

# マルホ皮膚科セミナー

2014年5月22日放送

「第77回日本皮膚科学会東部支部学術大会④

シンポジウム 3-2 膠原病の What's New? 」

筑波大学 皮膚科  
教授 藤本 学

## 膠原病の診断基準

本日は、膠原病の診断および治療に関する最近のトピックスを紹介したいと思います。

まず、診断についてお話しします。近年、膠原病の領域では、国際的な分類基準、いわゆる「診断基準」が改訂されてきています。例えば、関節リウマチや全身性エリテマトーデスでは、それぞれ2010年と2012年に新しい基準が提唱されていることはご存知の方も多いと思います。全身性強皮症でも、2013年の11月に新しい分類基準が発表されました。また多発性筋炎・皮膚筋炎も新たな分類基準の作成が現在進行中です。ここでは、まず強皮症の新しい診断基準について簡単に紹介したいと思います。

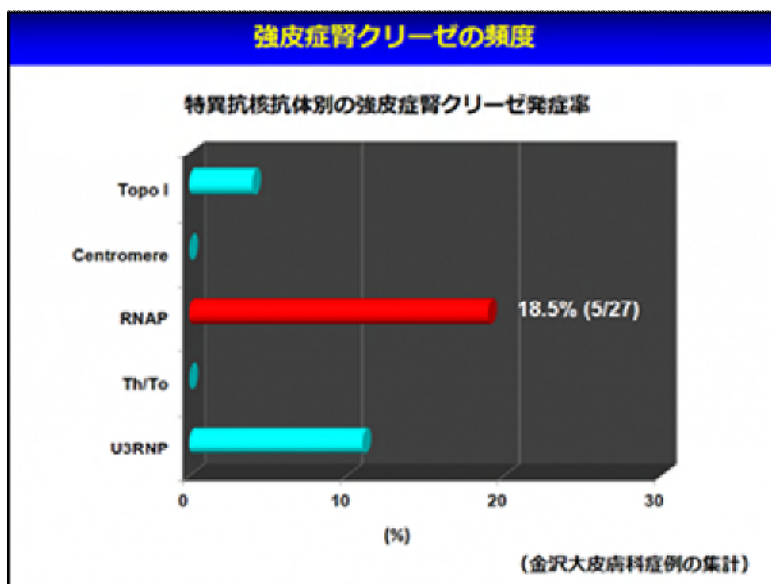
近位皮膚硬化を軸とした従来のシンプルな基準に変わって、新しい基準では、関節リウマチと同じようにスコアによる診断となりました。すなわち、

項目	副項目	スコア
MP関節よりも近位に及ぶ両手・手指の皮膚硬化		9
手指のみの皮膚硬化	(高い方のスコアのみ算定)	
	Puffy fingers	2
	全指、MP関節より遠位	4
指尖病変	(高い方のスコアのみ算定)	
	指尖潰瘍	2
	指尖部陥凹性癒痕	3
毛細血管拡張		2
爪郭部毛細血管異常		2
肺動脈性高血圧 および/または 間質性肺病変		2
レイノー現象		3
強皮症関連抗体 (抗セントロメア、抗トポイソメラーゼ I、抗RNAポリメラーゼのいずれか)		3
スコア合計が9点以上で全身性強皮症と診断		

Van den Hoogen et al. Arthritis Rheum 2013

7つの項目に2点から9点までのウェイトの異なる点数がつけられており、その合計が9点以上であれば強皮症に分類されます。7つの項目とは、皮膚硬化、指尖部病変、毛細血管拡張、爪郭部毛細血管の異常、肺動脈性高血圧と間質性肺病変、レイノー現象、そして強

皮症関連自己抗体です。このうち、近位皮膚硬化は 9 点で、これが認められる場合にはそれだけで診断されることは従来と変わりがないわけですが、仮に皮膚硬化がまったくなくてもほかの多彩な症状からも合わせて診断に至るようになっていました。自己抗体では、抗トポイソメラーゼ I 抗体と抗セントロメア抗体に加えて、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体も取り入れられています。この抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は診断に有用であるのみならず、腎クリーゼと強く関連することが知られています。われわれの統計では、抗体陽性例 27 例中 5 例（18.5%）が腎クリーゼを発症しました。腎クリーゼは早期発見・治療がきわめて重要なため、本抗体陽性患者では自宅血圧の測定などの指導が必要になります。



多発性筋炎・皮膚筋炎は、現在2つの予備的な分類基準「案」が発表されており、今後さらなる検討が予定されています。これまで、皮膚科領域でしばしば経験する筋症状の認められない *amyopathic dermatomyositis* は分類基準を満たすことはありませんでしたが、新しい基準では分類できるようになる見込みです。

このように診断基準の改訂が進んでいること理由として、これまでの基準の多くは1990年以前に作られたものであり、その後新しい病態の理解や検査法の確立などが進んだことに加えて、これまでの基準では病像の完成した典型例しか分類できなかったことがあります。これに対して、新たな分類基準では、早期例も診断できるように改訂されています。このような基準は、あくまで分類基準であるわけですが、実際には個々の症例の診断の根拠に用いられていることも多いので、より感度や特異度の高い新しい基準に改訂されることは好ましいことです。一方で、例えば国際基準は、様々な国で使用できるように先進的な検査等はあえて含まないようにされる場合などもあり、基準のみに振り舞われないようにすることも重要です。

## 治療

次に治療に関するトピックスに移りたいと思います。関節リウマチにおいて分子標的薬の出現は治療のパラダイムを大きく変化したことは周知のとおりですが、全身性エリテマトーデスにおいても BAFF に対する抗体である Belimumab が近年海外で承認されたことは大きな話題となりました。ただし、Belimumab の臨床試験には腎炎や中枢神経症状を

もつ重症例は含まれておらず、そのような例に対しても有効であるかどうかは今後の課題となっています。一方、当初期待された抗 CD20 抗体である Rituximab は海外での多施設大規模臨床試験において有効性を示すことができず、さらなる検討が必要となっています。

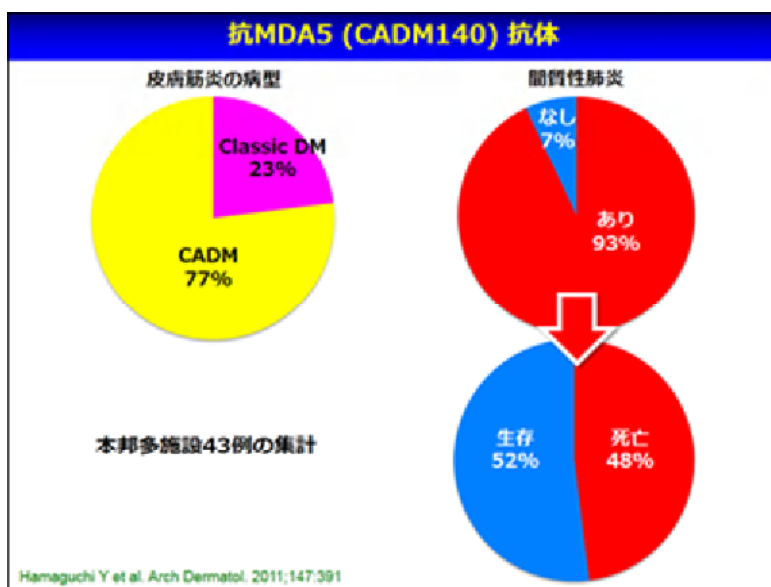
さて、エリテマトーデスの皮膚病変に有効とされる抗マラリア薬は、以前網膜症のため発売中止になって以来、本邦では使用できないことがこれまで問題となっていました。このような中で、現在ヒドロキシクロロキンの臨床試験が進行しており、今後本邦でも使用できるようになることが期待されています。

次に強皮症の治療についてですが、本症に対する疾患修飾薬として抗 TGF- $\beta$  抗体をはじめとする生物学的製剤の臨床試験が海外で進行していますが、これまでのところ承認されたものはありません。一方、強皮症の合併症として近年認識されるようになってきたものに肺動脈性高血圧がありますが、この領域は新規薬剤の開発が進んでいます。ボセンタン、アンブリセンタンなどのエンドセリン受容体拮抗薬やシルデナフィル、タダラフィルなどのホスホジエステラーゼ 5 阻害薬が発売されており、これらの薬剤のレイノー現象や指尖潰瘍、壊疽などに対する有効性も期待されています。ボセンタンは本症でみられる指尖潰瘍の新生を有意に抑制することが海外における大規模な臨床試験で示されており、本邦でも臨床試験が進行中です。

多発性筋炎・皮膚筋炎においても分子標的薬の探索は行われていますが、これまでに大規模試験で有効性が示されたものはまだありません。しかしながら、動物モデルでは Tocilizumab などの有効性が示されており、ヒトの病態における今後の検討が期待されています。さて、多発性筋炎・皮膚筋炎の領域では、日本では近年 2 つの薬剤が保険承認されています。一つは、多発性筋炎・皮膚筋炎のステロイドが効果不十分な筋力低下に対する免疫グロブリン大量静注療法です。12 週以上前に PSL 換算 1 日 50mg 以上または 1 日 1mg/kg 以上にて 1 ヶ月以上の治療歴があり、その後もステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、CK 値が基準値上限を超えている患者、あるいは 6 ~12 週未満の時点で PSL 換算で 1 日 50mg 以上または 1 日 1mg/kg 以上の治療歴があり、その後もステロイド治療を継続していたにもかかわらず、十分な改善が認められず、CK 値が基準値上限を超えており、4 週間以上の間隔において測定された直近の検査値の比較で、CK 値の低下が認められていない患者が対象となります。免疫グロブリン大量静注療法は、他の治療法と異なり免疫抑制を来さないのが、重要な治療選択肢となります。特に悪性腫瘍合併例では、腫瘍の外科的治療などのために免疫抑制をかけすぎないように求められる場合もあり、そのような場合にも有用な治療となります。

もう一つは、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスで、こちらは多発性筋炎、皮膚筋炎に合併する間質性肺炎に対する適応となっています。多発性筋炎・皮膚筋炎に合併する間質性肺炎には大きく 2 種類あります。ひとつは抗 Jo-1 抗体をはじめとする抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性例に高率にみられる慢性の間質性肺炎で、もう一つは筋症状の乏しい clinically amyopathic dermatomyositis のタイプにしばしばみられる急速進行

性の間質性肺炎です。後者は、近年抗 melanoma differentiation antigen 5 (MDA5)抗体が血清学的指標となることが明らかにされています。タクロリムスはどちらのタイプにも適応となりますが、特に急速進行性間質性肺炎では、初期からステロイド単独ではなく免疫抑制薬を併用する治療を行うべきであると考えられています。タクロリムスは、トラフ値などをモニターしながら1日 0.3mg/kg までの範囲で使用します。このような抗 MDA5 抗体陽性の皮膚筋炎にともなう急速進



行性間質性肺炎は、本邦を含む東アジアで特に多く、半年間での生存率は約 50%と生命予後がきわめて悪い病態です。今後、タクロリムスのみならず、その他の免疫抑制薬の使用や薬剤のコンビネーションの検討やさらには新しい治療薬・治療法の開発が求められています。

以上、膠原病の診断と治療に関するトピックスのいくつかを紹介致しました。