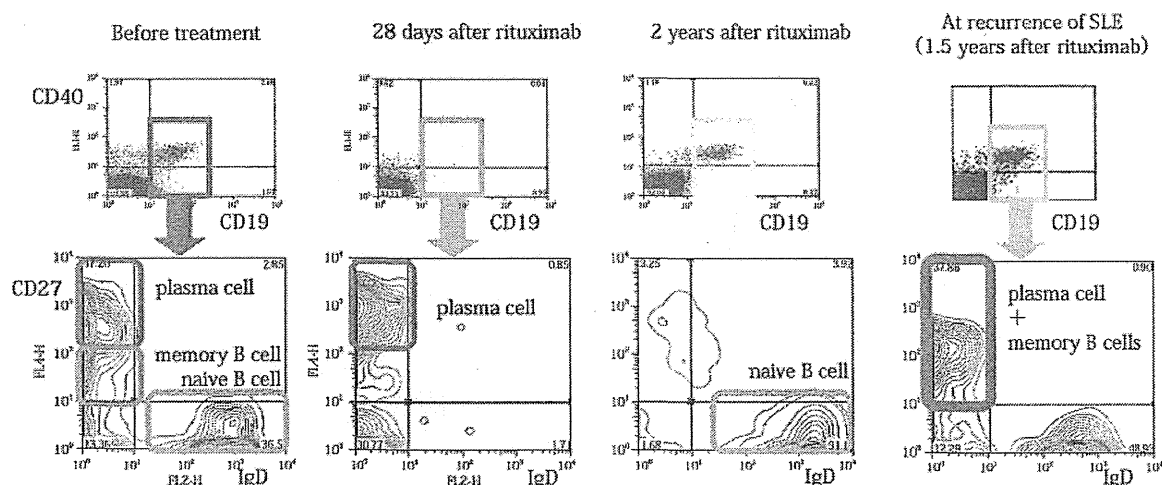
B 細胞は、B 細胞受容体 (BCR) を介する抗原刺激と共刺激分子シグナルの共存により活性化され、自己抗体を産生する。B 細胞は自己免疫疾患の発症や病態形成過程で中心的な役割を担い、治療標的としても注目される^{10,11)}。

SLE では、B 細胞に発現する CD20 を標的とした抗体リツキシマブの臨床開発が先行した。欧米では、B 細胞表面分子である CD20 を標的としたキメラ抗体リツキシマブが、TNF 阻害薬に治療抵抗性の RA に適応承認され、SLE に対しても臨床応用が進められてきた。英国では、疾患活動性を有する SLE 腎症（ループス腎炎）にリツキシマブ 500 mg を 2 回投与し、腎症、関節炎、漿膜炎、血球減少の改善が得られた。

著者らも、本学の倫理委員会承認後に、治療抵抗性 SLE 20 例に対してリツキシマブを用いたパイロットスタディを世界に先駆けて実施した。リツキシマブ治療 4 週後に 19 例の疾患活動性が改善し、10 例は投与後 1～8 ヶ月後に寛解導入を可能とした¹²⁾。2 年後には 12 例が寛解を維持した。また、本邦で中～重度の SLE を対象にリツキシマブ

500mg を毎週計 4 回、または、1000mg を隔週計 2 回投与した臨床第 II 相試験では、14 例全例で B 細胞は速やかに除去されたが重篤な有害事象はなく、28 週目では 9 例で治療反応性が得られた¹³⁾。

リツキシマブの作用機序は、抗体依存性細胞障害および補体依存性細胞障害を介する B 細胞の除去である。末梢血から B 細胞は速やかに除去されるが、抗体産生形質細胞は 1 か月以上残存する。B 細胞が一定期間消失した後にナイーブ B 細胞が回復しても、自己反応性 B 細胞やメモリー B 細胞の消失が維持される。しかし、再発例ではメモリー B 細胞が再出現する¹⁴⁾。即ち、リツキシマブは、ナイーブ B 細胞の再構築によりメモリー細胞への分化を制御して自己抗体の産生を抑制し、長期寛解導入と免疫複合体が関与する病態を改善したと考えられた (図 4)。一方、SLE に対するリツキシマブ治療では、中枢神経症状が数日以内に回復する症例がある。著者らは、リツキシマブにより SLE 患者末梢血の CD40 や CD80 等の共刺激分子を高発現するメモリー B 細胞が優先的に減少すること、さらに、CD40L や ICOS を発現する CD4 陽性 T 細胞が減少することを認めた。また、再燃に先立ち CD4 + T 細胞上の ICOS の高発現を認めた症例も経験された。即ち、共刺激分子を発現するメモリー B 細胞を優先的に除去して B-T 細胞間相互作用を制御し、血管炎などを改善したと考えられる¹¹⁻¹⁵⁾。



末梢血から B 細胞は速やかに除去されるが、抗体産生形質細胞は 1 か月以上残存する。B 細胞が一定期間消失した後にナイーブ B 細胞が回復しても、自己反応性 B 細胞やメモリー B 細胞の消失が維持される。しかし、再発例ではメモリー B 細胞が再出現する

図 4 CD20 抗体治療による SLE 患者 B 細胞サブセットの推移

しかし、欧米の SLE を対象とした第 II / III 相 EXPLORER 試験では、リツキシマブ群とプラセボ群に有効性に関する有意差が認められずに失敗した¹⁶⁾。本試験では、筋骨格系病変を主症状とした対象症例、大量のステロイドと免疫抑制薬の併用下での追加投与というプロトコール、英国 SLE 評価指数 (BILAG) による治療評価の限界などの問題点が露呈した。

また、抗 CD20 抗体の投与後 3-6 ヶ月間は末梢血 B 細胞数が検出できず、インフルエンザワクチンを接種しても抗体価が殆ど上昇せず、免疫抑制に伴う日和見感染症の発症が危惧されてきた。米国 FDA からリツキシマブを使用した SLE 患者 2 名が進行性多発性白質脳症で死亡したと報告され、未承認薬剤のオフラベル使用に対して厳しい警告が付記された。さらに、SLE に対するリツキシマブを用いた本邦の第 III 相試験、ループス腎炎に対するリツキシマブを用いた第 III 相 LUNAR 試験、抗 CD20 ヒト化抗体オクレリズマブを用いた SLE に対する BEGIN 試験、ループス腎炎に対する BELONG 試験などは治験中断に追い込まれた。

6.2 抗 CD22 抗体

新たな B 細胞標的治療として、CD22 抗体療法が注目されている。CD22 は 7 個の Ig 様ドメインからなる Ig スーパーファミリーに属する 135kD の膜貫通型糖蛋白質である。B 細胞の分化後期に発現し、形質細胞では消失する。CD22 は細胞内に免疫受容体チロシン活性化モチーフ ITAM と抑制性モチーフ ITIM を有し、BCR の抑制性共受容体として、