

HSK

いちばんぼし

174号

昭和48年1月13日第三種郵便物認可 HSK通巻463号
 平成22年10月10日発行（毎月10日発行）定価100円（会費を含む）

<編集人>〒064-8506
 北海道札幌市中央区南4条西10丁目
 北海道難病センター内
 全国膠原病友の会北海道支部
 TEL 011(512)3233 FAX 011(512)4807

<発行人>〒063-0868
 北海道札幌市西区八軒8条東5丁目4-18
 北海道身体障害者団体定期刊行物協会
 細川久美子
 TEL 011(736)1724 FAX 011(736)1698

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆

☆	☆	◇ 第37回難病患者・障害者と家族の全道集会の報告	-----	P 1~3		
☆	もくじ	☆	☆	◇ 札幌医療科学専門学校で講師をしました	-----	P 4
☆	2010.10.10	☆	☆	◇ 講演録（2010.6.13 北海道難病センターにて）	-----	P 5~32
☆	地区だより	☆	☆	テーマ：膠原病の最近の話題		
☆		☆	☆	講師：市立札幌病院 リウマチ科部長 向井正也先生		
☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆	☆	◇ 地区だより				
	☆	帯広地区	-----	P33		
	☆	札幌地区	-----	P34~36		
	☆	◇ 事務局からのお知らせ	-----	P37~		
	☆	◇ あとがき				
	☆					

☆☆



第37回難病患者・障害者と家族の全道集会の報告

(支部長：杉山喜美子)

今まで経験したことのない今年の猛暑を皆様は上手に乗越えられましたでしょうか？暑い暑いと言っていたら、急に朝晩が寒くなってきた昨今です。気温の変化に対応するのが大変ですね！皆様体調はいかがでしょう？

さて、遅くなりましたが、8月に行われました全道集会について報告いたします。

今年の第37回難病患者・障害者と家族の全道集会は8月7～8日に旭川で開催されました。夏祭りが開催されていて賑やかな旭川でした。出席者は650名を越え、ボランティアも含めると約800名と多くの方が参加されました。旭川では旭山動物園コース・美瑛の丘コースのオプションツアーがあり楽しまれた方も多かったと思います。

1日目はロワジールホテル旭川でレセプションが行われました。フルーツとピアノのミニコンサート・よさこいソーランチーム「旭川 北の大地」の躍動感たっぷりの演舞等、旭川支部の方々の暖かい歓迎を感じられました。美味しい食事をしながら久し振りに会う人達と交流を深めました。終了後、沢山の山車のパレードをながめながら帰路につきました。

2日目の午前中は膠原病友の会の分科会として、旭川市民ホールを会場として医療講演会を行いました。講演会では旭川医科大学病院

準教授の伊藤浩先生に『特発性大腿骨頭壊死症に対する整形外科的治療』のテーマで講演をしていただきました。先生は日本人の体型に合った人工関節を北大等と共同研究・開発されました。膠原病患者の症例も挙げながら治療方法について学び、療養生活に役立つ情報一杯の講演会でした。人工骨頭・人工股関節のサンプルを持ってきてくださり、実際に手にとり大きさ・重さを体験できました。思っていたより重く感じました。講演内容は次号に掲載予定です

分科会終了後はその場で食事をとり、全体集会の会場である旭川市障害者福祉センター「おびった」にバスで移動しました。

全体集会は

- ・ウタンネ合唱団の皆さんによるオープニングセレモニー
- ・患者・家族の訴え（体験発表）
- ・記念講演会
- ・基調報告
- ・集会アピール

等の盛りだくさんの内容でした。

記念講演会は、旭川赤十字病院脳神経外科部長 神山博康先生による『テレビ出演から学んだ日本の医療の現状』というテーマでのご講演でした。テレビでご覧になった方も沢山いらして、ユーモアも含めた鋭いご意見に感銘をうけました。講演時間が短縮されたのは残念でした。全道集会の内容は「なんれん」でお知らせいたします。

2日間の全道集会もあっという間に過ぎ、多くの方たちとお会い出来、とても有意義な時を過ごすことができました。現地で準備から携わってこられた関係者の皆様、ボランティアの皆様、沢山の皆様のご協力で全道集会が無事終了できたことに深く感謝いたします。ありがとうございました。来年は札幌で開催予定です。皆さんとお会い出来るのを楽しみにしています。





*** 全道集会に参加して ***

(旭川地区担当：竹田浩美)

私にとっては2回目の全道集会への参加になりました。

昨年は札幌で何も考えず 漠然と参加し、ビアガーデンではしゃいでいた印象しか残っておらず…。

友の会のみなさんと会うことだけが楽しみでした。

地元での開催ということで準備をするのにできるだけ、お手伝いがしたかったのですが、プライベートでゴタゴタが続きなかなか会議にもでれずに当日を迎えることになってしまいました。皆さんと会え頑張る力をいただきました。

レセプションが終わり 翌日の医療講演会も普段は半分眠気と戦いながら聞いている私ですが、午前も午後も眠たいという事はなく とてもいい話が聞けました。

どちらも、もう少し話を聞いていたいと思いが強く、もう少し時間に余裕あるスケジュールを組んで頂きたかったとおもいました。

来年、さ来年とぜひまた全道集会に参加したいと思います。

札幌医療科学専門学校で講義をしました

(事務局：岡本由加里)

6月29日、札幌医療科学専門学校（難病センターのお向かいです）で、言語聴覚士の2年生を対象に、杉山さんと私の2人で講義をしてきました。膠原病とは？という病気の基本的知識と、杉山さんと私の体験談、友の会の活動についての紹介をしてきました。慣れない講義にも関わらず皆さん真剣に聴講してくださり（しかもシェーグレンのため口が渴き、聞きづらかったと思います）、積極的に質問もいただきました。後日レポート（感想文）を提出していただき、色々な感想を持たれていたことが分かりました。学生さんたちの今後の活躍に、僅かでも足しになれば有り難いと思います。

レポートの一部を紹介します→

- ・ 膠原病が1つの病気ではなく、15の疾患の総称だということを初めて知った
- ・ 知人・友人・親戚に膠原病の人がいるので照らし合わせて聞いた、思い浮かべた
- ・ 2人（杉山、岡本）ともシェーグレン症候群だったが、それぞれ症状が違う（ザラザラ、ベタベタ）同じ病気でも症状が違うことを知った
- ・ 他の人と比べて重い・軽いと捉えるのではなく、1人1人と向き合えるような医療者になりたい

膠原病という名称を初めて聞いたという方はいませんでした。15疾患の総称だということはいまだにあまり知られていず、一般の方に向けた病気の理解を促す活動も大切だなと感じました。生まれて初めての講師体験で、資料をつくったり話す内容を考えたりすることで、改めて勉強になり、自分自身の病気の経過も、客観的に「そうだったのか〜」と感じることもできました。学ぶことの多い経験をさせていただきました♪（なので、次回は是非どなたか経験してみませんか？お申し出をお待ちしていまーす！）



膠原病の最近の話題

市立札幌病院リウマチ科部長 向井 正也先生

今日は外はヨサコイソーランで大変賑やかですが、そちらの熱気に負けないようこちらも頑張っておきましょう。

実は、支部長の杉山さんは私の患者さんで二十数年間、私が医者になって2年目ぐらいからずっと長いつき合いです。

また、前支部長の埋田さんも最近なぜか私の患者さんになられまして、断りようがないという状況で今回お引き受けした次第です。

題名は「膠原病の最近の話題」という当たりさわりのない何を言ってもいいようにしてあります。今日は、総論ということから始めさせていただきます。一般の方が二十数名いらっしゃるということで、会員の方は膠原病とは何かというようなことは皆さんよくご存じだと思うのですが、初めての方にはちょうど良いかと思います。お手元に資料がありますので最初の方は軽くお話していきます。

膠原病とは何か、まず膠原病という病気はありません。膠原病友の会の方を前にして何なのですが、膠原病という病名の病気はありません。以下の特徴を持つものを総称して膠原病と言います。どういう特徴かということ、第一にリウマチ性疾患であること。リウマチ性疾患というのは関節が痛くなる病気です。次に自己免疫性疾患であること。自己免疫性疾患というのは自分自身を免疫してしまう病気です。同時に結合組織疾患であること。これは、顕微鏡で結合組織を見ると結合組

織に炎症があるような病気であること。この三つの特徴を全部兼ね備えたものを膠原病と総称して言っているわけです。例えば肝臓が悪ければ肝臓病と言いますが、腎臓が悪ければ腎臓病と言いますが、肝臓病とか腎臓病という病気はありません。肝臓病の中には例えば肝硬変とか肝がんとか非常に予後の悪い病気から、アルコール性肝炎とか脂肪肝とか、どちらかという放っておいてもいいような病気まで全部総称して肝臓病と呼ぶわけですが、膠原病の中にもいろいろな病気があって、命に直ちにかかわる重大な病気から、どちらかといえば少し放っておいてもいいような病気まであります。

古典的な膠原病。これはクレンペラーという人が1942年に発表したものなのです。昔から言われている膠原病で、この六つが挙げられています。この当時はこの六つの病気がよく知られていたのですが、この六つの病気が挙げられていますが、この後に書いてありますが、その他にもいろいろな病気が膠原病に当てはまります。これは大体疾患の多い順に並んでいて、いただいた質問の中に「関節リウマチと膠原病は違うのですか」という質問があったのですが、膠原病の中の代表的疾患が関節リウマチ、その次に多いので全身性エリテマトーデス、強皮症、皮膚筋炎、多発性筋炎、結節性多発動脈炎そしてリウマチ熱です。この中でリウマチ熱だけがもう原因が明らかですからこれはもう膠原病の中から除いてもいいのか

もしれませんが、一番昔からある病気であるということになります。

膠原病類縁疾患というものがあります。この中にはクレンペラーが発表した後に実にたくさんの病気が挙げられていて、お手元の資料のほかにもいろいろな病気が考えられます。例えばシェーグレン症候群ですが、これは実際には非常に多い病気で、男女比が極端に違っていて女性が30から99人に対して男が1人しかいないということで、男性でシェーグレンというとは非常に希少価値があるのですが、中年以降の女性100人を調べたら橋本病と同じぐらいの頻度があります。橋本病は100人に5人ぐらいの頻度と言われているので、詳しく調べればシェーグレン症候群も100人に5人ぐらいの頻度になる病気です。

この中でベーチェット病と先ほどの関節リウマチは、関節リウマチはリウマチ友の会という膠原病友の会とは別な組織になっていますし、ベーチェット病は一番最初に難病に指定されたということもあってベーチェット友の会という別な会があります。そのほかにここに炎症性腸疾患という病気が入っていますが、クローン病と潰瘍性大腸炎があり、どちらも関節が痛くなるのでこれも膠原病類縁疾患なのですが、これもまた別な組織があります。というように膠原病といってもいろいろな病気がたくさん入っております。この中でウェゲナー肉芽腫症という血管炎を起こす病気ですが、これは膠原病の中で最も予後が悪くて放っておくと大体は多くの方が亡くなっていた病気です。最近では治療の進歩であまりそういうことはなくなっています。

なぜ自己免疫が起こるかというのは、

実際は良くわかっておりません。普通、免疫というのはウイルスとか細菌等の自己ではないものをやっつけるように働くのですが、自分自身の抗原がウイルス等の感染症や薬剤によって修飾されることで自分自身の抗原の形が変わり免疫反応が起こったり、細菌に感染したときにそれがたまたま人の体と共通抗原性というのがあって、交叉反応することによって起こってくる場合があります。有名なのがA群β溶連菌という普通の細菌の感染症の後にリウマチ熱が起こります。これはリウマチ熱の起こす菌と自分の体の一部が同じ構造をとっているのです。そういう免疫の機序が起こってしまうということです。

そのほかにいろいろ難しい機序があります。一つは隔絶抗原の免疫系との接触というのがあって、交代性眼炎という病気があり、水晶体は免疫系とは触れないのですけれども、たまたま右目をけがしてしまつて右目の水晶体が障害されるとそのために左の目が見えなくなってしまうというようなことが起きます。

自己免疫疾患を分類しますと、臓器特異的自己免疫疾患、例えば橋本病というのは甲状腺だけに起こってくる自己免疫疾患。自己免疫性溶血性貧血は赤血球だけに起こる自己免疫疾患。血小板だけに起こるもの。先ほどの交代性眼炎。このような臓器特異的な自己免疫疾患もあるのですが、膠原病というのは臓器非特異的自己免疫疾患といって全身のいろいろなところに炎症が起こってくる病気です。

膠原病を疑わせる症状はお手元の資料にあるように、こういういろいろな症状があったときに膠原病を疑います。疑ったときに一般的な検査をして、検査に異

常があったときに膠原病かもしれないということでスクリーニングの検査を行います。スクリーニングの検査としてはリウマトイド因子とか最近出てきた抗 CCP 抗体、抗核抗体、抗 SS-A 抗体、たんばく尿とか神経症状があれば ANCA という検査を出すこともあります。

膠原病を診断するための自己抗体検査。鑑別診断用ですけれども、抗核抗体が陽性だったときには抗 DNA 抗体とか各種の核内の抗原に対する抗体を調べたりします。

活動性を見るための検査としては、炎症反応とカリウマチでは MMP-3 というのを調べたり、SLE では抗 DNA 抗体とか血清の補体を調べますし、血管炎症候群では抗好中球細胞質抗体の抗体価を調べたり、筋炎では筋原性酵素を調べます。

リウマトイド因子なのですけれども、関節リウマチの患者さんはリウマトイド因子が陽性になると皆さんお思いでしょうけれども、一般人口当たり最も高率に認められる疾患はシェーグレン症候群です。シェーグレン症候群はリウマチと同程度にリウマトイド因子が陽性になりますから、リウマトイド因子が陽性だと言ってきた人の多くがシェーグレン症候群であったり、病気ではない人です。正常者でも高齢になるにしたがって陽性率が高くなりますから病気ではない人もいます。ほかに肝疾患とか肺結核とか普通の膠原病、梅毒とかいろいろな病気でリウマトイド因子が陽性になります。特に関節リウマチ以外の膠原病では関節が痛くなりますので、関節が痛くてリウマトイド因子が陽性だといって関節リウマチだと診断され、全然違う治療されている人

が世の中にたくさんいて、大変困っています。

次は抗 CCP 抗体、これは最近出てきたばかりの抗体ですけれども、これは関節リウマチに対して疾患特異性がリウマトイド因子よりすごく高いのです。特異性が高いというのはどういうことかという、ほかの病気では陽性になることは極めて少なくてこれが陽性になると関節リウマチであるという可能性は極めて高いという抗体なのですけれども、これだけで診断するわけにはいきません。ほかの病気でも陽性になる人はいないわけではないということになります。

次に抗核抗体です。抗核抗体は検査で染色するとこんなような形でいろいろ染まってきます。この染色のパターンの違いによって核の中のどの物質に反応しているかというのが大体わかります。均一に染まったときには抗 DNA 抗体とか、回りが染まっているときも抗 DNA 抗体があったり、斑紋型に染まっている場合には、こういうようないろいろな症状に関係するような抗体と関係していることがあります。核小体型の場合には強皮症と関係していたりということがあります。この抗体のどれを持っているかによって疾患と関連している抗体ということになります。

問題になるのは抗核抗体が陽性だといって紹介されてくる人はたくさんいるのですが、抗核抗体は女性 100 人を調べると 40 人は陽性です。男の人でも 20% は陽性になります。こういう方の抗体価は低いのですが、上に挙げた特異的な抗原に対する抗体を持っているかどうかが大事です。ただ抗核抗体が陽性というのは病気でも何でもありません。それは一

般の医師も全然知らなくて、「抗核抗体が陽性なので病気でしょうか」とよく紹介されてきますけれどもほとんど何ともない人ばかりです。

もう一つ抗好中球細胞質抗体といって好中球の核の回り、細胞質が染まってくる抗体があります。2種類あって核の回りが染まってくる抗体と細胞質全体が染まってくる抗体があります。全体がべたっと染まる抗体がウェゲナー肉芽腫に特徴的と言われていています。核の回りが染まってくるのが血管炎症候群の中でもチャーグストラウス症候群とか顕微鏡的PNという病気に特徴的ということになっています。特にウェゲナー肉芽腫というのは診断がすごく難しく、この抗体が出てくるまでは診断がほとんど不可能なこともありました。亡くなってから解剖するとわかるということもあった病気ですが、最近この抗体が出てきてから極めて診断が容易になってきていて、治療も免疫抑制剤をうまく使えるようになってきたので最近予後が大変改善してきています。

抗リン脂質抗体というのは、北大の第二内科がメッカになっていて、ローカルなところで非常に有名な抗体なのです。血栓症とか習慣流産に関連する抗体で頻度が少ないと一般の医師も思っているのですが、血栓症の患者さんの20~30%が原因である可能性があります。特に若い人で血栓症になったときにはこの抗体を持っている可能性があります。習慣流産といって流産を繰り返す方では、その約20%ぐらの原因です。そのほかの膠原病に合併しない原発性が多いと考えられます。検査はこの病気を疑ってこういう検査をしないとわかりません。

ここからは治療の話です。治療は一般療法として教育と安静と適度の運動、それから食事療法があります。食事療法は、塩分を避けてバランスよく食べるということです。次に薬物療法としては痛み止め、ステロイドがあります。関節リウマチの患者さんでは遅効性抗リウマチ薬、免疫抑制剤、最近出てきた生物製剤があります。物理的な治療法としては血漿交換療法と血液透析で、透析は腎不全になったときに必要です。顆粒球除去療法は関節リウマチとかベーチェット病で最近保険を通っていますが、効果はどうかと思われます。また、リハビリテーション、それからいよいよとなったら手術ということもないわけではないということになります。

治療の一般的注意です。ステロイドを飲んでいる患者さんは決められた量を必ず内服しないとダメです。自分で調子がいいからといってやめたりとか減らしたりということになると大変まずいことになります。強いストレス、強いストレスというのは手術とか強い感染症などですが、そういうときには一時的にステロイドをふやさなければいけません。どうしてかと言うと副腎皮質ステロイドホルモンというのは副腎から出ているホルモンなのです。大体1日の分泌量がプレドニゾロンで4ミリぐらいが出ているのですが、普通の人の場合に強いストレスがかかると30ミリぐらいを分泌することになっています。膠原病の患者さんで長くステロイドを使っている人は自分ではステロイドをほとんどつくっていませんので、強いストレスがあったときにホルモンを自分で分泌することができなくなっています。そういうときに強いストレ

スを受けてしまうとホルモンが足りない状態になってしまつてストレスに対処できなくなりますので、そういう場合には一時的に例えば30ミリとか40ミリ位までふやして、1週間以内で減らして元に戻すことが必要になります。

それから今日のような強い直射日光、特にSLEの患者さんで日光過敏症のある人の場合は避けなければいけませんし、レイノー現象を起こす人の場合は寒冷を避けなければいけないということになります。たばこは一般の人も吸っていけないのですけれども、膠原病の方は特にいけません。肺とか血流不全を起こすことがあるので、肺の病気を起こしたりレイノーを起こしやすくなったりいろいろな血行障害を起こしたり末梢神経障害を起こす原因になりますからたばこはやめましょう。

「お国のために死ぬますか」これは何かというと、たばこというのは財政当局からするととってもすばらしいものなのです。というのは若いうちに税金をたくさん払ってもらい、年金もらうころになると大抵早く死にますから、平均寿命が短くなります。したがって財政当局からするととってもすばらしい道具になります。ですからお国のためにたばこを吸っていただいて、そういう人がいないと困るのかもしれませんが、皆さんそういうことをしたいですかということです。

もうひとつは、財政当局はそうなのですが、厚生労働省はたばこをやめさせたいのです。

病院評価機構という、多分厚生労働省の外郭団体か何かの組織があります。病院評価機構で、病院が評価を受けると「た

ばこは病院の敷地内で吸ってはいけない」という規則があります。従つて普通の大きな病院では、入院するとどうやってもたばこは敷地内で吸うことはできません。それは沖縄でも北海道でもどこでも同じです。沖縄の人は真冬でも敷地外まで行って吸えば何とかなるのですけれども、北海道の人は真冬の1月とか2月に薄い病衣を着た上にジャンパーか何かを羽織つて外まで行ってたばこを吸っています。そんなことまでして吸いたいかなど思うのですけれども、「病院の中にちゃんと喫煙室をつくってくれればいいのに」という投書が入るのですけれども、病院としてはつくれないのです。つくと病院評価機構にひっかかつてしまうので評価されなくなります。ですから、普段からたばこを吸わない方がいいです。吸うと入院したら大変な目に遭います。これだけはどうしようもないです。

次に膠原病は膠原病専門医に受診しましょうと書いてあります。また、血液専門医は似て非なるものと書いています。どういうことかということ、血液疾患の診療は膠原病とは考え方が全く違います。患者さんの命が助かるかどうか、命を助けてあげることが第一になります。例えば、白血病はちょっと前までは大体かかったら皆さん亡くなる病気だったのですが、最近はそんなことはなくなってきていて、亡くなる人もたくさんいるのですけれども随分長生きできるような病気になってきています。最初に命を助けるということが一番の習慣になっています。悪性リンパ腫もそうです。血液専門医というのは命を助けることが一番の専門になっている内科です。膠原病というのは命が助かるのは当たり前になってい

ます。5年生存率が九十何パーセントという病気ばかりですから命を助けるということはもちろん大事なのですが、それよりはQOLをどうするかということが一番習慣になっています。同じ血液の系統の細胞を扱っているのですが、予後を考える上では全然違います。例えば、血液内科では検査値の異常が第一になり、異常があれば直ちに治療の変更を考慮しますが、膠原病では症状の有無が第一になり検査値は参考にしていきます。ただ、膠原病専門医のいない地域もたくさんあるので、どうしようもないところもあります、できれば膠原病専門医にかかった方がいいですし、もし腎臓専門医の先生がいるところであれば、腎臓専門医の方がもう少し膠原病専門医に考え方が近いかなと思います。もちろん、血液内科の先生でも長く膠原病を診ておられる方であれば、問題はないと思います。

ところで我々膠原病専門の医師は、血液に使う抗がん剤の治療というのはすごい激烈な治療をするのですが、血液疾患を診てそういう化学療法を経験してから膠原病の治療に応用すると、何だこれぐらいの量かと余り心配せずに簡単にできます。例えば、この後お話しするエンドキサンを大量に使う治療法というのがあり、IVCYというたいそうな名前がついているのですが、悪性リンパ腫で使うCHOPという治療法からみるとエンドキサンの量が全然少ないのです。それぐらいの量の治療を膠原病には最初は恐る恐る使っていたのですが、血液専門の先生は全然簡単に使っているような感じなので、そういうのを見るとこれぐらいなら簡単に使えるのかなとわかります。で

すから、膠原病を診る医者は血液疾患をちょっと診てから膠原病を診た方がいいと思うのですが、患者さんは最初から膠原病専門医の方がいいと思います。

普段落ちついていれば急に悪化することはまれなので、例えば急性上気道炎などであれば近くにかかりつけ医をつくり、かかりつけ医にかかってください。これは私からのお願いです。大体どこの大きな病院もみんな再来はパンクしているので、予約でびっちりということになっています。そこに突然風邪を引いたと来られても対処できないのです。病院はどこもかしこも勤務医はいっぱいいっぱいになっていますので、病診連携というのは盛んにやるようになっていきます。まず近くの診療所の先生に診ていただいて、そこで手に負えないようであればこちらに連絡してもらおうというような形をとってほしいと思います。

次にステロイド剤ですが、アラキドン酸代謝において最初の反応であるホスホリパーゼA2の反応を抑制しアラキドン酸の合成を抑え、強い抗炎症作用があります。さらに中等量から大量に使うと免疫抑制作用があります。SLEなどの膠原病で抗炎症作用に加えて免疫抑制効果を期待して用いるときには、十分な初期投与量を用いるということになります。免疫抑制効果を期待して大量に使っているときに急激に減少しますと半跳現象（リバウンド）を起こすので減量は1～2週間ごとに1～2割程度にとどめてゆっくり減らします。

網膜病変のあるベーチェット病での長期連用は視力の予後が悪いとされていますけれども、最近の新しい報告ではベーチェットでもがっちりステロイド剤を使

った方が目の病変にもいいのではないかと
いう報告もあるようです。強い炎症所
見とか生命にかかわる症状があるとき
には最もよい適応になってきます。た
だステロイド剤にはさまざまな副作用
が知られています。副作用がもし何も
なければこれほど理想的な薬はなくて、
最も使いやすいお薬ということになり
ます。ほかにこれに替わる薬というの
は今のところほとんどありません。ス
テロイド剤は、大量投与は生命予後に
問題のある疾患に用います。例えば
SLE、血管炎候群、筋炎、それから
副症状のあるベーチェット病など。
こういうような病気は放っておくと
命にかかわりがありますので、こう
いうときには副作用に目をつぶって
大量に使うということになります。

少量投与は日常生活に問題のある患
者さんで必要のある場合だけに用い
ます。例えばリウマチ性多発筋痛症、
これはステロイド剤が特効薬みたい
な薬なので少量を使わざるを得ませ
ん。関節リウマチとか強皮症はステ
ロイド剤で多少よくなる場所もある
のですけれどもほかの治療法がたくさん
ありますから、ほかの治療法が効く
までの間のつなぎとして使うという
形になります。強皮症についてはあ
まりいい治療法がないのでなかなか
微妙な問題があります。

ステロイド剤の副作用ですけれども、
大きな副作用と小さな副作用があり
ます。大きな副作用というのは消化
性潰瘍とか易感染症、糖尿病、骨粗
しょう症、高血圧とか副腎不全、精
神症状、骨壊死です。これらの多く
は現在はかなり対処可能になってき
ていますがそれでも骨壊死だけはい
い方法はありません。小さな副作用
は、顔が丸くなったりにきびが出て
きたり、

体重がふえたり、生理が異常になつ
たり、ちょっと体毛がふえたり、白
血球がふえたり、高脂血症などなど
たくさんあります。患者さんはどち
らかというところを気にして、特に
若い女性の場合はこれがいやなので
飲みたくないという人がたくさん
いますが、そうすると白血球とか
がふえないとこの人は飲んでいな
いのじゃないかということに疑わ
せることになります。

痛み止めですけれども、シクロオキ
シゲナーゼを抑えて効く薬なので
すけれども、発熱とか関節痛などの
痛みとか軽度の炎症などに有効で
す。消化管のシクロオキシゲナー
ゼというものが抑制されて消化性
潰瘍などの副作用を起こします。
腎機能障害もよく起こしてきます。

免疫抑制剤なのですけれども、免疫
抑制剤にはシクロフォスファミド
(エンドキサン)、アザチオプリン
(アザニン、イムラン)、メトトレ
キサート(リウマトレックス)、ミ
ゾリビン(プレディニン)、ミコ
フェール酸モフェチル(セルセプト)
があり、カルシニューリン阻害剤
としてシクロスポリン(ネオーラ
ル)と(プログラフ)があります。
色が変わっているのだけ保険が通
っています。

エンドキサンというのは先ほどちよ
つと言いましたが、これを大量に
使う治療法というのは多くの膠原
病、特に命にかかわるような膠原
病には極めて有効なのですが保険
が通っていません。アザチオプリン
、エンドキサンもそうですが教科
書に書いてあるのに使えません。
保険が通っていないためにミコ
フェール酸モフェチル(MMF)とい
う腎移植で使われる大変いい免疫
抑制剤ですが、海外との共通治験
のときにアザニンが対象薬にな

っているのです。アザニンと MMF を比較してどちらが有効かという試験をする必要があるのですが、日本ではアザニンが保険を通っていないために治験ができず、MMF は大変いい薬なのですが日本では患者さんに使うことができません。

この間引退すると言っていたからもう言ってもいいと思うのですが、私の高校の同級生に石崎岳というのが以前まで衆議院議員でしたが、彼にこれを何とかできないかとお願ひしましたら、厚生労働省の方に掛け合ってくれました。私が言い出したので私と東京大学の山本一彦教授と北大の小池隆夫教授がそれぞれの学会を代表して行くという形になって陳情に行ったのですが、向こうは四、五人来ていろいろ話は聞いてくれたのですが結局相手にもされず、まだ保険が通らない状態です。

ブレディニンは悪くない薬なのですが、すごくよく効いたという印象がなかなかない、後からよくみると効いているような感じのお薬です。ステロイドを減らしたりとかということはできます。プログラムは後から出てきますので飛ばします。

次に膠原病の合併症の話ですが、疾患に関係した合併症と治療に関係した合併症が患あります。右の方がどちらかという治療に関係したもので、左の方が疾患に関係したものです。たくさんいろいろなものがあります。お手元に資料があるので飛ばします。

骨粗鬆症、これはステロイドでなりやすいのですが、閉経後の女性に多発します。70歳過ぎた女性の50%以上の人骨粗鬆症になっています。ステロイドを使っているとステロイドの投与量が多

いほど骨粗鬆症になりやすく、胸・腰椎が圧迫骨折を生じてくることがあります、身長が低くなったり腰痛で動けなくなったりとかということがあります。骨密度とか骨塩定量の測定が診断に有効なのですがけれども、最近ビスフォスフォネート製剤という骨吸収を抑制するお薬が出てきて、これを使うようになってからステロイド性骨粗鬆症はかなりのところが予防できるようになってきていますのでステロイドをある量以上使ったときにはこれを必ず使うということになっていきます。昔からビタミン D とかビタミン K というのは使っていましたが、ほとんどステロイド骨粗鬆症を予防できませんでしたので、このビスフォスフォネート製剤を使うということが大事です。

ステロイドで糖尿病になる人がいます。糖尿病の素因のある人に中等量以上のステロイドを使うと発症します。食事療法を要しますがインスリンを使わざるを得ないこともあります。でもこれは一時的なので退院するころには大抵の人ではステロイドは減ってきますので、インスリンは要らなくなる人が多いです。ただ飲み薬はしばらく使わなくてはならないことがあります。高血圧ですが、ステロイド大量投与中はステロイドに塩分貯留作用があるので高血圧を起こしやすい。まず塩分制限をするということと塩分貯留作用の少ないメドロールを使うと多少高血圧は少ないということもあります。必要に応じて降圧剤を使っていきます。腎病変の予後を左右することがあるので高血圧があれば血圧を下げるようにしなくてはいけないということになります。

大腿骨頭無腐性壊死、大腿骨だけでなくほかの骨頭も同じなのですけれども一

本の動脈で栄養されています。発症には骨粗鬆症に加えて動脈硬化が関与しているのではないかとされているのですが、なぜ生じるかはよくわからないのです。アルコールをたくさん飲んでいる人はステロイドを使っていなくてもなった例もあるのでステロイドだけではないと言われています。過重がかかりすぎると生じやすいのですが、大腿骨以外の骨にも生じることがあります。股関節の痛みで大抵は気づかれるのですが、痛いときにはもう大体できあがってしまっているのです。診断するために MRI 検査をすると痛みが出る前にわかります。わかるのですけれども発症してから3ヶ月たたないと診断できないので、大抵入院中のステロイドを大量に使っているときに起こっているはずなのですが、そのときには診断できません。最終的には人工関節の置換術しか方法はありません。これを何とか予防できないかということではいろいろなことを試してはいるのですが、今のところ予防できていない。こんな形になって骨が崩れてきてしまいます。右はなくても左はならないということもあり、発症の要因はよくわかりません。

胃潰瘍ですけれども、これはステロイドとか痛み止めによって生理的なプロスタグランディンの産生が低下してなるのですけれども、PPI という新しい胃酸の分泌を完全に抑えてしまうお薬とか、以前から H2 ブロッカーというお薬を使うことによってほぼ予防可能です。胃粘膜保護剤というのは最近もう全然使わないので、この PPI を使ってあげれば大体予防することはできます。

動脈硬化症ですが、ステロイド投与に伴って高脂血症を生じてその結果として

コレステロールが沈着して生じます。ほかに抗リン脂質抗体症候群でも起こってくるとされています。脳梗塞とか心筋梗塞の原因になるのですけれども、スタチンというコレステロールのお薬があり、最初から使っていくとある程度はコントロールできるのではないかと期待しています。

中枢神経病変、これは疾患そのもので生命予後に影響を与える重篤な病変を生じてることがありますが、ステロイド使用後にも起こることもあります。ステロイド性もあるので、これは微妙なのです。ですから病気で起こっているのかステロイドでなっているのか最初わからないことが多々あります。MRI とか脳波とかいろいろな検査をし、ときに精神科的治療を要することもあります。ときに閉鎖病棟とかに入っていた方が、自分で意識がない行動をしている姿を後からみんなにわからなくていいということもあるので、そういうふうにしていただくこともあります。

日和見感染症、これはステロイドで最も重大な副作用で、免疫不全によって生じます。ニューロシスチス肺炎（以前はカリニ肺炎と言っていました）、サイトメガロウイルス肺炎、真菌感染症など普通なら何でもないような感染症を生じてきます。これにかかると治療は困難で生命予後に影響してきますので予防に重点を置いていきます。バクタという薬を週2日飲んでもらったりベナンバックスの吸入を2-4週毎にしたり、ファンギゾンのうがいとか吸入をしてもらうということを入院中にやってもらいます。ですからこれを予防するためにほとんど入院してもらいます。

眼の病変は、疾患に関連した網膜病変とか疾患に関係した強膜病変とかシェーグレン症候群いろいろあります。どういふふうになるかという、綿花様白斑、網膜のところは普通全部こういう赤い色になるのが病気のあるところだけ白く抜けていくような病変が起こります。

肺胞出血ですけれども、心肺症状はSLEの約20%に認められるのですが、漿膜炎が主体です。肺胞出血は非常にまれなのですが程度によっては死因となり得ます。大体2から5%ぐらいとすごく少ないのですけれども、血痰とかが出ることもまれにあります。初期にステロイドパルス療法とかシクロフォスファミドの大量投与をすることが効果的です。最近、当院に数例いたのでお示ししますが、こういうようなべたべたという出血があちこちに見られます。普通の肺炎もこういうように見えるのですけれども肺炎とはちょっと違った区域性のこういうものがあちこちに見られるということです。これはステロイドパルス療法をやった後にすっかりきれいによくなっています。これは初期に診断して治療しないと出血がうんとひどくなって呼吸ができなくなってしまいますので大変ややこしい問題になってしまいます。

肺高血圧症ですけれども、これは今日のメインの話の一つになるのですけれども、最も予後不良な病態の一つで1990年までの1年生存率は50%、3年生存率は20%未満。私の敬愛する小寺千明前々支部長は私が医者になった1年目からのつき合いだったのですが、この病気のためにお亡くなりになっています。原因は不明なのですが、心肺同時移植とか肺移植の適用なのです。最近治療法

は飛躍的に進歩しまして予後は極めて改善してきています。どんなことができるかという、ちょっと前までは手術しかなくて肺移植、心肺同時移植の適用だったのですが、移植は日本ではほとんどできませんでした。移植手術まで待機するために経静脈的にプロスタグランディンI₂誘導体のエボステノールというお薬を持続点滴するというので、最初に開発されました。持続点滴というのは24時間ずっと点滴していなければいけないのです。ところが、それを使うことですごくよくなってしまって手術まで要らないという人がたくさん出てきています。これがよく効くということはわかったのですが、24時間持続して点滴しなければいけないというのはすごく大変なことです。在宅酸素療法もすごくよく効くのですが、これも24時間ずっと酸素を使っていなければいけません。どちらも大変なのですが、それまでほとんどいい方法がなかったのが、この二つで予後は随分よくなりました。

その後にはベラプロストというプロスタグランディンI₂の経口薬、これはちょっと弱いのですが、エンドセリン受容体拮抗薬、これは肺の血管を広げるお薬なのですけれどもボセンタンというお薬。それからホスホジエステラーゼ5阻害剤のシルデナフィル。これはバイアグラと同じですが、この三つの薬が飲み薬として出てきまして、飲み薬なのですごく使いやすいということもあり、治療法が大変進歩してきました。以前、当院でフローラン（エボステノール）使った患者さんがいたので、紹介します。この方は49歳の女性ですが、昭和50年に発症したSLEで昭和62年以降うちの病院に

かかっていた。平成4年からずっと在宅酸素療法をしてステロイドを使っていたのですが、平成12年4月から呼吸困難が出現しまして緊急入院となりました。来たときは酸素 TENT を使っていて酸素濃度を大体70%ぐらいまで上げていても大変な状態で、こういう状態で目の前で死んだ人は何人もいたものですからこの人も亡くなるのかなという感じだったのです。肺は肺高血圧症の状態です。肺の血管のところが拡張していて末梢が何も見えないという状態になっていて心肺に負荷がかかっている状態でした。入院後は酸素 TENT で何とか耐えたのですが、移動は全然できなくなってずっと寝たきりでした。5月31日からフローランを初めてだんだんふやして行って最後は埋込型のポートを使い、酸素も8リットルくらいまで下げることができたのです。8リットルになると在宅酸素ができるので、自己注射の指導などを行って10月10日に在宅酸素になって退院となり、家に帰れました。在宅酸素とフローランを使いながら家に帰れたという人です。この方はその後二、三年ずっと病院に通ってこられたのですが、ポートを埋め込んであるというところの管理が長くなるとうまくなくなり、感染がついてしまい、抜こうとしたら奥の方でくっついてしまって抜けなくなってしまい、最後は残念ながら敗血症で3年後ぐらいに亡くなってしまいました。それでもお家にしばらく帰ってドライブとかできたりしたので、本来なら亡くなっていたところをこういう治療法があったというものです。

これはフローランではないのですけれども、この方は2004年2月に発症した SLE の方で、こういうような抗体が陽

性だったのですけれども DNA 抗体とか補体が低かったのです。最初はこんな肺の写真だったのですけれども肺高血圧になると治療をしないでいるとこんな感じで心臓が大きくなってきています。これにプレドニン、ステロイドのパルス療法をやってみるとすつともに戻っているという状態です。その後も全然問題ない。肺の血圧も26と下がっていてもともと53あったものが26に下がった。25以上が肺高血圧ということになっていますから有効でした。

2番目の方は MCTD ということではなくて診ていたのですが、2008年に入ってから肺高血圧症があり、エンドセリン受容体拮抗剤を使いました。この方は最初は治療しないで様子を見ていましたら、胸部写真で心陰影の右第2弓が突出してきまして肺の血圧を測ると49とちょっと上がってきている状態でした。ボセンタンは肝機能障害などが起こるので入院してもらいましたら、うっ血性心不全のマーカーである NTproBMP が275から64まで下がったので一見効いているように見えました。250ミリまで増量したら肺の血圧も49から41とちょっと下がっていた。ただ動くとき NTproBMP はまた上がってきていました。ベラプロストを追加したのですが心臓はさらに大きくなってきている。肺の血圧は84までふえてきて NTproBMP は3,426とすごく上がっている状態になってきました。なおかつ補体も下がってきて DNA 抗体は上がってきたということで、MCTD から SLE になってしまったのです。それでプレドニン60ミリとシルデナフィルとバイアグラを追加したらこのように小さくなってきて、

その後ずっとステロイドを使っているけどだんだん小さくなってまたの状態に戻って行って普通に動けるようになってきて肺の血圧も25まで下がったという方です。

この方は43歳の女性でずっとSLEで治療していたのですが、肺の血圧が50と上がってきたのでボセンタンを開始しました。さらにシクロスポリンやシクロフォスファミド簡潔大量投与を使ったのですがあまりはっきりした改善がなかったのです。ボセンタンを追加したらあまり肺の血圧は変わっていませんでしたが、私たちの知らないうちにスペイン旅行に行ってしまったというところでQOLは大変よくなりました。飛行機の中というのは気圧が下がるので酸素濃度は落ちます。そうするとこういう人にはすごく悪いのですが、スペインまで行けるなら大丈夫だなというところですが、ところがその後悪くなって補体が下がって、DNA抗体が上がってきてSLEが悪化してきてしまいましたので、プレドニン60ミリにふやしたら肺高血圧症がよくなってきたということで、結局こういう飲み薬はSLEの場合の肺高血圧症にはなかなか難しいことがあって、発症早期の治療はプレドニンとか免疫抑制剤を大量に使うのが最も有効であるということになります。こういうのは補助的には随分役に立つ。ただもう完成してしまった肺高血圧症に対してはステロイドをいくら使ってももう効かないのはわかっていますので、完成する前にステロイドを大量に使うのはいいのですが、完成してしまってから先ほどのフローランとか今出てきている経口薬を使うことによって随分改善してくるということがわかりま

した。

ここからが各論で、ここからが長いのですが、SLEは若い女性に好発する病気ですが、原因は不明です。これは皆さんよくご存じなのでお手元にある資料をご覧ください。全身のあちこちに症状が起こってくる病気です。診断基準はここに書いてある11項目。このうち四つ以上あるとSLEという診断になります。

本当の原因というのはよくわかりませんが、環境因子もあると言われているのですが、免疫異常が起こってきてアポトーシスといって例えばオタマジャクシのしっぽはカエルになるときは短くなっているのですが、それはオタマジャクシのしっぽの細胞がアポトーシスというのを起こして自然に死んでいくようになっているからなのです。ですから免疫系の中でも自分に反応するようにT細胞とかはじゃまくさいので残られたら困りますからアポトーシスというのが起こっていて、自分に反応するT細胞は死んでしまうようになっているのですが、それに異常があると自分に反応するT細胞が残ってしまう。そうすると自己反応性のT細胞が出現することによっていろいろな炎症が起こってくると言われているのです。それもSLEの病態の一つだろうと言われています。

英語ではSLEはsystemic lupus erythematosusと言います。このループスですが、ループスは狼の事です。狼の頬のところをつかまえてループスといって、この形がちょうどSLEの方の皮疹がオオカミの顔のこのところに似ているので、とてもかわいいのですが、こういう形に見えるのでループスという名前になっています。日本語では狼瘡と言いま

す。SLE で最も問題になるのは腎臓の病変なのですが、だんだん分類基準が変わって2003年に新しい基準が出ています。ただ基本的には余り変わっていないのですがI型からVI型まで分かれています。IV型が最も予後が不良というのは同じです。今までは病理で診た先生の判断によってIII型になったりIV型になったりということがあったのですが、今回は病変の割合で全部決められたので50%以上あればIV型で、50%未満であればIII型であるとか、そういう形に決められています。より明確に分類できるようになったという違いがあります。SLEの患者さんで腎臓が悪いことが疑われれば腎生検をしてどれに当てはまるかを調べなくてはなりません。

SLEのマーカーになる抗二本鎖DNA抗体ですけれども、これは疾患の診断のマーカーにもなりますけれども活動性のマーカーにもなります。検査では二本鎖DNA以外にも一本鎖とか逆向きのDNAにも反応します。ただしおもしろいことにDNAを実験動物に免疫してもDNA抗体はできないのです。DNA以外の物質を実験動物に免疫すると交差反応性で抗DNA抗体ができてきます。SLEの患者さんの血清を実験動物に免疫するとなぜか抗DNA抗体ができてしまう。さらに患者血清から生成した核酸を免疫して同じDNAなのですがそれを免疫しても抗DNA抗体ができることが言われています。抗DNA抗体というのはDNA以外のヘパラン硫酸とかほかのいろいろなものと反応するということがわかります。いずれも陰性荷電物質であるというものに反応するということがわかりました。SLEの抗DNA抗体の抗原は何なのか。

DNAではなくて交差反応性抗原なのかそれともDNAは体内で本当に抗原になっているのかということが問題になっていました。

CNS ループスとか全身性血管炎を呈するようなSLEでは血漿の中にフリーのDNAが存在しています。これは、抗DNA抗体の陰性の患者さんでフリーのDNAがたくさん存在していることがわかったのです。このフリーDNAは人の遺伝子由来なので人のDNAであるということがわかりました。このDNAの大きさは180から200bpの階段状の構造を示しているものであるということがわかったのです。それはどういうことかということ、核の中にある染色体は遺伝子であるDNAが入っています。染色体をほぐしていくとヒストンというたんぱく質の回りにぐるぐるとDNAが巻きついているというヌクレオゾームという状態になっていることが分かります。この一巻きのDNAの大きさが約200bpぐらいになっています。これがアポトーシスと言って細胞が自然に自殺していくときに、この部分で切れることによってDNAが分断されて180から200bpぐらいの大きさのDNAになります。私が留学していた先のボスであるSteinmanという人が血液の中にフリーのDNAがあることを見つけましたが、それはヌクレオゾームであるということがわかったのです。SLEにおけるヌクレオゾームというものはどういうものかという抗ヌクレオゾーム抗体というのはSLEで高頻度に認められていて、疾患活動性に相関するという報告と活動性や病態に関連しないという報告の二つあるのですけれども、抗dsDNA抗体陰性例で

も陽性になるので疾患マーカーになり得ます。腎炎とか精神症状と関連するという報告もあります。精製したヌクレオゾームに対する抗体は SLE に特異性が極めて高いということで、腎生検で基底膜のヘパラン硫酸に結合したヌクレオゾームとともにこの抗ヌクレオゾーム抗体というのは証明されています。

病態の関連でいうと、SLE ではアポトーシスに関連しているたんぱく質が上昇することによってアポトーシスの亢進状態というのが起こっています。その結果として自己免疫の遺伝的素因がある人では自己反応性 T 細胞の出現して、ヌクレオゾームの分解が低下したり DNAase I という酵素の活性が低下したり、ヌクレオゾームのウイルスの結合というようなことが起こると、ヌクレオゾームの量的質的变化が起こり、抗ヌクレオゾーム抗体や抗 DNA 抗体が出きます。そうするとヌクレオゾームが腎糸球体の基底膜に結合しますが、ヌクレオゾームと抗ヌクレオゾーム抗体の結合物が血液の中につくられます。それが腎糸球体の基底膜に結合することによって糸球体腎炎を生じます。したがって、DNA 抗体の抗原はヌクレオゾームなのです。抗 DNA 抗体はヌクレオゾームに反応して悪さをしているということがわかってきています。

SLE の治療には、副腎皮質ステロイド剤を大量に用いるのが原則です。重症の人にはステロイドパルス療法を3日間行い。その後プレドニゾロンで60mg 使うのが普通です。さらに免疫抑制剤を使うこともあります。特に重症な人にはステロイドパルス療法にさらにシクロフォスファミド、パルスを間欠的に4週間に1回とか2週間に1回とか使っていく治

療法を行うこともあります。血漿交換療法はよほど特殊なときに行うことがあります。

腎不全になってしまったら申しわけないけれども血液透析をせざるを得なくなります。一時的なことが多いのですが、慢性期になってしまったら一生透析になりますので、我々膠原病の医者としては血液透析は避けるというのが最大の治療の目標になります。

予後ですけれども年代別に1期、2期、3期というのがあって、死亡率には透析に入った人もいるのですけれども、今から40-50年ほど前の1期のときにはたくさん SLE の患者さんが亡くなっていたのですが、ここ30年ほどの3期になるとほとんど亡くならない。きちんとステロイドを大量に使うようになったら亡くなる人はいなくなってきたということです。1期というのは昭和39年とか43年ごろのことです。昭和53年以降は全然予後は変わっていません。大体同じぐらいの予後になっています。ときに重症な方では亡くなる人もいらっしゃるのですが、ほとんど亡くなることはない病気になっています。

ここで突然リウマチの話が出てきて恐縮なのですが、私が医者になったころというのはリウマチの治療というのはほとんど暗黒時代に近くてシオゾールという注射薬しかなかったのです。診察するときに変わりないですかと言いながら患者さんがどんどん悪化していくというのを目の前で見せつけられていました。SLE の患者さんは大体みんなよくなっていて外来に来てもびんびんしているので SLE の患者さんは診ていてもそれなりに楽しいのですけれども、リウマチの

患者さんを診ていくと目の前でだんだん悪くなっていくのでこちらも暗くなっていくような状況が続いていたのです。1987年ころからブシラミンという新しい抗リウマチ薬が出てきまして、さらに診断基準が変わったりしましてこのころから少し治療が効いてくるという時代になっていたのです。その後のメトトレキサートというのが普通に使える全盛時代になり RA をいかにも治療しているという実感ができるようになって、治しているぞというのがよくわかる時代になっていました。さらに、ここ最近は生物製剤時代になって RA は治療の目標は完全寛解、場合によっては治癒ということになって、全く昔と時代が変わったのです。

リウマチは昔はだんだん悪くなっていく一方だったのが、今は治せるかもしれない、もしかしたら薬は要らなくなるかもしれない。お金さえかければなのですけれども、そういうような時代になったのです。将来は分子標的療法になるかもしれない。非常にブレークスルーがあるのです。SLE の方では今こういう治療のブレークスルーというのはない状態です。

今、生物製剤というのが出ていましたが、リウマチでは TNF α を抑える生物製剤というのを普通に使われているのですけれども、TNF α を抑える生物製剤をリウマチの患者さんに使うと DNA 抗体が上がったりするので SLE の患者さんには使えないのです。リツキシマブは抗 CD20 という B 細胞の表面に出ている分子に結合するものなのですけれども、CD20 陽性の B 細胞型非ホジキンリンパ腫に対する標準的治療法で我々の血液内科ではすごくよく使っています。インフュージョンリアクションを初期に認め

るほかは重大な副作用はないのです。SLE に対しても最重症の中枢神経型ルーブスかルーブス腎炎に投与したという報告はたくさんあります。半年ごとに体表面積あたり 500 mg の投与を 2 コース行うことで十分に効果があります。リンパ腫は 8 コースも使わなくてもはいけないのですけれども、量もすごく少なくしかも半年ごとに使えばいいので大変効くような印象を受けています。

もう一つアバタセプトというお薬があります。これは CTLA4 の結合を阻害して T 細胞の働きを抑えることで SLE に効く可能性も考えられています。抗原提示細胞というのが T 細胞に反応して抗原を認識させることによって免疫系は動いていくのですが、副経路を抑制してあげる薬です。それもリウマチだけでなく SLE にも効くのではないかと随分言われています。リウマチはこういう生物製剤の時代になってから治療の概念が大きく変わりました。活動性の完全なコントロールが治療の前提になっていまして、治療薬の中止の可能性とか完全治癒の道が今は開けてきています。早期から強力な治療をやることによってこういうことは導かれるのではないかと言われていますし、軽度の骨病変であれば回復します。将来的には手術療法は要らなくなるだろうと言われていています。ただ経済的負担がすごく大きいので経済上の理由によって治療の選択に制限が生じているのは政治の問題で我々の問題ではないということになります。

生物製剤の問題点は高価である。高価は永続するわけではないのかもしれないというところに若干の問題があります。問題はリツキシマブでの SLE の治療で

思わぬ重大な副作用として進行性白質脳症がホジキンリンパ腫では起こらないのですが、SLE ではなぜか起こってしまっていて今治験は全部中止になってしまいました。そうすると重症の患者さんに治験もしていないような薬を使うのは、余程インフォームドコンセントがない限りは使えないのでかなり難しいのですが、うんと重症な人に治療法がなければ使ってもいいのかなというところです。

アバタセプトというのは SLE に有効であるというのと有効でないという報告があります。SLE というのはいろいろな雑多な病態が集まっている病気なので、ある病態には効くものだけどもほかの病態には効かないということがあって有意差がまだはっきりしていない。関節炎を主体にする SLE に対して治験を行う予定になっているのですが、それだと効くかもしれないのですが、関節炎を主体にする SLE がどれほどいるかということになるので、どれぐらいの意味があるのかという問題があります。

すごく長く使ったときに副作用がはっきりしないということがあります。感染症は明らかに悪化させる怖れがあります。リウマチに有効な TNF 阻害剤は副作用で抗 DNA 抗体を上昇させますので SLE とかほかの膠原病にはちょっと使いづらいということになります。今のところリウマチ以外の膠原病で直ちに適用になるものはないということになります。

生物製剤は全部注射で使わなければいけなく、またすごく高価なので、分子標的治療が、ごく近い将来の治療の主役になるだろうと言われています。生物製剤の治療のターゲットなどを手がかりに経口薬で根本的な治療をめざそうというお

薬です。値段はきっと高くなると思います。生物製剤でこれまでの薬剤の作用点の研究でキーとなる分子を抑制することで治療薬とするもの、異常の経路のみを抑制して正常な経路には影響を与えないということになっています。本当ならば、すばらしい薬ですね。血液分野では、慢性骨髄性白血病の ph1 染色体で産生される異常チロシンキナーゼというのができるのですが、これをターゲットにするイマチニブ（グリベック）というお薬があり、これは大変有効な薬で CML の予後は大幅に変わっています。これが出てから CML で今まで移植とかをしていたのが移植は要らなくなったというようなお薬です。

最近消化管間質腫瘍にも有効性が判明して今適用が拡大されています。さらに難治性の肺高血圧症で血管内皮のリモデリングを生じ、血管拡張以外の機序で症状を改善させることを示唆する結果が出てきています。多分正常なチロシンキナーゼにも多少対応しているのだと思うのですがけれども、先ほど言ったいろいろな肺高血圧症の薬というのは血管を拡張して効いてくるお薬なのですが、これは血管内皮の血管が厚くなったところを薄くしていくお薬なのです。したがって、より根本的な治療に近いお薬ということになります。ただ、なぜ効いているかよくわからないのです。

これは、独立行政法人岡山病院松山先生が出したデータですが、コントロールで肺の血管がこんなに厚くなって肺高血圧症が起こるのをイマチニブと一緒に使うと肺の血管の厚さが全然ない、最初の処置前と同じということなので大変有効なお薬ということになります。血管をい

くら広げてあげても厚くなった壁は薄くならないのでそれには限界があるのです。こちらだともとに戻ってくるということになります。

これは重症の肺高血圧症の患者さんに先ほど出した薬を全部使っても4度という寝たきりになっていた人にイマチニブを使ってあげると歩けるようになり、ある程度普通の生活が送れるようになった。肺の血管抵抗もすごく上がっていたのがイマチニブを使うことによって、すぱっと落ちた。6分間歩行というのを肺高血圧症の世界では使うようですけれども、それも大幅に改善して260mくらいしか歩けなかったのが400m近くまで歩けるようになっていくというお薬です。

タクロリムスというお薬、プログラフです。これは本邦で開発された免疫抑制剤なのですが、移植領域で極めて強い有効性を認めています。細胞内のカルシニューリンというものに結合してIL-2などのサイトカインの発現を抑制してT細胞の機能を抑制して働いてくるお薬です。自己免疫疾患では2005年にリウマチに、2007年にループス腎炎だけに保険適応になっています。RAに対して即効性はないのですが有効率は極めて高い。SLEにも維持療法時のステロイドの減量に有効であると私は去年発表しました。

当院ではプログラフをたくさん使っていますが、調べてみると224名のSLEの患者さんのうち52名の方に使っています。男性6名、女性46名です。どういう理由で使っていたかというDNA抗体が上がってしまったなどでステロイドが減量できない人に使っているのです

が、最初のスタート時にはプレドニゾンで11.1mgから、評価したときに8.2mgと有意にステロイドを減量することができました。補体は高い方がいいのですが、もともと30以上が平均値だからそんなに活動性が強いというわけではないのですけれども、これが33だったのが37、これも有意ではないのですが上昇している傾向があるということになります。C3は69だったのが75ぐらいまで上がり有意に改善しています。

副作用として一般的には感染症とか腎障害とか糖尿病の悪化とか胃腸障害などが言われているお薬なのですが、当科では投与1ヶ月目に細菌性心内膜炎から大動脈弁の破壊をきたしてしまって心不全で亡くなられた方が1名いらっしゃるので、この方はあまりにもお気の毒なのですが、ほかには便秘、振戦、糖尿病が各1例でいずれも中止だけでよくなり、残りの方には副作用らしい副作用はほとんど認めませんでした。

タクロリムスは1例亡くなっているのですが、安全で多くのSLEの症状や検査異常に効果がありますけれども、特に皮疹がすごくよくなる人が多いのです。特に凍瘡様皮疹といって今までどんな治療をしてもよくならなかった人がこれを併用することによって冬になってもあまり皮疹が悪化しない人が四、五人いるのですけれども、大体皆さん普通に生活できるようになってきています。タクロリムスは慢性期のステロイドの減量困難な時期に併用するとより有効でした。SLEの治療では初期にステロイド治療を行って必要に応じてタクロリムスの併用がよい効果を上げるだろうと考えられます。

これは最後から3枚目ぐらいのスライ

ドだと思いますが、CP-690、550、これはジャヌスキナーゼ、JAK3というものを選択的に抑制する分子標的療法です。JAK3というのはIL-2ファミリーというものの細胞質内の共通抗原であるチロシンキナーゼなのですけれども、今リウマチの患者さんに対して治験中ですが、すごくよく効きます。びっくりするくらいよく効きます。飲んで3日目ぐらいに皆さんよくなったとおっしゃるのです。ただこれはSLEを抑えるところとは若干違うのでSLEには効かないと思うのですが、アダリムマブという生物製剤単独とこの薬を比較したところ、プラセボより当然有効なのですけれども1回量は5mg以上でアダリムマブ単独より有効であり、副作用も今のところなかったというお薬なので、将来のリウマチの治療薬として飲み薬になりますので、かなり有効性は期待されます。ただ生物製剤の場合は全部お薬をやめることができる可能性はあるのですけれども、このお薬は一生飲み続けなければならない可能性が高いです。

いろいろ雑ばくなお話をたくさんしていますが本日をまとめますと、現在のSLEの治療のゴールドスタンダードは結局ステロイド大量投与です。これに変わる薬は今のところありません。免疫抑制剤はさまざまなものが治療に使用されていて予後は改善されているのですけ

れども保険適応されているものは少ないので、日本ではプログラフとブレディニンしか使えない。ほかの薬は隠れて使っているような形になっています。特にMMFはすごく有効性は期待されるのですけれども日本では治験もできないので治療することはほとんどできないということになっています。リウマチの治療に最近用いられている生物製剤は、大変リウマチには有効で治療のスタイルは大きく変わったのですが、ほかの膠原病ではまだ臨床に応用される状況にはありません。もしかすると将来アバタセプトとかは臨床応用される可能性はあるかもしれません。合併症に対する治療は大きく進歩していますがステロイドの骨壊死の予防は今のところ困難で我々も大変苦慮している状況です。ほかのものは大体何とか対処できるようになってきていると思います。

今後病態の解明とともに分子標的治療のような副作用が少ない画期的な治療薬の開発されることが期待されています。リウマチでは患者さんが多いということもあるので、すごくいろいろな薬がたくさん出てきていますので、今後ほかの膠原病もそれを応用してほかのことに使ってくれることが期待されるということになります。

皆さん大変暑い中ご静聴ありがとうございました。

(2010.6.13 北海道難病センターにて)

向井先生には、お忙しい中講演録の校正をいただきまして、本当にありがとうございました。この場をお借りしまして、お礼申し上げます。

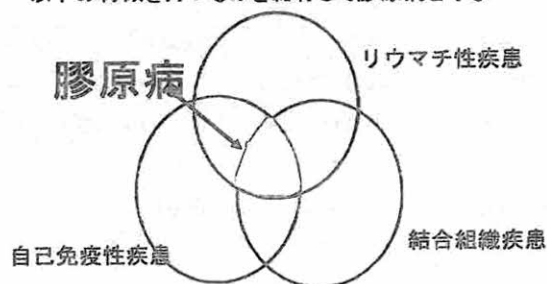
膠原病の最近の話題

市立札幌病院リウマチ科
向井正也

膠原病とは？

膠原病という病気はない

以下の特徴を持つものを総称して膠原病と呼ぶ



古典的膠原病 (Klemperer, 1942)

1. 関節リウマチ (Rheumatoid Arthritis; RA)
2. 全身性エリテマトーデス (Systemic Lupus Erythematosus; SLE)
3. 強皮症 (Systemic Sclerosis; SSc)
4. 皮膚筋炎 (Dermatomyositis; DM) / 多発性筋炎 (Polymyositis; PM)
5. 結節性多発動脈炎 (Polyarteritis nodosa; PN)
6. リウマチ熱 (Rheumatic Fever; RF)

膠原病類縁疾患

シェーグレン症候群 (Sjogren's syndrome)
ベーチェット病 (Behcet's disease)
血管炎症候群
古典的結節性多発動脈炎
顕微鏡的結節性多発動脈炎
アレルギー性肉芽腫性血管炎 (Churg & Strauss Syndrome)
ウェグナー肉芽腫 (Wegener's granuloma)
側頭動脈炎
高安動脈炎 (大動脈炎症候群)
過動性血管炎
HLA-B27関連リウマチ性疾患
強直性脊椎炎 (AS)
乾癩性関節炎
炎症性腸疾患関連関節炎 (クローン病、潰瘍性大腸炎)
ライター症候群 (Reiter's syndrome)
成人発症スティル病
再発性多発動脈炎
好酸球性筋膜炎
リウマチ性多発筋痛症 (PMR)
サルコイドーシス
抗リン脂質抗体症候群

自己免疫の機序

1. 自己抗原の修飾 (ウイルス感染や薬剤など)
2. 外来抗原との共通抗原性ないし交叉反応性
 - > A群β溶連菌感染症後のリウマチ熱
3. Ia抗原 (HLA A,B,C) の異所性発現
 - > 通常Ia抗原を発現しない細胞がウイルス感染などで発現
4. 抗イデオタイプ抗体の交叉反応性
5. 隔離抗原の免疫系との接触
6. 免疫応答調節の失調
 - > Fasの異常による自己反応性T細胞のアポトーシスの抑制

自己免疫疾患の分類

- ・ 臓器特異的自己免疫疾患
 - 橋本病
 - 自己免疫性溶血性貧血
 - 特発性血小板減少性紫斑病
 - 交代性眼炎
 - 悪性貧血
 - 重症筋無力症など
- ・ 臓器非特異的自己免疫疾患
 - 全身性エリテマトーデス
 - 強皮症
 - 皮膚筋炎
 - 関節リウマチなど

膠原病を疑わせる症状

発熱	関節痛	掻痒を伴わない皮疹
Raynaud症状	筋肉痛	リンパ節腫脹
下腿浮腫	紫斑	乾燥症状
日光湿疹	皮膚硬化	中枢神経症状
乾性咳嗽	息切れ	末梢神経症状
脱毛	手の腫脹	口内炎
陰部潰瘍	硬塞症状	血栓症

膠原病診断のための一般検査

検尿
赤血球沈降速度(ESR)
CRP
CBC
生化学検査(含む、筋原性酵素)
特にZTT高値に注意
タンパク分画
胸部X線写真

膠原病診断のための自己抗体検査 スクリーニング用

リウマトイド因子/抗CCP抗体

抗核抗体(蛍光抗体法)

抗SS-A抗体

抗好中球細胞質抗体(ANCA)

(MPOとPR3について:ただし蛋白尿などの疑わしい症状のあるときに限る)

膠原病診断のための自己抗体検査 鑑別診断用

抗核抗体陽性のとき:染色パターンを見ること

抗DNA抗体(Farr assayを行うべき)

各種抗ENA抗体

RNP, Sm, SS-A (Ro), SS-B (La), Scl70, Jo-1などに対する抗体
(まず、抗RNA抗体、抗SS-A抗体、抗Scl70抗体を調べる)

抗リン脂質抗体

抗カルジオリピン β 2GPI抗体、ループスアンチコアグラント

抗好中球細胞質抗体

MPOとPR3

抗甲状腺抗体

抗ミトコンドリア抗体

膠原病の活動性を見るための検査

ESR

CRP

CBC

MMP-3(マトリックスメトロプロテアーゼ3)

抗DNA抗体

血清補体(CH50, C3, C4)

抗好中球細胞質抗体

筋原性酵素

リウマトイド因子陽性となる疾患

1. 一般人口当たりもっとも高率に認められる疾患はSjSであるので注意を要する
2. 正常者でも高齢になるに従って陽性率が高くなる
3. 陽性となりうる疾患

高頻度: RA, SjS, SSs

中頻度: 慢性肝疾患、肺結核、SLE、PN、RFなど

低頻度: 梅毒、正常高齢者など

抗CCP抗体

anti-cyclic citrullinated peptide antibody

1. RAに対して特に疾患特異性が高く(97%)、疾患感受性もRFと同程度以上に高い(87%)
2. 特に特異性がRFより過かに高い
3. 関節内での対応抗原は糸だはつきりと同定されていない
4. ただし、上皮細胞のシトルリン化したフィラグリンが抗原であることは判明している
5. 環状化構造を持ったペプチドが抗原となっている
6. 2007年4月から、RAの診断用に保険収載された

抗好中球細胞質抗体(ANCA)

- びまん型 (cytoplasmic; PR3-ANCAまたはC-ANCA)
 - 抗原は29kDのserine protease (proteinase 3)
 - Wegener肉芽腫症に特徴的
- 核周囲型 (perinuclear; MPO-ANCAまたはP-ANCA)
 - 抗原はmyeloperoxidase
 - 特異性半月体形成性腎炎・Churg-Strauss症候群・顕微鏡的PNなどで認める

抗リン脂質抗体について

1. 血栓症や習慣流産に関連する抗体
2. 頻度が少ないと一般に思われているが、血栓症患者の20-30%が原因である可能性がある(特に若年者)。流産の10-20%の原因である
3. 他の膠原病に合併しない原発性が多いと考えられる
4. 検査はこの疾患を疑い、抗カルジオリピン β 2GPI抗体とループスアンチコアグラントを調べる
5. 血小板数の低下やaPTTの上昇で疑う

治療

1. 一般療法
 - ▶ 教育、安静と適度の運動、食事療法
2. 薬物療法
 - ▶ 非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAIDs)
 - ▶ ステロイド剤
 - ▶ 遅効性抗リウマチ薬 (DMARDs)
 - ▶ 免疫抑制剤
 - ▶ 生物製剤(抗サイトカイン、抗原分子など)
3. 物理的免疫療法
 - ▶ 血漿交換療法、血液透析、顆粒球除去療法など
4. リハビリテーション
5. 手術療法

治療の一般的注意

- ステロイドは決められた量を必ず内服する
- 強いストレス時には一時的なステロイド増量が必要
- 強いストレス(手術、強い感染症など)は避けましょう
- 直射日光、寒冷を避ける
- タバコは吸わない
 - お國のために死ねますか?
- 膠原病専門医に受診しましょう
 - 血液専門医は似て非なる物です。
- 普段落ち着いていれば、急に悪化することはまれなので、急性上気道炎などは可能であれば近くのかかりつけ医に診てもらいましょう

ステロイド

1. アラキドン酸代謝において最初の反応であるホスホリパーゼA2の反応を抑制しアラキドン酸の合成を抑え、強い抗炎症作用がある
2. 中-大量投与で抗体産生抑制作用・細胞性免疫抑制作用などがある
3. SLEなどの膠原病で抗炎症作用に加えて免疫抑制作用を期待して用いるときには、十分な初期投与量を用いる

ステロイド

4. 免疫抑制効果を期待しているとき、急激な減量は反跳現象を招くので、減量は1-2週毎に1-2割程度にとどめる
5. 網膜病変のあるベーテットと病での長期連用は視力の予後が悪いとされている
6. 強い炎症所見や生命に関わる症状のあるときは最も良い適応となる
7. 様々な副作用が知られている

ステロイド

- 大量投与は生命予後に問題のある疾患に用いる
 - SLE、血管炎候群、多発性筋炎／皮膚筋炎、副症状のあるベーテット病など
- 少量投与は日常生活に問題のある疾患で必要のある場合に用いる
 - RA、SSc、リウマチ性多発筋痛症など

ステロイドの副作用

- Major side effect
 - 消化性潰瘍・易感染性・糖尿病・骨粗鬆症(骨折)・高血圧・筋力低下・副腎不全・精神症状・骨壊死など
- Minor side effect
 - 満月様顔貌・さ瘡・体重増加・生理異常・多毛症・白血球増多・高脂血症など

ステロイドの力価は1錠でほぼ同じになっている

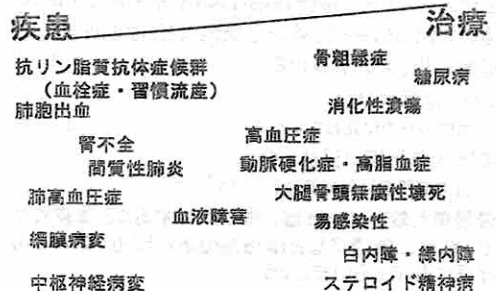
非ステロイド性消炎鎮痛剤

1. アラキドン酸代謝において炎症物質であるプロスタグランジン合成の経路であるシクロオキシゲナーゼを抑える
2. 発熱・関節痛などの痛み・軽度の炎症などに有効
3. 血小板シクロオキシゲナーゼを抑制しトロンボキサンA2の合成を抑え抗血栓作用もある(特に少量のアスピリン)
4. 消化管のシクロオキシゲナーゼが抑制され、消化性潰瘍などの副作用を起こす
5. 副作用として、腎機能障害・肝機能障害などもありうる

免疫抑制剤

- アルキル化剤
 - シクロフォスファミド(エンドキサン)
- 代謝拮抗剤
 - アザチオプリン(イムラン、アザニン)
 - メトトレキサート(リウマトレックス)
 - ミゾリピン(プレディニン)
 - ミコフェノール酸モフェテル(セルセプト)
- カルシニューリン阻害剤
 - シクロスポリン(ネオーラル)
 - タクロリムス(プロGRAF)

膠原病における合併症



骨粗鬆症

1. 閉経後の女性に多発する
2. 低体重の人がなりやすい
3. RAでは疾患そのもので生じやすい
4. 女性ホルモン(エストロゲン)に予防効果がある

ステロイド骨粗鬆症

1. ステロイド投与量が多いほど生じやすい
2. 胸・腰椎に多い
3. 圧迫骨折を生じることがある
4. 骨密度や骨塩定量の測定が診断に有効
5. ビスフォスフォネートが有効である
6. 活性型ビタミンDやビタミンKの有効性も言われている

ステロイド糖尿病

1. 糖尿病の素因のある人に中等量以上のステロイドで発症
2. 膵臓からのインスリンの分泌が遅れる
3. 食餌療法を要する
4. ステロイドが減るまでインスリン投与を要することもある
5. 多くは入院中の問題

高血圧症

1. 膠原病の腎障害に伴い生じるものもある
2. ステロイド大量投与中はその塩分貯留作用で生じる
3. 食事での塩分制限
4. 塩分貯留作用の弱いメドロールを用いる
5. 必要に応じて降圧剤の併用
6. 腎病変の予後を左右する

大腿骨頭無腐性壊死

大腿骨頭は一本の動脈で栄養されている
発症には骨粗鬆症に加えて動脈硬化が関与?
動脈炎などの疾患の血管病変でも生じる
アルコール多飲で生じた例もある
荷重がかかりすぎると生じやすい
大腿骨頭以外の骨端に生じやすい(特に肩、膝)

大腿骨頭無腐性壊死

1. 股関節の痛みで気付かれる
2. 診断にはMRIが最も有効(しかし、発症3ヵ月たないとわからない)
3. X線写真は進行しないとわからない
4. 治療は最終的には人工関節置換術

消化性潰瘍

1. ステロイドまたは非ステロイド性消炎鎮痛剤により生理的プロスタグランジンの産生低下が関与
2. 疾患による血管病変(血管炎など)で生じることがある
3. プロトンポンプ抑制剤やH2ブロッカーなどの胃酸分泌抑制剤が有効
4. 治療に際しては粘膜保護剤などの胃薬を併用して予防する

動脈硬化症

1. ステロイド投与に伴い高脂血症を生じその後血管壁へのコレステロール沈着で生じる
2. 抗リン脂質抗体症候群では酸化LDLのマクロファージへの取り込みが増えて動脈硬化を生じうる
3. 脳梗塞や心筋梗塞の原因となりうる
4. スタテン系の薬剤でステロイド投与下の高脂血症をコントロールしていく

中枢神経病変

1. 疾患そのものでも生命予後に影響を与える重篤な病変を生じる
2. 疾患による症状はときにステロイド使用後に生じる
3. ステロイド性のものの多くは初期症状は不眠である
4. MRI・脳波・脳血流シンチ・髄液検査での異常は疾患による病変を示す
5. ときに精神的治療を要する

日和見感染症

1. ステロイドや免疫抑制剤での免疫不全による
2. カリニ肺炎・サイトメガロウイルス肺炎・真菌感染症などを生じる
3. 治療は困難で生命予後に影響する
4. 予防に重点を置く
 - ▶カリニ感染にはバクタ2錠を週に2回内服またはペナンボックスの吸入を月に1日
 - ▶真菌感染症にはファンギゾンのうがい・吸入

眼病変

- 疾患に関連した網膜病変
 - ▶綿花様白斑
 - ▶眼動・静脈血栓症
- 疾患に関連した強膜病変
- シェーグレン症候群
- 治療に関連した網膜病変
 - ▶動脈硬化性病変
- 治療に関連した緑内障
- 治療に関連した白内障

肺高血圧症

- 最も予後不良の病態の一つ
- 1990年まで1年生存率は50%
3年生存率は20%未満
- 原因不明(膠原病関連は肺動脈性)
- 欧米では抗セントロメア抗体
日本では抗U1RNP抗体が関連
- 心肺同時移植、または肺移植の適応
- 治療が飛躍的に進歩し、予後は改善
- 持続静注薬と数種類の経口薬

抗二本鎖DNA抗体

1. SLEの疾患および活動性のマーカー抗体である
2. 検査では二本鎖DNA以外に一本鎖DNA、zDNAにも反応する
3. しかし、DNAを実験動物に免疫しても抗体産生できない
4. DNA以外の特定の物質を実験動物に免疫すると抗体産生が可能である(交差反応性)
5. SLE患者血清を実験動物に免疫すると抗体産生可能である
6. さらに患者血清から精製した核酸を免疫しても抗体産生可能である (Krapf 1989)

抗DNA抗体の交差反応性

代表的交差反応抗原: 二本鎖DNA

Heparan sulfate (Fasbar P, 1985)
 Dermatan sulfate (Ohnishi K, 1989)
 Hyaluronic acid
 Chondroitin sulfate
 Laminin
 Virmanin
 Bacterial phospholipid
 Ribosomal protein S1

一本鎖DNA

Spectrin (向井, 1991)
 Phosphatidyl glycerol

いずれも陰性荷電物質である

SLEの抗DNA抗体の抗原は？

DNAではなく、交差反応性抗原なのか？

DNAは体内で本当に抗原なのか？

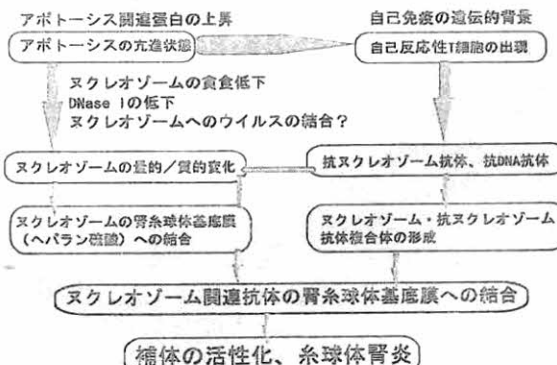
SLE患者血漿中のDNA

1. CNSループス、全身性血管炎を呈する症例で血漿中free DNAが存在している(抗DNA抗体陰性例) (Steinman, 1979)
2. このDNAはヒト遺伝子由来である(Steinman, 1984)
3. このDNAは約180-200 bpのladder構造を示す (Rumore, Steinman, 1990)

SLEにおける抗ヌクレオソーム抗体

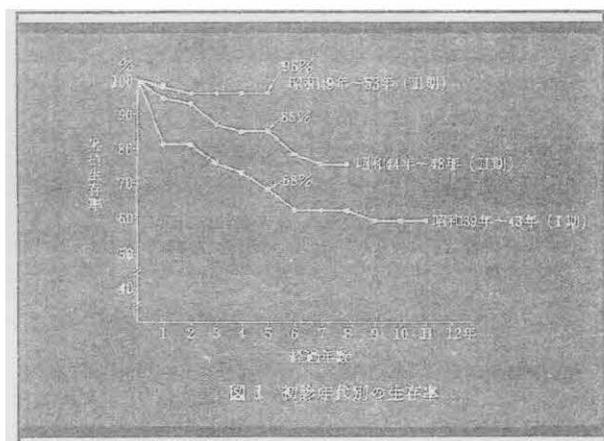
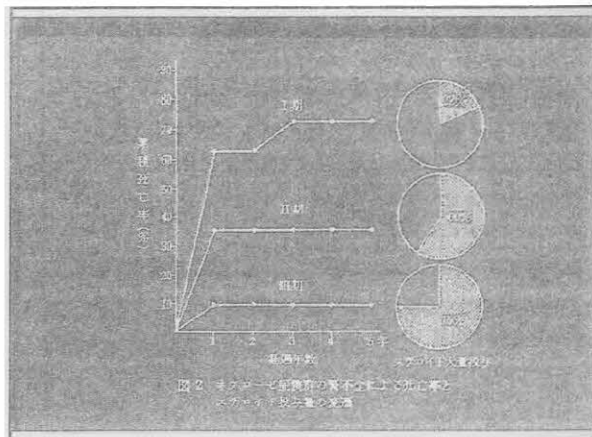
1. SLEで高頻度に認められる
2. 疾患活動性に相関するという報告と、活動性や病態に關連しないという報告がある
3. 抗dsDNA抗体陰性例でも陽性になり、疾患マーカーになる
4. 腎炎や精神症状と關連するという報告もある (Bruns, 2000)
5. 精製ヌクレオソームに対する抗体はSLEに特異性が高い
6. 腎生検で基底膜のヘパラン硫酸に結合したヌクレオソームとともに証明される

ループス腎炎におけるヌクレオソームの役割



SLEの治療

- 副腎皮質ステロイド剤(初期投与は中〜大量投与が原則)
 - プレドニゾン(40-60 mg/日)など
- ステロイドパルス療法
 - メチルプレドニゾン 1g/日 3日間
- 免疫抑制剤
 - タクロリムス・サイクロフォスファミド・アザチオプリン・MMF・シクロスポリン・ミゾリピンなど
- サイクロフォスファミドパルス療法
- 血漿交換療法
- 血液透析(腎不全例に対してのみ)
- 合併症に対してそれぞれの治療



RA治療の変遷

1. シオゾール時代(NSAIDの時代)
 - 卒業後〜1987年頃
 - 診察時に「変わりないです」と言いながら、患者がどんどん悪化していく
2. MTX使用前夜
 - 1987年〜1990年頃
 - プシラミンなどで一部効果のある患者も増え、恐る恐るMTXも使用し始めた
 - 診断基準が変わった
3. MTXの時代(DMARDs全盛時代)
 - 1990年〜2003年
 - RAを治療していることを実感することができるようになってきた
4. 生物製剤時代
 - 2003年〜現在
 - 治療の目標が、完全寛解から場合によっては治癒になった
 - 抗CCP抗体の臨床応用による診断の明確化
5. 分子標的療法時代
 - ごく近い将来
 - 生物製剤の治療ターゲットなどを手かりに器臓での根本的治療

生物製剤時代のRA治療

- 治療の概念が大きく変わった
 - 活動性の完全なコントロールが治療前提
 - 治療薬の中止の可能性
 - 完全治癒への道
- 早期からの強力な治療を
- 軽度の骨病変であれば回復の可能性
- 将来的には手術療法は不要の可能性
- 患者負担が大きく、経済上の理由により治療選択に制限が生じている(政治の問題)

生物製剤の問題点

1. 高価である。
2. 効果は永続するわけではないかもしれない。
3. リツキシマブはSLEの治療で思わぬ重大な副作用(進行性白質脳症)あり、中止
4. アバタセプトは病型により有意差がはっきりしていない
5. 超長期使用の際の副作用がはっきりしない。
6. 感染症を悪化させる恐れがある。
7. RAに有効なTNF阻害剤は副作用で抗DNA抗体を上昇させる
8. 今のところRA以外の膠原病で直ちに適応となる物はない

分子標的療法

- 生物製剤など、これまでの薬剤の作用点の研究で、キーとなる分子を抑制することで治療薬とするもの
- 異常細胞(経路)のみを抑制して、正常細胞(経路)に影響を与えない
- 血液分野ではCMLのPh1染色体で産生される異常チロシンキナーゼをターゲットにするイマチニブ(グリベック)が有名

イマチニブ(グリベック)

- CMLのPh1染色体由来のチロシンキナーゼを阻害することで異常細胞のみを選択的に抑え、CML治療に革命的改善をもたらした
- 最近、消化管間質腫瘍(GIST)にも有効性が判明し、適応拡大されている

難治性の肺高血圧症で血管内皮のリモデリングを生じ、血管拡張以外の機序で症状を改善させることを示唆する結果が出てきている(正常のチロシンキナーゼにも多少反応している?)

タクロリムス(FK506:プロGRAF)

- 本邦で開発された免疫抑制剤
- 移植領域できわめて強い有効性を認めた
- 細胞内のカルシニューリンに結合してIL-2などのサイトカインの発現を抑制し、T細胞機能を抑制する
- 自己免疫疾患では、RAに2005年、2007年にループス腎炎に保険適応された
- RAに対して即効性はないが、有効率は極めて高い
- SLEにも維持療法時のステロイド減量に有効(EULAR2009で発表)

当科でのタクロリムスの使用経験

- 昨年5月で224名のSLE患者さんのうち52名にタクロリムスを使用していた。
- 男性6名、女性46名で、平均年齢は 37.8 ± 12.2 (18-65; 中央値 37) 歳。
- タクロリムスの投与期間は 375.5 ± 261.2 (28-781; 中央値 305) 日。
- タクロリムスの併用理由は以下の通り(ステロイド減量困難例に主に使用)：

- 抗DNA抗体上昇：	25例 (48.1%)
- 低補体血症：	4 cases (7.7%)
- 蛋白尿：	5 cases (11.5%)
- 皮疹：	15 cases (28.8%)
- 関節炎：	1 case (1.9%)
- 分娩後の再発：	1 case (1.9%)
- 血小板減少：	2 cases (3.8%)

副作用

- 一般的に感染症の悪化、腎障害、糖尿病の悪化、胃腸障害などが言われている。
- 当科では、投与1ヵ月めに細菌性心内膜炎から大動脈弁の破壊をきたし、心不全で死亡された方が1名。
- 便秘、振戦、糖尿病が各1例で、いずれも中止している。

まとめ

- タクロリムスは安全で、多くのSLEの症状や検査異常に効果があるが、特に皮疹に対しては有効であった。
- タクロリムスは慢性期のステロイド減量困難な時期に併用するとより有効であった。
- SLEの治療では初期にステロイド治療を行い、必要に応じてタクロリムスの併用が良い効果を上げると考えられた

CP-690,550

- Janus kinase 3 (JAK3)の選択的抑制剤
- JAK3はIL-2 family (-4, -7, -9, -15, -21を含む)の細胞質内の共通経路であるテロシンキナーゼ
- 現在、治験中(当院でも施行)
- EULAR2009のプラセボとアダリムマブ単独と1回量1 mg, 3 mg, 5 mg, 10 mg, 15 mgを比較した少数例の臨床試験の報告では、プラセボよりは当然有効で、1回量が5 mg以上では、アダリムマブ単独より有効であった。有害事象は特に増えていなかった。

まとめ

- 現在のSLEの治療のゴールデンスタンダードはステロイド大量投与である
- 免疫抑制剤は様々な物が治療に使用され、予後を改善させているが、保険適応されている物が少ない
- RAの治療に用いられている生物製剤は、他の膠原病ではまだ臨床応用される状況にない
- 合併症に対する治療は大きく進歩しているが、ステロイドの骨壊死の予防は困難である。
- 今後、病態の解明とともに分子標的治療のような副作用が少ない画期的な治療薬が開発されることが期待される



《帯広地区》

(帯広地区会計：清水寛子)

今年の夏の異常な暑さは、病気を持つ身には特に辛いものでありました。十勝地区は日高の方が入りまして12名になりました。

活動として、

- 5月15日に交流会を実施。会員に電話をかけいろいろ状況を把握してくれた代表が体調不良でお休みし、5名の方が参加してくれました。自己紹介の途中から病気の質問が出てフリートークとなりました。食事の後の二次会の予定をたてていなかったのが、反省点です(まだいろいろありますが・・・)。参加できなかった方には、ハンカチを贈らせてもらいました。日高の方の加入はこの時点では、知りませんでした。
- 8月には残暑見舞いを皆さんにだしました。

今後の活動として、雪が降る前に交流会を実施したいと考えています。また、地区的に・身体的理由でどうしても参加できない方がいらっしゃるのではどのような形で参加していただくか、課題です。

《札幌地区》

第28回「難病センターチャリティバザー」のお知らせ

開催日：2010年10月30日（土）13時～16時半

2010年10月31日（日）10時半～14時

ぜひ一度お買い物に来てください！

お手伝いも募集しています。当日の販売、前日までの一週間は仕分け・売り場の準備などがあります。一度売り子になってみませんか？楽しいですよ。昼食の予約もありますので、連絡・お問合せは渡辺までお願いします。



2008年のバザーの様子

今年の難病連チャリティクリスマスパーティ（札幌地区）は
12月19日（日）です。詳細は後日お知らせします。

*** 八剣山果樹園に行きました① ***

(札幌市 高橋 優希)

私は膠原病友の会の皆様と過ごす時間が少し不安でした。でも「私と一緒に頑張っている人達がいる」と思うと、少しでも話せるといいなと思って、バーベキューに参加することにしました。

当日はさわやかな天気です。私はバスを目の前にすると緊張しました。でもバスに乗るといろいろな人に「優希君」と声をかけてもらい、安心しました。

八剣山果樹園に着いたら、まず釣り堀があったので、釣りをしました。30分位で小さなコイが釣れました。そして釣りの後はバーベキューです。ボリュームたっぷりでお腹いっぱい食べました。皆さんともたくさん話せて楽しかったです。帰りの時間まで少しあったので、ポニーとロバを見に行きました。側に100円でエサのニンジンが売っていたので、あげてみようと思い、ポニーとロバにニンジンを見せました。するとすぐに寄って来てかわいかったです。ヤギもいて、元気に鳴っていました。

家に帰ってから、八剣山果樹園で買ったとうきびをゆでてもらい、食べました。すごく甘くてビックリしました。皆さん病気を持って大変だと思いますが、頑張っていきましょう。



*** 八剣山果樹園に行きました② ***

(札幌地区会計：埋田 晴子)

当日はいいお天気のもと、10時半に難病センターを18名が送迎バスで出発。橋本病の方にも声をかけ、7名参加していただきました。人数が増えてバスの中も賑やかでした。

時期的にフルーツ狩りは終わっていましたが、さわやかな空気の中で、散策したり、馬に乗ったり、釣りをしたり、おしゃべりしたりとあっという間に時間が過ぎたように思います。前頁に感想を掲載している高校生と小学生の男の子と一緒にいて仲良くしているときもあつたり、お昼ご飯のジンギスカンもお腹いっぱい食べ、楽しい一日となりました。

ちなみに、私ははじめて馬に乗りました。乗っているだけでも意外と足の筋肉を使うことが判明。でも、高いところからの眺めはよかったです。また、乗ってみたいわあ。



*** 事務局からのお知らせ ***

☆ご寄付をいただきました。(2010.7.20～8.31)

辻 桂子 様	佐川 昭 様	
伊藤 渚 様	匿名 様	合計 77,800円

ありがとうございました。

☆ 新しく入会された方です (2010.7.1～9.22) よろしくお願ひします。

- * 曾我 紀美子さん (S23 年生まれ、シェーグレン症候群、札幌市南区)
- * 越前谷 良江さん (S16 年生まれ、シェーグレン症候群、小樽市)
- * 林 照美 さん (S13 年生まれ、強皮症、札幌市中央区)
- * 岡本 八重子さん (S24 年生まれ、SLE、釧路市)
- * 加藤 秋子 さん (S10 年生まれ、シェーグレン症候群、札幌市北区)
- * 菅原 亜希 さん (S58 年生まれ、シェーグレン症候群、遠軽町)

菅原さんより「文通のできるお友達が欲しい♪」とお話がありました。
 同じ病気の方で、菅原さんと文通をご希望の方がいらっしゃいましたら、
 ぜひ事務局宛てにお手紙を送ってください。菅原さんにお届けします☆

☆ 膠原病サロン ～日程のお知らせ(11月～3月)～

毎月第2木曜日 10:00～16:00 会員は無料、一般の方は100円です。

11月11日	平常通りです
12月9日	午前中、発送作業を予定しています。午後は平常通りです
1月13日	平常通りです
2月10日	午前中、発送作業を予定しています。午後は平常通りです
3月10日	平常通りです

場所：難病センター（主に3階会議室です）

多くの皆様のご参加をお待ちしています。お好きな時間にお越しください☆彡

ソフトバンクが障害者と難病患者を対象にした

携帯電話の割引サービスを開始

ソフトバンクは平成22年6月1日から「ハートフレンド割引」という割引制度を開始しました。対象の方は(1) 障害者手帳の交付を受けている人
(2) 特定疾患医療受給者証あるいは特定疾患登録者証の交付を受けている人、となっております。

対象はホワイトプランで、サービスの内容は以下の通りです。

- (1) 「ホワイトプラン」の基本使用量が無料
- (2) 「パケットし放題」「パケット定額フル」を選択した場合、
下限料金がゼロ円から利用可能
- (3) 「TVコール」の国内通信料が半額

詳細はソフトバンクのホームページをご覧ください。



結婚おめでとう



覚えていますか。2009年の全道集会（札幌）の全体集会での歓迎アトラクションでピアノミニコンサートをした会員の渡邊亜樹子さん。8月にご結婚して大橋亜樹子さんになりました。新生活の門出を心よりお慶び申し上げます。



膠原病患者 支え合おう

三八地方「みつばち会」発足



設立総会であいさつする共同代表の永森さん(左)と中村さん

原因不明で治療法が確立していない膠原(こうげん)病と闘う三八地方の患者や家族らが互いに支え合おうと、11日、患者団体「みつばち会」(中村房子、永森志織共同代表)を設立した。八戸市総合福祉会館で開かれた設立総会では、医師の講演会や情報交換などを通し、約70人が交流を深めた。

膠原病は、細菌やウ

イルスから体を守る免疫機構が、自分の体を攻撃してしまう病気。関節痛、だるさなど人によって症状は異なり、全身性エリテマトーデス(SLE)や強皮症などさまざまな病名に分かれる。膠原病のうち、数種類は特定疾患に指定されている。

自身も膠原病患者である永森さん(現在は札幌市在住)が、八戸

市に住み難病患者を支援していた昨年11月、八戸保健所の相談会で初めて他の患者と交流し、参加者から「もっと情報交換したい」という声が上がった。同じく患者である中村さん(南部町在住)とは、今年1月の患者交流会で知り合い、当事者主導での団体設立へ、永森さんと中村さんが準備を進めてきた。

中村さんは総会で「不安も多い中、たくさんの方の協力で発足までたどり着けた」とあいさつ。永森さんは「一人でふさぎ込んでしまつ人も多い。患者同士で話すことで助け合っていきたい。将来的には県全体の集まりに拡大できれば」と思いを語った。

今後は月1回程度の交流会を開き、講演会や他県との交流なども行う予定。入会資格は三八地方の膠原病患者とその家族、支援者であること。年会費は千円。問い合わせは中村さん(携帯電話090・9631・4388)へ。同会のブログは<http://38honeybee.blog111.fc2.com/>



あ と が き



暑い暑いと言っているうちに涼しくなりましたネ！ 私はやっと義母、主人の一周忌を無事に終えホッとしたのですが、一度に疲れも出て体調が今一で病院のかけもちです。いつまでも悲しんでばかりもいけないので、日々大切に歩いていきたいと思っています。今後ともヨロシクネ！

(N. A)



夏生まれの私ですが今夏はきつかった！ 寒いのも苦手。どうすりゃいいのさ、この私～♪～唄の文句がふと頭をかすめました。

(Noko)



嬉しい話が2つ。1つは渡辺亜樹子さんのご結婚。「結婚します！」とビックリメールが届いた時、目頭が熱くなった！ もう1つは MN さんの就職。サロンの時に「就職が決まりました。くじけそうな時もあったが、友の会の皆さんから元気と勇気をもらえました。ありがとうございます」と丁寧なご挨拶をいただいた。私どもは特に何かをしたわけでもないが、友の会が一番大切にしているのはこれだ！ 私どもも元気をもらえました。ありがとうございます。二人とも、目が輝いている！ これからの人生に幸多かれと心より祈っています。

(Kimiko)



さほど忙しくない仕事を始めて半年。でも体にも心にも負担は大きく(甘えデス)、無性にチョコレートやお菓子が食べたくなり、夕食もお惣菜を多用していたら…体重が赤信号点灯！ 真剣に減量を決意しました。皆さんが証人です。3キロ、頑張ります！

(あっくんママ)



81歳の母と旭岳の紅葉をみてきました。足腰は稲葉ジャンプで鍛えてるはずの私の方が石ころにつまずいてしまった。やはり今年はジャンプが少なかったかしら？ あの猛暑も夢のよう、日増しに寒くなり、長袖出さなくてはとあわてています。風邪には気をつけましょうね。

(Aiko)

今年の秋は暖かいという長期予報が出ています。できるだけ郊外へ出かけ自然を楽しみたいと思っています。先日平岡公園に行くに「熊出没のため散策路通行禁止」となっていました。でも近々解除するとのこと。今年は暑すぎて山の木の実は少なく熊や鹿が郷に降りてきているようです。お出かけには気をつけましょうね。

(久子)



あいかわらず読書熱も続いています。本によってはだんだん読むスピードもあがりました。有川浩さんの「図書館シリーズ」に出会ったことが一番の出来事です。最近読み終わった本は「桐島、部活やめるってよ」

(HARUKO)

HSK いちばんぼし 174号 平成22年10月10日発行（毎月10日発行）

<編集人> 〒064-8506 北海道札幌市中央区南4条西10丁目
北海道難病センター内
全国膠原病友の会北海道支部 編集責任者 杉山喜美子
TEL 011(512)3233 FAX 011(512)4807

<発行人> 〒063-0868 北海道札幌市西区八軒8条東5丁目4-18
北海道身体障害者団体定期刊行物協会 細川久美子
TEL 011(736)1724 FAX 011(736)1698

昭和48年1月13日第三種郵便物認可 HSK通巻463号 定価100円(会費に含む)
