

Can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? Clin Exp Rheumatol. 1999;17:441-6.

2. Ernste FC, Reed AM. Idiopathic inflammatory myopathies: current trends in pathogenesis, clinical features, and up-to-date treatment recommendations. Mayo Clin Proc. 2013;88:83-105

CQ6 副腎皮質ステロイドによる治療によって、治療前に比べて、いったん萎縮した筋が回復することはあるか

回答：いったん萎縮した筋量が回復することは期待できる。

解説：骨格筋量は骨格筋線維の蛋白質の合成（同化）プロセスと分解（異化）プロセスのバランスにより決定され、バランス調整には、ホルモン、栄養物質、サイトカイン、物理的張力などの様々なシグナルが関与する(1)（エビデンスレベルVI）。

副腎皮質ステロイド投与で筋炎の筋力が回復する機序としては、副腎皮質ステロイドにより炎症に伴う筋線維破壊が抑制され筋再生が優位になるためと考えられるが(2) (3)（エビデンスレベルVI）、一方で副腎皮質ステロイドでは骨格筋の異化が生じることが知られている(4)（エビデンスレベルIV）。過去に筋炎において副腎皮質ステロイド治療による筋量の変化を検討した報告はなく、いったん萎縮した筋量が回復することは期待されるがエビデンスレベルの高い報告は存在しない。

文献

1. Glass DJ. Signaling pathways perturbing muscle mass. Curr Opin Clin Nutr Metab Care. 2010;13:225-9.

2. Engel A, Franzini-Armstrong C. Myology : basic and clinical. 3rd ed. New York: McGraw-Hill, 2004.

3. Henriksson KG, Sandstedt P. Polymyositis--treatment and prognosis. A study of 107 patients. Acta Neurol Scand. 1982;65:280-300.

4. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. Am J Med. 1993;94:379-87.

CQ7. 寛解後に副腎皮質ステロイドを中止することが可能か

回答：副腎皮質ステロイド中止が維持療法持続に比べて再燃率が高いか否かを示すデータはないが、一部の症例では副腎皮質ステロイド中止が可能である。

解説：PM/DMにおいて薬剤を中止した完全寛解に至る率は、25%-87%と報告により様々である1, 2。これには病型や初期治療をはじめとする多様な因子が関係していると考えられるが、多くの研究において40-60%の寛解率が報告されていることは、症例によっては副腎皮質ステロイドの中止が可能であることを示す。

Phillipsらの報告（エビデンスレベルIVb）では、DM23例、PM9例、オーバーラップ18例

の経過についての後ろ向きの検討で、再燃はPM67%、DM65%、オーバーラップ 50%にみられ、複数回の再燃はDM60%、オーバーラップ 67%、PM33%であった。3。各疾患群で再燃がもっとも多かったのは低用量の維持療法の時期であったが（PM 46%、DM 38%、オーバーラップ 77%）、治療終了後に起きた例も多かった（PM 23%、DM 18%、オーバーラップ 5%）。

Marieらは、77例のPM/DMの経過を18ヵ月以上（死亡例を除く）、後ろ向きに検討し、40%が寛解に至ったと報告している。また、18%が一峰性の経過をとり、64%が慢性持続性の経過を示した。58%に再燃がみられ、高用量副腎皮質ステロイドの減量中または維持療法中が27%、低用量（20mg/日）の副腎皮質ステロイドの減量中が19%、治療終了後が12%であった（エビデンスレベル IVb）。

これらの報告から低用量が投与されていても再燃する症例が存在することは明らかであるが、PM/DMにおいて維持量の副腎皮質ステロイド内服継続した群と中止した群の再燃率を直接比較することは不可能である。

副腎皮質ステロイドの維持療法が必要となるような慢性の経過をとる群のリスク因子として、BronnerらによるPM/DMの長期予後調査では、110例において中央値5年の追跡を行い、41%が10mg/日以上プレドニゾンまたは免疫抑制薬の治療中であり、抗Jo-1抗体陽性は治療継続のオッズ比が有意に高かったと報告している4（エビデンスレベル IVb）。したがって、抗Jo-1抗体を含む抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体症候群では、治療継続の必要性がある症例の比率が高い可能性がある。Marieらは、抗Jo-1抗体陽性群と抗PL-7/PL-12抗体陽性群とで比較を行い、筋炎の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で21.3%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で46.2%であったが、間質性肺病変の寛解率は抗Jo-1抗体陽性群で29.4%、抗PL-7/PL-12抗体陽性群で5.6%であったと報告している5（エビデンスレベル IVb）。したがって、自己抗体の違いによって、治療継続の対象となる病態が異なる可能性がある。

以上より、現時点では、どのような症例で副腎皮質ステロイド維持療法が必要か、あるいは副腎皮質ステロイドの中止が可能かを一般的に分類することは困難であり、治療継続の是非は個々の症例の経過をもとに判断すべきである。

## 文献

1. Iorizzo LJ, 3rd, Jorizzo JL. The treatment and prognosis of dermatomyositis: an updated review, *J Am Acad Dermatol*. 2008;59:99-112.
2. Marie I. Morbidity and mortality in adult polymyositis and dermatomyositis, *Curr Rheumatol Rep*. 2012;14:275-85.
3. Phillips BA, Zilko P, Garlepp MJ, et al. Frequency of relapses in patients with polymyositis and dermatomyositis, *Muscle Nerve*. 1998;21:1668-72.
4. Bronner IM, van der Meulen MF, de Visser M, et al. Long-term outcome in polymyositis and dermatomyositis, *Ann Rheum Dis*. 2006;65:1456-61.
5. Marie I, Josse S, Decaux O, et al. Comparison of long-term outcome between anti-Jo1- and anti-PL7/PL12 positive patients with antisynthetase syndrome, *Autoimmun Rev*. 2012;11:739-45

CQ8 PM/DMによる筋力低下とステロイド筋症による筋力低下はどのように鑑別するか

回答：PM/DMによる筋力低下とステロイド筋症による筋力低下を鑑別は、臨床像と検査所見

を参考にして総合的に判断する。

解説：筋炎治療のために長期間の副腎皮質ステロイド投与中に CK が正常またはそれ迄と同じ程度の値をとりながら筋力低下が進行する場合にステロイド筋症を疑う(1, 2) (エビデンスレベル V) (エビデンスレベル VI)。しかしながら、ステロイド筋症はしばしば筋炎の再燃と共存し、廃用性筋萎縮、栄養状態悪化、感染などの全身状態悪化も加わると判断が難しくなる場合も多い。

ステロイド筋症を発症する副腎皮質ステロイド投与量や副腎皮質ステロイド投与から発症までの期間には個人差がある。一般にプレドニゾロン相当で 10mg/日の投与量で生じることが少ないとされ、40~60mg/日の投与により 2 週間で生じ、1 ヶ月の投与で一定の程度の筋力低下を認めるとの報告がある(3) (エビデンスレベル III)。また、悪性腫瘍合併患者や高齢者にてリスクが高い(4) (エビデンスレベル VI)。患者は、しばしば、副腎皮質ステロイドによる他の副作用である満月様顔貌、糖尿病、中心性肥満、精神症状、皮膚変化、骨粗鬆症を伴うことが多い(3) (エビデンスレベル III)。

筋力低下は、近位筋優位で遠位に生じることが稀で、上肢よりも腰帯筋にめだつ傾向がある(3, 5) (エビデンスレベル III) (エビデンスレベル VI)。

針筋電図では筋原性変化を認め安静時放電は認めないため筋炎の再燃との鑑別に有用である(1, 4, 6) (エビデンスレベル V) (エビデンスレベル VI) (エビデンスレベル VI)。

ステロイド筋症では 24 時間尿中の creatine 排泄が増加しており判断の上で参考になるという報告もあるが(1) (エビデンスレベル V)、必ずしも役立たないとの報告もある。(3) (エビデンスレベル III)。

筋病理では選択的な Type2 線維の萎縮を認める(4, 7, 8) (エビデンスレベル VI) (エビデンスレベル IV) (エビデンスレベル IV)。骨格筋 MRI の脂肪抑制 T2 強調画像で高信号への変化を認める場合には再燃を疑うが(9) (10) (エビデンスレベル VI) (エビデンスレベル VI)、過度の運動負荷が加わった筋でも同所見を認めることがあるため十分に安静にした上での評価が必要である。

ステロイド筋症の診断に際しては、先行する 2 ヶ月前までの、筋力の経過、CK 値の変化、検査所見、治療内容を総合的に考え判断する必要がある(2) (エビデンスレベル VI)。副腎皮質ステロイドの投与量を減量して 2~8 週間、その後の筋力の経過を追うことにより判断することが必要になる場合もある(2) (エビデンスレベル VI)。ステロイド筋症は適切な量のステロイドの減量により 3~4 週後に改善する(3) (エビデンスレベル III)。

## 文献

1. Askari A, Vignos PJ, Jr., Moskowitz RW. Steroid myopathy in connective tissue disease. *Am J Med.* 1976;61:485-92.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Bowyer SL, LaMothe MP, Hollister JR. Steroid myopathy: incidence and detection in a population with asthma. *J Allergy Clin Immunol.* 1985;76:234-42.
4. Afifi AK, Bergman RA, Harvey JC. Steroid myopathy. Clinical, histologic and cytologic observations. *Johns Hopkins Med J.* 1968;123:158-73.
5. Engel A, Franzini-Armstrong C. *Myology: basic and clinical.* 3rd ed. New York:

McGraw-Hill, 2004.

6. Yates DA. Steroid myopathy. *Rheumatol Phys Med.* 1971;11:28-33.
7. Golding DN, Murray SM, Pearce GW, Thompson M. Corticosteroid myopathy. *Ann Phys Med.* 1961;6:171-7.
8. Khaleeli AA, Edwards RH, Gohil K, et al. Corticosteroid myopathy: a clinical and pathological study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 1983;18:155-66.
9. Kagen LJ. *The inflammatory myopathies.* Dordrecht ; New York: Humana Press, 2009.
10. Lovitt S, Moore SL, Marden FA. The use of MRI in the evaluation of myopathy. *Clin Neurophysiol.* 2006;117:486-95.

#### CQ9 免疫抑制薬の併用は、どのような症例で検討すべきか

推奨文：第一選択治療薬である副腎皮質ステロイドに治療抵抗性の筋炎に対して免疫抑制薬を併用すべきである（推奨度B）

PM/DMの治療には、副腎皮質ステロイド薬単独ではなく、早期からメトトレキサート、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンAのどれかの免疫抑制薬を併用して治療を考慮して良い（推奨度C1）

解説：1950年代から筋炎の標準的な治療は、副腎皮質ステロイドの高用量投与である。副腎皮質ステロイドの単独での治療では、有効でない症例や有効性が認められた症例でも副腎皮質ステロイドの減量に伴い再燃が認められることがある。2010年のvan de Vlekkertらの論文では、副腎皮質ステロイドの単独治療で、45%程度の症例で再発が認められた（エビデンスレベルII）。

初期治療としての高用量副腎皮質ステロイド投与には多くの症例が反応するが、その減量に伴い再燃が認められる症例が少なくない。これらの症例では、免疫抑制薬の併用が行われる。一方、副腎皮質ステロイドでの治療が長期におよぶとステロイド筋症を引き起こされ、筋力の回復が困難となる。そのため、大量の副腎皮質ステロイドの使用は、できるだけ短期にすることが必要である。再発例では、副腎皮質ステロイドの増量を考慮する必要が生じる。これらのことを考えると、副腎皮質ステロイドの初期投与量の時期から、有効性が認められているメトトレキサート（保険適応外）、アザチオプリン、タクロリムス、シクロスポリンA（保険適応外）のどれかの併用は、治療効果があり、さらに、副腎皮質ステロイドの減量に伴う再燃の率を低下させると考える（エビデンスレベルVI）。

#### 文献

1. Walton J, Adams R. *Polymyositis.* Edinburgh: E & S Living-stone Ltd. 1958
2. Van de Vlekkert J, Hoogendijk JE, de Haan RJ, et al. Oral dexamethasone pulse therapy versus daily prednisolone in sub-acute onset myositis, a randomized clinical trial. *Neuromuscul Disord.* 2010;20:382-9.
3. Gordon PA, Winer JB, Hoogendijk JE, et al. Immunosuppressive and immunomodulatory treatment for dermatomyositis and polymyositis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;8:CD003643.
4. Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, et al. Tacrolimus in refractory polymyositis

with interstitial lung disease. Lancet. 1999;353:1762-3.

5. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. J Rheumatol. 2000;27:2855-9.

CQ10 免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にするか

回答：免疫抑制薬の併用は副腎皮質ステロイドの早期減量に有用である

解説：多施設 RCT など存在しないものの、副腎皮質ステロイドの使用量に言及している比較的高いエビデンスの研究として、Bunch らが筋症状に対してプレドニゾン投与中の PM16 症例に無作為にアザチオプリンを併用した結果、3 年後に併用群でプレドニゾンの投与量が有意に減少した (1.6 mg/day vs 8.7 mg/day) というものがある (1) (エビデンスレベル II)。その他、様々な症例報告が免疫抑制薬の併用による副腎皮質ステロイド早期減量効果を示唆しているが多数例の解析として、Qushmaq らが治療抵抗性の筋症状を有する PM/DM6 例に対して平均 3.5mg/体重 kg/day のシクロスポリン A (保険適応外) を平均 6 ヶ月間投与し、副腎皮質ステロイド量を 75%程度減量している (2) (エビデンスレベル V)。加えて 14 例の治療抵抗性の小児 DM の検討では平均 3 年のシクロスポリン A 併用で筋症状などの改善とともに副腎皮質ステロイドの減量が可能になっている (3) (エビデンスレベル V)。

また、Wilkes らは 13 例の間質性肺炎を伴う抗 ARS 抗体症候群に対してタクロリムス (PM/DM に伴う間質性肺炎治療に保険適応) を約 51 ヶ月投与し、筋症状や肺症状の改善とともに平均 67%の副腎皮質ステロイド減量を可能にしている (4) (エビデンスレベル V)。

ミコフェノール酸モフェチル (保険適応外) についても、50 例の小児 DM で筋症状や皮膚症状の改善とともに副腎皮質ステロイドの投与量を有意に減量させている (5) (エビデンスレベル V)。さらには 12 例の DM の皮膚症状に対する副腎皮質ステロイドの投与量を 93%と大幅に減量したり (6) (エビデンスレベル V)、DM 10 例中 6 例で副腎皮質ステロイド減量効果を認めたという報告がある (7) (エビデンスレベル V)。

メトトレキサート (保険適応外) に関しては、31 例の小児 DM の筋症状に対して併用した場合に併用しなかった 22 例と比べて副腎皮質ステロイドの投与期間・量を有意に減少させている (8) (エビデンスレベル V)。あるいは 13 例の DM の皮膚症状に対しての副腎皮質ステロイドの量を減少させたことが報告されており (9) (エビデンスレベル V)、さらに無筋症性 DM (ADM) においても 2 例でメトトレキサートの併用により平均 13 週後に副腎皮質ステロイド投与量が約半分になったという報告もある (10) (エビデンスレベル V)。

以上のように、各報告のエビデンスレベルは高くないものの、様々な免疫抑制薬が steroid-sparing agent として副腎皮質ステロイドの早期減量を可能にしていると考えられる。

## 文献

1. Bunch TW. Prednisone and azathioprine for polymyositis: long-term followup. Arthritis Rheum. 1981;24:45-8.
2. Qushmaq KA, Chalmers A, Esdaile JM. Cyclosporin A in the treatment of refractory adult polymyositis/dermatomyositis: population based experience in 6 patients and literature review. J Rheumatol. 2000;27:2855-9.
3. Heckmatt J, Hasson N, Saunders C, et al. Cyclosporin in juvenile dermatomyositis.

Lancet. 1989;1:1063-6.

4. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
5. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446-51.
6. Edge JC, Outland JD, Dempsey JR, et al. Mycophenolate mofetil as an effective corticosteroid-sparing therapy for recalcitrant dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2006;142:65-9.
7. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245-7.
8. Ramanan AV, Campbell-Webster N, Ota S, et al. The effectiveness of treating juvenile dermatomyositis with methotrexate and aggressively tapered corticosteroids. *Arthritis Rheum.* 2005;52:3570-8.
9. Kasteler JS, Callen JP. Low-dose methotrexate administered weekly is an effective corticosteroid-sparing agent for the treatment of the cutaneous manifestations of dermatomyositis. *J Am Acad Dermatol.* 1997;36:67-71.
10. Zieglschmid-Adams ME, Pandya AG, Cohen SB, et al. Treatment of dermatomyositis with methotrexate. *J Am Acad Dermatol.* 1995;32:754-7.

#### CQ11 副腎皮質ステロイド以外に用いる免疫抑制薬は何か

推奨文：検討が行われている薬剤は、アザチオプリン、メトトレキサート、タクロリムス、シクロスポリンA、ミコフェノール酸モフェチル、シクロホスファミドである。本邦で、良く使用されるのは、アザチオプリン、メトトレキサート（保険適応外）、タクロリムス、シクロスポリンA（保険適応外）、である。（推奨度 B）

解説：

アザチオプリン（AZA）

推奨度：B

解説：1980年ごろに、副腎皮質ステロイド薬との併用療法での有効性が報告された(1, 2)。小児皮膚筋炎に対して、MTX または AZA を初期治療として用いることで、生存率の改善がみられている。AZA は筋炎再燃時に選択される薬剤の1つと考えられる。（保険適用）

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

メトトレキサート (MTX)

推奨度：B

解説：筋炎再燃に対して MTX の有用性が報告されている(3, 4)。小児皮膚筋炎では、1つのランダム化比較試験を含む臨床試験から、副腎皮質ステロイドと MTX を初期治療から使用することで、副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示された。MTX は筋炎再燃時に選択される薬剤の1つと考えられる。本邦では保険適応ではないが、MTX の有用性はよく経験されることである。

投与量 7.5-15 mg/週に一日投与

タクロリムス (Tac)

推奨度：B

筋炎再燃に対する Tac の有効性が報告されている (8-10)。副腎皮質ステロイドと Tac 併用群は副腎皮質ステロイド単独療法群に比べ CK、ALD および MMT を有意に改善させ、Tac は筋炎再燃時に有効な薬剤と考えられる。なお、筋炎に合併した間質性肺炎についても有効性が報告されており、CsA 無効例にも Tac が有効であることが示されている。(PM/DM に伴う間質性肺炎治療に保険適用)

投与量 至適トラフ濃度 5-10 ng/ml に達するように分2投与

シクロスポリン A (CsA)

推奨度：B

1つのランダム化比較試験があり、CsA は副腎皮質ステロイドの早期漸減に有効であることが示されており (5)、筋炎再燃時の治療の選択肢となりえる。なお、間質性肺炎合併例についても、CsA と副腎皮質ステロイドの併用は副腎皮質ステロイド単独治療に比べ、筋炎に合併した間質性肺炎の予後を改善させることが知られている (6, 7)。

投与量 至適トラフ濃度 100-150 ng/ml に達するように分2投与

(投与2時間値 1,000 ng/ml を目標として分1投与する方法も用いられる)

ミコフェノール酸モフェチル (MMF)

推奨度：B

筋炎再燃に対する MMF の有効性が報告されている (11-13)。また小児皮膚筋炎 50 症例の検討では皮膚炎および筋炎の活動性指標、筋炎の活動性を有意に低下させた (13)。したがって、MMF は筋炎再燃時の有効な薬剤の1つと考えられる。本邦では保険適応ではないが、MTX の有用性はよく経験されることである。

投与量 1-3 g/日、分2投与

シクロホスファミド (CPA)

推奨度：C1

他の膠原病・リウマチ性疾患に比して CPA が使用されることは希である。しかし、再発性筋炎の治療に CsA の代用薬として有効と報告され、合併する間質性肺炎にも用いられる (14)。従って、難治性筋炎や筋炎再燃の治療に使用できると考えられる。(保険適用)

投与量 50-100mg/日 分1-2投与

ないし 体表面積 m<sup>2</sup> 当たり 500mg 程度/回を4週毎に点滴静注

文献

1. Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, et al. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. Ann Intern Med. 1980;92:365-9.
2. Bunch TW. Prednisolone and azathioprine for polymyositis: long-term follow up. Arthritis Rheum. 1981;24:45-8.
3. Miller J, Walsh Y, Saminaden S, et al. Randomized double blind controlled trial

of methotrexate and steroids compared with azathioprine and steroids in the treatment of idiopathic inflammatory myopathy. *J Neurol Sci.* 2002;199:S53.

4. Villalba L, Hicks JE, Adams EM, et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum.* 1998;41:392-9.
5. Vencovsky J, Jarsova K, Machacek S, et al. Cyclosporin A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scan J Rheumatol.* 2000;29:95-102.
6. Kotani T, Makino S, Takeuchi T, et al. Early intervention with corticosteroids and cyclosporin A and 2h postdose blood concentration monitoring improves the prognosis of acute/subacute interstitial pneumonia in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 2008;35:254-9
7. Kotani T, Takeuchi T, Makino S, et al. Combination with corticosteroids and cyclosporin A improves pulmonary function test results and chest HRCT findings in dermatomyositis patients with acute/subacute interstitial pneumonia. *Clin Rheumatol.* 2011;30:1021-8.
8. Wilkes MR, Sereika SM, Fertig N, et al. Treatment of antisynthetase-associated interstitial lung disease with tacrolimus. *Arthritis Rheum.* 2005;52:2439-46.
9. Mitsui T, Kuroda Y, Ueno S, et al. The effects of FK506 on refractory inflammatory myopathies. *Acta Neurologica Belgica.* 2011;111:188-94.
10. Ando M, Miyazaki E, Yamasue M et al. Successful treatment with tacrolimus of progressive interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis refractory to cyclosporine. *Clin Rheumatol.* 2010;29:443-5.
11. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245- 7.
12. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386- 9.
13. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446- 51.
14. Riley P, Maillard SM, Wdderburn LR, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in juvenile dermatomyositis. A review of efficacy and safety. *Rheumatology.* 2004;43:491-6.

CQ12 副腎皮質ステロイド抵抗例ではIVIgによる治療を考慮すべきか

推奨文：副腎皮質ステロイドが十分に奏効しないDM症例（グレードB）、PM症例（グレードC1）ではIVIgによる治療を考慮してよい。

解説：PM/DMを対象とした2つのRCTがある。Dalakasら(1)は筋生検で確定診断(2)したステロイド抵抗性のDM患者15例を、プレドニゾン+プラセボ群(7例)、プレドニゾン+IVIg群(8例、1g/kg/日2日間投与、月1回で3ヶ月間)の2群に無作為に割り付けた二重盲検比較試験を行い、一部の患者はクロスオーバー試験に移行した。プレドニゾン+IVIg群で投与



3 ヶ月後の筋力(MRC スコア)、皮疹、血清 CK 値、筋生検所見で有意な改善が得られた (エビデンスレベル II)。

Miyasaka ら (3) は Bohan and Peter の診断基準 (4) (5) を満たすステロイド抵抗性 PM/DM26 例を IVIg 群 (12 例、0.4g/kg/日 5 日間投与) とプラセボ群 (14 例) の 2 群に無作為に割り付けた二重盲検クロスオーバー試験を行った。IVIg 群で徒手筋力テスト、血清 CK 値、日常生活スコアで有意な改善が得られたが、プラセボ群でも有意な改善があり、2 群間の有意差は見いだせなかった (エビデンスレベル II)。

Danieli らによる症例対照研究では、プレドニゾンとシクロスポリン A で加療されている PM8 例、DM12 例を対象とし、併用治療無し 7 例、IVIg (1g/kg/日 2 日間投与, 12 ヶ月継続) 併用 (7 例)、IVIg (1g/kg/日 2 日間投与, 12 ヶ月継続) プラス血漿交換療法を併用 (6 例)、の 3 群に分けた比較検討が施行された。4 年間の経過観察で IVIg 併用群は非併用群と比較して高い寛解率が得られた。血漿交換療法の上乗せ効果はなかった (エビデンスレベル IVb)。

IVIg 療法の効果を検討したケースシリーズ、1 例報告は多数あり、多くの報告で筋力スコア、血清 CK、ADL スコアの改善をみている。いくつかのケースシリーズは嚥下障害の改善に言及しており (6) (7) (エビデンスレベル V)、IVIg 療法が行われた患者の完全寛解率は 34.3% (8) (エビデンスレベル V) から 100% (ミコフェノール酸モフェチルを併用) (9) (エビデンスレベル V) である。

アメリカ神経学会が 2012 年に出版した神経筋疾患の IVIg 療法に関する治療ガイドライン (10) では、治療無反応性 DM はレベル C (IVIg 治療を考慮する可能性がある)、PM はレベル U (エビデンスが不十分) と記載されている (エビデンスレベル VI)。

## 文献

1. Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1993;329:1993-2000.
2. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
3. Miyasaka N, Hara M, Koike T, et al. Effects of intravenous immunoglobulin therapy in Japanese patients with polymyositis and dermatomyositis resistant to corticosteroids: a randomized double-blind placebo-controlled trial. *Mod Rheumatol.* 2012;22:382-93.
4. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
5. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748-55.
7. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法 (IVIg) が奏効した 2 例. *西日本皮膚科.* 2010;72:344-8.
8. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study

with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467-74.

9. Danieli MG, Calcabrini L, Calabrese V, et al. Intravenous immunoglobulin as add on treatment with mycophenolate mofetil in severe myositis. *Autoimmun Rev.* 2009;9:124-7.

10. Patwa HS, Chaudhry V, Katzberg H, et al. Evidence-based guideline: intravenous immunoglobulin in the treatment of neuromuscular disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2012;78:1009-15.

### CQ13 治療強化の検討を要する筋炎再燃の指標は何か

推奨文：筋原性酵素 CK、ALD の上昇、および筋力評価が一般的に用いられる。その他にも画像所見や Visual analog scale、針筋電図所見なども指標となる。しかし、様々な指標を総合的に考慮する必要があり、これらを総合した疾患活動性指標も提唱されている（推奨度 B）。

解説：

筋原性酵素

推奨度：B

解説：筋炎再燃の定義はなく明確なエビデンスはないものの CK、ALD が筋炎再燃の基準のひとつとして用いられている。多くの疫学研究では CK、ALD を含め医師が総合的に筋炎再燃と診断した症例もしくは副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性の筋炎症例を対象に、免疫抑制薬などの効果を CK、ALD を用い疾患活動性を観察している。1993 年から 2012 年までの間に主要な雑誌に 26 の疫学研究が掲載され、全研究で CK、ALD が用いられており (1-26)、CK、ALD は筋炎再燃時の指標と考えられる。

Manual Muscle Testing (MMT)

推奨度：B

筋炎再燃の定義はなく明確なエビデンスはないものの MMT が筋炎再燃の基準のひとつとして用いられている。多くの疫学研究では MMT を含め医師が総合的に筋炎再燃と診断した症例もしくは副腎皮質ステロイド薬に治療抵抗性の筋炎症例を対象に、免疫抑制薬などの効果について MMT を用いた疾患活動性で観察している。1993 年から 2012 年までの間に主要な雑誌に掲載された 26 の疫学研究のうち 23 で MMT が用いられている (4-7, 9-26)。MMT は CK、ALD に次いで筋炎再燃時の指標として使用されており、治療強化を要する際の指標の 1 つと考えられる。ただし、副腎皮質ステロイド薬投与下では、ステロイド筋症による筋力低下を考慮する必要がある。

核磁気共鳴画像 (MRI)

推奨度：C1

解説：1991 年に STIR 画像が筋炎の活動性の指標になると報告され (27)、近年では筋炎再燃時の指標の 1 つとして使用されている (28)。T2 強調脂肪抑制 MRI 画像も筋炎の活動性の指標になると報告がある (28)。

## Visual analog scale (VAS)

推奨度：C1

解説：近年では小児皮膚筋炎の皮膚病変と 10 cm visual analog scale (VAS) が強く相関することが報告された(29, 30)。また VAS は国際的な筋炎の臨床研究グループである international myositis assessment & clinical studies group (IMACS) でも使用されている。

## 針筋電図

推奨度：C1

解説：針筋電図は筋炎の診断に有用な検査方法であるが(31)、筋炎再燃時の指標としても有用であると 1 つの症例報告で記載されている(32)。

## IMACS コアセット

推奨度：C1

解説：筋炎悪化の定義について、IMACS では以下の 6 つの指標のうち 3 項目が 30%以上低下した場合としている(33)。1. physician global disease activity, 2. parent/patient global disease activity, 3. manual muscle strength testing (MMT), 4. physical function, 5. laboratory measurements and 6. extramuscular disease complications (<http://www.niehs.nih.gov/research/resources/collab/imacs/index.cfm>)

現在迄に本指標を用いた臨床研究は少ないが (34, 35)、総合指標として今後は普及する可能性がある。

## Functional index

推奨度：C1

解説：Functional index (FI) は、指定された動作を一定の回数、一定の速さで反復することで筋の持久力を測定する検査方法であり 1996 年に Josefson ら(36)が炎症性筋疾患における筋力評価システムとして報告した。さらに今日では、簡略化した Functional index 2 (FI-2) も用いられており、PM/DM 症例において身体機能の改善と相関することが示されている(37)。これを再燃の指標として用いた報告はないものの、既にいくつかの臨床研究において検査の一部が評価項目として用いられている。

## 文献

1. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
2. Hasiija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142- 52.
3. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712- 6.
4. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of

intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467- 74.

5. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37- 41.

6. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748- 55.

7. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.

8. Rowin J, Amato AA, Deisher N, et al. Mycophenolate mofetil in dermatomyositis: is it safe? *Neurology.* 2006;66:1245- 7.

9. Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology.* 2005;44:386- 9.

10. Rouster-Stevens KA, Morgan GA, Wang D, et al. Mycophenolate mofetil: a possible therapeutic agent for children with juvenile dermatomyositis. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1446- 51.

11. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009- 16.

12. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007;143:763- 7.

13. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601- 7.

14. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107- 11.

15. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011;28:357-67.

16. Oddis CV, Reed AM Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24.

17. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233- 6.

18. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis* 2008;67:1670- 7.

19. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008;58:S293.

20. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNF $\alpha$  in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol*. 2008;59:159- 63.
21. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology*. 2011;50:1344- 6.
22. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine*. 2011;78:431-2.
23. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr*. 2012;160:520-2.
24. Joffe MM, Love LA, Leff RL, et al. Drug therapy of the idiopathic inflammatory myopathies: predictors of response to prednisone, azathioprine, and methotrexate and a comparison of their efficacy. *Am J Med*. 1993;94:379- 87.
25. Wedderburn LR, Rider LG. Juvenile dermatomyositis: new developments in pathogenesis, assessment and treatment. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2009;23:665- 78.
26. Nakamura H, Fujikawa K, Kawakami A, et al. Long-term efficacy of intravenously administered immunoglobulin in a case of polymyositis with limited application of steroid therapy. *Mod Rheumatol*. 2010;20:496- 9.
27. Fraser DD, Frank JA, Dalakas M, et al. Magnetic resonance imaging in the idiopathic inflammatory myopathies. *J Rheumatol*. 1991;18:1693-700.
28. Yao L, Gai N. Fat-corrected T2 measurement as a marker of active muscle disease in inflammatory myopathy. *Am J Roentgenol*. 2012;198:W475-81.
29. Rider LG, Feldman BM, Perez MD, et al, in cooperation with the Juvenile Dermatomyositis Disease Activity Collaborative Study Group. Development of validated disease activity and damage indices for the juvenile idiopathic inflammatory myopathies. I. Physician, parent, and patient global assessments. *Arthritis Rheum*. 1997;40:1976- 83.
30. Feldman BM, Ayling-Campos A, Luy L, et al. Measuring disability in juvenile dermatomyositis: validity of the Childhood Health Assessment Questionnaire. *J Rheumatol*. 1995;22:326- 31.
31. Dalakas MC, Hohlfeld R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet*. 2003;362:971-82.
32. Bonin CC, da Silva BS, Mota LM, et al. Severe and refractory myositis in mixed connective tissue disease: a description of a rare case. *Lupus*. 2010;19:1659-61.
33. Isenberg DA, Allen E, Farewell V et al. International consensus outcome measures for patients with idiopathic inflammatory myopathies. Development and initial validation of myositis activity and damage indices in patients with adult onset disease. *Rheumatology*. 2004;43:49-54.
34. Zong M, Dorph C, Dastmalchi M, et al. Anakinra treatment in patients with refractory inflammatory myopathies and possible predictive response biomarkers: a mechanistic study with 12 months follow-up. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:913-20.
35. Charles-Schoeman C, Amjadi SS, Paulus HE. International Myositis Assessment and

Clinical Studies Group. Treatment of dyslipidemia in idiopathic inflammatory myositis: results of the International Myositis Assessment and Clinical Studies Group survey. Clin Rheumatol. 2012;31:1163-8.

36. Josefson A, Romanus E, Carlsson J. A functional index in myositis. J Rheumatol. 1996;23:1380-4.

37. Alexanderson H, Reed AM, Ytterberg SR. The Myositis Activities Profile -- initial validation for assessment of polymyositis/dermatomyositis in the USA. J Rheumatol. 2012;39:2134-41.

CQ14 筋炎再燃の場合に選択される治療方法は何か

推奨文：筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドを増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）、または、免疫抑制薬、大量免疫グロブリン静注療法、生物学的製剤（トシリズマブ、アバタセプト、リツキシマブ、TNF 阻害薬）、血漿交換の追加または併用が行われている。

解説：

副腎皮質ステロイドの増量

推奨度：B

解説：筋炎再燃時には副腎皮質ステロイドの増量（0.5-1.0 mg/体重 kg）、免疫抑制薬の追加しないし変更がなされる（1-3）。しかし、増量すべき副腎皮質ステロイドの量についてのエビデンスはなく、副作用などで副腎皮質ステロイドの十分な増量が困難な場合は、積極的に免疫抑制薬を併用することが望ましい。

免疫抑制薬

詳細は、CQ11 を参照

大量免疫グロブリン静注療法（IVIg）

推奨度：B

筋炎再燃もしくは重症筋炎に対してIVIgの有効性は多数報告されている（5-6）。筋炎再燃に対するIVIg治療は再燃率を有意に低下させ、長期予後の改善に繋がることが示されている（4-6）。また間質性肺炎合併筋炎や嚥下障害を呈する筋炎についても、IVIgの有効性が報告されている（7, 8）。持続的効果を得るには反復投与が必要ながら、筋炎再燃時に選択する薬剤の1つと考えられる。（保険適用）

トシリズマブ

推奨度：C1

近年、2症例の多発性筋炎患者にトシリズマブが有効であったことが報告され、トシリズマブが筋炎再燃時の治療に有効であることが示唆された（15）。筋炎の病因におけるIL-6の役割は明らかではないが、IL-6は疾患活動性のマーカーとしても有効であることが報告されている（15）。

アバタセプト

推奨度：C1

筋炎再燃、難治例に対して2つの症例報告で有効性が報告されている(20, 21)。今後の症例の蓄積が必要である。

リツキシマブ

推奨度：グレードなし

いくつかの uncontrolled trial や記述研究で有効性が報告されている(9-13)。しかし、近年行われた200例のPM/DMを対象にリツキシマブの有効性を検討したランダム化比較試験(14)では投与群とプラセボ群の2群間に有意差が認められず、筋炎再燃に対する本薬の有効性が証明されなかった。

TNF 阻害薬

推奨度：C2

抗TNF 抗体を用いた uncontrolled trial では8例中6例の筋炎再燃に対して抗TNF 抗体治療の有効性が認められた(16)。しかし、その後のいくつかの臨床試験で筋炎再燃に対する抗TNF 抗体治療の有効性は否定され(17, 18)、さらに抗TNF 抗体治療後に筋炎が発症した症例も報告されており(19)、治療薬としての妥当性は未確定である。

血漿交換

推奨度：C2

筋炎再燃に対して症例報告での有用性が報告されているが(22)、ランダム化試験の結果、筋炎再燃に対して有効性は認められなかった(23)。

文献

1. Brandão M, Marinho A. Idiopathic inflammatory myopathies: definition and management of refractory diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:720-4.
2. Schiopu E, Phillips K, Macdonald PM, et al. Predictors of survival in a cohort of patients with polymyositis and dermatomyositis: effect of corticosteroids, methotrexate and azathioprine. *Arthritis Res Ther.* 2012;14:R22.
3. Hasiija R, Pistorio A, Ravelli A, et al. Therapeutic approaches in the treatment of juvenile dermatomyositis in patients with recent-onset disease and in those experiencing disease flare: an international multicenter PRINTO study. *Arthritis Rheum.* 2011;63:3142- 52.
4. Dalakas MC, Sonies B, Dambrosia J, et al. Treatment of inclusion-body myositis with IVIg: a double-blind, placebo-controlled study. *Neurology.* 1997;48:712- 6.
5. Cherin P, Pelletier S, Teixeira A, et al. Results and long-term followup of intravenous immunoglobulin infusions in chronic, refractory polymyositis: an open study with thirty-five adult patients. *Arthritis Rheum.* 2002;46:467- 74.
6. Danieli MG, Malcangi G, Palmieri C, et al. Cyclosporin A and intravenous immunoglobulin treatment in polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis.* 2002;61:37- 41.
7. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for

steroidrefractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748- 55.

8. Bakewell CJ, Raghu G. Polymyositis associated with severe interstitial lung disease: remission after three doses of IV immunoglobulin. *Chest.* 2011;139:441-3.
9. Rios Fernandez R, Callejas Rubio JL, Sanchez Cano D, et al. Rituximab in the treatment of dermatomyositis and other inflammatory myopathies. A report of 4 cases and review of the literature. *Clin Exp Rheumatol.* 2009;27:1009- 16.
10. Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol.* 2007; 143:763- 7.
11. Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum.* 2005;52:601- 7.
12. Cooper MA, Willingham DL, Brown DE, et al. Rituximab for the treatment of juvenile dermatomyositis: a report of four pediatric patients. *Arthritis Rheum.* 2007;56:3107- 11.
13. Chiu YE, Co DO. Juvenile dermatomyositis: immunopathogenesis, role of myositis-specific autoantibodies, and review of rituximab use. *Pediatric Dermatol.* 2011;28:357-67.
14. Oddis CV, Reed AM, Aggarwal R, et al. Rituximab in the treatment of refractory adult and juvenile dermatomyositis and adult polymyositis : a randomized, placebo-phase trial. *Arthritis Rheum.* 2013;65:314-24.
15. Narazaki M, Hagihara K, Shima Y, et al. Therapeutic effect of tocilizumab on two patients with polymyositis. *Rheumatology.* 2011;50:1344- 6.
16. Efthimiou P, Schwartzman S, Kagen LJ. Possible role for tumour necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis: a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis.* 2006;65:1233- 6.
17. Dastmalchi M, Grundtman C, Alexanderson H, et al. A high incidence of disease flares in an open pilot study of infliximab in patients with refractory inflammatory myopathies. *Ann Rheum Dis.* 2008;67:1670- 7.
18. Coyle K, Pokrovnichka A, French K. A randomized double blind placebo controlled trial of infliximab in patients with polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Res.* 2008;58:S293.
19. Hengstman GJ, De Bleecker JL, Feist E, et al. Open-label trial of anti-TNFalpha in dermato- and polymyositis treated concomitantly with methotrexate. *Eur Neurol.* 2008;59:159- 63.
20. Musuruana JL, Cayallasca JA. Abatacept for treatment of refractory polymyositis. *Joint Bone Spine.* 2011;78:431-2.
21. Arabshahi B, Silverman RA, Jones OY et al. Abatacept and sodium thiosulfate for treatment of recalcitrant juvenile dermatomyositis complicated by ulceration and calcinosis. *J Pediatr.* 2012;160:520-2.
22. Miller FW, Leitman SF, Cronin ME, et al. Controlled trial of plasma exchange and leukapheresis in polymyositis and dermatomyositis. *N Engl J Med.* 1992;326:1380- 4.
23. Pons-Estel GJ, Salerni GE, Serrano RM, et al. Therapeutic plasma exchange for



the management of refractory systemic autoimmune diseases: report of 31 cases and review of the literature. *Autoimmun Rev.* 2011;10:679- 84.

CQ15 間質性肺炎に副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬で治療する場合に日和見感染症対策は必要か

推奨文：間質性肺炎に副腎皮質ステロイド大量療法や免疫抑制薬を投与する際、ニューモシスチス肺炎などの日和見感染症への対策が必要である。(推奨度 A)

解説:フランスのPM/DMを対象とした156例、279例において日和見感染症を発症した症例は、それぞれ18例(11.5%) (1)、33例(11.8%) (2)であった(エビデンスレベルIV)。原因菌は真菌類が最多で、中でも*Candida albicans*、*Pneumocystis jiroveci*が多かった。前者の研究では日和見感染症発症者の末梢血リンパ球数、血清総タンパク濃度は非発症者に比べて有意に低かった。また、発症した18例中2例は副腎皮質ステロイドも免疫抑制剤も非使用例であったが、他は副腎皮質ステロイドが様々な用量で投与されており、7例は免疫抑制剤が併用されていた。

プレドニゾロン40mg/日以上投与された75例のSLEおよびPM/DM患者を集計した成績では、7例(9.3%)にニューモシスチス肺炎が併発し、全例が間質性肺炎の合併例であった(3)(エビデンスレベルIV)。ST合剤の予防投与がなされていた症例では、ニューモシスチス肺炎の発症は無かった(4)(エビデンスレベルIV)。

2011年のAmerican Thoracic Societyの勧告では、免疫抑制治療を行う患者において、プレドニゾロン20mg/日を超える用量を一ヶ月以上使用する場合、特に免疫抑制剤を併用する場合は、ST合剤の1日1錠連日ないし2錠を週3日投与することが推奨されており(5)、間質性肺炎治療に際しては、ニューモシスチス肺炎予防を目的として上記投与が推奨される(エビデンスレベルVI)。

肺結核の予防に関しては、HIV感染患者に準じた予防的措置を講じる。陳旧性肺結核病巣のある患者には、イソニアジドなどの予防投与を行う(6)(エビデンスレベルVI)。

## 文献

1. Marie I, Hachulla E, Chérin P, et al. Opportunistic infections in polymyositis and dermatomyositis. *Arthritis Rheum.* 2005;53:155-65.
2. Marie I, Ménard JF, Hachulla E, et al. Infectious complications in polymyositis and dermatomyositis: a series of 279 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2011;41:48-60.
3. Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, et al. Risk factors for *Pneumocystis carinii* pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1996;23:1186-8
4. Okada J, Kadoya A, Rana M, et al. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of *Peumocystis carinii* pneumonia in patients with connective tissue disease. *感染症学雑誌* 1999;73:1123-9.
5. Limper AH, Knox KS, Sarosi GA, et al. An official American Thoracic Society statement: Treatment of fungal infections in adult pulmonary and critical care patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183:96-128.

6. Blumberg HM, Burman WJ, Chaisson RE, et al. American Thoracic Society/Centers for Disease Control and Prevention/Infectious Diseases Society of America: treatment of tuberculosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;167:603-62.

CQ16 治療早期からのリハビリテーションは有効か

推奨文：治療開始早期からのリハビリテーション開始は筋力回復に有効である報告があり、有害であるとする報告はないため施行しても良いが、最終的な機能予後の改善効果については明らかではない。また、リハビリテーションの際の最適な負荷の程度も明らかではない。

(推奨度 C1)

解説：PM/DM の治療開始早期にリハビリテーションを併用した際の効果や有害事象について検証した RCT や大規模な研究はなく、いくつかの小さなケースシリーズの報告がある程度である。Alexanderson ら(1)は 11 例の発症後間もない PM/DM 患者に対し 12 週間の resistive training を課したところ、CK の上昇などを伴わず ADL や機能の回復が見られたと報告している (エビデンスレベル V)。

また、Escalante ら(2)は 5 例の PM/DM 患者を対象として 4 例は resistive、nonresistive の両エクササイズを、1 例は resistive のみのエクササイズを施行した。MMT や ADL スコア、下肢の peak isometric torque などを評価した結果によると、前者のうち 3 例が両エクササイズでの効果を認め、残り 1 例は無効であった。resistive のみのエクササイズを行った 1 例も筋力の改善を認めた。また、これら何れのエクササイズの際にも CK の有意な上昇は認めなかった。(エビデンスレベル V)

以上のような結果はあるが、いずれの報告も対照群を置いた研究ではなく、リハビリテーション施行の有無による機能予後の変化については明らかではないが、リハビリテーションが有害であるとする研究結果はない。

また、負荷の程度により機能予後が変化するかどうかについても検討した研究はなく、適切な負荷の程度についても明らかではない。

文献

1. Alexanderson H, Stenström CH, Jenner G, et al. The safety of a resistive home exercise program in patients with recent onset active polymyositis or dermatomyositis. *Scand J Rheumatol.* 2000;29:295- 301.
2. Escalante A, Miller L, Beardmore TD. Resistive exercise in the rehabilitation of polymyositis/dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1993;20:1340- 4.

CQ17 慢性期の筋炎患者の筋力低下はリハビリテーションで回復するか

推奨文：慢性期のリハビリテーションは炎症の悪化を伴わず筋力回復に有効である可能性があり、行うことが勧められる (推奨度 B)

解説：PM/DM の慢性期にリハビリテーションを行った際の効果、有害事象などについては小規模な RCT がいくつか行われている。Wiesinger ら(1)は 14 例の PM/DM 患者に対して自転車漕ぎや踏み台昇降の運動負荷を 6 週間にわたって施行し、運動負荷を施行しない対照群と比べて

ADL スコアや下肢の筋力、筋のピーク酸素消費量が有意に増加することを示した。この際に CK の上昇や炎症の悪化は見られなかった。また、彼らは期間を 6 ヶ月間に延長した RCT (2) も実行しており、こちらでも有害事象を生じることなく筋力や ADL スコアの向上が示されている。

また、RCT ではないが Alexanderson ら (3, 4) は慢性期の PM/DM 患者群に対し運動負荷を施行し、筋力や ADL スコアの向上が見られた際に生検筋を用いて炎症所見の悪化が見られなかったことや筋 MRI 所見の悪化が見られなかったことを報告している。

## 文献

1. Wiesinger GF, Quittan M, Aringer M, et al. Improvement of physical fitness and muscle strength in polymyositis/dermatomyositis patients by a training programme. *Br J Rheumatol* 1998;37:196- 200.
2. Wiesinger GF, Quittan M, Graninger M, et al. Benefit of 6-months long-term physical training in polymyositis/dermatomyositis patients. *Br J Rheumatol*. 1998;37:1338- 42.
3. Alexanderson H, Stenstrom CH, Lundberg IE. Safety of a home exercise programme in patients with polymyositis and dermatomyositis: a pilot study. *Rheumatology*. 1999;38:608- 11.
4. Alexanderson H, Dastmalchi M, Esbjörnsson-Liljedahl M, et al. Benefits of intensive resistance training in patients with chronic polymyositis or dermatomyositis. *Arthritis Rheum*. 2007;57:768- 77.

CQ18 嚥下障害を伴う場合の治療法は何か

推奨文：副腎皮質ステロイド薬抵抗性の嚥下障害に対し IVIg 療法は試みられてよい治療法である。(推奨度 C1)

解説：PM/DM の嚥下障害の治療に関する RCT や比較対照試験はなく、ケースシリーズないし症例報告での記載がほとんどである。比較的大規模な 2 つのケースシリーズが報告されている。Marie ら (1) (エビデンスレベル V) はステロイド抵抗性の嚥下障害をきたし、IVIg 治療がなされた PM/DM73 例 (PM39 例、DM34 例、Bohan and Peter 基準 (2, 3) で診断) を後方視的に解析した。1g/kg/日 x 2 日間の IVIg を 1 クールとして毎月施行 (平均治療期間は 7 ヶ月)、全例に嚥下リハビリテーションが併用された。27 例が 2 クール終了後 5-15 日以内に、33 例が 5-15 日以内に経口摂取可能となった。4 例は治療に反応したが軽度の嚥下困難が間歇的に出現、1 例は輪状咽頭筋切断術を要した。8 例は IVIg に反応せず、誤嚥性肺炎 (6 例) と癌 (2 例) で死亡した。

Oh ら (4) (エビデンスレベル V) は嚥下障害をきたした Mayo Clinic の筋炎患者 62 人 (1997-2001 年、IBM26 例、DM18 例、PM9 例、overlap syndrome9 例、PM/DM は Dalakas 基準 (5) で診断) を後方視的に解析した。IBM20 例、DM17 例、PM と overlap syndrome 全例でステロイド、アザチオプリン、メトトレキサートなどの免疫抑制療法が施行されており、IVIg は IBM1 例、DM4 例、PM2 例、overlap syndrome1 例に施行された。IBM では輪状咽頭筋切断術などの外科的治療介入が施行された例が多かったが嚥下障害が寛解した例はなく、DM6 例、PM1 例、overlap

syndrome 4 例で嚥下障害は寛解した。

Palace ら (6) は 3 年間にわたって嚥下困難のみが症状で、プレドニゾン 40mg の内服が有効であった 69 歳 PM 女性例を報告している (エビデンスレベル V)。

小規模なケースシリーズ、症例報告レベルでは、IVIg (7-9) (エビデンスレベル V)、シクロスポリン (10) (エビデンスレベル V)、シクロホスファミド+メトトレキサート (11) (エビデンスレベル V)、輪状咽頭筋切断術 (12, 13) (エビデンスレベル V)、内視鏡下バルーン拡張術 (14) (エビデンスレベル V) などの有効性が報告されている。

## 文献

1. Marie I, Menard JF, Hatron PY, et al. Intravenous immunoglobulins for steroid-refractory esophageal involvement related to polymyositis and dermatomyositis: a series of 73 patients. *Arthritis Care Res.* 2010;62:1748-55.
2. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:344-7.
3. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis (second of two parts). *N Engl J Med.* 1975;292:403-7.
4. Oh TH, Brumfield KA, Hoskin TL, et al. Dysphagia in inflammatory myopathy: clinical characteristics, treatment strategies, and outcome in 62 patients. *Mayo Clin Proc.* 2007;82:441-7.
5. Dalakas MC. Polymyositis, dermatomyositis and inclusion-body myositis. *N Engl J Med.* 1991;325:1487-98.
6. Palace J, Losseff N, Clough C. Isolated dysphagia due to polymyositis. *Muscle Nerve.* 1993;16:680-1.
7. Marie I, Hachulla E, Levesque H, et al. Intravenous immunoglobulins as treatment of life threatening esophageal involvement in polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1999;26:2706-9.
8. 広瀬憲志, 久保宣明, 野田利紀, ほか. 嚥下障害を伴った皮膚筋炎に対し免疫グロブリン大量療法 (IVIg) が奏効した 2 例. *西日本皮膚科* 2010;72:344-8.
9. Hafejee A, Coulson IH. Dysphagia in dermatomyositis secondary to bladder cancer: rapid response to combined immunoglobulin and methylprednisolone. *Clin Exp Dermatol.* 2005;30:93-4.
10. Mii S, Niiyama S, Kusunoki M, et al. Cyclosporine A as treatment of esophageal involvement in dermatomyositis. *Rheumatol Int.* 2006;27:183-5.
11. Hirano F, Tanaka H, Nomura Y, et al. Successful treatment of refractory polymyositis with pulse intravenous cyclophosphamide and low-dose weekly oral methotrexate therapy. *Intern Med.* 1993;32:749-52.
12. Kagen LJ, Hochman RB, Strong EW. Cricopharyngeal obstruction in inflammatory myopathy (polymyositis/dermatomyositis). Report of three cases and review of the literature. *Arthritis Rheum.* 1985;28:630-6.
13. Vencovsky J, Rehak F, Pafko P, et al. Acute cricopharyngeal obstruction in dermatomyositis. *J Rheumatol.* 1988;15:1016-8.
14. Nagano H, Yoshifuku K, Kurono Y. Polymyositis with dysphagia treated with