

## 免疫系疾患

# 成人スティル病

### 1. 概要

若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis)のうち全身型は、小児の熱性疾患として Still(1897)により記載されたスティル病と同じものである。スティル病には成人発症例もあることが、Bywaters(1971)の報告以来知られている。16才以上を成人とするが、小児例と病像は同様、治療方針も同じである。小児発症で成人まで遷延した例と合わせて成人スティル病と呼ばれ、本邦集計で成人例の88%が成人発症型であった。

### 2. 疫学

患者数 4,760 人(2010 年)。男女比は 1:2。発症のピークは 20 才前後。

### 3. 原因

病因は未定であり、ウイルスを含む様々な病原体との関連を述べた症例報告が多数あるが、有力候補はない。特定の HLA アレルとの関連も報告はあるが、確定的なものがない。自己抗体は検出されないが、ステロイド治療が著効する炎症性疾患であり、自己炎症性疾患の病像と共通点が多い。血清中にインターフェロン  $\gamma$ 、インターロイキン 6(IL-6)、IL-1 $\beta$ 、IL-18、腫瘍壊死因子(TNF $\alpha$ )。血清 IL-18 が著増し、血清フェリチン上昇と相関する。マクロファージ活性化に起因すると考えられている。

### 4. 症状

成人発症スティル病で関節炎は診断条件ではないが、一過性のものを含めれば集計率は 100%である。ふつう破壊性でないが、スワンネックを含む変形もみられ、一部の症例には関節リウマチと類似した骨びらんもみられる。

高い弛張熱、ないし間欠熱が必発であり、悪寒を伴うこともある。初期あるいは再燃しつつある時期には、回帰的発熱(平熱の日を含む)もみられる。サーモンピンク疹といわれる皮疹の“出没”が、スティル病の有力な証拠となる。膨疹または隆起のない径数 mm の桃色の皮疹である。掻痒は一般にない。発熱時に出現し、解熱時に消退する傾向があるが、無熱時にもみられる。熱性病態に伴う皮疹をスティル病のものともみならずには、“出没”に注目する。また、咽頭痛、リンパ節腫大がみられる。肝脾腫は高頻度にみられるが、遷延したウイルス感染症、悪性リンパ腫にもみられる非特異的な所見である。初発時、再燃時ともに血球貪食症候群またはマクロファージ活性化症候群がみられる。

その他の臨床像としては、間質性肺炎、胸膜炎、心外膜炎が欧米症例で高頻度にみられ、本邦でも稀でない。稀に腎障害、肉芽腫性肝炎、急性肝不全、心内膜炎、麻痺性イレウス、末梢神経障害、顔面神経麻痺、頭蓋内圧亢進、無菌性髄膜炎がある。

検査所見としては、白血球の著明な上昇は特徴的である。CRP 上昇、肝機能異常および LDH 上昇、血清フェリチン上昇、血小板数の異常または播種性血管内凝固症候群(DIC)などもみられる。

### 5. 合併症

4. 症状内に記載。

#### 6. 治療法

一般にステロイド治療に反応する良性疾患である。NSAIDs のみで寛解する例は少なく、ステロイド薬の中等量から大量(プレドニゾン相当 1mg/kg/日、分割内服)が用いられるが、必要用量と期間は、症例ごとに異なるので一律のプロトコールは存在しない。初期量で熱性病態および炎症反応(CRP)が消失することを目安に、減量を始め、維持量で管理する。

トシリズマブ(抗IL-6受容体モノクローナル抗体)が小児スティル病の標準治療薬となり、成人例に使用した文献報告もみられる。

#### 7. 研究班

自己免疫疾患に関する調査研究

(研究代表者)

住田孝之

(分担研究者)

山本一彦、上阪等、竹内勤、田中良哉、渥美達也、山田亮、天野浩文、石井智徳、三森経世、神田隆、藤本学、砂田芳秀、川口鎮司、室慶直、太田晶子、神人正寿、川上純、佐野統、坪田一男、斎藤一郎、中村誠司、高村悦子、田中真生、坪井洋人、三村俊英

## 免疫系疾患

# 多発性筋炎・皮膚筋炎

### 1. 概要

自己免疫性の炎症性筋疾患で、主に体幹や四肢近位筋、頸筋、咽頭筋などの筋力低下をきたす。典型的な皮疹を伴うものは皮膚筋炎と呼ぶ。疾患の本態は筋組織や皮膚組織に対する自己免疫であるが、全ての筋・皮膚組織が冒されるわけではなく、特に皮膚症状では、特徴的部位に皮疹が出やすい。検査所見上、筋組織崩壊を反映して、筋原性酵素高値を認める他、他の膠原病と同様に高γグロブリン血症や自己抗体を認める。

### 2. 疫学

患者数は 17,000 人(2010 年度)。2009 年の臨床調査個人票の解析結果によれば、多発性筋炎(PM)・皮膚筋炎(DM)推定患者数はほぼ同数、男女比は 1:3 で、発症ピークは 5-9 歳と 50 歳代にある。

### 3. 原因

本疾患の骨格筋には、単核球の未壊死筋線維周囲への浸潤と、筋線維の変性、壊死、再生が認められる。浸潤細胞は、T、B リンパ球、マクロファージなどである。かつて、多発性筋炎では浸潤細胞に CD8T リンパ球が多く、皮膚筋炎では CD4T リンパ球が多い上、筋血管内皮細胞に補体沈着が認められたことから、前者はキラーCD8Tリンパ球による筋組織傷害、後者は抗体による筋血管障害が原因であるとの説が唱えられた。しかし、その後の研究成果や両疾患の治療反応類似性、皮膚炎だけの無筋炎型皮膚筋炎の存在から、症例それぞれの程度で筋炎と皮膚炎を発症する炎症性筋疾患という一つのスペクトラムであるとも考えられる。

### 4. 症状

①全身症状として、発熱、全身倦怠感、易疲労感、食欲不振、体重減少など、②筋症状として、緩徐に発症して進行する体幹、四肢近位筋群、頸筋、咽頭筋の筋力低下が多く、嚥下にかかわる筋力の低下は、誤嚥や窒息死の原因となる。進行例では筋萎縮を伴う。③DM に特徴的な顔面皮膚症状は、ヘリオトロープ疹と呼ばれる上眼瞼の浮腫性かつ紫紅色の紅斑である。手指の指節間関節や中手指節関節の背側には、ゴッドロン丘疹と呼ばれる紫色の丘疹ないし紅斑を生じる。

これらの三大徴候の他に、V 徴候やショール徴候と呼ばれる紫紅色斑や、手指皮膚の角化、一カ所の皮膚病変に、多彩な皮膚病変が混在するものを多形皮膚と呼ぶ。レイノー症状も約 30%の症例に見られるが、強皮症のように皮膚潰瘍や手指壊疽に進行することは少ない。

### 5. 合併症

間質性肺炎を伴うことがあり、生命予後を左右する。特に急速進行例には、そのまま進行して呼吸不全となって死に至る病型がある。また、進行例では、不整脈、心不全などがみられることがある。一般人口と比して DM では約 3 倍前後、PM では 2 倍弱悪性腫瘍を伴いやすい。

## 6. 治療法

筋組織にリンパ球やマクロファージ浸潤を伴う自己免疫性組織障害が病態の基本であり、副腎皮質ステロイド薬投与が第一選択となる。嚥下障害、急速進行性間質性肺炎のある症例では、救命のため、強力かつ速やかに治療を開始する必要がある。

皮膚炎主体の症例では遮光の推奨と局所ステロイド薬治療が優先される。副腎皮質ステロイド薬が、効果不十分、精神症状などの副作用により使えない、減量により再燃するなどの症例では、免疫抑制薬を併用する。即効性のある治療法として、免疫グロブリン大量静注療法が保険適用となったが持続性に乏しく、寛解導入には他剤で免疫抑制を行う必要がある。

急速進行性の間質性肺炎を合併する症例では、当初から高用量副腎皮質ステロイド薬と免疫抑制薬を併用する。また悪性腫瘍検索を十分に行い、治療することが大切である。

## 7. 研究班

自己免疫疾患に関する調査研究

（研究代表者） 住田孝之

（分担研究者） 山本一彦、上阪等、竹内勤、田中良哉、渥美達也、山田亮、天野浩文、石井智徳、三森経世、神田隆、藤本学、砂田芳秀、川口鎮司、室慶直、太田晶子、神人正寿、川上純、佐野統、坪田一男、斎藤一郎、中村誠司、高村悦子、田中真生、坪井洋人、三村俊英

## 免疫系疾患

# 全身性エリテマトーデス

### 1. 概要

全身性エリテマトーデスはDNA-抗DNA抗体などの免疫複合体の組織沈着により起こる全身性炎症性病変を特徴とする自己免疫疾患である。症状は治療により軽快するものの、寛解と増悪を繰り返して慢性の経過を取ることが多い。

### 2. 疫学

患者数は 60,122 人(2012 年度医療受給者証保持者数)。男女比 1:8。発症のピークは 20-30 歳代である。

### 3. 原因

一卵性双生児での全身性エリテマトーデスの一致率は 25%程度であることから、何らかの遺伝的素因を背景として、感染、性ホルモン、紫外線、薬物などの環境因子が加わって発症するものと推測されている。その結果、自己抗体、特に抗DNA抗体が過剰に産生され、抗原であるDNAと結合して免疫複合体を形成される結果、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症が惹起される。

### 4. 症状

#### (1)全身症状

全身倦怠感、易疲労感、発熱などが先行することが多い。

#### (2)皮膚・粘膜症状

蝶形紅斑とディスクロイド疹が特徴的である。日光暴露で増悪する。ディスクロイド疹は顔面、耳介、頭部、関節背面などによくみられ、当初は紅斑であるが、やがて硬結、角化、瘢痕、萎縮をきたす。このほか凍瘡様皮疹、頭髪の脱毛、日光過敏も本症に特徴的である

#### (3)筋・関節症状

筋肉痛、関節痛は急性期によくみられる。関節炎もみられるが、骨破壊を伴うことはないのが特徴である。

#### (4)腎症状

糸球体腎炎(ループス腎炎)は約半数の症例で出現し、放置すると重篤となる。

#### (5)神経症状

中枢神経症状を呈する場合は重症である(CNSループス)。うつ状態、失見当識、妄想などの精神症状と痙攣、脳血管障害がよくみられる。

#### (6)心血管症状

心外膜炎がよくみられ、タンポナーデとなることも稀にある。心筋炎を起こすと、頻脈、不整脈が出現する。

#### (7)肺症状

胸膜炎は急性期によくみられる。このほか、間質性肺炎、細胞出血、肺高血圧症は予後不良の病態として注意が必要である。

#### (8)消化器症状

腹痛がみられる場合には、腸間膜血管炎やループス腹膜炎に注意する。

(9)血液症状

溶血性貧血、白血球減少や血小板減少もよくみられ、抹梢での破壊によるものと考えられている。

(10)その他

リンパ節腫脹は急性期によくみられる。

5. 合併症

ステロイド、免疫抑制薬による副作用。

6. 治療法

(1)非ステロイド系消炎鎮痛薬 (NSAIDs)

発熱、関節炎などの軽減に用いられる。

(2)ステロイド

全身性エリテマトーデスの免疫異常を是正するためにはステロイドの投与が必要不可欠である。一般には経口投与を行ない、疾患の重症度により初回量を決定する。ステロイド抵抗性の症例では、ステロイド・パルス療法が用いられる。

ステロイド抵抗性の症例やステロイドに対する重篤副作用が出現する症例においては免疫抑制薬の投与が考慮される。保険適応外であるがエンドキサン・パルス療法が難治性病態に対して用いられることもある。

(3)その他

高血圧を伴う場合には、腎機能障害の進行を防ぐためにも積極的な降圧療法が必要となる。腎機能が急速に悪化する場合には、早期より血液透析への導入を考慮する。

欧米では、ベリムマブ(抗 BAFF 抗体)が認可されている。

7. 研究班

自己免疫疾患に関する調査研究

(研究代表者) 住田孝之

(分担研究者) 山本一彦、上阪等、竹内勤、田中良哉、渥美達也、山田亮、天野浩文、石井智徳、三森経世、神田隆、藤本学、砂田芳秀、川口鎮司、室慶直、太田晶子、神人正寿、川上純、佐野統、坪田一男、斎藤一郎、中村誠司、高村悦子、田中真生、坪井洋人、三村俊英

# 免疫系疾患

## シェーグレン症候群

### 1. 概要

慢性唾液腺炎と乾燥性角結膜炎を主徴とし、多彩な自己抗体の出現や高ガンマグロブリン血症をきたす自己免疫疾患の一つである。乾燥症が主症状となるが、唾液腺、涙腺だけでなく、全身の外分泌腺が系統的に障害されるため、autoimmune exocrinopathy とも称される。

シェーグレン症候群は他の膠原病の合併がみられない一次性と関節リウマチや全身性エリテマトーデスなどの膠原病を合併する二次性とに大別されます。さらに、一次性シェーグレン症候群は、病変が涙腺、唾液腺に限局する腺型と病変が全身諸臓器におよぶ腺外型とに分けられます。

様々な自己抗体の出現や臓器に浸潤した自己反応性リンパ球の存在により、自己免疫応答がその病因として考えられています。ポリクローナルな高ガンマグロブリン血症のほか、抗核抗体、リウマトイド因子、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体などの自己抗体が出現します。

### 2. 疫学

患者数は 66,300 人(2010 年)。男女比は 1:17。発症のピークは 40-60 歳代。一次性:二次性は 3:2 である。

### 3. 原因

詳細は不明だが、自己免疫疾患と考えられている。

### 4. 症状

- (1) 乾燥症状(眼、口腔、気道乾燥、皮膚乾燥、腔乾燥など)
- (2) 唾液腺・涙腺腫脹
- (3) 関節症状(関節痛、関節炎)
- (4) 甲状腺(甲状腺腫、慢性甲状腺炎)
- (5) 呼吸器症状(間質性肺炎、慢性気管支炎、嚔声など)
- (6) 肝症状(原発性胆汁性肝硬変症、自己免疫性肝炎)
- (7) 消化管症状(胃炎)
- (8) 腎症状(遠位尿細管性アシドーシス、低カリウム血症による四肢麻痺、腎石灰化症)
- (9) 皮膚症状(環状紅斑、高ガンマグロブリン血症による、下肢の網状皮斑や紫斑)
- (10) その他(レイノー現象、筋炎、末梢神経炎、血管炎、悪性リンパ腫など)

### 5. 合併症

症状にも含まれるが、悪性リンパ腫、慢性甲状腺炎、原発性胆汁性肝硬変症など。

### 6. 治療法

QOL を改善するために乾燥症状に対する対症療法が用いられる。ドライアイに対しては、人工涙液の点眼や

涙点プラグが有効である。ドライマウスに対しては、ムスカリン作働性アセチルコリン受容体 M3 のアゴニストである塩酸セビメリンおよび塩酸ピロカルピンが使用される。その他、人工唾液、頻回のうがい、麦門冬湯などが用いられる。

生命予後の改善のためには、ステロイドや免疫抑制薬が使用される。関節炎には非ステロイド系消炎鎮痛剤や少量のステロイドが有効である。さまざまな進行性の臓器病変(間質性肺炎、間質性腎炎、糸球体腎炎、中枢神経障害、末梢神経障害、自己免疫性肝炎、胸膜炎、心膜炎、高 $\gamma$ グロブリン血症性紫斑病)、持続する発熱、全身リンパ節腫脹、反復する唾液腺腫脹、二次性シェーグレン症候群における他の膠原病に対しては、プレドニゾン換算量で 0.5-1.0mg/kg が投与される。また、ステロイド抵抗症例では免疫抑制薬の併用が推奨されている。全身臓器障害に対する新しい治療戦略として、リツキシマブ(抗 CD20 抗体)、エプラツツマブ(抗 CD22 抗体)、ベリムマブ(抗 BAFF 抗体)、アバタセプト(CTLA4-Ig)の臨床試験が世界でスタートし、有効性が報告されてきている。

## 7. 研究班

自己免疫疾患に関する調査研究

(研究代表者) 住田孝之

(分担研究者) 山本一彦、上阪等、竹内勤、田中良哉、渥美達也、山田亮、天野浩文、石井智徳、三森経世、神田隆、藤本学、砂田芳秀、川口鎮司、室慶直、太田晶子、神人正寿、川上純、佐野統、坪田一男、斎藤一郎、中村誠司、高村悦子、田中真生、坪井洋人、三村俊英