

東京都医師会 令和7年 医療保険講習会

膠原病の最新診療

順天堂大学医学部 膠原病内科
田村 直人



2025年11月8日
東京都医師会館

開示すべきCOI

- 講演料等: アストラゼネカ、アッヴィ、グラクソ・スミスクライン、日本イーライリリー、ユーシービージャパン
- 研究費・奨学寄付: 旭化成ファーマ、あゆみ製薬、大正製薬、日本ベーリンガーインゲルハイム、中外製薬、ブリストルマイヤーズ・スクイブ、Cell Exosome Therapeutics株式会社

講演内容

- 関節リウマチ

- 血管炎

- 全身性エリテマトーデス

- 炎症性筋疾患

におけるトピックスについて

- 膠原病関連の血清検査について

講演内容

- 関節リウマチ

- 血管炎

- 全身性エリテマトーデス

- 炎症性筋疾患

におけるトピックスについて

- 膠原病関連の血清検査について

関節リウマチと鑑別すべき疾患(難易度別)

鑑別 難易度	疾 患 名
高	1. ウイルス感染に伴う関節炎(パルボウイルスB19、風疹ウイルスなど) 2. 全身性結合組織病(シェーグレン病、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎、多発性筋炎、全身性硬化症) 3. リウマチ性多発筋痛症 4. 乾癬性関節炎
中	1. 変形性関節症 2. 関節周囲の疾患(腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など) 3. 結晶誘発性関節炎(痛風、偽痛風など) 4. 脊椎関節炎(反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎) 5. ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑 6. その他のリウマチ性疾患(回帰性リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど) 7. その他の疾患(更年期障害、繊維筋痛症)
低	1. 感染に伴う関節炎(細菌性関節炎、結核性関節炎など) 2. リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など 3. 悪性腫瘍(腫瘍随伴症候群) 4. その他の疾患(アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など)

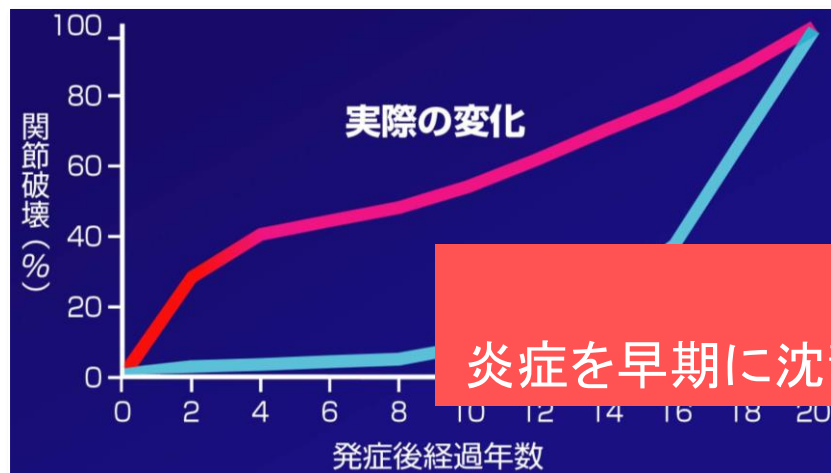
関節炎をきたすリウマチ性疾患

慢性の多関節炎を主訴に来院することがある主なリウマチ性疾患

- 関節リウマチ
- 変形性関節症
- リウマチ性多発筋痛症
- 乾癬性関節炎
- シェーグレン病
- 全身性エリテマトーデス
- 抗ARS抗体陽性皮膚筋炎
- 全身性硬化症(強皮症)
- ANCA関連血管炎

関節リウマチ(rheumatoid arthritis:RA)とは？

- 人口比 0.5%(国内80万人)
- 人種差, 地域差なし



早期



進行期



晩期



(ACR slide kit)

早期診断・早期治療介入の重要性

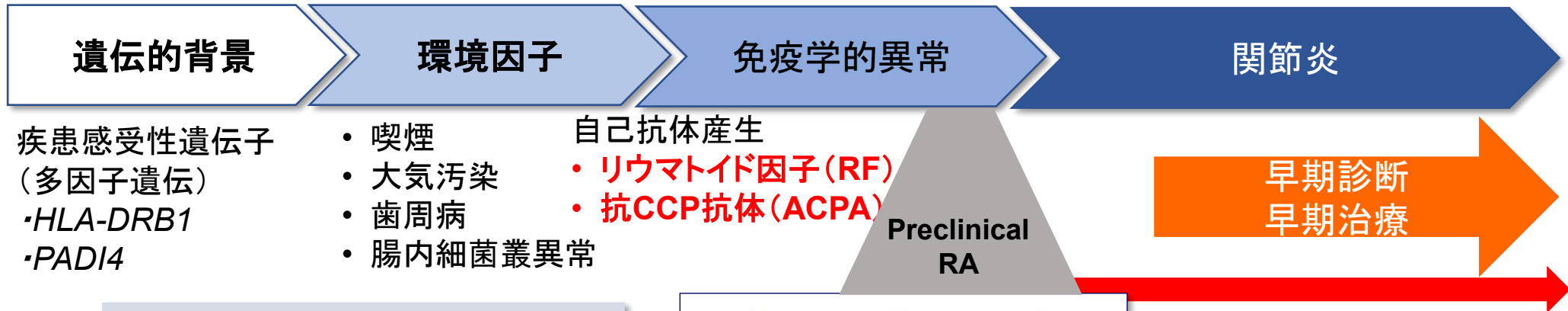
炎症を早期に沈静化→ 関節破壊が抑制→ 関節機能障害回避→ 患者QOLの維持

- ・多関節炎
- ・慢性炎症
- ・関節(骨・軟骨破壊)、関節機能障害
- ・様々な合併症、薬剤の副作用



- 患者QoLの低下
- 労働生産性の低下
- 生命予後不良

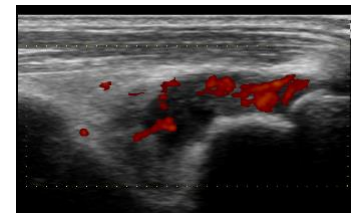
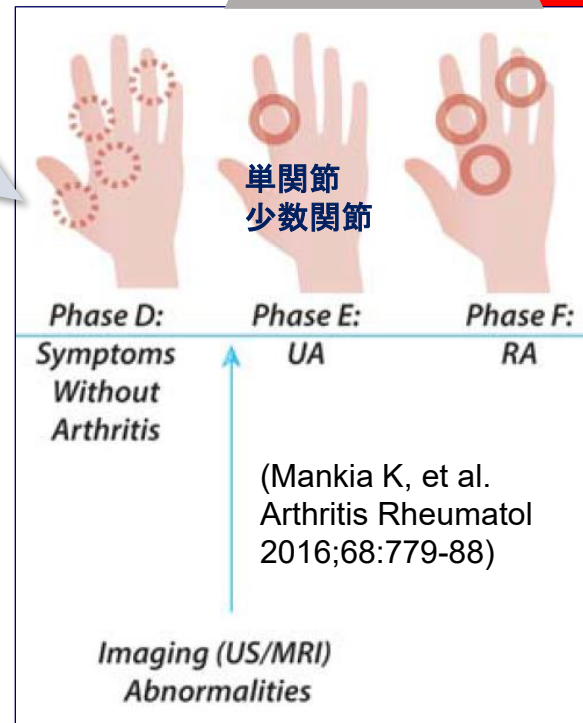
RAの経過と治療



関節炎発症前の非特異的症状

- ・痛み、こわばり
- ・倦怠感、感冒様症状
- ・力が入らない
- ・皮膚の熱感、発赤

(Burgers LE, et al. ARD 2017;76:1751)

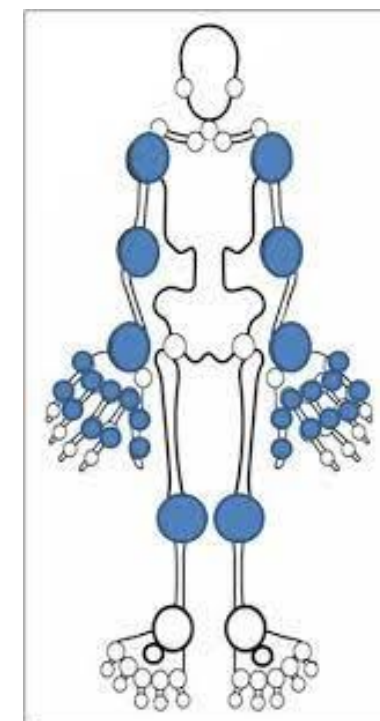


関節滑膜肥厚
血流増加シグナル

関節リウマチの治療戦略:寛解を目標とした治療

- リウマチの疾患活動性が高い→ 関節リウマチの進行
- 寛解を目標とした治療で患者予後が改善
- 疾患活動性を数値で表し、具体的な数値を目標に治療を是正する
 - ・Disease activity score in 28 joints (DAS28)
 - 腫関節数、圧痛関節数、CRP、患者全般評価 (VAS) → 計算式
 - ・Simplified disease activity score (SDAI)
 - 腫関節数 + 圧痛関節数 + CRP + 患者全般評価 (VAS) + 医師全般評価 (VAS)

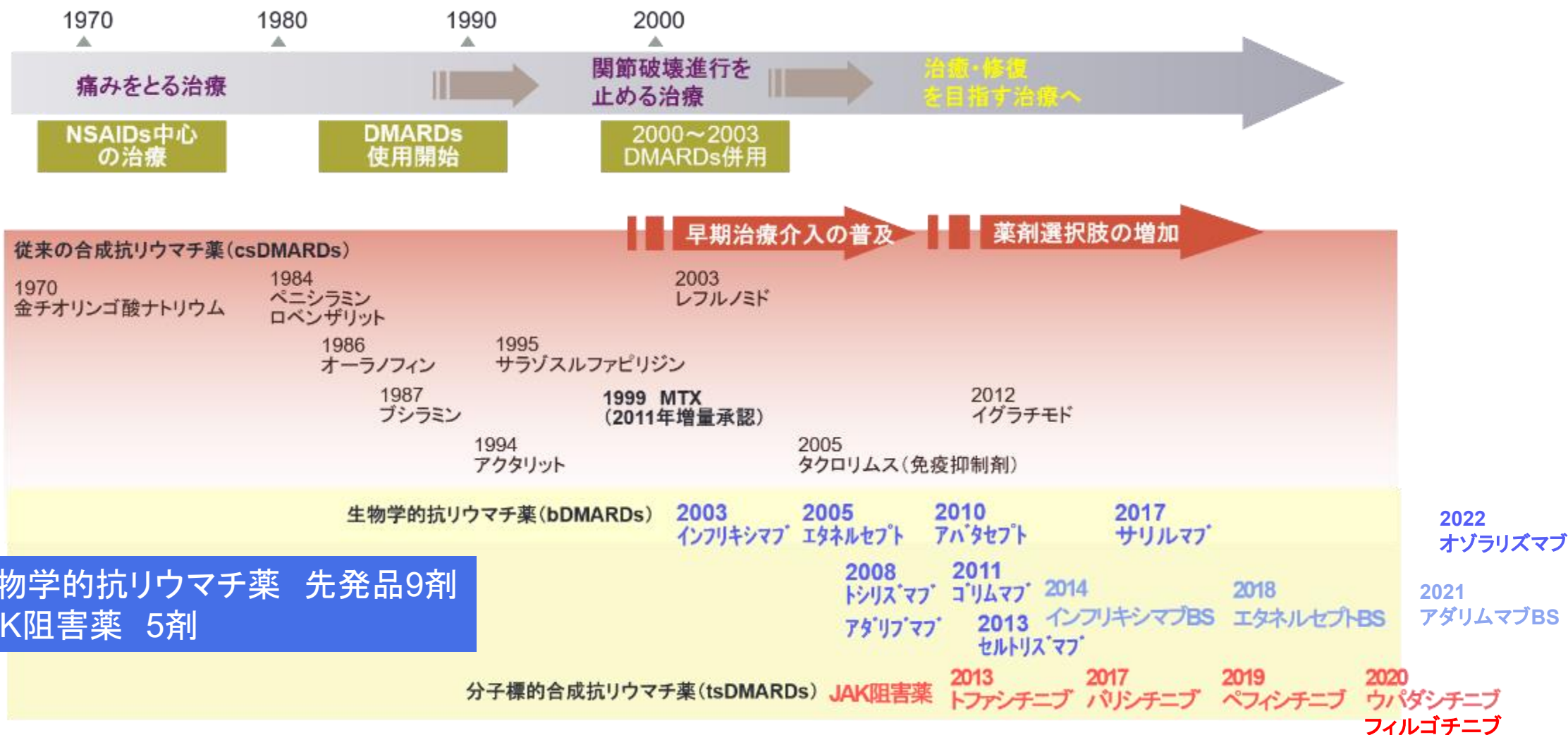
DAS28-CRP	SDAI	
4.1	26	高疾患活動性
3.2	11	中疾患活動性
2.6	3.3	低疾患活動性
		寛 解



28関節を評価

定期的に評価し、寛解(困難な場合は低疾患活動性)を目標に治療を是正
目標達成したらそれを維持する

国内のRA治療薬の変遷



関節リウマチの治療方針

治療目標

関節リウマチの疾患活動性の低下および関節破壊の進行抑制を介して、長期予後の改善、特にQOLの最大化と生命予後の改善を目指す。

治療原則

A. 関節リウマチ患者の治療目標は最善のケアであり、患者とリウマチ医の協働的意思決定に基づかねばならない。

Shared decision making

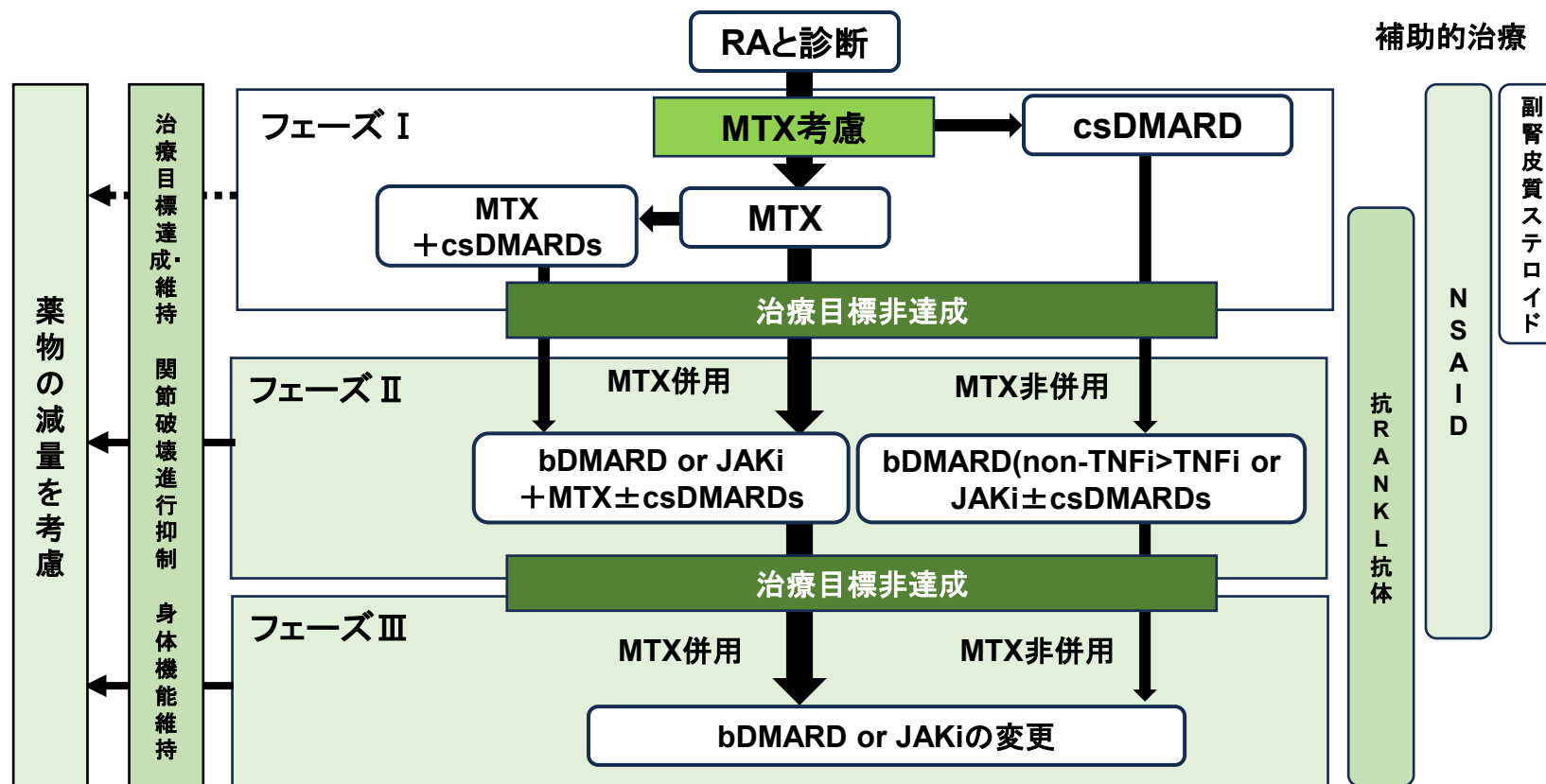
B. 治療方針は、疾患活動性や安全性とその他の患者因子（合併病態、関節破壊の進行など）に基づいて決定する。

C. リウマチ医は関節リウマチ患者の医学的問題にまず対応すべき専門医である。

D. 関節リウマチは多様であるため、患者は作用機序が異なる複数の薬剤を必要とする。生涯を通じていくつもの治療を順番に必要とするかもしれない。

E. 関節リウマチ患者の個人的、医療的、社会的な費用負担が大きいことを、治療にあたるリウマチ医は考慮すべきである。

関節リウマチ治療アルゴリズム



MTX: メトトレキサート

csDMARD: 従来型合成抗リウマチ薬

bDMARD: 生物学的抗リウマチ薬

JAKi: JAK阻害薬

TNFi: TNF阻害薬

太い実線は強い推奨、細い実線は弱い推奨
点線はエキスパートオピニオンであることを示す

高齢発症RA (elderly-onset RA: EORA)

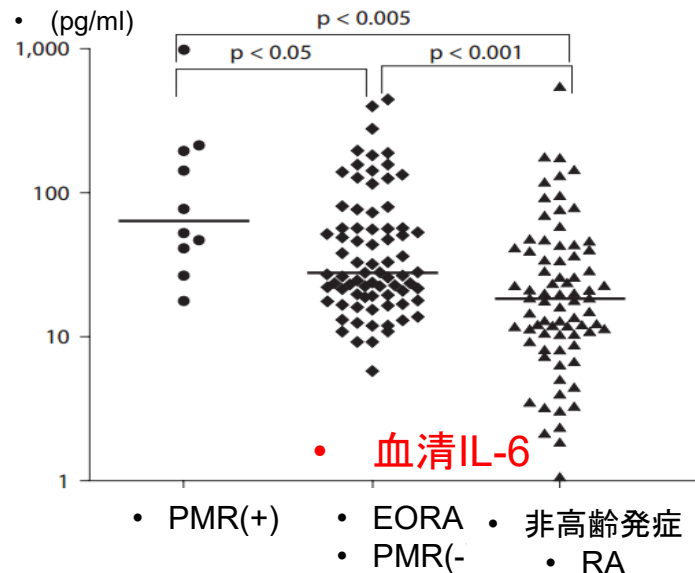
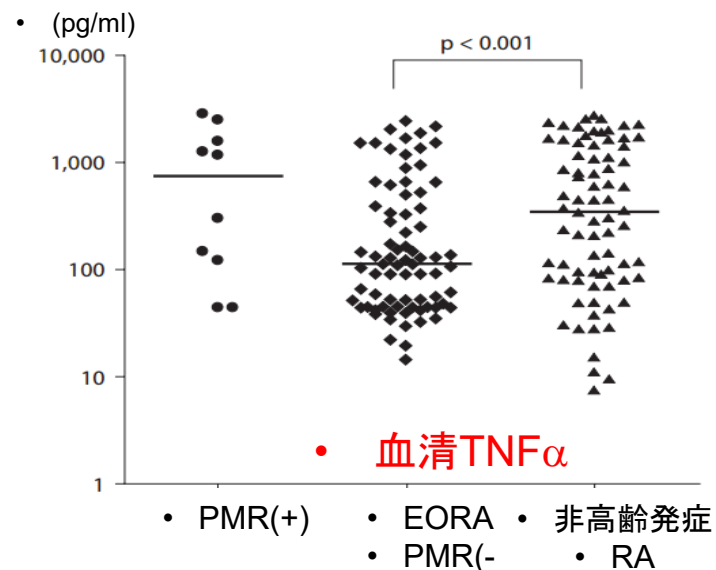
非高齢発症RAに比べて

- 男性患者の比率が高い
- 急性発症が多い
- 大関節が侵される頻度が高い
- 炎症反応が高値で貧血もよくみられる
- リウマトイド因子、抗CCP抗体の陽性率が低い

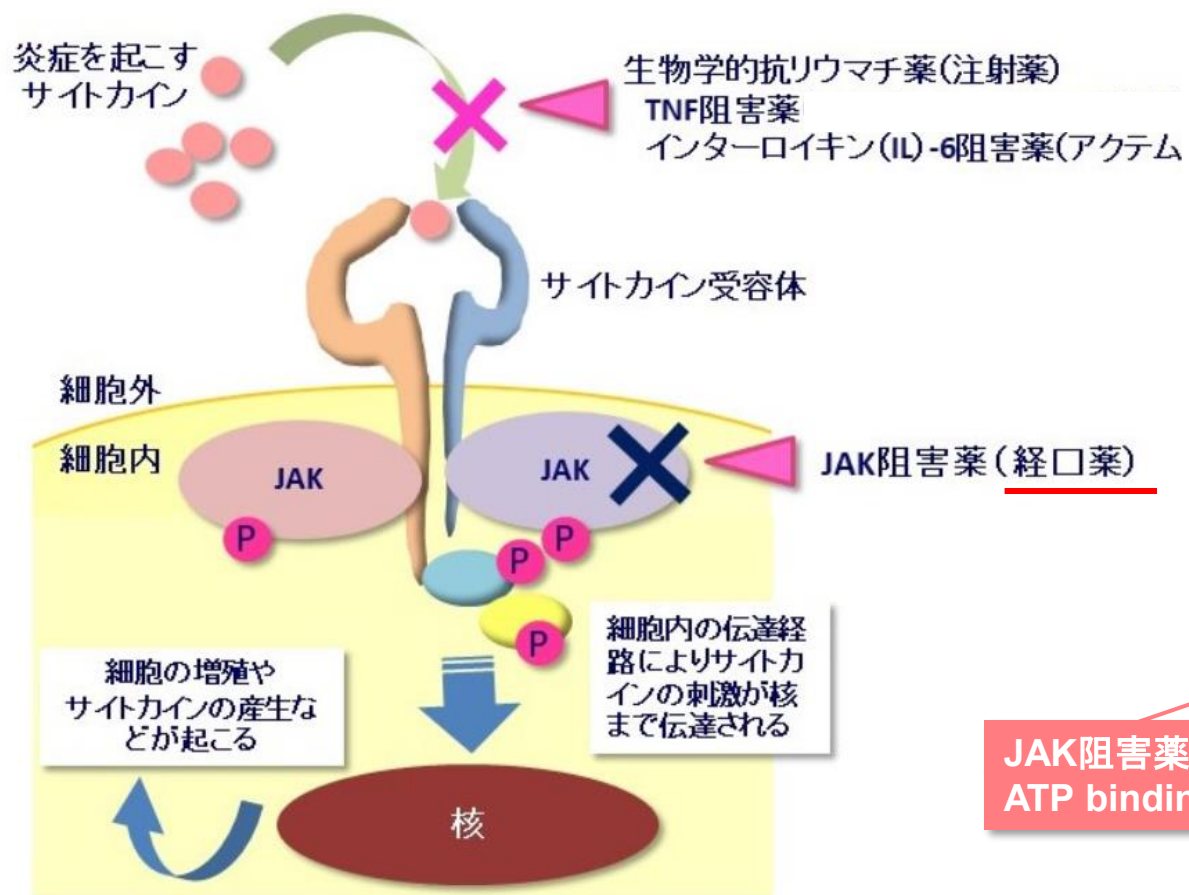
リウマチ性多発筋痛症 (PMR)

- ✓ ほぼ例外なく 50歳以上
- ✓ 朝のこわばりと肩・股関節周囲の疼痛
- ✓ 関節炎もしばしば存在
- ✓ 炎症反応上昇、グルココルチコイドに良好な反応
- ✓ 巨細胞性動脈炎の合併に注意

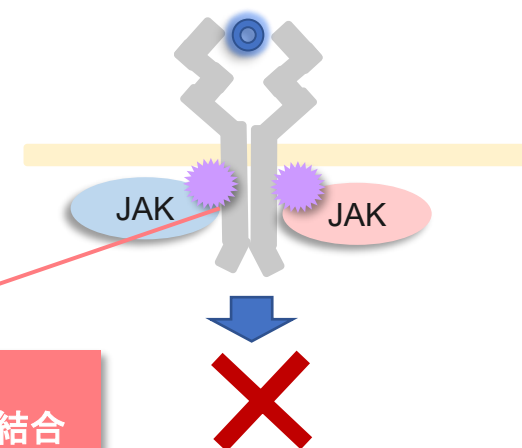
との鑑別がしばしば困難



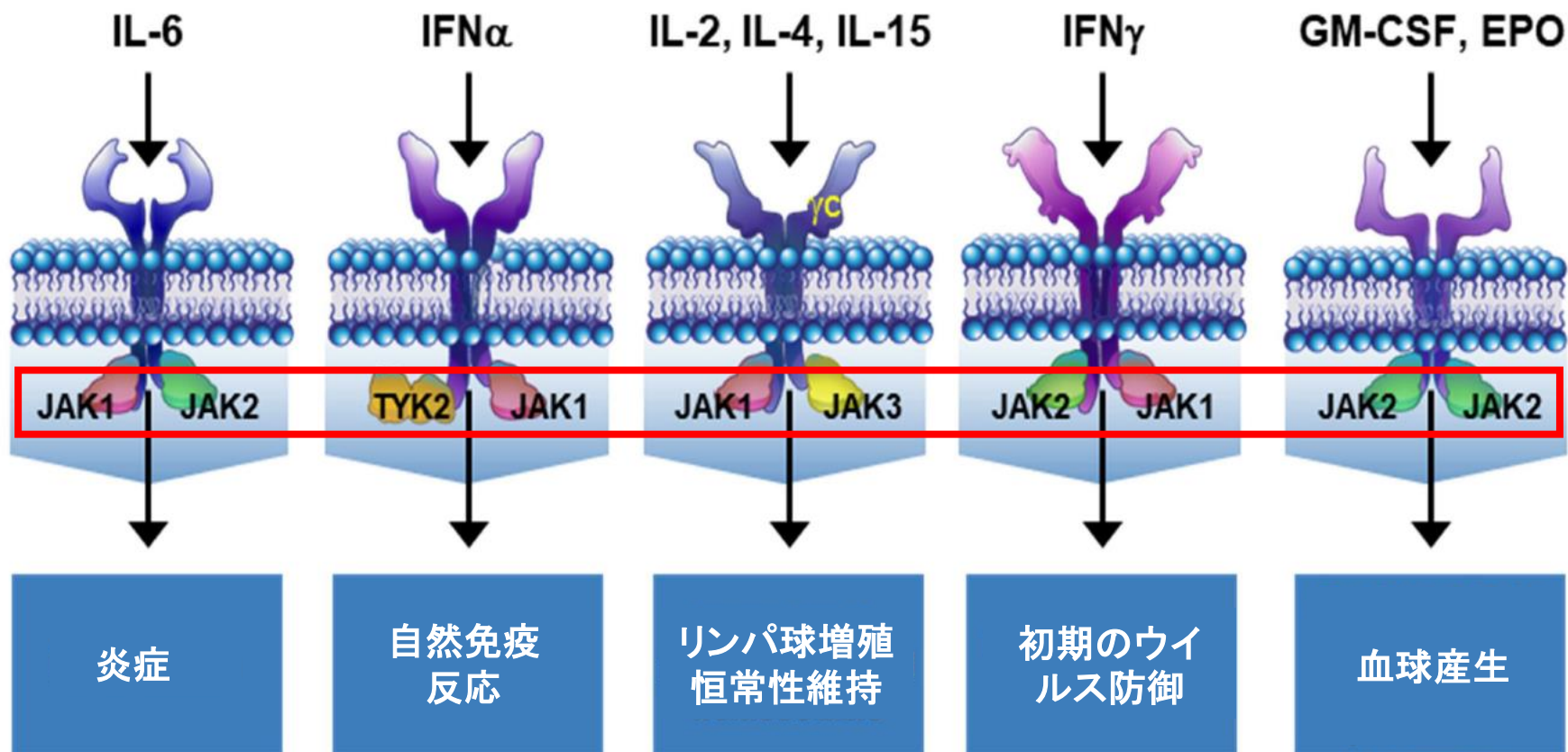
JAK(ヤヌスキナーゼ)阻害薬



JAK阻害薬
ATP binding siteに結合



サイトカイン受容体からの細胞内シグナルはJAKを介する

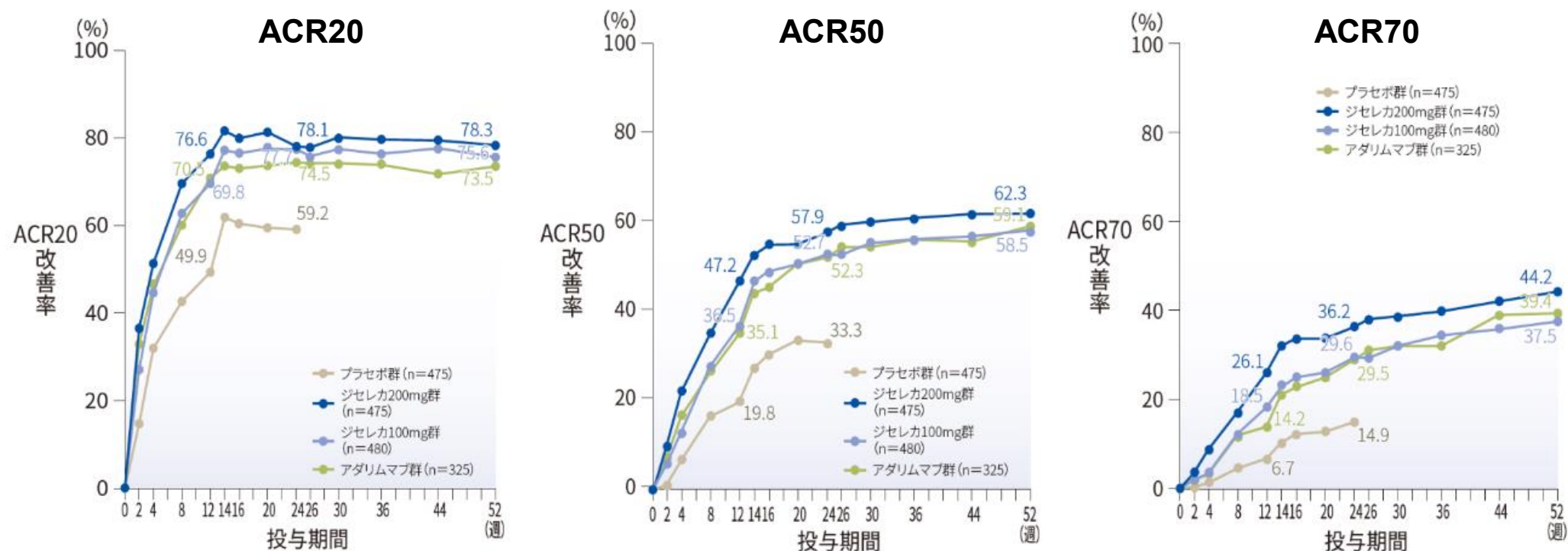


(Traves PG, et al. Ann Rheum Dis 2021;80:865–875)

JAK阻害薬は様々なサイトカインを阻害する

MTX効果不十分な活動性RAに対するフィルゴチニブの有効性

■ フィルゴチニブ(選択的JAK1阻害、選択的ジセレカ®)投与後のACR20/50/70改善率の推移



投与12週時のACR20改善率(ジセレカ200mg群及びジセレカ100mg群とプラセボ群との比較)は、主要評価項目(検証的評価項目)であった

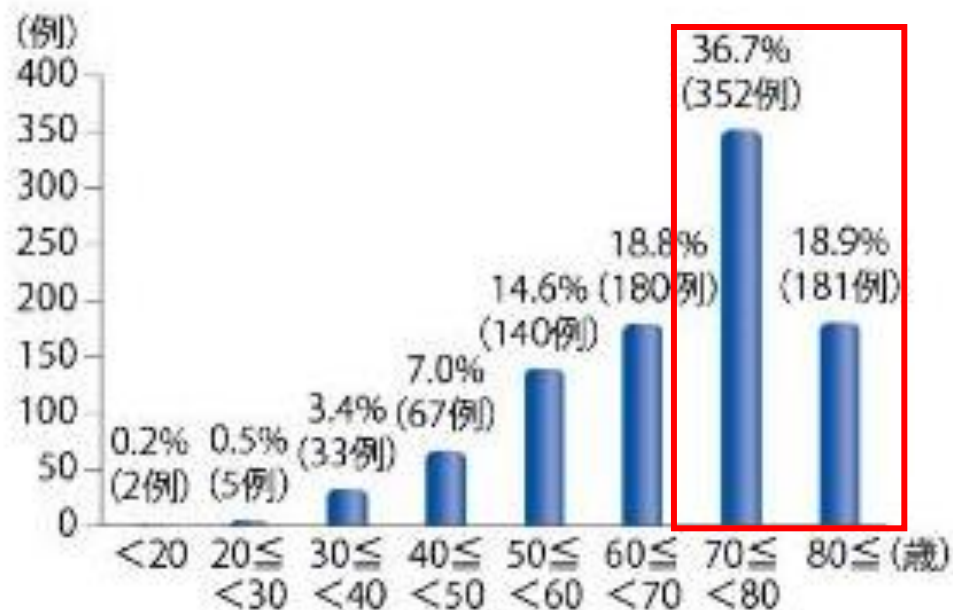
フィルゴチニブ副作用(販売後全例調査より)

	発現率 (/100人・年)	両側95% 信頼区間
副作用	31.3	27.6 - 35.5
注目すべき副作用	17.3	14.6 - 20.4
重篤な副作用	5.6	4.2 - 7.6
重篤な感染症 (結核、肺炎、ニューモシチス肺炎、 敗血症、日和見感染症を含む)	3.2	2.2 - 4.7
帯状疱疹	2.8	1.9 - 4.3
静脈血栓塞栓症	0.1	0.0 - 0.9
消化管穿孔	0.0	0.0 - -
肝機能障害	3.6	2.5 - 5.2
間質性肺炎	0.4	0.1 - 1.2
好中球数減少・リンパ球数減少・ ヘモグロビン値減少	1.3	0.7 - 2.4
B型肝炎ウイルスの再活性化	0.1	0.0 - 0.9
悪性腫瘍	0.5	0.2 - 1.4
心血管系事象	3.1	2.1 - 4.6
横紋筋融解症・ミオパチー	2.5	2.1 - 5.0
低リン血症		

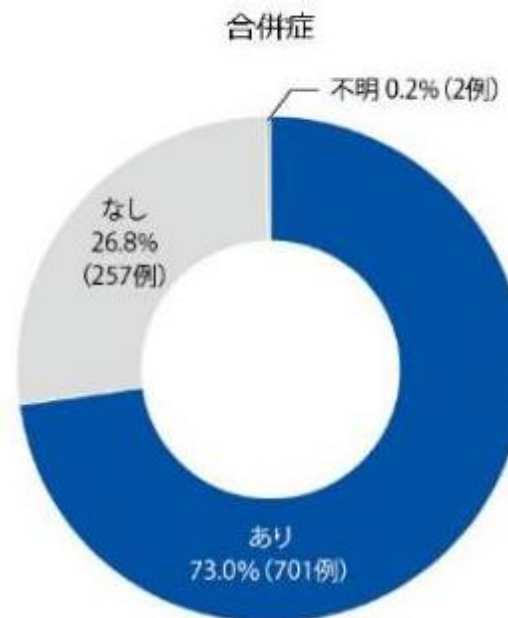
重篤な感染症に注意が必要
心血管イベント、悪性腫瘍のリスクがある場合も注意して使用

フィルゴチニブ投与例の患者背景(販売後全例調査より)

【年齢】(960例)



最大値：91 最小値：17 中央値：71.0
平均値±標準偏差：67.8±13.5



- ・RAの高齢化
- ・MTXが併用しづらい
- ・治療抵抗例

主な合併症の内訳(20例以上)

疾患名	例数** (%)
心血管疾患	260 (27.1)
骨粗鬆症	236 (24.6)
腎機能障害	220 (22.9)
糖尿病	115 (12.0)
肝機能障害	92 (9.6)
胃食道逆流性疾患	85 (8.9)
間質性肺炎	81 (8.4)
脂質異常症	65 (6.8)
高脂血症	61 (6.4)
不眠症	57 (5.9)
便秘	46 (4.8)
慢性胃炎	30 (3.1)
腰部脊柱管狭窄症	26 (2.7)
喘息	24 (2.5)
シェーグレン症候群	23 (2.4)
高コレステロール血症	22 (2.3)
高尿酸血症	22 (2.3)
アレルギー性鼻炎	22 (2.3)
鉄欠乏性貧血	20 (2.1)

** 同一症例で複数の合併症を認めた場合は、重複集計しました。

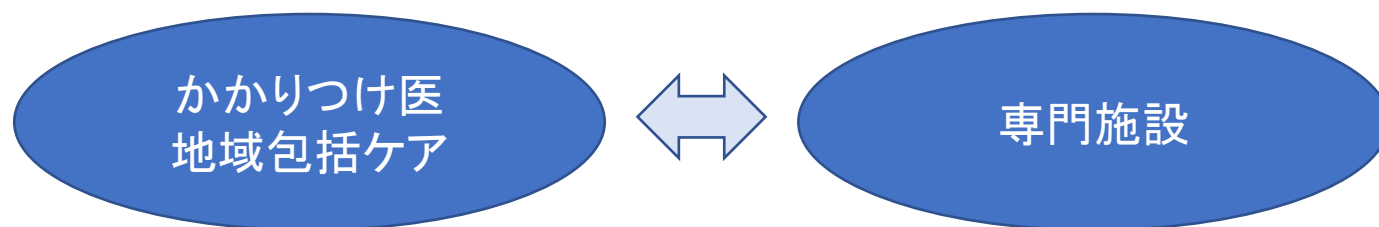
関節リウマチ診療の現状

診療の進歩

- 早期より寛解を目指した治療が行われるケースが増加した
- 症状や関節破壊を抑制し、患者QOLの維持、向上ができるようになった

問題点

- 治療に伴う易感染性、重症感染症による入院の増加
- 高齢RA、高齢発症RAの増加（副作用、治療薬管理、ADL低下、独居）
リウマチ性サルコペニア
- 合併症・併存症



関節リウマチ診療においては医療連携がより重要となってきた

講演内容

■ 関節リウマチ

■ 血管炎

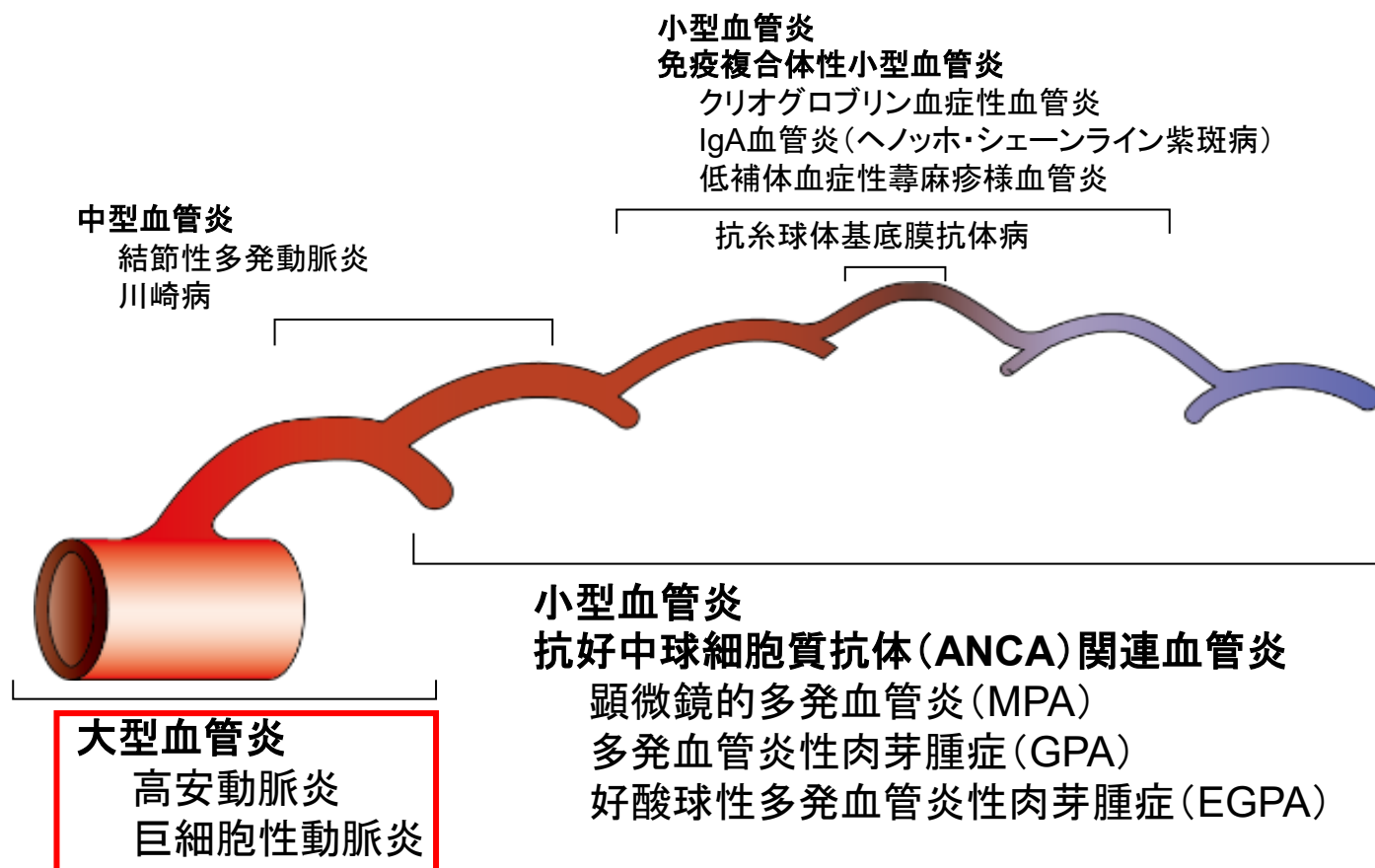
■ 全身性エリテマトーデス

■ 炎症性筋疾患

におけるトピックスについて

■ 膠原病関連の血清検査について

大型血管炎：巨細胞性動脈炎



巨細胞性動脈炎

(giant cell arteritis: GCA)

- ・高齢者に発症
- ・側頭動脈・大動脈を含む大型血管炎
- ・側頭部痛、顎跛行、視力障害、脳梗塞
- ・リウマチ性多発筋痛症(PMR)と合併
- ・グルココルチコイド治療が中心
- ・再燃が多い

巨細胞性動脈炎(GCA)

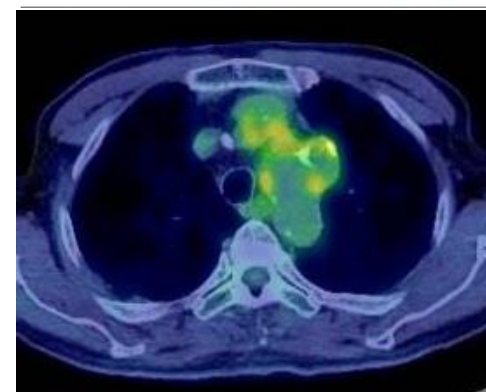
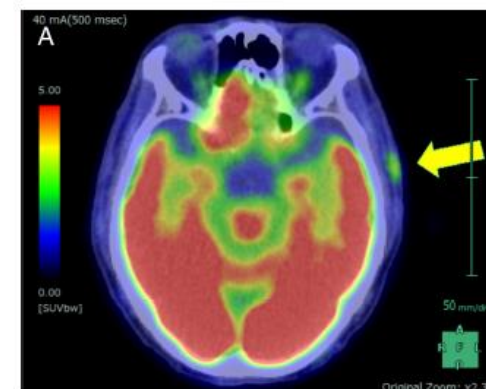
- PMR-GCA spectrum diseaseという概念 (Tomelleri A, Nat Rev Rheumatol. 2023;19:446-459)
- 画像診断の進歩: 欧州リウマチ学会での推奨 (Dejaco C, et al. Ann Rheum Dis 2023)
 - ・1st line: 超音波(側頭動脈、腋窩動脈)、高解像度MRI、FDG-PET



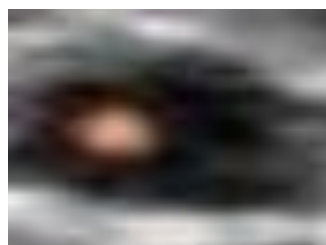
腋窩動脈: 横断像



長軸像



GC開始時



Day 7



Day 21



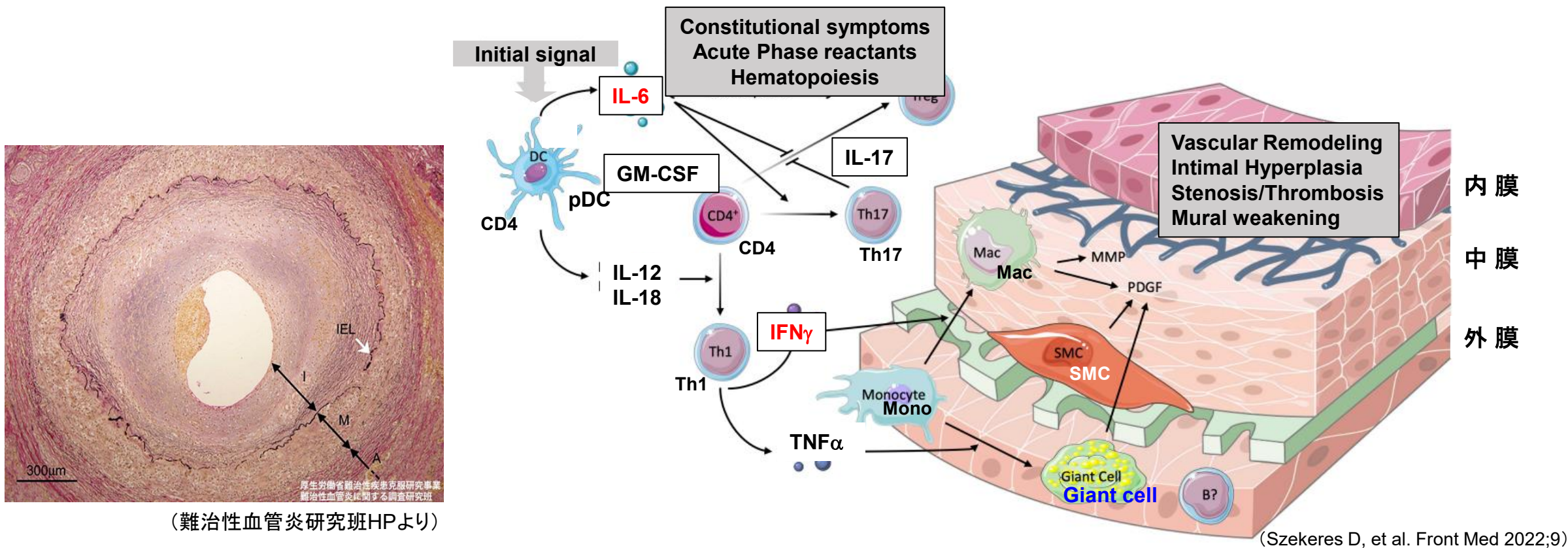
Day 54



Day 180

巨細胞性動脈炎の病態

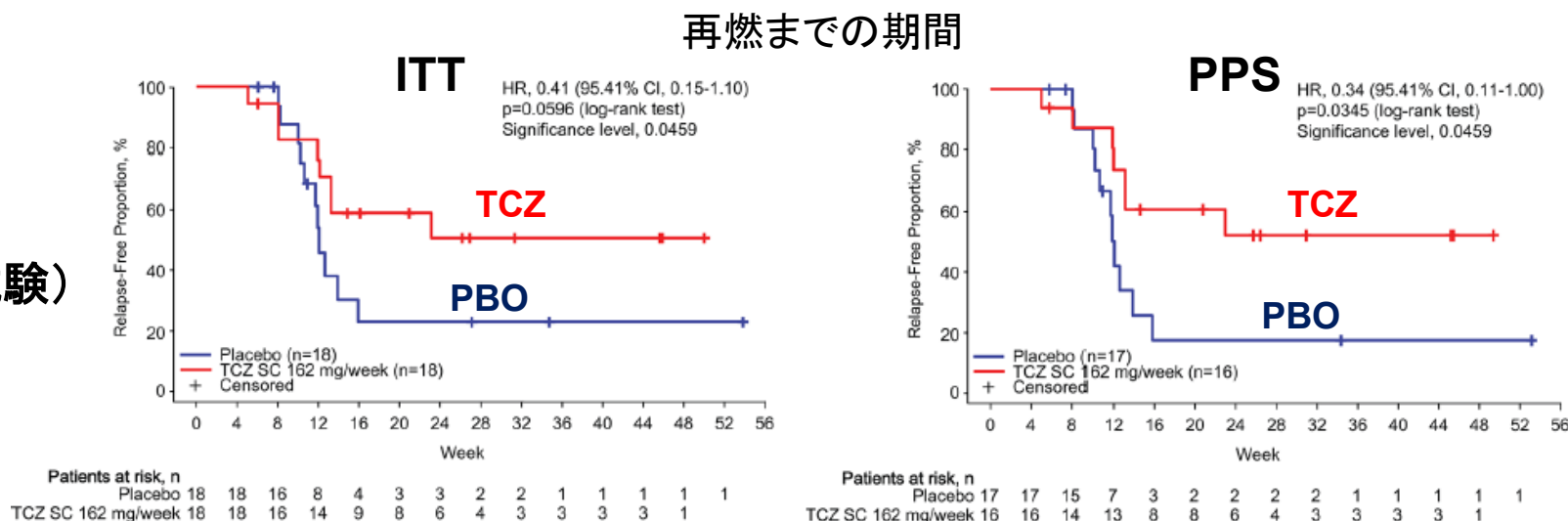
- 内膜から中膜の肉芽腫性炎症(CD4⁺T細胞、マクロファージ、多核巨細胞浸潤、、内膜肥厚、弾性板断裂



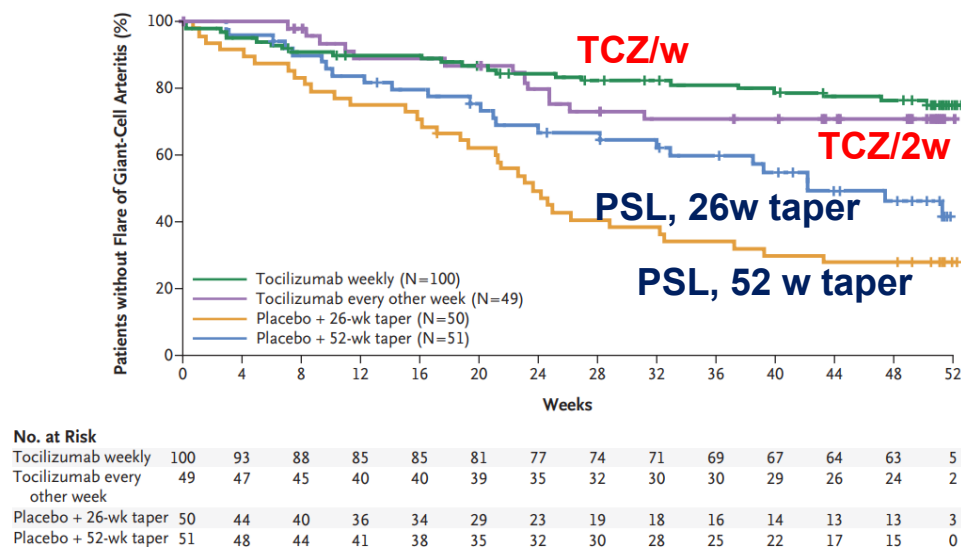
- GCA→内弾性板周囲の炎症→内膜肥厚による狭窄 IL-6、GM-CSF優位、抗原による活性化
- TAKは外膜炎主体→線維化、閉塞性変化 よりTNFが関与
- Vasa vasorumの活性化様式やリモデリングパターンが異なる

大型血管炎に対するIL-6阻害薬

TAK (TAKT試験)



GCA (GiACTA試験)

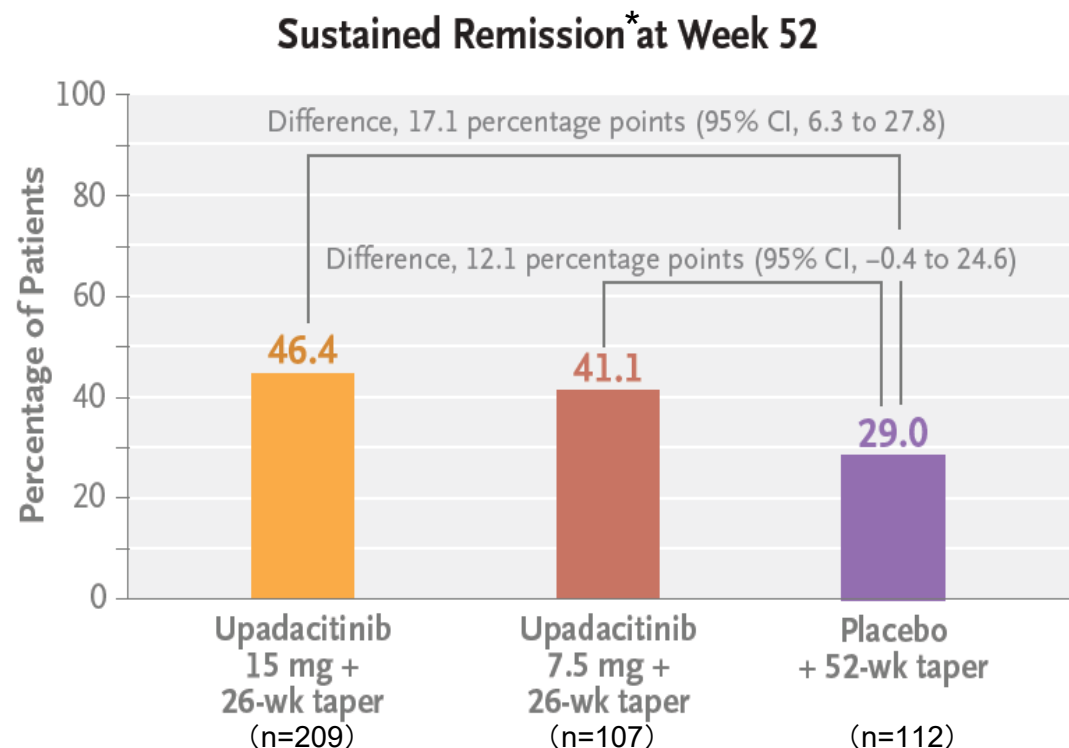


注意点

- ・GiACTAでTCZ群の再燃例の91.7%でCRPは正常、プラセボ群では33.9%
- IL-6阻害薬治療中の再燃は症状に注意すること、定期的な画像検査(MRIなど)を行うことが必要
- ・大型血管炎に特異的な安全性のシグナルはないが、GCAは高齢者に多いため感染症に注意が必要

巨細胞性動脈炎に対するウパダシチニブ(JAK阻害薬)

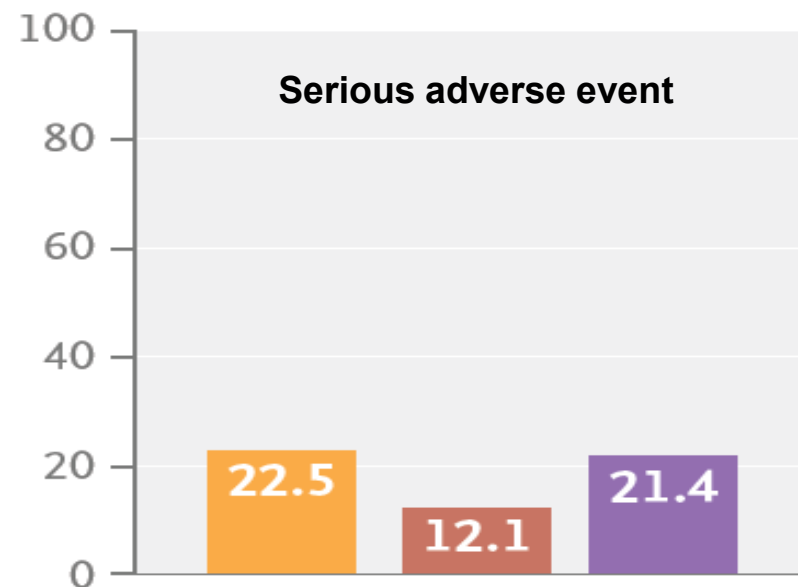
■ ウパダシチニブの第Ⅲ相臨床試験(SELECT-GCA)



*12週から 52週まで GCA 症状なし、かつGC漸減プロトコル遵守

PSL減量プロトコル: PSL60 mg/日で開始の場合

- ・UPA群: 15週で5mg/日、26週で0 mg/日
- ・Placebo群: 32週で5mg/日、52週で0 mg/日



Serious infection

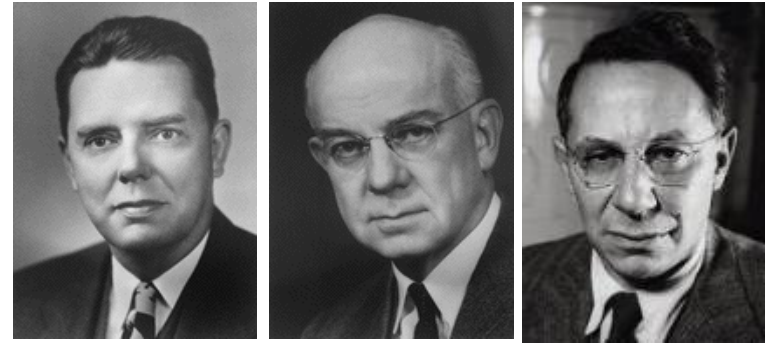
UPA15mg 5.7%
UPA7.5mg 5.6%
Placebo 10.7%

膠原病治療におけるグルココルチコイド

■ グルココルチコイド(GC)

1948年に29歳女性の関節リウマチ患者に投与され劇的な効果を示し、その優れた抗炎症作用から関節リウマチの特効薬として利用され、これにより1950年に発見者・抽出者(Henchら)がノーベル賞を受賞。

しかし、その後10－15年で重篤な副作用が明らかになった。

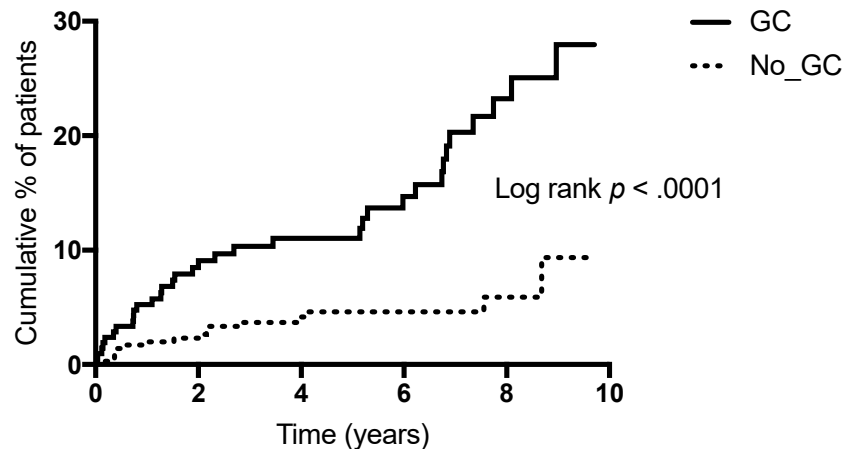


■ GC総投与量の低減、GC離脱は膠原病治療の大きな課題であり続けている

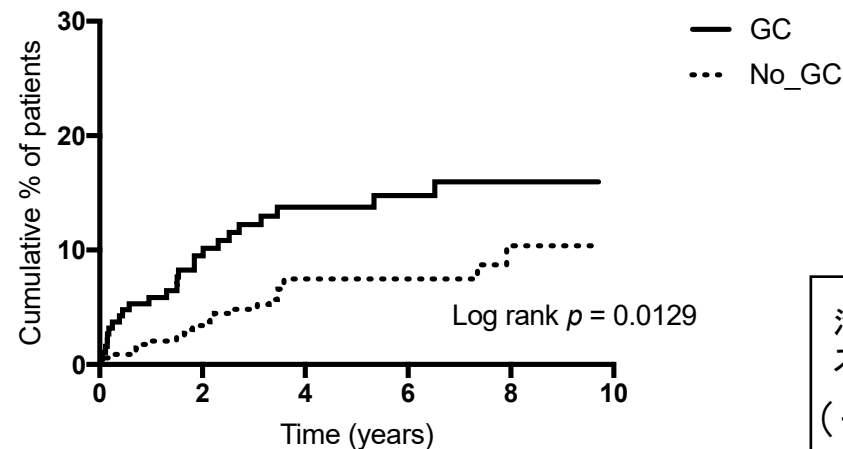
膠原病治療の最近のトレンド:いかにステロイドを使わないようにするか
(累積投与量を減らすか)

グルココルチコイドと副作用

感染症

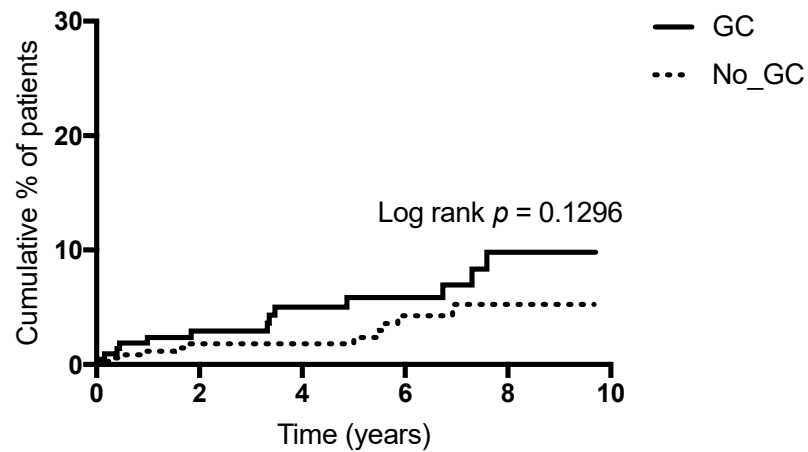


高血圧

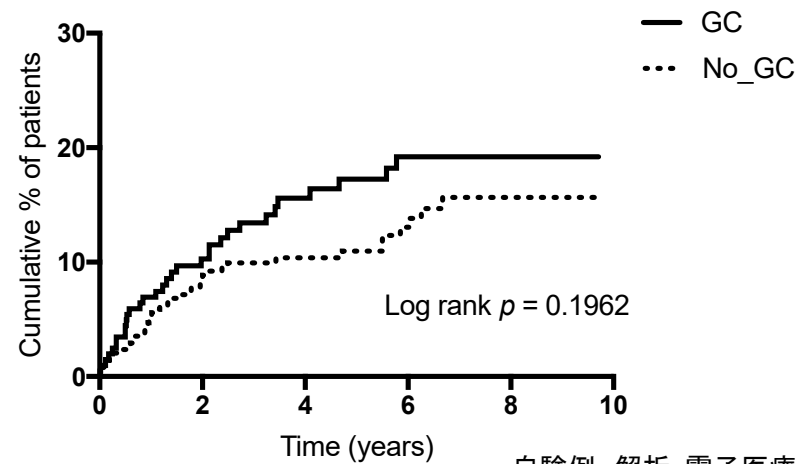


治療開始時の
ステロイド併用
(+) —
(-) ---

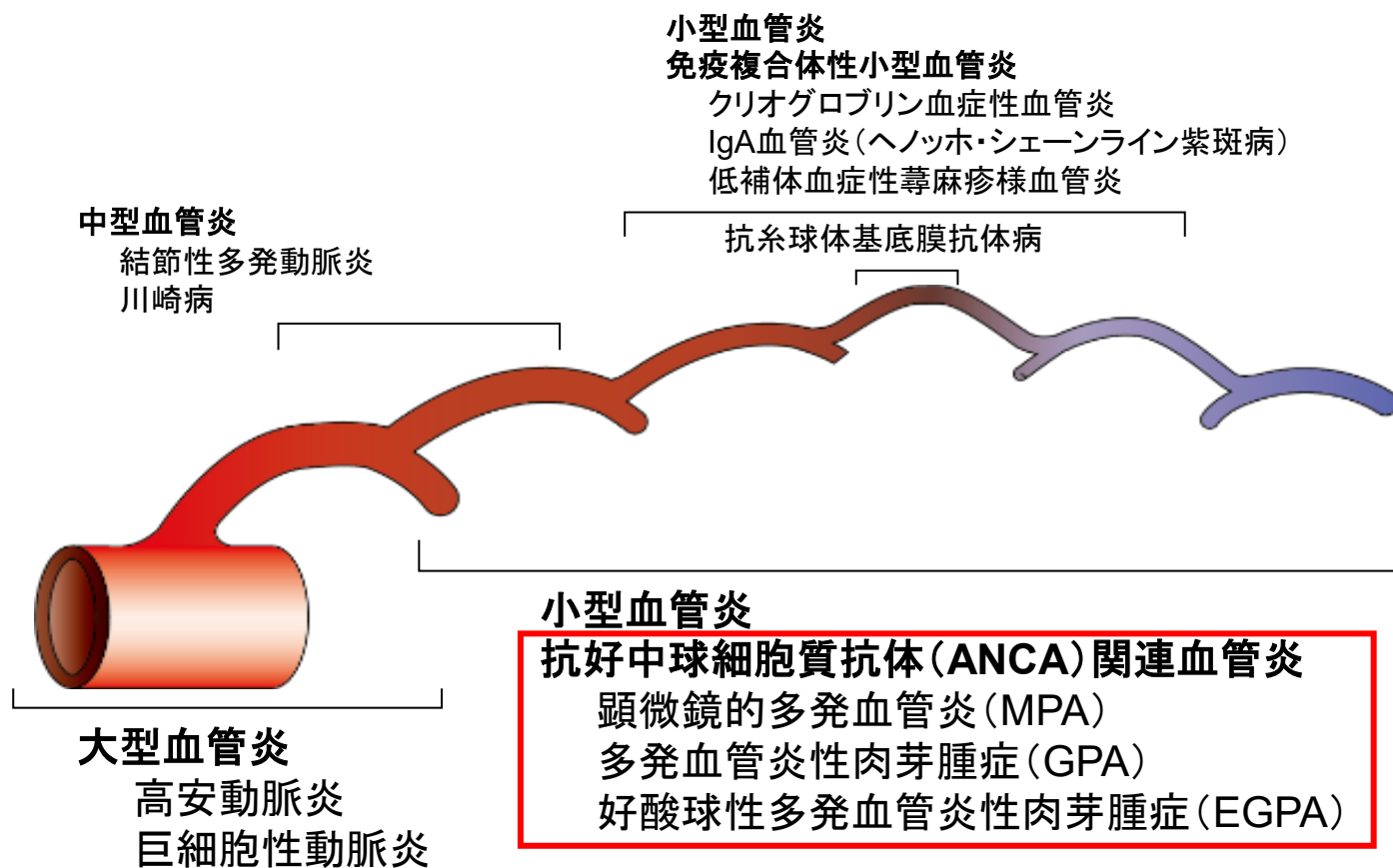
糖尿病



脂質異常症



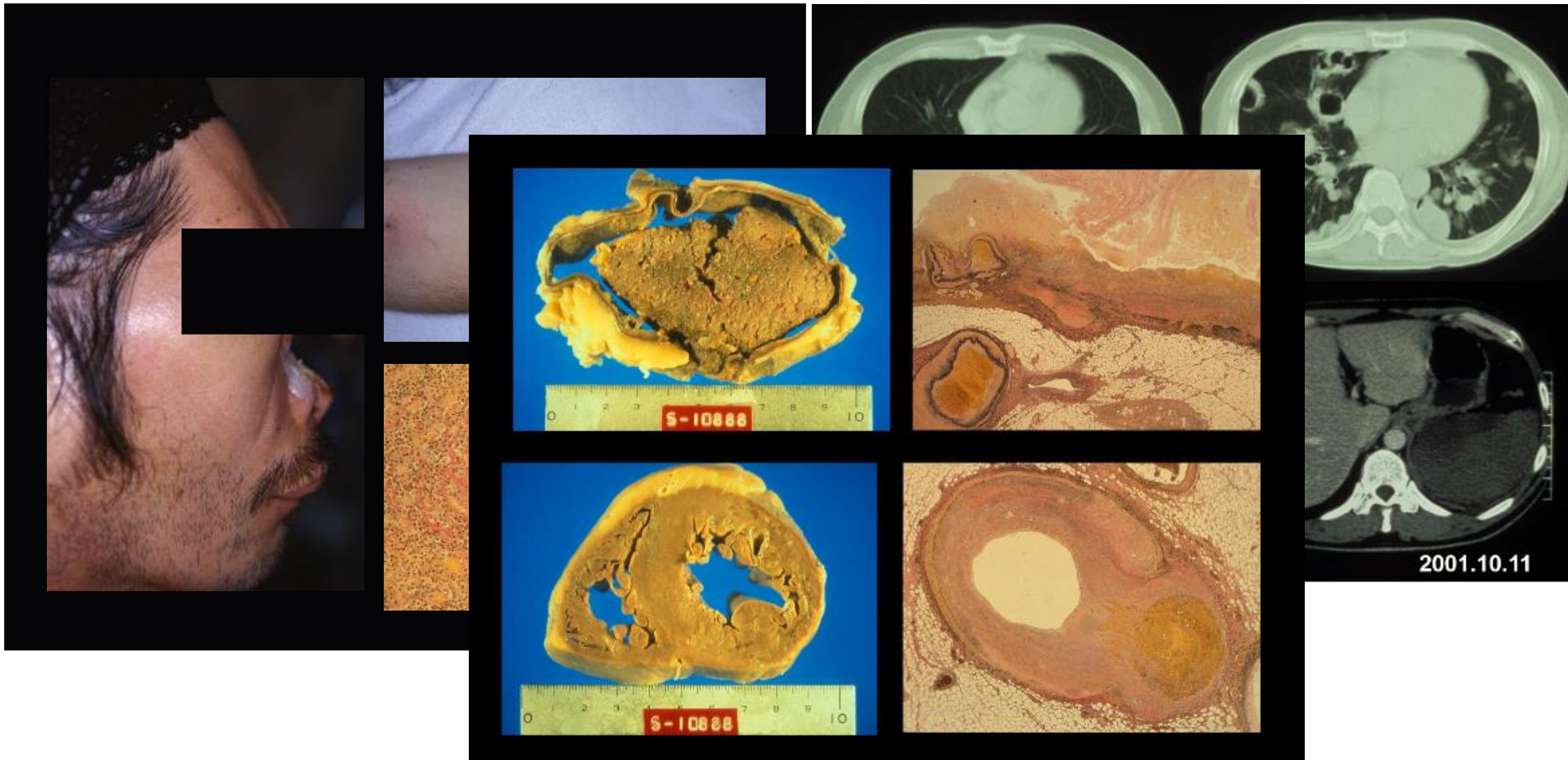
大型血管炎：巨細胞性動脈炎を中心に



ANCA関連血管炎

- ・全身症状、皮膚、上気道、肺、腎、神経など多彩な病変
- ・急速進行性腎炎、肺胞出血、間質性肺疾患、末梢神経障害などの重症病態

症例：56歳、男性 GPA（自験例） 2001年

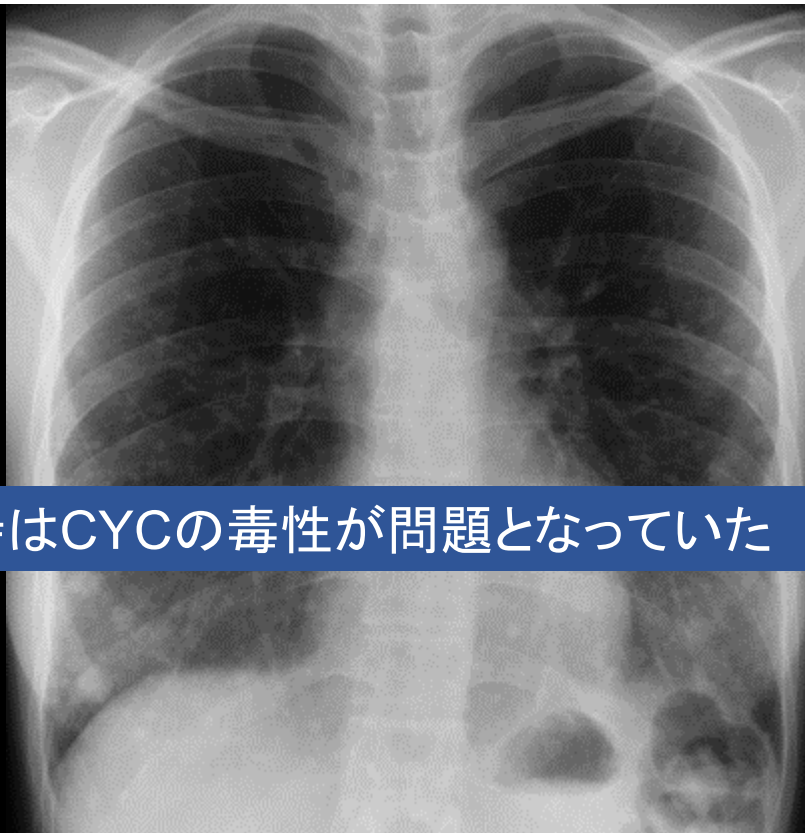


症例：28歳女性（自験例）、GPA治療中、再燃？

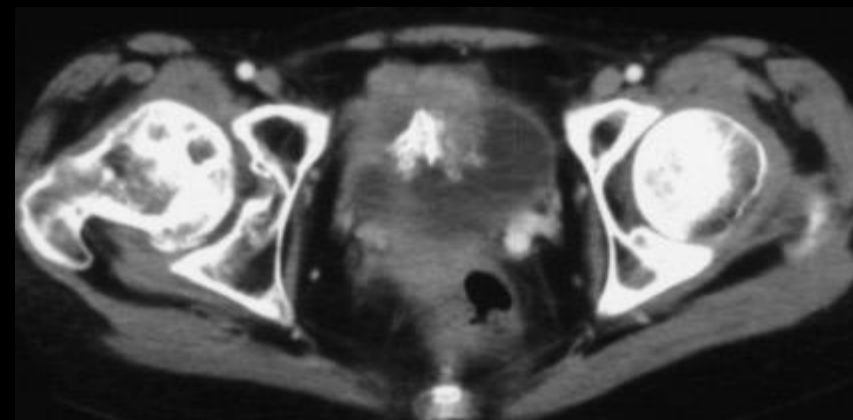
2004年の症例

7年前発症 数回の再燃があり

今回、肺結節、顕微鏡的血尿があり再燃が疑われ当院
紹介受診



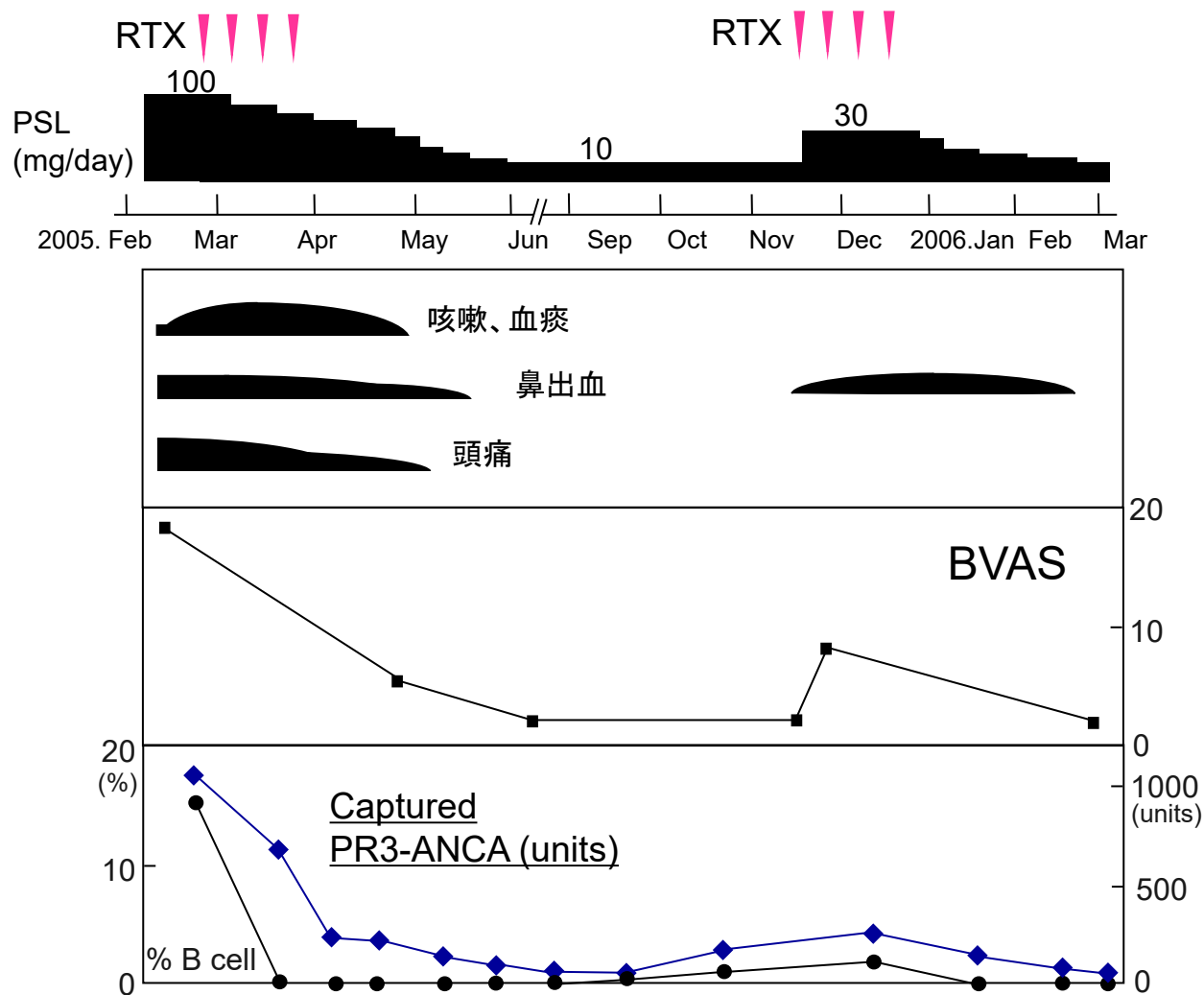
当時はCYCの毒性が問題となっていた



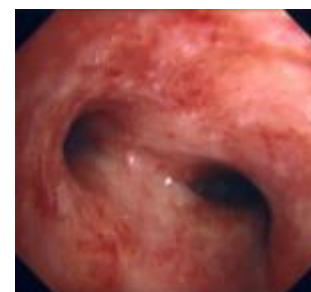
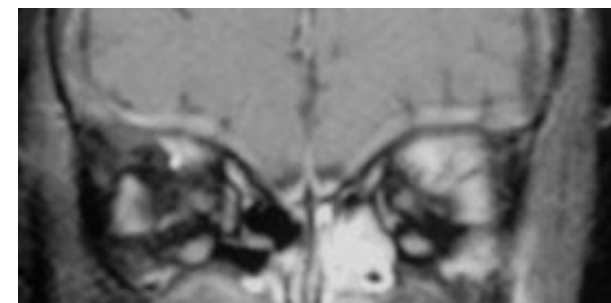
膀胱癌、肺転移
シクロフォスファミド総投与量 > 50 g

再燃を繰り返した多発血管炎性肉芽腫症 15歳女性(自験例)

・気管支、肺病変、眼窩内肉芽腫による右眼失明



リツキシマブ (RTX)
キメラ型抗CD20モノクローナル抗体
375mg/mm³, 週1回静注、4回投与

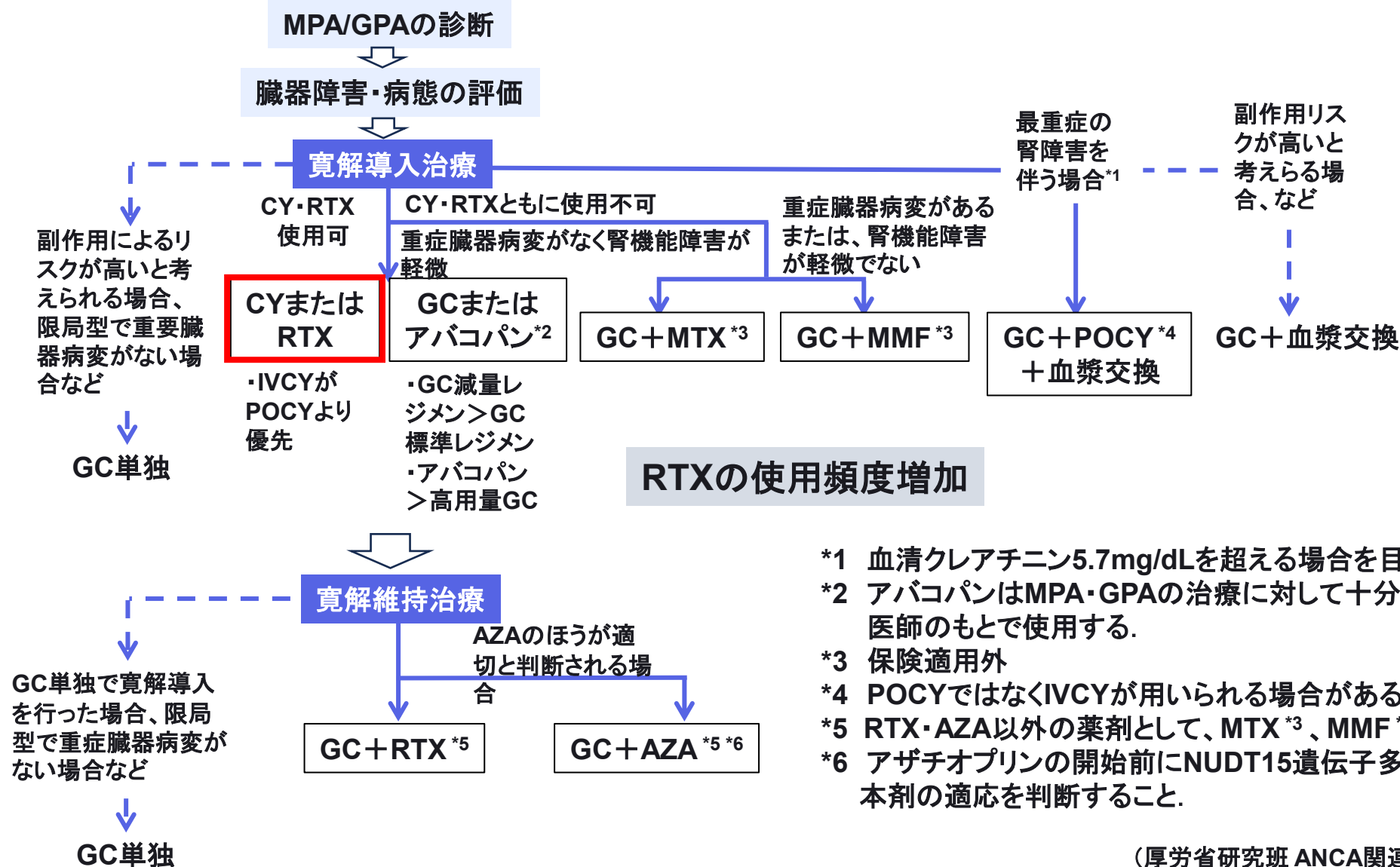


MPA/GPAにおけるリツキシマブ

	RAVE	RITUXIVAS
試験デザイン	ランダム化(1:1)、二重盲検試験	ランダム化(3:1)、オープン試験
症例数	197	44
選択基準	新規(49%)あるいは重症難治性(51%)	腎病変を有する新規例
疾患内訳	GPA 148, MPA 48	GPA 22, MPA 16, RLV 6
ベースラインBVAS *	RTX群: 8.5±3.2 vs CYC群:8.2±3.2	RTX群: 18(14-24) vs CYC群: 18(12-25)
寛解導入療法	RTX vs CYC	RTX+CYC vs CYC
GC減量	6か月の時点で0mg	6か月の時点で5mg
維持療法	RTX群: プラセボのみ、CYC群: AZA	RTX群: ステロイドのみ、CYC群: AZA併用
主要評価項目	6か月までのGC中止下での完全寛解	12か月後の寛解維持、重篤な副作用
アウトカム	RTX群: 64%, CYC群: 53% (P<0.001)	RTX群: 76%, CYC群: 82% (P=0.68)
有害事象	CYC特異的副作用あり	RTX群: 42%, CYC群: 36%、有意差なし

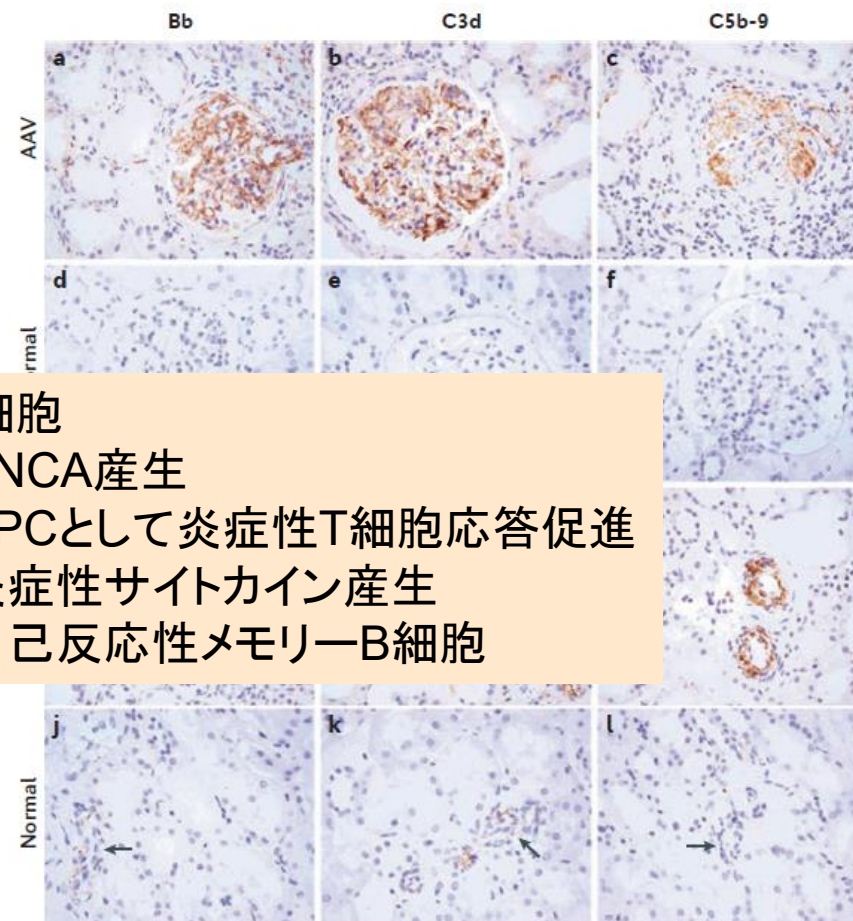
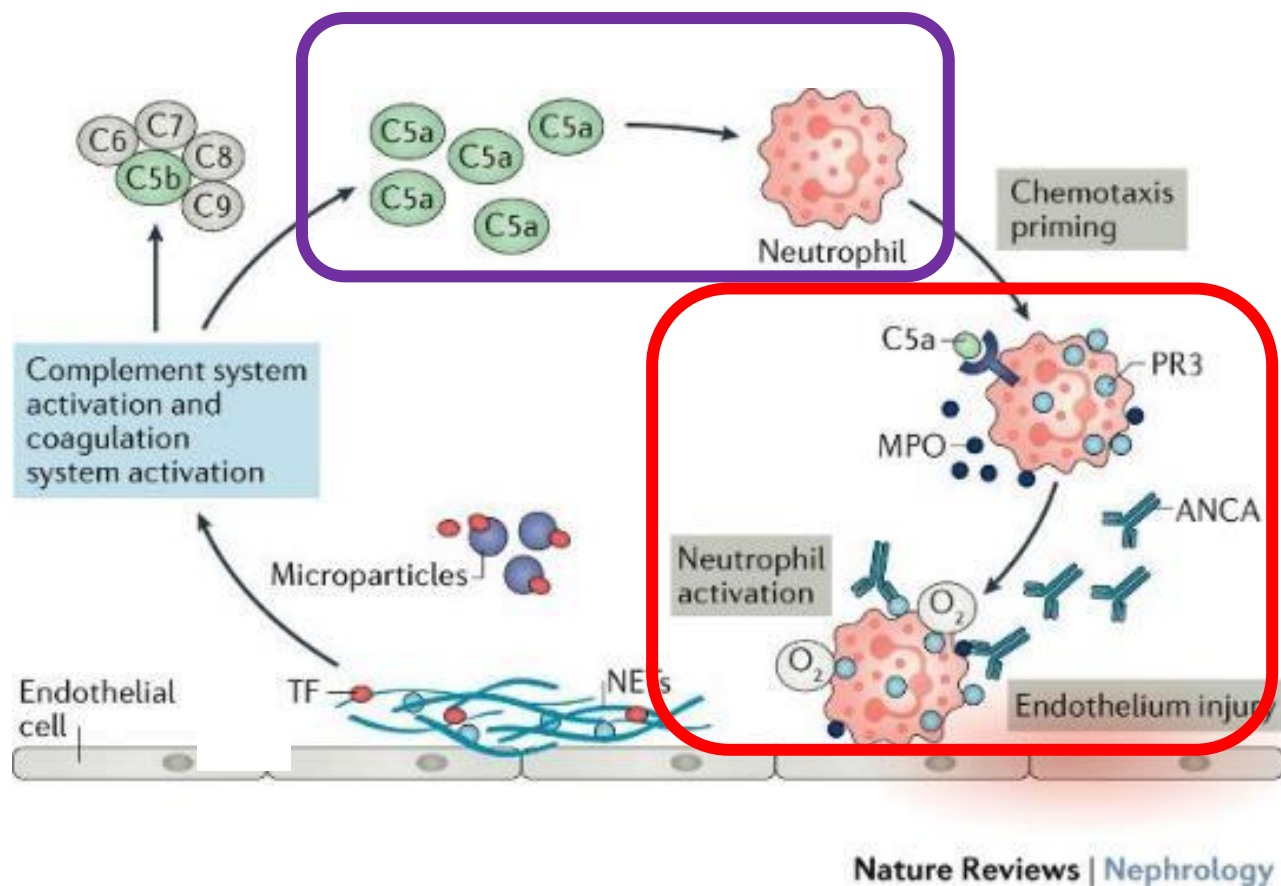
(Stone JH, et al. N Engl J Med; 363: 221-232, 2010, Jones RB, et al. N Engl J Med; 363: 211-220, 2010)

ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023: 寛解導入



MPA/GPAの病態と分子標的治療

C5aは好中球プライミング・活性化を誘導

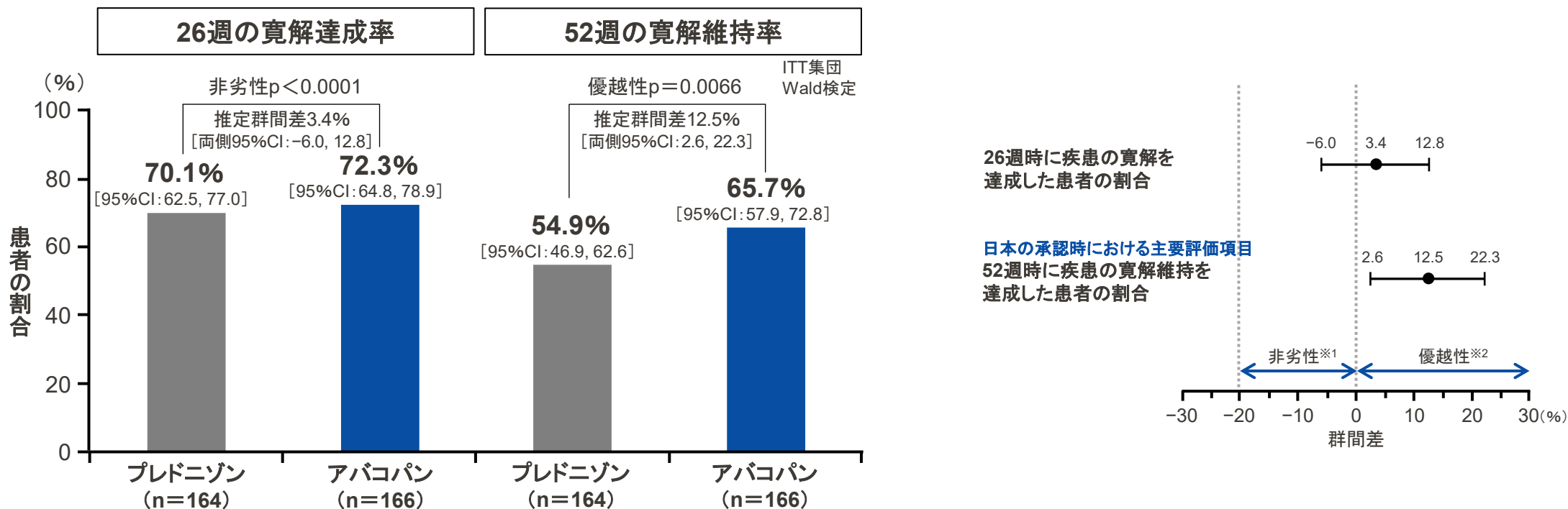


B細胞

- ・ANCA産生
- ・APCとして炎症性T細胞応答促進
- ・炎症性サイトカイン産生
- ・自己反応性メモリーB細胞

アバコパン: C5a受容体拮抗薬(経口)

アバコパンの有効性：主要評価項目



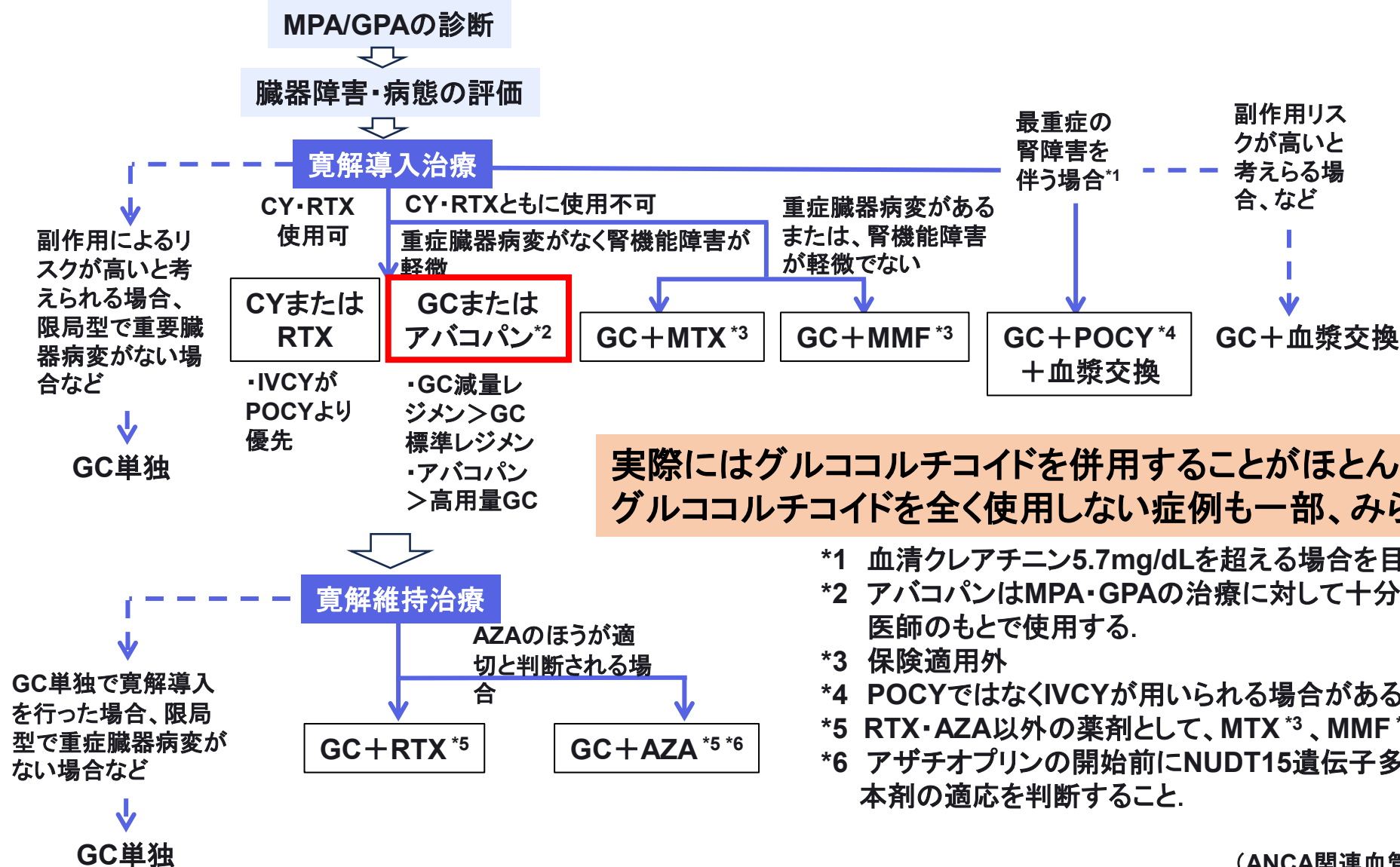
アバコパン群の26週の寛解達成率はプレドニゾン群に対して非劣性、52週の寛解維持率は優越性を示した

注) 国内未承認

※1: 群間差の両側95%CIの下限値が-20%を上回った場合、タブネオス群はプレドニゾン群に対して非劣性を示したと判断した。

※2: 群間差の両側95%CIの下限値が0.0%を上回った場合、タブネオス群はプレドニゾン群に対して優越性を示したと判断した。

ANCA関連血管炎診療ガイドライン2023:アバコパン



- ^{*1} 血清クレアチニン5.7mg/dLを超える場合を目安とする。
- ^{*2} アバコパンはMPA・GPAの治療に対して十分な知識・経験をもつ医師のもとで使用する。
- ^{*3} 保険適用外
- ^{*4} POCYではなくIVCYが用いられる場合がある。
- ^{*5} RTX・AZA以外の薬剤として、MTX^{*3}、MMF^{*3}が選択肢となりうる。
- ^{*6} アザチオプリンの開始前にNUDT15遺伝子多型検査を行い、本剤の適応を判断すること。

アバコパンPMS中間解析：肝機能障害*の発現状況

安全性解析404名 6か月のデータ：副作用：35.1%、重篤な副作用：10.4%

- Risk Management Planの重要な特定されたリスクである「肝機能障害」に関する副作用は79名(19.6%)に認められ、18名(4.5%)が重篤[†]であった。

副作用の種類 (MedDRA 基本語)	全体 (n=404), n (%)	重篤, n (%)
肝機能障害 (全体)	79 (19.6)	18 (4.5)
肝機能異常	50 (12.4)	10 (2.5)
肝障害	14 (3.5)	4 (1.0)
肝酵素上昇	10 (2.5)	1 (0.2)
薬物性肝障害	3 (0.7)	3 (0.7)
γ-グルタミルトランスフェラーゼ増加	1 (0.2)	0
肝機能検査値上昇	1 (0.2)	0

*肝機能障害は、ICH国際医薬用語集日本語版 (MedDRA/J) version (27.1)「薬剤に関連する肝障害－包括的検索 (SMQ)」(20000006) [広域]、「胆道系に関連する臨床検査、徴候および症状 (SMQ)」(20000123) [広域]、「胆道障害 (SMQ)」(20000125) [狭域]のいずれかに該当する基本語 (PT) を肝機能障害に関連する副作用と定義して集計した。

[†]重篤の定義はICHガイドラインに従い、重篤性は医師により判断された。また、臨床検査値がCTCAEグレード4またはHy's lawの基準に該当する場合は重篤として集計した。

講演内容

■ 関節リウマチ

■ 血管炎

■ 全身性エリテマトーデス

■ 炎症性筋疾患

におけるトピックスについて

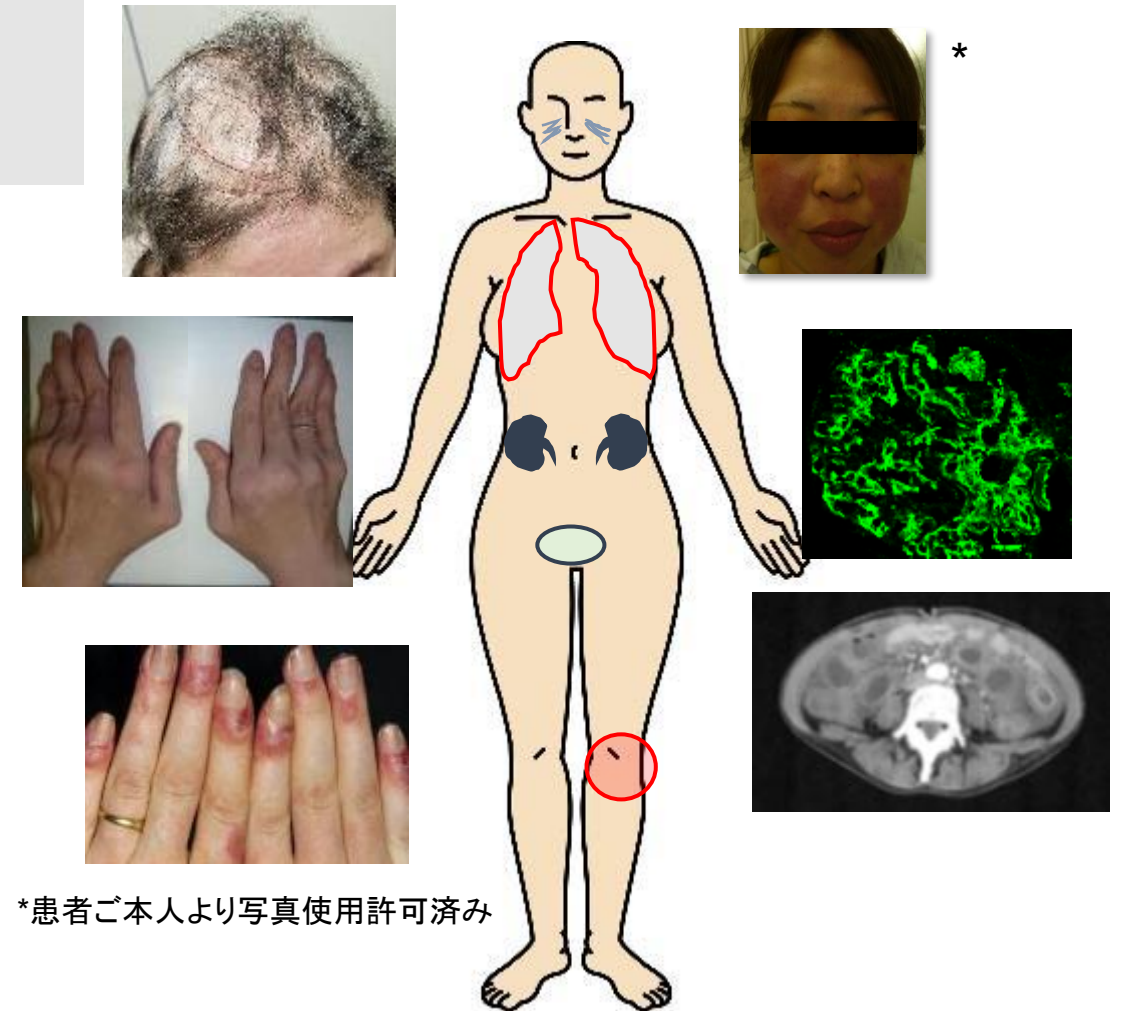
■ 膠原病関連の血清検査について

SLEの臨床症状と特徴

SLE

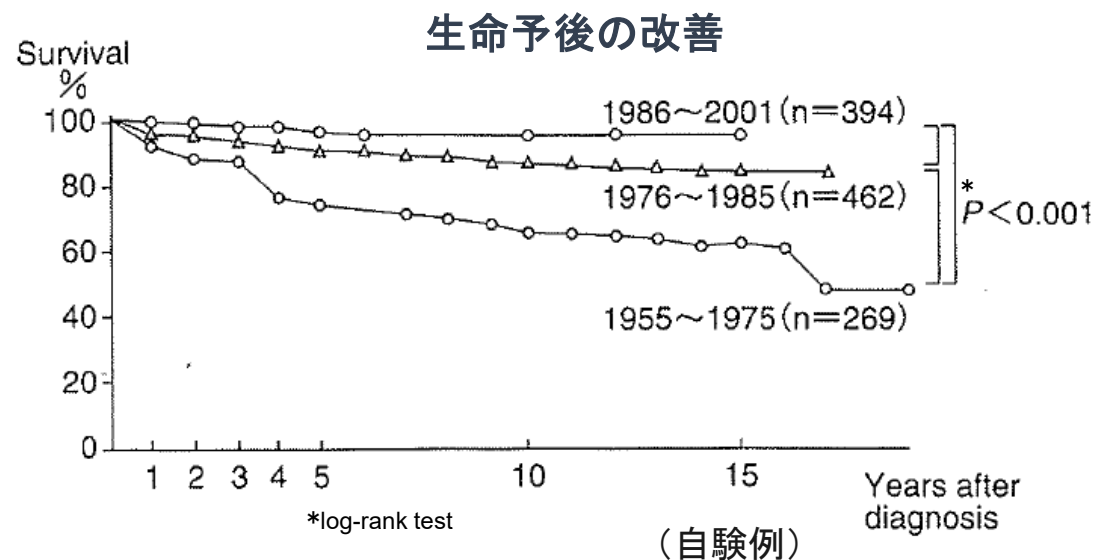
- ◆ 全身性自己免疫疾患のプロトタイプ
- ◆ 主に女性 妊娠可能年齢(16歳未満20%, 55歳以上15%)

- 患者毎に臨床症状は多彩で重症度も異なる
不均一性の高い疾患
- 再燃が多い
- 主病態が変化する



*患者ご本人より写真使用許可済み

SLEの長期予後



■ アジア人SLEの死亡リスクは健常人の2-11倍

(Barber MRW, et al. Nat Rev Rheumatol 2021;17:515-532)

■ 29論文のメタ解析でSLEの標準化死亡比(SMR)は一般人口の2.87倍、アジア人では3.04倍

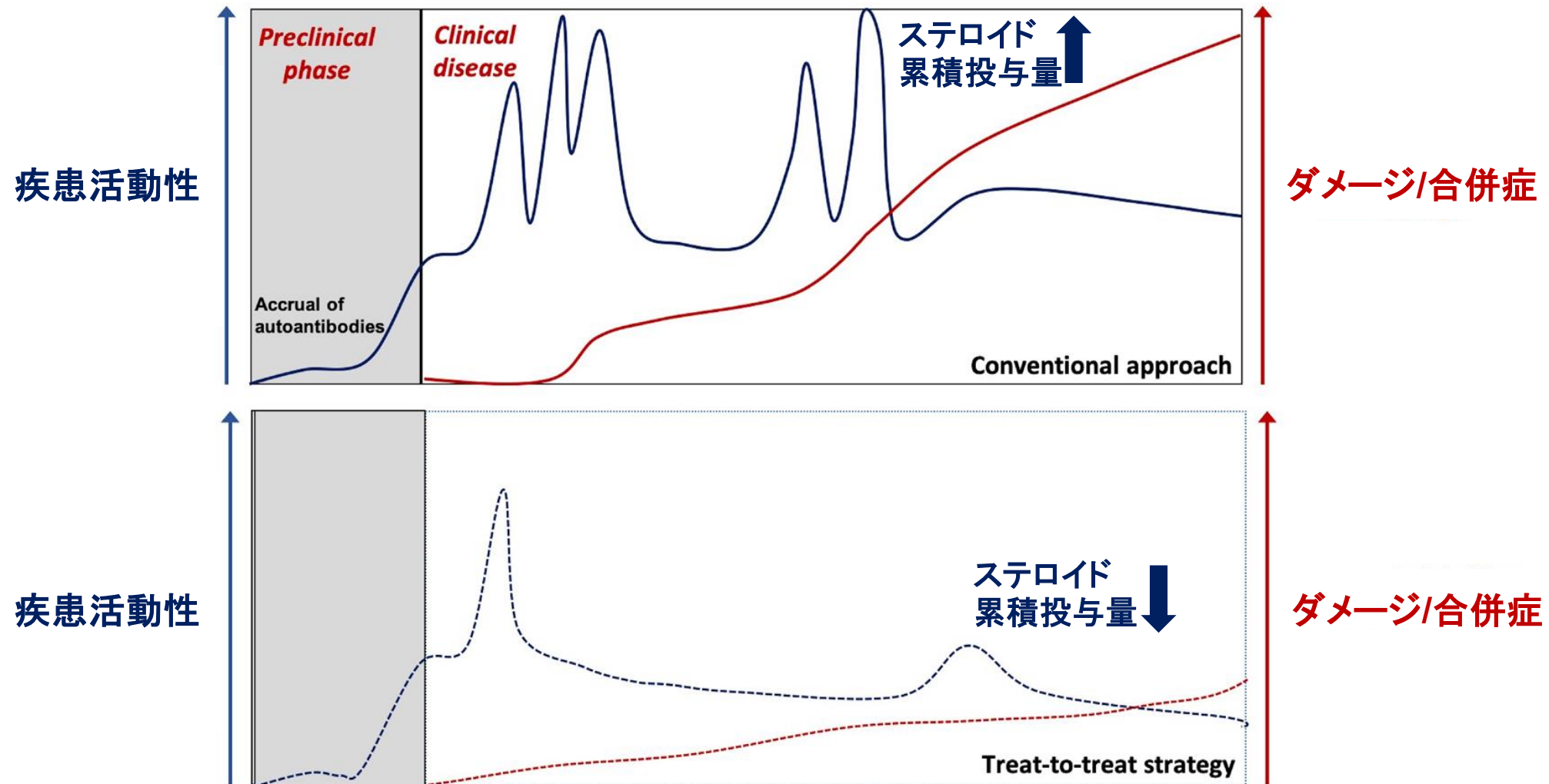
(Lee YH, et al. Lupus 2024 May 21)

難治性病態
再燃
長期治療

反復する感染症
骨粗鬆症・圧迫骨折
骨壊死
皮膚脆弱性
腎不全・維持透析

● 疾患と薬剤による身体的・精神的ダメージの蓄積
→ 患者QOL低下

SLEの治療戦略



SLEの治療目標

LLDAS (lupus low disease activity state)

疾患活動性

- ① SLEDAI-2K ≤ 4 かつ活動性臓器病変なし
- ② 新たなSLEに随伴する症候なし
- ③ 医師による全般評価(PGA:0-3) ≤ 1

免疫抑制治療

- ④ ステロイド使用量(PSL換算) $\leq 7.5\text{mg}$
- ⑤ 承認範囲内の免疫抑制薬、生物学的製剤で良好な状態

SLEDAI-2K: systemic lupus erythematosus
disease activity index 2000
PGA: physicians' global assessment

(Franklyn K, et al. Ann Rheum Dis. 2016)

Table 1 DORIS definitions of remission				
	Clinical Remission	Complete Remission	Clinical Remission on treatment	Complete Remission on treatment
cSLEDAI=0	✓	✓	✓	✓
PGA<0.5	✓	✓	✓	✓
Prednisone	0	0	$\leq 5\text{ mg/day}$	$\leq 5\text{ mg/day}$
Immunosuppressives	None	None	Allowed	Allowed
Serology negative	×	Yes	×	Yes

(Wilhelm TR, et al. Ann Rheum Dis. 2017;76:547-553)

- 2307名のSLEコホート(1987～2014)
- 寛解患者の寛解率の推移

期間	Clinical Remission on treatment (%) (n=907)
120日	44.5
240日	22.7
1年	13.4
2年	5.6
5年	0.6
10年	0.3

再燃時の臨床症状の変化

- 2002年から10年間臨床データ収集が可能であったSLEのコホートにおけるSELENA-SLEDAI flare composite severe flareについて解析
- 423例中severe flareは135例(31.9%)

病型	初発時の当該病型が再燃時にもみられる(%)	再発時の病型が初発時にみられない(%)
発熱	39.2	45.9
皮疹(炎症性紅斑)	23.9	23.8
関節炎	16.4	42.9
漿膜炎	9.1	80.0
腎病変	76.3	52.5
中枢神経病変	66.7	91.9
白血球減少	16.7	55.6
血小板減少	23.8	64.3
低補体価	51.1	50.0
抗DNA抗体上昇	54.9	22.0

(自験例)

Severe flare

☐ 以下の新規あるいは悪化がありさらにPSLの倍量への増量か増量後に0.5mg/kg/日超えあるいは入院となった際

中枢神経系ループス

血管炎

腎炎

筋炎

血小板6万未満

溶血性貧血(Hb<7.0か3を超える低下)

☐ PSLの増量(増量後に0.5mg/kg/日超え)

☐ POCY,AZP,MTXの追加

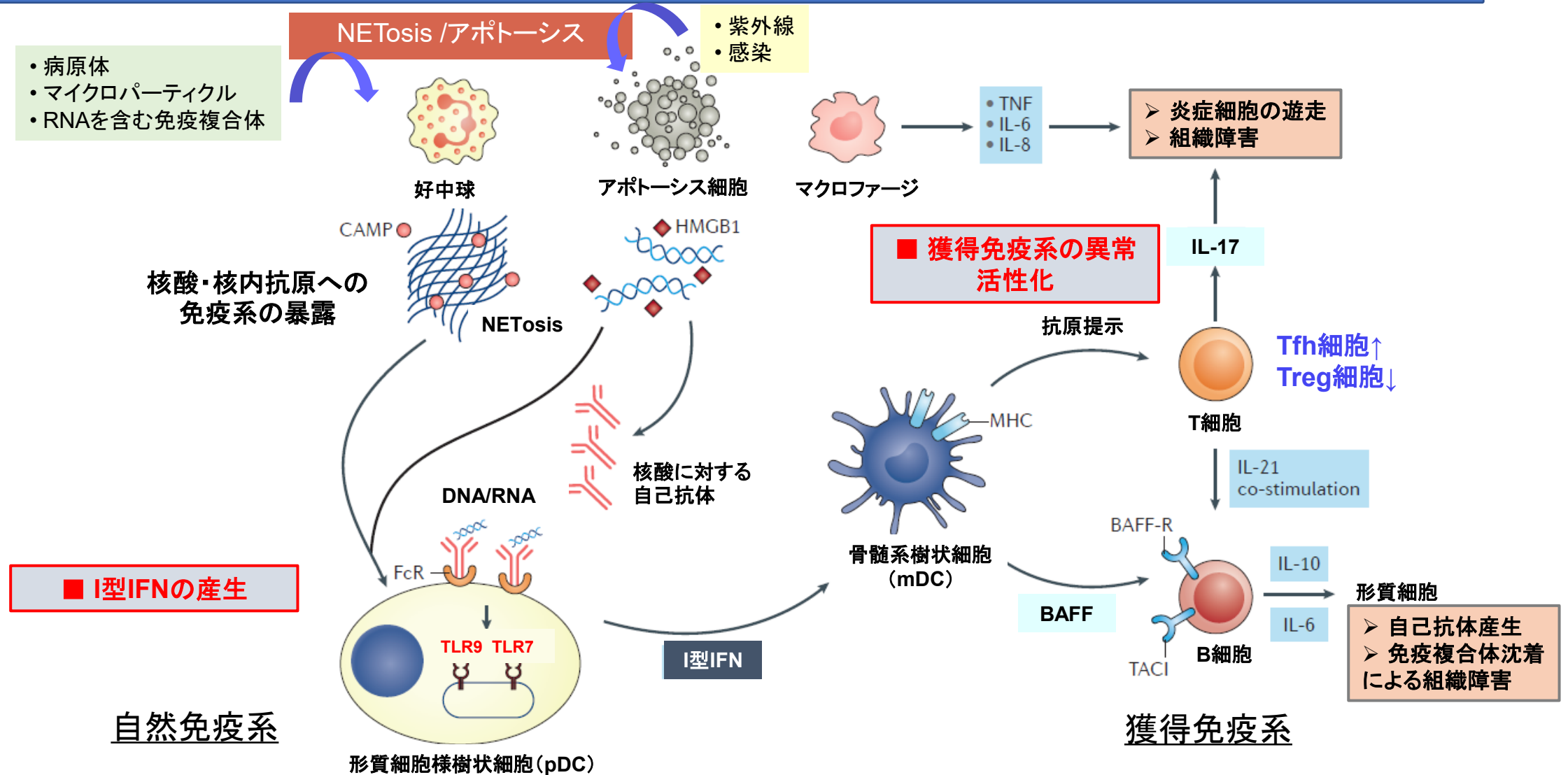
☐ SLE活動性のための入院

☐ VASで2.5を超える増加

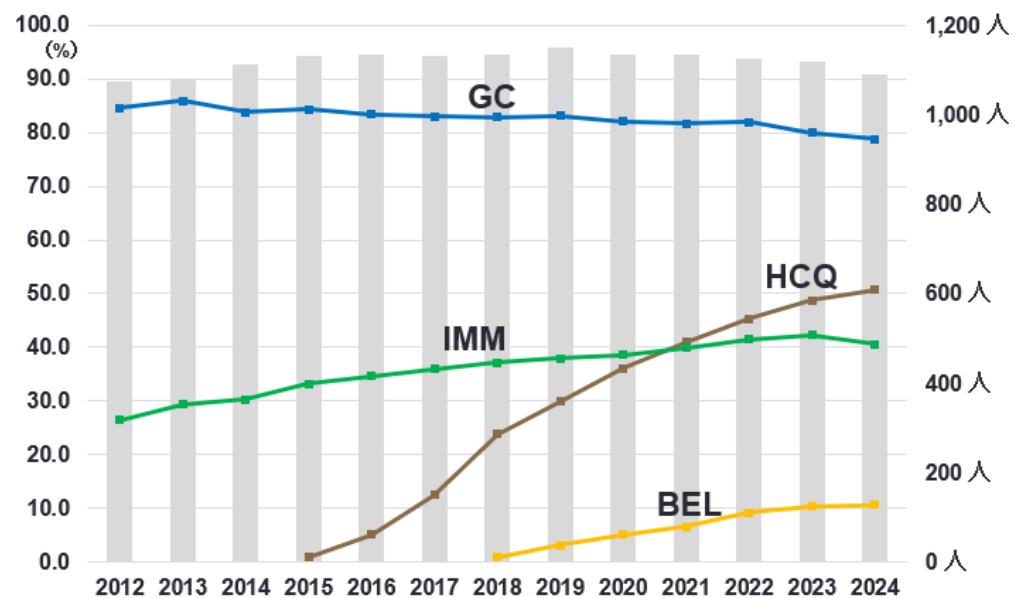
適応外使用を推奨していません

- 腎炎で再燃した患者のうち、半数以上が再燃時に初めて腎炎を認めた

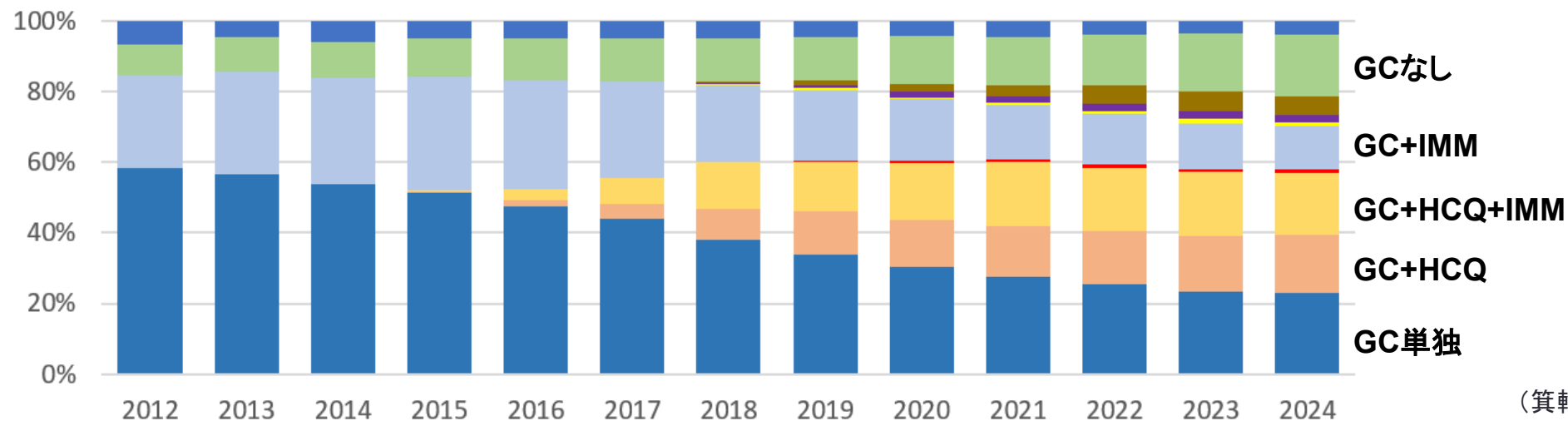
SLEの病態形成の機序



SLE治療の変遷



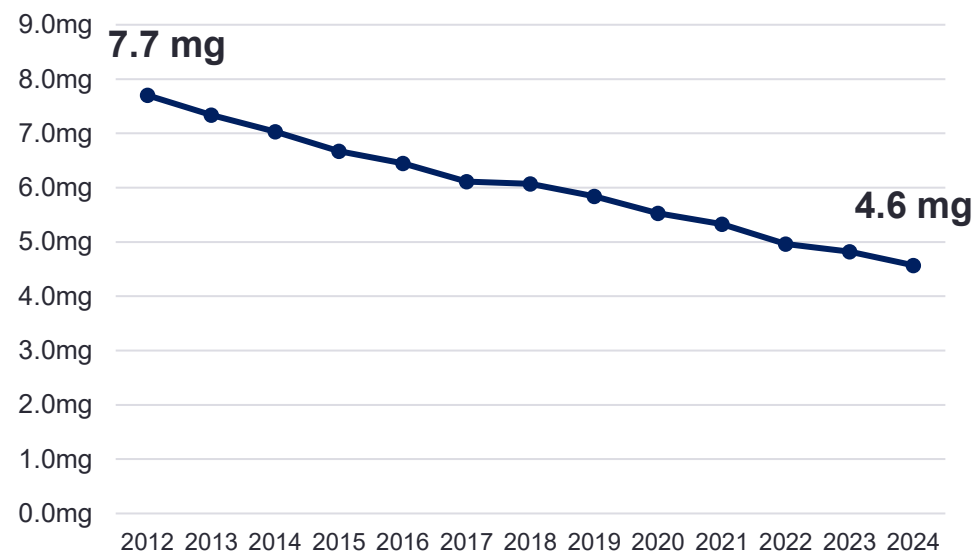
GC: グルココルチコイド
IMM: 免疫抑制薬: ミコフェノール酸モフェチル、タクロリムスが高頻度
HCQ: ヒドロキシクロロキン
BEL: ベリムマブ(抗BAFF/Bys抗体)



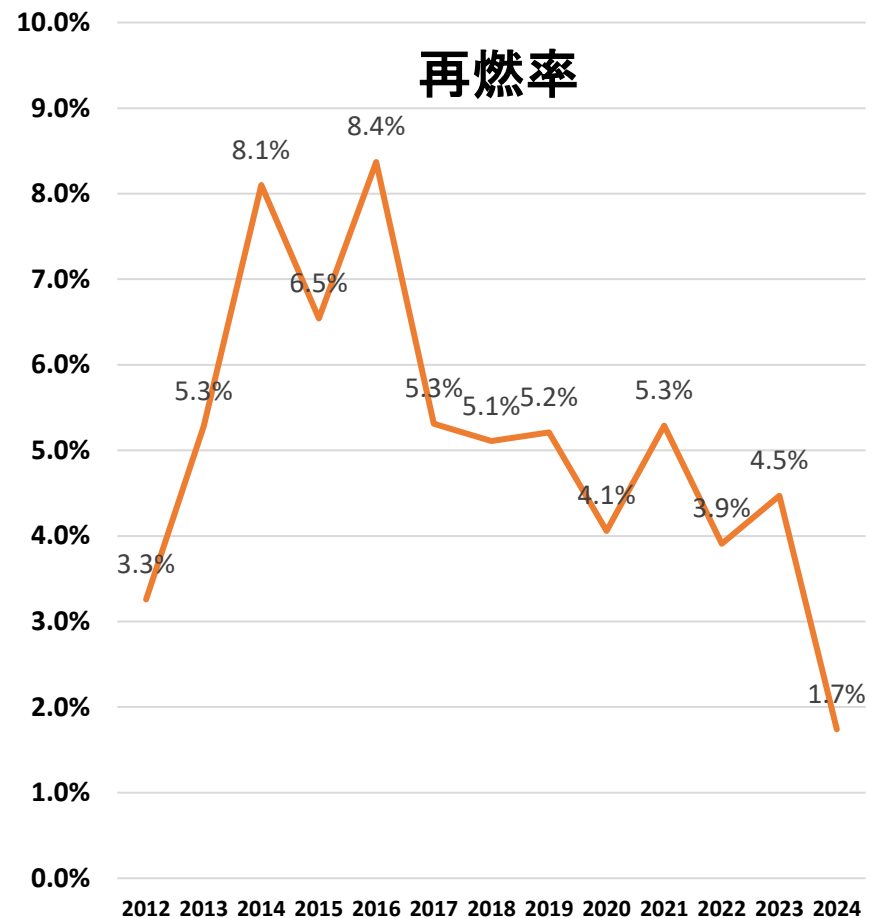
(箕輪ら, 投稿準備中)

SLE治療の変遷

PSL1日投与量の年次推移



再燃率



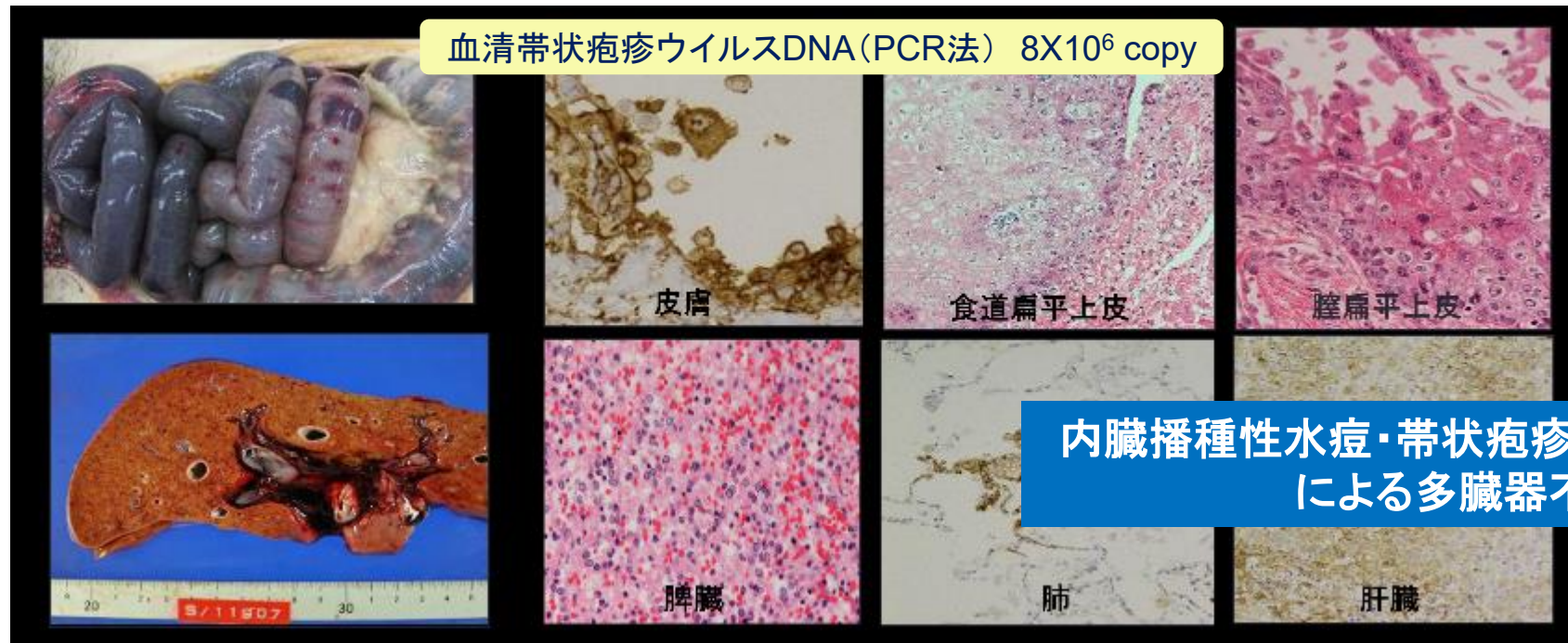
30歳代 女性(自験例)

7年前発症SLE

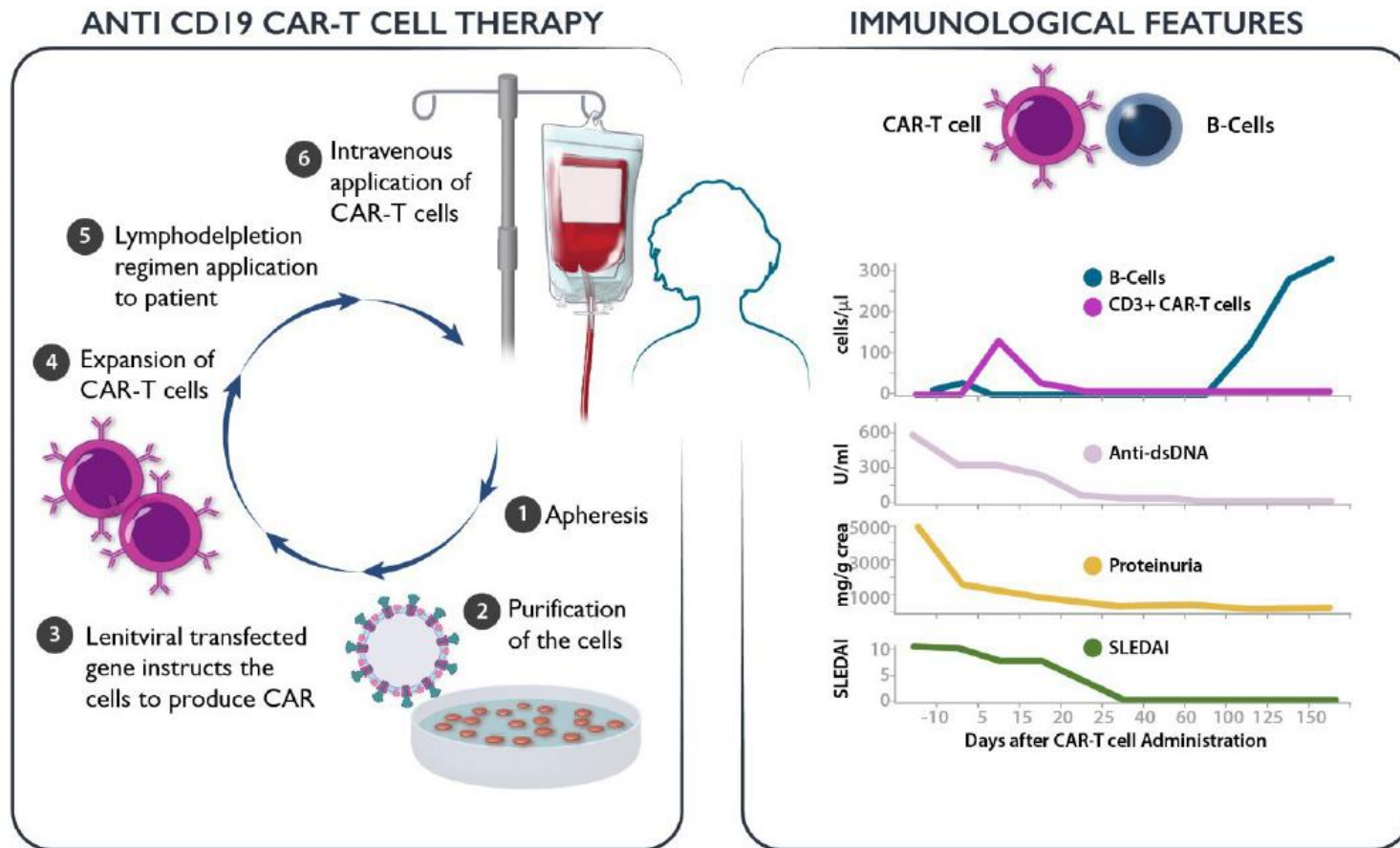
ループス腎炎、ループス腸炎で再燃し入院加療

ステロイドパルス、PSL50mg/日、タクロリムス継続に加えてMMF併用にて症状、検査所見改善していた

- ・軽度の下腹部痛あり、発熱なし、CRP陰性
- ・4日後 下腹部痛の急激な増強、嘔吐あり
- ・5日後 顔面、首、背部、胸に小水疱出現、口腔内出血あり 播種性帯状疱疹も疑われ治療開始
- ・6日目 水疱拡大、発熱なし、CRP陰性、肝機能障害(AST/ALT 1275/1084 U/ml)、DICによる出血傾向あり
- ・7日目 夜間より頻脈、血圧低下あり、死亡確認



SLEに対するCAR-T細胞療法



急性リンパ性白血病
びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
多発性骨髄腫
濾胞性リンパ腫 に適応

- CAR-T細胞によるdeep B cell depletionで治療抵抗性SLE5例は3か月後には全例で完全寛解。
血清学的異常なし
- 3-4か月でB細胞再出現
- ドラッグフリー寛解全例で持続
(観察期間中央値8か月)

(Mackensen A, et al. Nature Med 2022;28:2124-213)

(Taubmann J, et al. Arthritis Rheumatol. 2023 Dec 19. doi: 10.1002/art.42784)

国内でも治験が開始
SLEが治癒する治療法として期待

講演内容

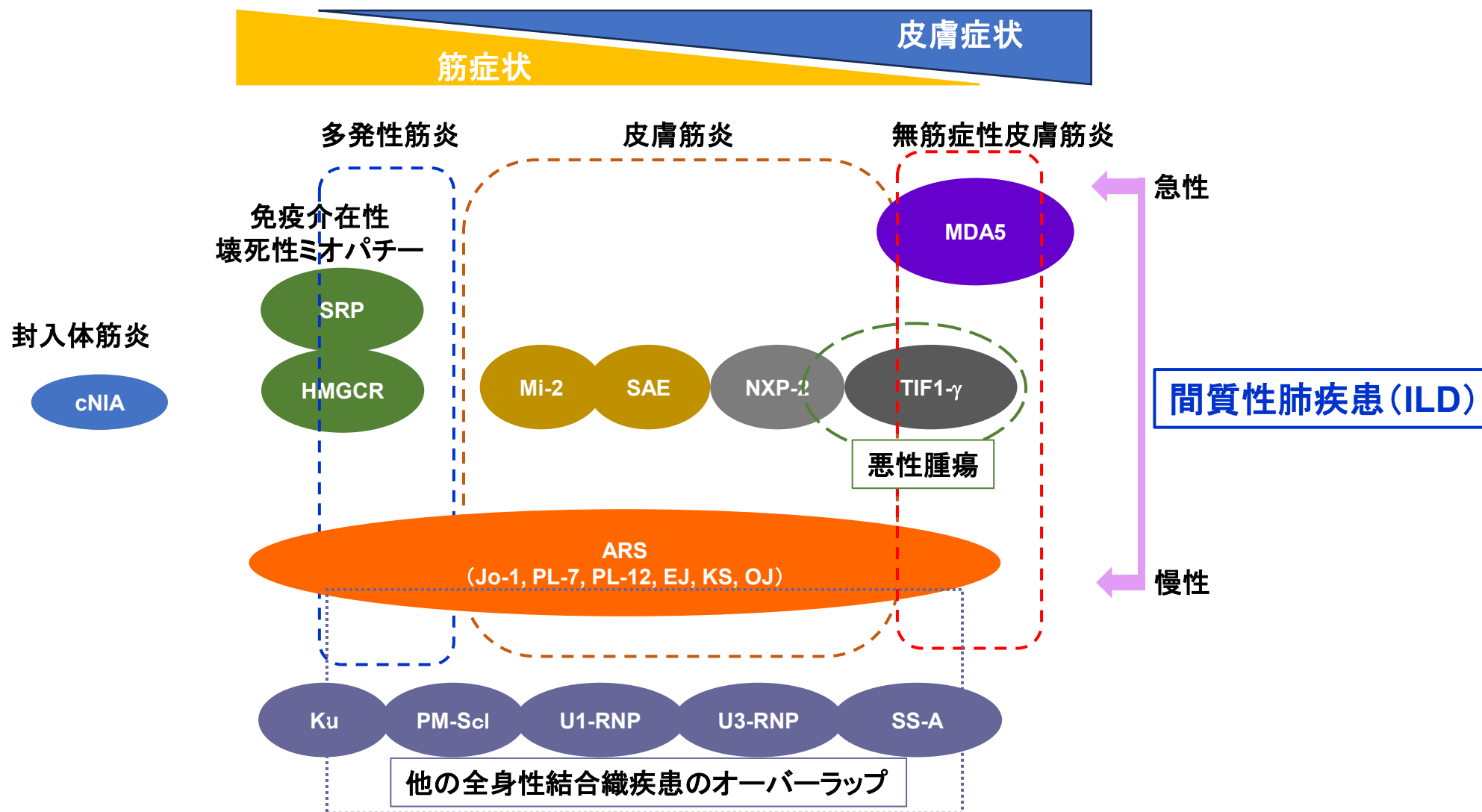
- 関節リウマチ
 - 血管炎
 - 全身性エリテマトーデス
 - 炎症性筋疾患
- におけるトピックスについて
- 膠原病関連の血清検査について

特発性炎症性筋疾患とは？

- 主に横紋筋や皮膚、肺、心筋を侵すこともある慢性炎症性疾患
- 細分類(2017年国際分類)
 - ・多発性筋炎(polymyositis: PM)
 - 免疫介在性壊死性ミオパチー (immune-mediated necrotizing myopathy: IMNM)
 - ・皮膚筋炎(dermatomyositis: DM)
 - 抗ARS抗体症候群・抗合成酵素(抗体)症候群
 - ・無筋症性皮膚筋炎(amyopathic DM: ADM)
 - ・封入体筋炎
 - ・若年性皮膚筋炎(juvenile DM: JDM)
 - ・JDM以外の若年性筋炎

(Lundberg IE, et al. Arthritis Rheumatol 201;69:2271-2282)

炎症性筋疾患のスペクトラムと自己抗体

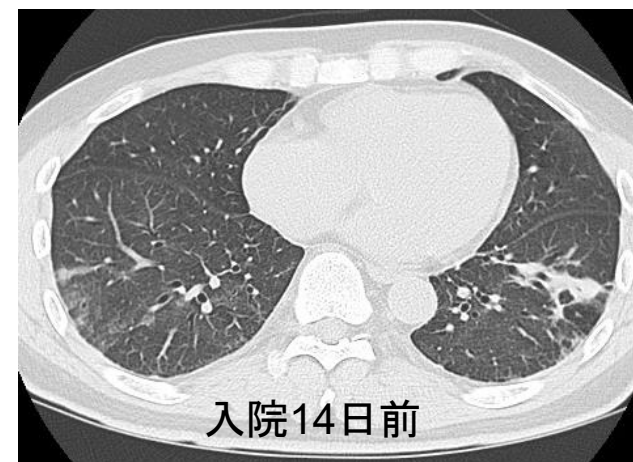


症例(自験例)

57歳男性

5カ月前より顔面の紅斑あり、その後、手指、肘、背部に皮疹、関節痛の出現あり。

倦怠感、食思不振もあり、同時期の検診で肝酵素上昇、胸部X線で異常陰影を指摘され、前医を経て当院を受診し、皮膚筋炎が疑われ精査入院。



筋症状なし、CK正常

CRP 1.09 mg/dl

LD 334 U/l

KL-6 807 U/ml

フェリチン 3150 ng/ml

抗MDA5 3750 U

SpO2 96%(室内気)

症例（自験例） 続き

- 急速進行性間質性肺炎を伴った抗MDA5陽性皮膚筋炎と診断
- GCパルス 1000mg x 3日間→ PSL 70 mg/日、静注シクロホスファミド＋タクロリムス併用



- 単純血漿交換療法開始
- 2回目GCパルス、2回目IVCY
- JAK阻害薬フィルゴチニブ開始（医療倫理委員会承認）
- 人工呼吸器管理
- 入院後40日で死亡

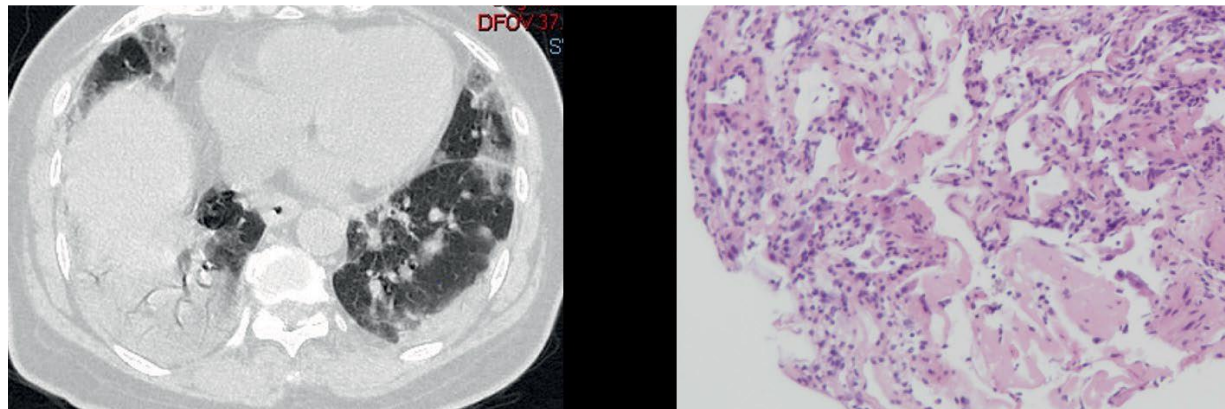
抗MDA5抗体陽性皮膚筋炎 38例の解析(自験例)

■ Non-response group (n=15)はResponse group (n=23)と比較して

- 高齢
- GGOスコアが高い
- PaO₂/FiO₂が低い
- CRP高値
- 抗MDA5抗体価高値
- 血中サイトカインレベルは変わらず

■ Survival groupでは

- 6か月後の抗MDA5抗体価, IFN- α , IFN- γ , MCP-1, IL-6, IL-33, CRP, フェリチン値がいずれも低下



Diffuse alveolar damage (DAD)

(Kogami M, et al. Rheumatology (Oxford). 2023;62:2525-2533)

抗MDA5抗体陽性間質性肺炎の治療

- 高いエビデンスを有する治療はない
- 急速進行性間質性肺炎は通常の治療には抵抗性であることが多い
- 急性/亜急性の進行ILDを認めた場合の現行治療
 - ・メチルプレドニゾロンパルス→高用量GC開始
 - ・静注シクロホスファミド＋タクロリムス(トラフ値10ng/ml以上)併用
 - ・効果不十分 単純血漿交換法(PE)
 - ・効果不十分 JAK阻害薬(保険適用外)

講演内容

- 関節リウマチ
 - 血管炎
 - 全身性エリテマトーデス
 - 炎症性筋疾患
- におけるトピックスについて
- 膠原病関連の血清検査について

関節リウマチの検査

■ 自己抗体

リウマトイド因子(RF): 健常人の5%で陽性
抗CCP(環状シトルリン化ペプチド)抗体

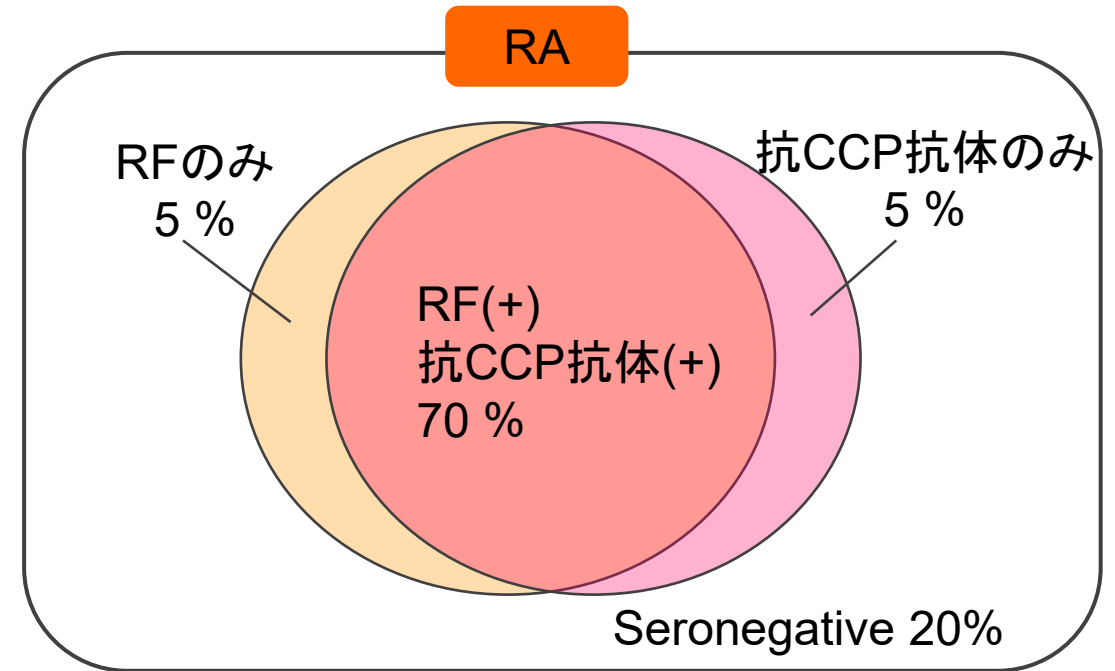
→ RAにより特異性が高い

・診断、予後予測、治療方針決定のため測定

■ 活動性マーカー

CRP

MMP-3(マトリックスメタロプロテアーゼ-3)

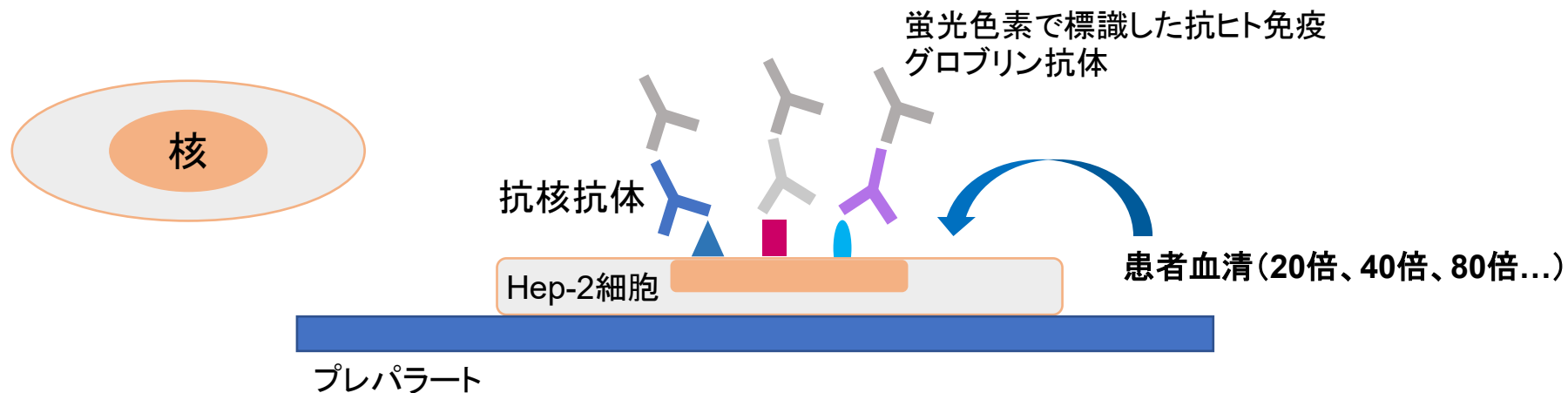


保険診療上の注意点

- ・RFと抗CCP抗体は同時算定可能
- ・抗CCP抗体とMMP-3は同時算定できない
- ・抗CCP抗体の算定要件: 疑い病名で診断目的で行う場合は原則として「1回」に限るが、検査結果が陰性の場合には「3 か月に1回」に限って再算定が可能、但し、検査値を記載する必要あり

抗核抗体

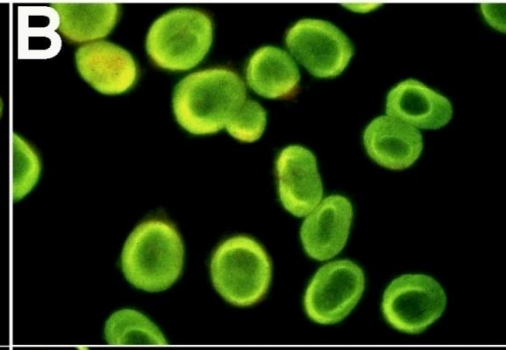
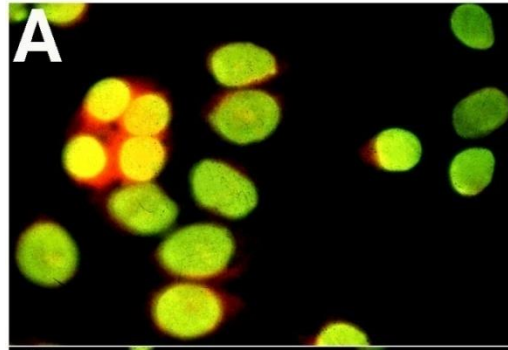
- ヒトの細胞の核に存在する様々な抗原に対する自己抗体の総和
- ヒト由来の培養細胞(Hep-2細胞など)を用い蛍光抗体法で測定
- 健常人での陽性率: 40倍 32%, 80倍 13%, 160倍 5% (国際抗核抗体標準化委員会)
若年女性、高齢者での陽性率が高い(10-20%)
- 全身性結合組織病のスクリーニング
SLE >95%、MCTD 100%、全身性硬化症 80-90%、シェーグレン病 70-90%、RA 40-60%、
慢性肝疾患、感染症、特発性間質性肺炎、橋本病などでも陽性となる



抗核抗体染色パターン

均質型
homogenous
pattern

抗DNA-ヒストン抗体
抗ヒストン抗体

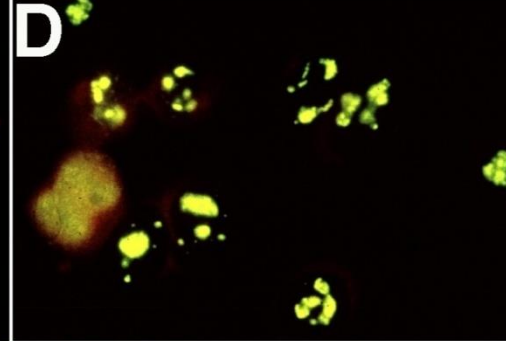
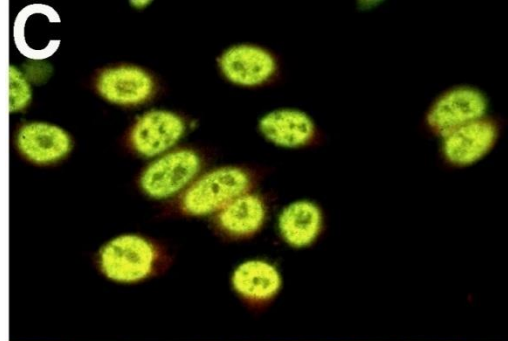


辺縁型
peripheral
pattern

抗二本鎖DNA抗体

斑紋型
speckled
pattern

抗SS-A, 抗SS-B, 抗
U1-RNP, 抗Sm,
抗Scl-70, 抗RNAポ
リメラーゼIII抗体

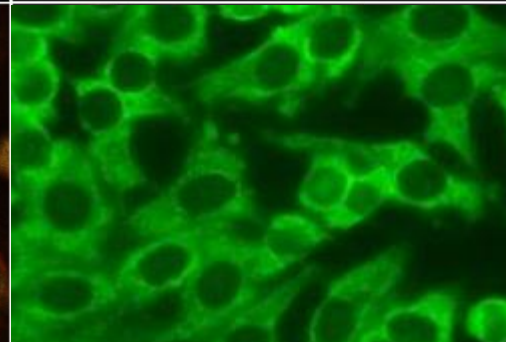
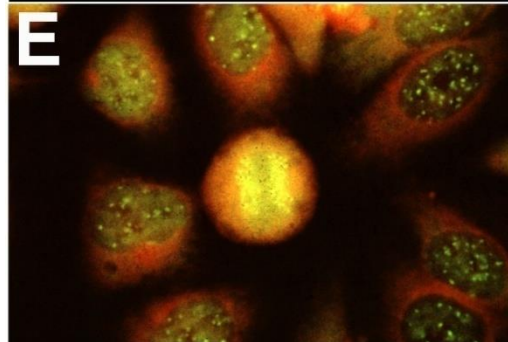


核小体型
nucleolar
pattern

抗PM-Scl抗体
抗RNAポリメラーゼ I 抗体

粒状斑文型
discrete speckle
pattern

抗セントロメア抗体



細胞質型
cytoplasmic pattern

抗Jo-1抗体、抗SS-A
抗体

疾患特異抗体

■ 特定の膠原病が疑われたときに測定

自己抗体	疑う膠原病	問診	身体所見	血液尿検査	胸部X線
抗二本鎖DNA抗体 抗Sm抗体	SLE	若年女性、発熱 脱毛、光線過敏 関節炎	顔面紅斑、円盤状 皮疹、無痛性口腔 潰瘍	血球減少 尿蛋白・細胞性円 柱尿	漿膜炎 (胸水、心拡大)
抗U1-RNP抗体	MCTD	レイノー現象	手指ソーセージ様 腫脹		間質性肺炎 左第2弓突出 (肺高血圧症)
抗Scl-70(Topo-1)抗体	全身型強皮症	レイノー現象	手指皮膚硬化 手指腫脹		間質性肺炎
抗セントロメア抗体	限局型強皮症 シェーグレン症候群				
抗Jo-1抗体 (抗ARS抗体)	筋炎	筋力低下 筋痛、関節痛	筋力低下 特有の皮疹	CKなど筋原性酵 素上昇	間質性肺炎
抗SS-A抗体 抗SS-B抗体	シェーグレン症候群	口腔乾燥 眼乾燥 関節痛	耳下腺腫脹	高ガンマグロブリン血症	

抗核抗体測定の意味

- 膠原病を疑う所見があり、抗核抗体陽性であれば膠原病の可能性↑
- SLE、全身性硬化症、MCTDなどを疑う所見があるが抗核抗体陰性であれば膠原病の可能性↓
- 陽性であれば疾患特異抗体を測定

保険診療上の注意点

- ・ 抗核抗体と抗DNA抗体など各疾患特異抗体の同時算定はできない

アンメットニーズは多く残されているが、診断の向上、分子標的治療の標準化などにより膠原病の治療は進化している



ご清聴ありがとうございました