

HSK



いちばんぼし

209 号

昭和 48 年 1 月 13 日 第三種郵便物承認
 HSK 通巻 560 号
 発行 平成 30 年 11 月 10 日 (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
 TEL 011(512)3233 FAX 011(512)4807
<http://kougen-ht.com>
 <発行人> 北海道障害者団体定期刊行物協会 (HSK)
 定価 100 円 (会費に含む)

☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆	☆	◇ はじめに	1
☆	も く じ ☆ ☆	◇ 講演録	2~27
☆	☆ ☆	「全身性エリテマトーデスの病態と最近の治療の進歩」	
☆ 2018.11.10 ☆ ☆	☆ ☆	講師：市立札幌病院 副院長 向井 正也 先生	
☆	☆ ☆	◇ 第 45 回難病患者・障害者と家族の全道集会のご報告	28~29
☆ 地区だより ☆ ☆	☆ ☆	◇ 若者サロンを終えて	30
☆	☆ ☆	◇ 医療講演会 (苫小牧市) のご報告	31
☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆	☆	◇ おしえて〇〇〇? 地震で思ったこと、地震の教訓	32~35
	☆	安眠のための工夫	
	☆	◇ 地区だより (北見・札幌)	36~39
	☆	◇ コミュニケーション広場 話・輪・笑	40~42
	☆	◇ エッセイ「病はみちづれ 世は情け-16-」三森礼子	43~45
	☆	◇ カラーセラピスト未来の色の処方箋	46~47
	☆	◇ 事務局からのお知らせ	48~49
	☆	膠原病サロンのお知らせ	
	☆	◇ つぶやき	
	☆		
	☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆☆		



----------*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

はじめに

----------*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

(支部長 岡本由加里)

9月6日の地震の後、余震や大雨など心配が続く日々ですが、皆さん体調はいかがでしょう。不安が癒えない、天候も優れないことで、お体に影響は出ていませんか。

あの大きな地震の時、多くの皆さんは「冬じゃなくて良かった」と感じられたと思います。あれがもし冬だったら…と思うとゾッとします。その「冬」が、もうそこまで来ています。最近「災害は忘れた頃にやってくる」ではありません。忘れる暇もないくらい次から次へとやってきます。あの地震で得た教訓・反省を、この冬の備えに生かしましょう。少しでも不安の少ない日々を過ごせますように、願っています。

大変なこともありました。そんな中、10月には難病連札幌支部のバザー、苫小牧市での医療講演会が開かれました。ご協力いただいた皆さん、ありがとうございます。行事の中で会員さんとお会いし、お話しできたことはとても嬉しいことでした。

また、お礼が遅くなりましたが、7月のいちばんぼしに同封したアンケートにたくさんの会員さんにご協力いただき、大変ありがとうございました。現在皆さんに報告できる形にするための作業を進めています。更に、(一財)北海道難病連でも全加盟疾病団体を対象に同様のアンケートを取って集計することになり、そちらにも7月のアンケートを活用することになりました。このアンケート結果が、来年度の難病法見直しに大きな影響を与えることを期待しています。

平成最後の大晦日、平成最後の新年を迎えます。昭和生まれの私は、平成なんてつい最近という意識でしたが、来年は平成31年。昭和の半分ほどの長さになっていたのですね。皆さんの「私の平成10大ニュース」は何だったでしょう。そしてそれは明るいニュースだったのでしょうか。

せめてお正月は穏やかに迎えられるように。日に日に寒さが増しますが、皆さんどうぞお体にお気を付けて。佳いお年をお迎えください。

全身性エリテマトーデスの病態と 最近の治療の進歩

市立札幌病院 副院長 向井 正也 先生

ただいまご紹介いただきました市立札幌病院の向井です。本日はよろしくお願いたします。

今回はしばらく話していないので話をさせてくださいと立候補をさせていただきました。ほかに堀田先生とか若いぴちぴちした優秀な先生たちがお話ししたいというところを無理に私がお話させてもらうことにしました。

治療の話だけと思ったのですが、新しく SLE になられて参加されている方もいらっしゃるということで、病気についての話も最初にします。私はとても早口でスライドの枚数も多いので、お手元の資料を参照されて見ていってください。

まず SLE についてです。SLE というのは若い女性に好発し、原因は不明で多臓器が冒されるのでさまざまな症状が出現してきて、背景に免疫異常があるために多彩な自己抗体が出現してくるという病気です。予後を左右する症状は主に腎臓と中枢神経症状です。

治療としてはステロイドを大量に十分に使うということで予後は極めて改善しているということですが、一方でステロイドの副作用を注意する必要があるということになります。このように頭の前から爪先までいろいろな症状が起こります。
(スライド①)

全身性エリテマトーデス (SLE)

1. 若い女性に好発する (1:9~11)
2. 病因は不明である
3. 皮膚・腎臓・中枢神経系などの多臓器が侵される
4. 臨床症状も様々なものが出現する
5. 多彩な自己抗体が出現し、背景に免疫異常が存在する
6. 予後を左右する症状は主に腎炎と中枢神経障害である
7. 治療には、主として十分量の副腎皮質ステロイド剤が用いられ、予後は極めて改善している
8. 副腎皮質ステロイド剤の副作用に対する注意が必要である

①

これはだいぶ古いものですが橋本先生が1,000例ぐらいのSLEの人の診断時の年齢分布と性別をみたものです(スライド②)。男性は若い人に必ずしも限らずにいろいろな年齢の方に発症しますが、女性は十代から発症してきて二十代、三十代に診断される人が多いということで、圧倒的に若い女性に多い病気であるということ。

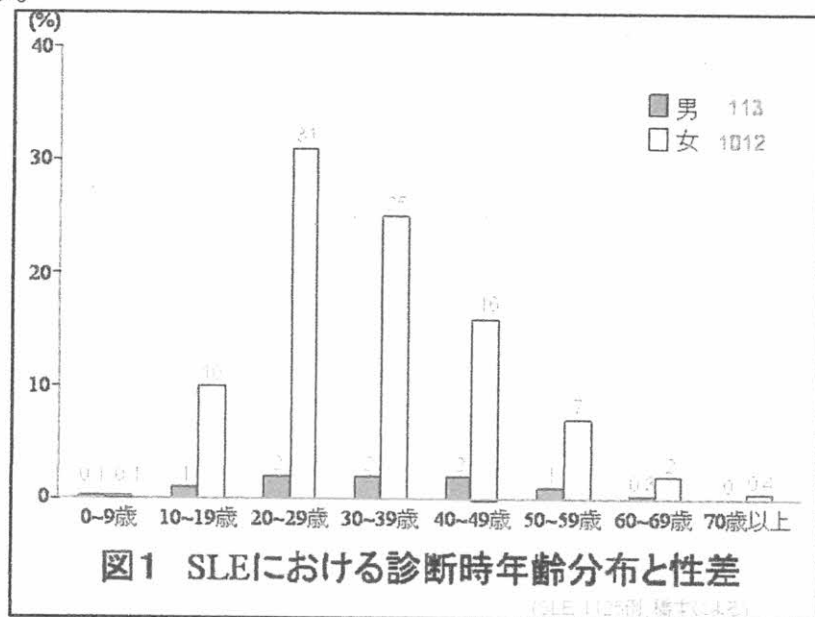


図1 SLEにおける診断時年齢分布と性差

②

初発症状としては、関節痛、発熱、蝶形紅斑が多いのですが、ほかにもいろいろな症状が出てくることがあります。例えば血圧が高いとかそういうことが初発になっている人もいます。

これは随分前のスライドで恐縮なのですが(スライド③)、ステロイドを

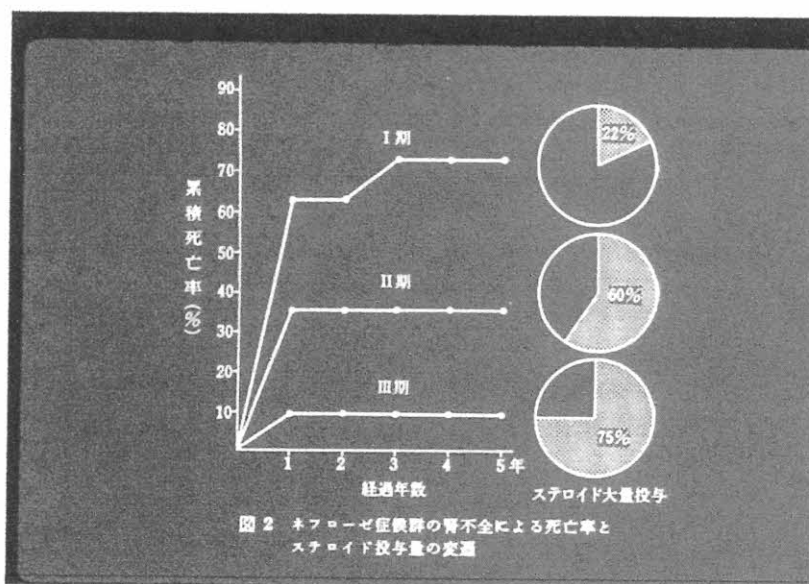


図2 ネフローゼ症候群の腎不全による死亡率とステロイド投与量の変遷

③

どれぐらい大量に使われていたかということで、昭和39年とか43年というI期では、ステロイド大量を使っている人はほとんどおらず亡くなる人が70%ぐらい、わずか1年間ぐらいの間に65%の方が亡くなっている病気でした。II期(S44~48)には半分ぐらいの人がステロイド大量に使われるようになり亡くなる人が30%ぐらいになりました。75%ぐらいの人にステロイド大量を使うようになるIII期(S49~53)になると亡くなる人は10%ぐらいになりました。

これを5年生存率で見ると、I期で5年生存率は68%という病気だったのです。昭和49年以降、私が大学を卒業するちょっと前くらいからはステロイドを大量に使うのが当たり前になっていたので、もちろん重症な人で亡くなる方もいるのですが多くの方は病気で亡くなるということはありませんで、5年生存率で96%という病気になってきました。当初は生命のことも考える必要はあるのですが、多くは長い間一生をどうやって過ごしていくかということを考えなくてはならない病気になっています。

これは1982年に出た診断基準で(スライド④)、11の項目のうち4つ以上あればSLEと分類していいですよということです。こちらはSLICCという2012年につくられた診断基準で(スライド⑤)、臨床項目で1つ以上、免疫項目で1つ以上あって全部で4つ以上あったらSLEと分類できるというものです。例えば免疫の項目だけで4つあってもだめで臨床の項目は必ず1つなければだめで、臨床の項目が4つで免疫の項目が1つなくてはいけないということです。これは抗核抗体がほかのものと同列に扱われているというのが特徴です。

SLEの診断基準 (1982)

1. 頬部紅斑
2. 円板状紅斑
3. 光線過敏症
4. 口腔内潰瘍
5. 関節炎
6. 漿膜炎 胸膜炎・心膜炎
7. 腎障害 蛋白尿 0.5 g/日以上・細胞性円柱
8. 神経障害 痙攣・精神症状
9. 血液学的異常 溶血性貧血・白血球減少・リンパ球減少・血小板減少
10. 免疫学的異常 LE細胞・抗DNA抗体・抗Sm抗体・抗リン脂質抗体
11. 抗核抗体(蛍光抗体法)
 - 4項目以上陽性するときSLEと診断できる

④

SLICC(Systemic Lupus International Collaborating Clinics)SLE分類基準(2012年)

臨床項目

- 1.急性皮膚ルーフス(皮膚筋炎または亜急性皮膚ルーフスによるものを除外する) 頬部紅斑(頬部の円板状ルーフスと重複算定しない) 中毒性表皮壊死,toxic epidermal necrolysis variant of SLE 斑点状丘疹,macropapular lupus rash, 光線過敏
- 2.慢性皮膚ルーフス 古典的円板状ルーフス(頭頸部または全身性のdiscoid lupus erythematosus/DLE) 増殖性(疣贅性)ルーフス,hypertrophic lupus 深在性ルーフス,lupus panniculitis(profundus)
- 粘膜ルーフス,mucosal lupus 腫瘍性紅斑性ルーフス,lupus erythematosus tumidus 凍瘡様ルーフス,chillblains lupus 円板状ルーフス/扁平苔癬重複,discoid lupus/lichen planus overlap
- 3.口内潰瘍または鼻咽腔潰瘍(Behcet病など他疾患を除く)
- 4.非癬痕性の脱毛(細く脆い毛が特徴,ほかの明らかな原因によるものを除く)
- 5.2ヶ所以上の関節炎,滑膜炎,腫脹,または圧痛+30分以上の朝のこわばり
- 6.胸膜炎,心外膜炎(一過性でもよい,ほかの明らかな原因によるものを除く)
- 7.蛋白>0.5g/日(尿蛋白/尿Cr比または24時間蓄尿による),または赤血球円柱
- 8.神経学的異常 痙攣,精神症状,psychosis,複合性単神経炎(血管炎症候群によるものを除く),脊髄炎 末梢神経または脳神経障害(血管炎症候群,感染,糖尿病などによるものを除く) 急性錯乱(中毒,代謝性,尿毒症,薬剤など,ほかの原因を除く)
- 9.溶血性貧血
- 10.白血球<4000,またはリンパ球<1000,1回の測定でもよい(ほかの明らかな原因を除く)
- 11.血小板<10万,1回の測定でもよい(ほかの明らかな原因によるものを除く)

免疫項目

- 1.抗核抗体陽性
- 2.抗dsDNA抗体陽性(ELISAの場合は,基準値の2倍以上)
- 3.抗Sm抗体
- 4.抗リン脂質抗体陽性:lupus anticoagulant陽性 梅毒反応(rapid plasma reagin)偽陽性 抗cardiolipin-IgA,IgG,or IgM中等度以上の陽性 抗β₂-GP1-IgA,IgG,or IgM陽性
- 5.低補体値(C3,C4,or CH50)
- 6.直接Coombsテスト陽性(溶血性貧血と重複算定しない)

臨床項目,免疫項目の両者の少なくとも1つを含み,計4項目陽性ならSLEとする。(臨床だけで4つ,免疫だけで4つという算定はしない,所見の出現は同時でなくてよい)

⑤

昨年私がアメリカリウマチ学会に参加した時に、新しい診断基準の案というのが出ていました(スライド⑥⑦)。この基準の絶対条件として抗核抗体が経過中に

アメリカリウマチ学会の基準(案:2017年11月)

絶対条件:抗核抗体80倍以上の既往が有る事

臨床項目

系統的領域

発熱(38.3°C以上) 2

皮膚領域

瘢痕化していない脱毛 2

口腔内潰瘍 2

亜急性皮膚ルーフスまたはDLE 4

急性皮膚ルーフス 6

関節炎領域

2関節以上の滑膜炎 または

2関節以上の圧痛および30分以上の朝のこわばり 6

神経領域

せん妄 2

精神病 3

痙攣 5

漿膜炎領域

胸水または心外膜液貯留 5

急性心外膜炎 6

血球領域

白血球減少 3

血小板減少 4

自己免疫性溶血性貧血 4

腎領域

蛋白尿(0.5g/日以上) 4

腎生検でIIまたはV型 8

腎生検でIIIまたはIV型 10

⑥

1回以上80倍以上ある絶対条件の上いくつかの項目の点数がいろいろついでいます。免疫の項目もいろいろ点数がついていて、この合計が10点以上あったらSLEと考えていいとします。

アメリカリウマチ学会の基準(案:2017年11月)

絶対条件: 抗核抗体80倍以上の既往が有る事

免疫学的項目

抗リン脂質抗体領域		
抗カルジオリピンIgG抗体40単位以上 または		
抗β2-GPI IgG抗体40単位以上 または		
ループスアンチコアグラント陽性		2
補体領域		
C3またはC4低下		3
C3およびC4低下		4
高度特異性抗体領域		
抗DNA抗体		6
抗Sm抗体		6

各領域の陽性になっている理由がSLEによるものであることが強く考えられるものを採用
各領域の最高点を加点して行く
合計が、10点以上のものをSLEと分類

基準	感度	特異度
新基準(案)	98%	97%
ACR 1982	85%	95%
SLICC	95%	90%

⑦

SLEの患者さんを診断する感度は、昔の診断基準だと85%だったのが、新しい基準だと98%満ちます。SLICCは95%だったのが、それよりもさらに感度がよい。特異度というのは他の病気をSLEと間違っず診断しないようにするものですが、昔の基準だと95%、SLICCだと90%だったものが、この新しい基準だと97%という事で、大変診断基準として優れているのではないかと案が出ています。

ただこれはとても難しく、こちらの関節炎の項目、関節が2つ以上腫れていれば6点となるのですが、例えば関節リウマチで抗CCP抗体という明らかに関節リウマチの時にしか出てこない抗体があるのですが、それを持っている関節炎の人はこの項目を数えてはいけないということがあります。この基準は専門の先生でなければ使うのは難しいかもしれないという問題があります。

それから腎生検をした時の腎生検の状況によって点数が違う、例えば腎生検でⅢ型またはⅣ型だと最初から10点がつくという形になりますので、これに抗核抗体80倍以上があればSLEという診断になります。

全身性エリテマトーデスは英語ではシステミックループスエリテマトーデスで、SLEのLはループスなのですけれども、ループスというのはもともとオオカミの顔の目の下の三角形の模様です。昔はこういう皮疹のことを狼瘡(ろうそう)、オオカミの傷と言っていたのです。蝶形紅斑といって蝶々と同じような形になるものです。オオカミの顔と同じような形の皮疹が出るということで狼瘡ということ

でループス。同じようなことで花のルピナスも同じようにループスからきています。

蝶形紅斑にもいろいろあります。こういう若い男性にも、この方は横から見ていますけれど蝶形紅斑に円板状ループス (DLE) もちょっと入っています。典型的なこういう形の皮疹になってくるわけです。これは手に出ている DLE です。爪周囲の紅斑というのでも出てくる人がいます。これは SLE だけじゃなくてほかの病気でも出てくることがあるので、これだけで SLE ということには全然ならないのです。ほかの膠原病でもこういう皮疹は共通して見られる症状の一つです。これは足の指の先に小さい潰瘍ができて、この方は抗リン脂質抗体症候群の人でこういう潰瘍をつくる人もいます。

腎臓についてです (スライド⑧)。英語で書いてあって申しわけないですけども、腎生検の結果に I、II、III、IV、V、VI 型とあって、I 型というのは全く正常、II 型というのはわずかに変化がある、III 型、IV 型というのは非常に重症なタイプの SLE。V 型というのは膜性腎症になってきている、VI 型というのはうんと進行した腎臓の所見ということになります。

ISN/RPSの新分類(2003年)

Class I	Minimal mesangial lupus nephritis
Class II	Mesangial proliferative lupus nephritis
Class III	Focal lupus nephritis
Class IV	Diffuse segmental or global lupus nephritis
Class V	Membranous lupus nephritis
Class VI	Advanced sclerosing lupus nephritis

特徴: 1982年、1995年の活動性病変、慢性期病変の概念を踏襲しつつ、全体としては1974年のWHO分類に近いものとなっている。標準化した定義を導入して、分類の曖昧さをなくしている。

⑧

SLE という診断がついていて腎臓の方に疑いがあり尿に所見があった場合には、どのタイプの腎臓なのかということを見るために腎生検は必須です。それによって治療法が全然変わってくるので、腎生検をやりましようと言われたらやっていただくしかないということです。

SLE ではこのようなたくさんの自己抗体が出てくる可能性があります (スライド⑨)。皆さんに全部出るわけではないのです。特にこの DNA とヒストンは核酸に関係するものですが、これに対する抗体が病気に関係してくる抗体ということになります。

SLEの代表的自己抗体

DNA	nucleolar and ribosomal proteins
dsDNA	Ribosomal P proteins
ssDNA	RNA helicase (Gu)
Histones	p80 coilin
Histones	ASE-1
Nonhistone antigens	Mitotic spindle associated proteins
nRNP	NuMA-1
Sm	HsEg5 (NuMA-2)
U1 RNP	cytoplasmic antigens
hnRNA	20S proteasome
A2/RA33	p57
Ribonuclease P (RNase P)	Golgi apparatus
scRNP	Mitochondria
SSA/Ro	Heat shock protein
SSB/La	phospholipid related proteins
DNA/chromatin binding proteins	β2-glycoprotein
PCNA	prothrombin
Ku p70/p80	annexin V
Transcription activator Sp1	細胞表面
HMG-17	赤血球
Ubiquitin	白血球(リンパ球)
Other nuclear antigens	血小板
KI/SL	好中球細胞質酵素
Lamins	myeloperoxidase (MPO)

⑨

診断するための一般的な検査としては、普通の検尿、赤沈、CRP という炎症の程度を見るものとか、CBC というのは白血球の数とか貧血、血小板の数を見るもの。それから生化学検査で、肝機能、腎機能を見るもの、タンパク分画がどうなっているか、胸に水がたまっていないか、心臓が大きくないか、間質性肺炎がないかどうかというので胸部写真を撮ったりします。

最初に患者さんのお話を聞くのが一番大事で、その話を聞いた上でSLEが疑われた場合にはこういう検査をして異常があるかどうかということを見ます。さらにスクリーニング用として抗核抗体という検査とSSA抗体、これは細胞質にも抗原がある可能性があるのを調べます。それからSLEが強く疑われれば、抗DNA抗体とか血清補体価というのを調べることになります。

鑑別診断として他の病気を除外するためには抗核抗体が陽性の時には他の抗体を調べます。抗リン脂質抗体を調べたり、好中球細胞質に対する抗体を調べたり、関節が痛い時はリウマトイド因子、抗CCP抗体、これはアルギニンというアミノ酸が別のアミノ酸であるシトルリンに変化したタンパクに対する抗体なのです。主に関節リウマチで出てくる新しく見つかった抗体です。これが出ていると、現在関節リウマチでなくても健康診断などでも見つかる将来関節リウマチになる可能性があるくらい関節リウマチの特異性の高い抗体です。これが出ていない

関節リウマチの人でも 10%ぐらいいるのですが、それは関節リウマチの中でも特殊なタイプではないかということで、これで分類できるぐらい重要な抗体ですが、SLE とはあまり関係ないです。

SLE の活動性を評価するための検査というものがあって、そのためには赤沈、CRP、CBC というものと生化学検査とか、検尿も必要なのです。抗 DNA 抗体が上がっている人では抗 DNA 抗体、補体が下がっている人では血清補体価が大事なものになってきます。これが上がったか下がらない人についてはあまりマーカーにはならないのですが、典型的な SLE では抗 DNA 抗体が上がって、血清補体価が下がることが多いのでそれがマーカーになることが多いということになります。

抗核抗体というのは細胞の核の部分に対する抗体で、このように光ってそれぞれパターンがいろいろあってそれによって対応する抗体が考えられるのです。これは病気の人にだけ出るわけではなくて正常の人でも出ます。正常の人の 40% ぐらいに抗核抗体が出ます。先ほどの 80 倍というのと大体正常の人の 10% から 20% ぐらい出てくるので、抗核抗体が出たからすぐ病気というわけではないということだけは覚えておいてください。

古い人は知っていると思いますが、LE 細胞という検査があります。抗ヒストン抗体があると反応するのですが、これをやるのにとっても手間がかかり検査技師の人が 30 分くらいもかかって調べなければならぬので、今は行いません。オーダーしてもいけないという検査です。

LE テスト、今は保険も通らなくなりました。これは特異性も低くて感受性も低くてほとんど意味がないので行ってはいけないという検査です。昔はこういうのがあったということだけ覚えておいてください。

ここからは本題に入って病態についてです。まず免疫というものです。天然痘、最近話題の麻疹とかに罹患すると同じ病気には二度と罹患しない。二度なしということから納税とか兵役の義務から免除されるというギリシャ語のイミュニタスをとってイミュニティという言葉になった。イミュニティ、二度ないということが主な意味です。ですからウイルスとか細菌とかの自分の体以外のものに対して働くと非常にいいものであるということです。

免疫には自然免疫と獲得免疫というものがあって、自然免疫というのは涙の成分とか唾液の中などに入っている物質が働きます。古典的な免疫システムで無脊椎動物、ミミズとかそんなものにもあって、皮膚とか粘膜に存在して瞬時に反応していきます。細菌とかウイルスを認識したらすぐに反応するものです。獲得免疫というのはある程度進化してきた生物にしかなくて、リンパ球が関与して抗体をつくって反応する免疫なので、免疫の発動まで時間がかかってきます。細胞が関与しているので抗原を記憶できる。自然免疫よりはるかに強力に作用していく免疫です。

獲得免疫には、液性免疫と、細胞性免疫というものがあって液性免疫というの

は抗体が関与しています。細胞性免疫というのはヘルパーT細胞と細胞障害性T細胞が関与してこういう形になります。

SLEの病態ではインターフェロンと抗DNA抗体というのが大きなものの二つということになります。これは我々が1983年に発表した論文なのですが、活動性のあるSLEでは血液の中のインターフェロンが高い、活動性のないときは低い、正常値は全然測れないのが普通なので、とても高いということがわかっています。

一人の患者さんの経過を見ていくと、こちらがインターフェロンで活動期には高く治療して落ちついてくると下がってきて、再燃すると上がってきてということを起こしていました。髄液とかで見ても高くなっているということを示していたのです。

SLEの活動期に上昇しているからSLEの活動性と関係していると考えるのが普通ですけれども、当時のインターフェロンを研究していたのは細菌学教室というところで、そこはインターフェロン原理主義が貫かれておりましたので、インターフェロンは体に良いことをする物質で、悪いことはしないと考えていました。このためインターフェロンはSLEをよくするために出てきている物質であると何故かそういう発想になってしまったので、結果としてこの研究は行き詰まってもったいない事にここでやめてしまったのです。このまま続けていたらかなりすごい仕事ができたと今からなら思います。

その後インターフェロンがウイルス性肝炎などに使われるようになると自己免疫現象が起こってくるという副作用がわかり、橋本病が悪化したり、溶血性貧血が出たり、関節リウマチが出てくるということがわかったので、インターフェロンは実は自己免疫に悪さをしているということがその後にはわかったのです。

自然免疫のときに出てくるインターフェロンに関係するものにトールライク受容体があるのですが、SLEではこのうち7と9が関係しているということがわかりました(スライド⑩)。病原体を認知する自然免疫の最初の認識する機構がトール

Toll like receptor (TLR)		
受容体	リガンド	下流のシグナル伝達経路
TLR 1	トリアシルリポ蛋白質	不明
TLR 2	リポ蛋白質、グラム陽性菌のペプチドグリカン、真菌の多糖、ウイルスの糖蛋白質	MyD88非依存性TIRAP
TLR 3	二本鎖RNA、ポリ:C	MyD88非依存性TRIF/TICAM
TLR 4	リポ多糖、ウイルスの糖蛋白質	MyD88非依存性TIRAP MyD88非依存性TRIF/TICAM/TRAM
TLR 5	フラジェリン	MyD88依存性IRAK
TLR 6	ジアシルリポ蛋白質	不明
TLR 7	合成低分子化合物、一本鎖RNA	MyD88依存性IRAK
TLR 8	合成低分子化合物、一本鎖RNA	MyD88依存性IRAK
TLR 9	非メチル化CpG DNA	MyD88依存性IRAK
TLR 10	不明	不明
TLR 11	尿道感染細菌にある分子	MyD88依存性IRAK

⑩

ルライク受容体というものです。細菌やウイルスの DNA や RNA などの物質に反応するのですが、それぞれ反応する Toll 受容体は違うのです。細菌の DNA や RNA に反応するのが 9 と 7、ウイルスも 9 と 7、真菌も 9 と 7、寄生虫の DNA に反応するのも Toll 受容体の 9 ということで、この Toll 受容体というのは細菌とかウイルスとかそういう外来生物の核酸に反応して最初に発動する自然免疫の一つです。

外から抗原が入ってきた時に DNA とかが入ってきたら細胞の中のエンドソームというところに Toll 受容体 7 と 9 があるので、ここでこれが発動してインターフェロンが出てきて、インターフェロンが出てくると SLE になる可能性がある人は SLE が発現してくるということで、細菌やウイルスの感染があるとそれがきっかけとなって SLE が起こる可能性もあるということが考えられるわけです。

次が抗 DNA 抗体です。保険でも測れるものに抗 2 本鎖 DNA 抗体ということで、SLE の疾患及び活動性のマーカー、診断するときにも有用な抗体です。これは核酸に反応するのですが不思議なことに DNA を実験動物に免疫しても抗体産生はできないです。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できて交差反応性がある。SLE の患者さんの血清でも実験動物に免疫すると抗 DNA 抗体をつくることができます。患者さんから生成した核酸というのは DNA のことで、これも免疫すると抗 DNA 抗体をつくることができます。普通の DNA は免疫してもできないけれども、患者さんからつくった DNA を免疫すると抗 DNA 抗体がつかれるということで不思議なことが起こっていることがわかります。

陰性荷電物質を免疫すると抗 DNA 抗体を産生することができるという研究は昔随分やられていました。SLE の抗 DNA 抗体の抗原というのは DNA でなくて交差反応性抗原なのか、それとも DNA は本当に抗原なのかというようなことが疑問としてありました。

私がいたニューヨーク州立大学にスタイマンという人がいて、その人が、抗 DNA 抗体が陰性で中枢神経ループスや全身性血管炎を呈する例では血液の中に DNA が存在しているということを最初に見つけたのです。この DNA は人由来であって、なぜか 180 から 200KD くらいの分子の大きさをもった階段状の構造を持っているということが示されました。

このような形で存在することからヌクレオゾームという形で患者さんの血液の中で DNA は存在しているということがわかりました。ヌクレオゾームとは何かというと、染色体というのは遺伝子が糸巻き状にぐるぐる巻きになっているのですが、ほどいていくとこんな形になっていきます。これが DNA で真ん中にヒストンというタンパク質があってその回りを DNA がぐるぐると巻いていてこんな形になっています。これがヌクレオゾームというものです。おたまじゃくしの尻尾がなくなるときに細胞が死んでいくのですが、そういうふうに自然になくなっていくべくように細胞が死んでいくことをアポトーシスといいます。その場合にはこ

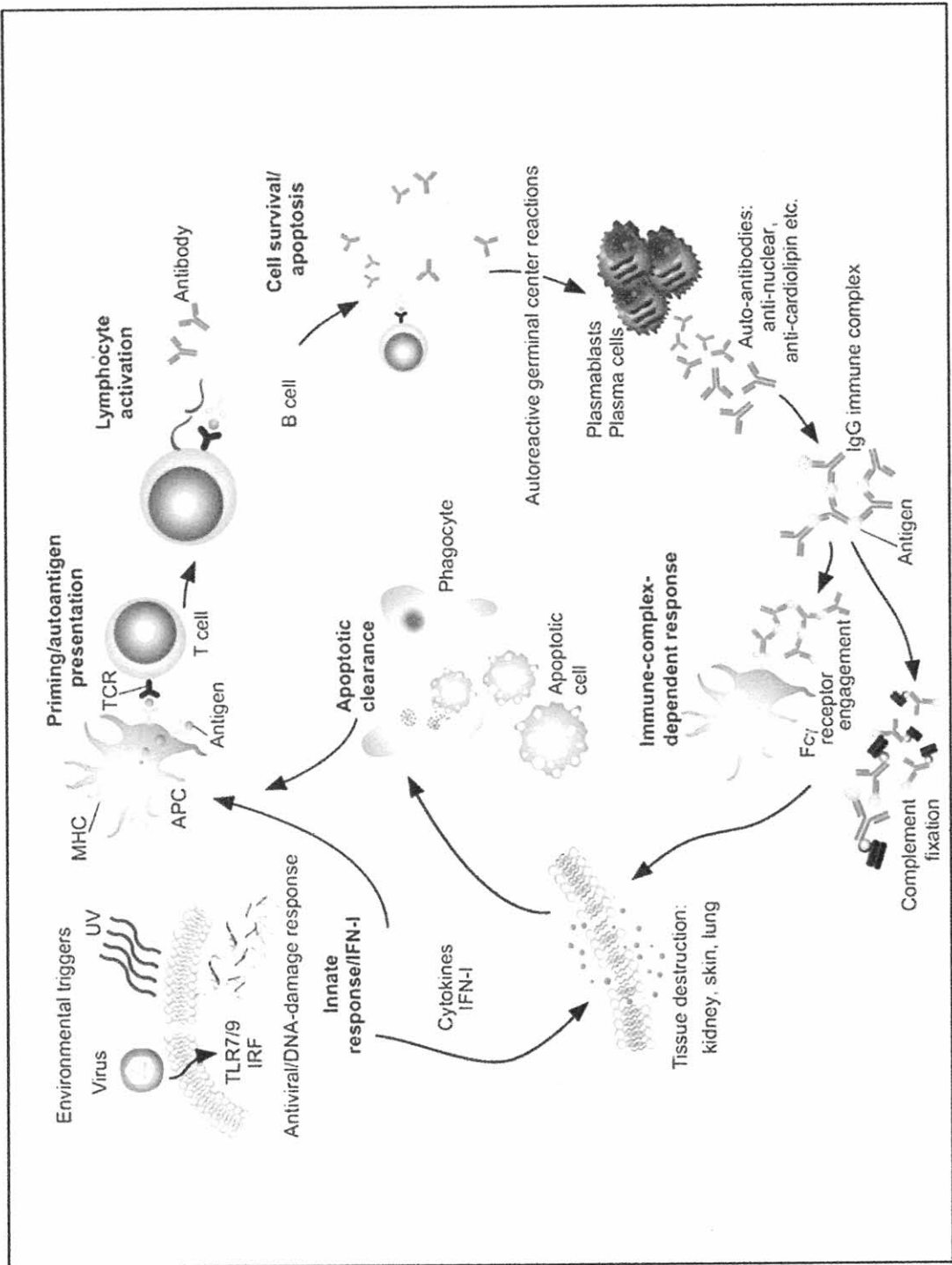
ここでDNAが切断されてヌクレオゾームという形で細胞外に排泄されていきます。ヌクレオゾームという形でSLEの患者さんの血液の中にはDNAが存在しているということがわかりました。

アポトーシスというのは、人間の体の中のいろいろなところで起こっているのですが、それが無尽蔵に体の中に出てくるのでそれが処理できずに抗原となつてSLEの患者さんでは抗DNA抗体が反応しているということがわかりました。

ヌクレオゾームに抗原性があつて自己免疫反応を惹起させるということがわかつたのです。ヌクレオゾームはアポトーシスが亢進していて遺伝的背景がある人では自己反応性T細胞が出てきてヌクレオゾームの異常があるとこういう質的変化があつたりすると、これに抗体ができてきます。ヌクレオゾームは糸球体にも沈着するのでこういうものがヌクレオゾーム関連抗体、腎糸球体の基底膜に結合して補体が活性化されて糸球体腎炎が起こる。皮膚にもつくことがあるので皮膚炎を起こしてきたりして、これが中心的役割を果たしているということになります。

ここで細胞が死ぬと核酸が出てきて、ここに抗体があるとこれが取り込まれてトールライク受容体の7と9というのが活性化されると、インターフェロンが出てきて、インターフェロンから単球が活性化されて、単球からB細胞刺激因子というのが出てきて、B細胞が活性化されて自己反応性の自己抗体が出てくるという形になってきます。

皆さんに大きな図を配っています(スライド⑩)が、これが今回の病態の肝になるところです。全部英語で書いてあつて申しわけないですけども、ウイルス感染や紫外線障害があると組織障害が起こってきて、ここで核酸(ヌクレオゾーム)が出てきます。ヌクレオゾームが出てトールライク受容体7や9が働くとここでインターフェロンが産生されてくる。組織障害が生じるとDNA関連物質が免疫の抗原提示を起こして抗原提示細胞からT細胞が活性化される。T細胞が自己反応性T細胞を持っている人についてはB細胞を刺激して、ここでB細胞がどんどん増えていって分化して形質細胞という抗体をつくる細胞に変わるので。すると自分自身の体に反応する抗体、この場合、抗DNA抗体とか抗ヌクレオゾーム抗体を作ってきて、体の中にはこの抗原となるものは無尽蔵にあるので、ここで免疫反応が起こってきて、免疫反応が起こるとここで免疫複合体というのがつくられてこれが組織に行つてここで組織障害を起こしてきます。そうするとまた同じことが起こってきます。一旦ここでスイッチが入ってしまうと、あとは自動的にぐるぐる回つてサイクルになってしまう。何もしないとどんどん悪化していくだけで良くなることはまずないということになるわけです。ですから何か治療しない限りこの自己免疫反応は止まることがないということです。そういう形が病態になっていると思ってください。



では治療をどうするかということです。ここから本題になります。

SLE の治療は副腎皮質ステロイド剤、先ほどⅠ期、Ⅱ期、Ⅲ期の話にもありましたが、初期投与として中から大量投与することが原則です。これで予後がすごく良くなったということで、プレドニゾロンというお薬で40～60 mg ぐらい、これは大体8錠から12錠くらいになるのですが、これだけではうまく抑えきれないという例があるので、うんと重症の人についてはパルス療法といってステロイド、メチルプレドニゾロン、力価が1.25倍あるのですが、これ1グラム。プレドニゾロンにすると1,250ミリグラム相当になります。1グラムを3日間使って、その後プレドニゾロン40 mg とか60 mg 使って、これを繰り返すというような治療法をやることもあります。ステロイドだけでうまくいかないということもありましたが、昔はステロイドしかなかったので、長期に中等量から大量を使うこともありました。

その後免疫抑制剤というのが出てきました。免疫抑制剤としては、シクロフォスファミド、アザチオプリンがありました。10～20年ほど前になってミゾリビンとタクロリムス、シクロスポリンが使えるようになり、さらにミコフェノレートモフェチル (MMF) が出てきて、最近ヒドロキシクロロキンと生物学的製剤としてベリムマブというのも出てきました。あと血漿交換療法というのは必要な人に行います。残念ながら腎不全になってしまった人については血液透析が必要になる人もあります。いろいろな合併症や副作用を起こしてくることがあるので、それぞれの治療が必要になることがあります。

新しいお薬の MMF、商品名はセルセプトと言います。これは公知申請と言って治験をせずに、これは有効な薬であるということ論文とかをたくさん示し、一部の患者さんに使って厚生労働省に申請して、厚生労働省に認められ保険が通ったお薬です。セルセプトは主に移植の時に使われているお薬で、腎臓移植や骨髄移植の時によく使われている免疫抑制剤です。核酸阻害剤で、IVCY というシクロフォスファミドをパルス療法でやる治療法とほぼ同等の有効性が報告されていて250ミリのカプセルで、1日に1,000ミリから1,500ミリぐらいを使うことが多い。1日大体1,200円から1,500円ぐらい掛ける30日ということですから4万5,000円から5万円くらいこの薬だけでかかるということになります。

ヒドロキシクロロキンはプラケニルという名前で公知申請にて保険が通りました。これは日本以外の国では大昔から SLE や関節リウマチという診断がついたり自己免疫疾患の診断がついたら大体基本薬として使われます。ところが日本ではクロロキン網膜症というのがマラリヤの治療の時にすごく問題になって、新聞やテレビで大きく取り上げられたので、クロロキンに関連する薬が全く使えなくなってしまって SLE にも全然使えなくなってしまったのです。ほかの国ではみんな使っているのになんで日本では使わないのだとある意味ほかの国から話題になっていました。

標準体重で投与量を決定するので身長で投与量が決まります。多くの場合、普通の標準身長の方は1錠と2錠と1日置きで飲むというとても複雑な飲み方をしなければいけないということになります。一応クロロキン関連薬なので眼科の精査が必要ということになっていて、飲み始めすぐに起こることはないのですが5年とか10年経った時に目の方の副作用が出てくる可能性があるので精査が必要ということになります。

昨年のアメリカリウマチ学会でカナダの方から長期間使っていると心筋障害が起こるかもしれないという報告がされたので、ここも注意が必要かもしれません。日本以外では長く使っている人がほとんどなのでそれほど大きな副作用が問題になることはないのではないかとと思われるお薬です。

ステロイドです。ステロイドはアラキドン酸代謝の最初の反応であるホスホリパーゼ A2 の反応を抑制してアラキドン酸の合成を抑えて強い抗炎症作用があります。中等とか大量を使うと抗体産生抑制作用とか細胞性免疫の抑制作用があるので、獲得性免疫の方も抑えることができるということになります。SLE などの膠原病では抗炎症に加えて免疫抑制作用も期待して、用いる時には十分な初期量を用いなければいけないということになります。

免疫抑制効果を期待して急激な減量をするとう反跳現象というものを招くので、減量は1週間から2週間ごとに1割から2割程度にとどめて減らしていきます。強い炎症所見や生命にかかわる症状がある時は最もよい適用になるお薬です。副作用が何もなければこれほどいい薬はないということで、すごく理想的薬剤なのですがけれども、残念なことにステロイドというのは副腎皮質から出ているホルモンと同じものなので、たくさん使うとホルモン作用が絶対に出るので百パーセント副作用が出ます。ですから様々な副作用が知られています。

ストレスがかかった時には副腎からステロイドホルモンというのがたくさん出てくることになっているので、長くステロイドホルモンを使っている人については副腎皮質の自律的な作用、ホルモンをたくさん出したりするという作用はないので、ストレスがかかる時、例えば手術とか事故に遭ったりした時には対応できなくて副腎不全になることがあるので、一時的に増やしてあげる必要のある薬です。副腎不全は生命にかかわる症状です。

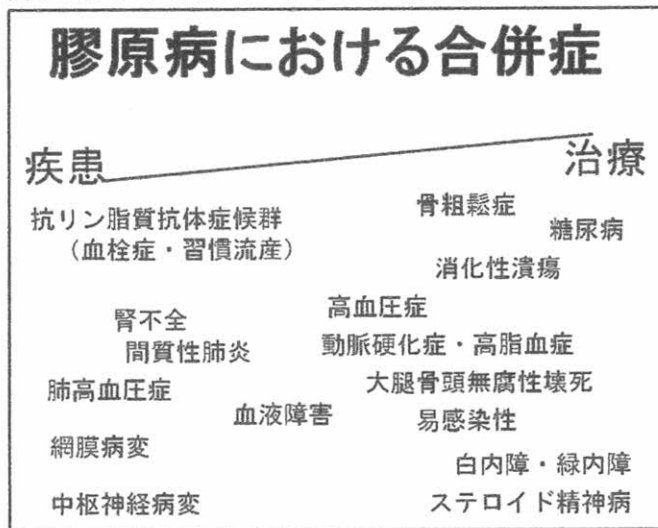
大量投与をする時は生命予後に問題のある疾患に用います。副作用はわかっているけれども副作用よりも生命を助ける方が大事だという時に大量投与を行うということで、SLE の患者さんとか血管炎症候群、筋炎、副症状のあるベーチェット病などではステロイドを大量に使うということになります。少量の場合は、日常生活に問題のある疾患で日常生活を改善させることが重要である場合には少量を最初から使うこともあって、代表的には関節リウマチ、強皮症、リウマチ性多発筋痛症では使うということになります。

副作用にはどういうものがあるか。メジャーな副作用とマイナーな副作用があ

ります。メジャーの方は医療サイドで非常に問題になる方ですけれども、消化性潰瘍とか、易感染性、糖尿病、骨粗鬆症、高血圧、筋力低下、副腎不全、精神症状、骨壊死などが起こってくることがあります。こちらは我々も非常に注意しながらそれぞれに対応するお薬を使っていくことになります。今のところ骨壊死だけは予防するいい方法がないというのが現状です。

マイナーな副作用としては患者さんが最も気にするのですけれども満月状顔貌といって顔が丸くなってきたりとか、ニキビが出てきたり、体重が増えてきたり、生理の異常が出たり、体毛が濃くなってきたり、白血球が増えたり、高脂血症を起こすこともあります。こういうようなことが副作用として挙げられてくることになります。

SLE とかの膠原病では合併症があるのですけれども、病気によって起こる合併症もあるので治療に伴う合併症もたくさんあるので、こちらも治療していく時には問題になってくるということになります (スライド12)。



⑫

日和見感染症です。これはステロイドとか免疫抑制剤とか免疫不全によって起こってくるもので、ニューモシスチス肺炎とか、サイトメガロウイルス肺炎とか、真菌感染症とか普段は免疫の力で抑えているのだけれども免疫の力が落ちてくるためにこういう病気を発症してくることがあるということです。治療は結構難しいこともあるので予防していくということが必要になります。ニューモシスチス肺炎の予防のためにはST 合剤という薬を週に2回飲んだり、毎日1錠ずつ飲んだりということをやります。週2回2錠の方が全体の飲む量が少ないので私はこちらが好きなのですけれども、毎日1錠ずつ飲んでもらう人もいます。それからベナンボックスというニューモシスチスの薬を吸入したりすることが必要になる人もいます。

真菌感染症にアンポデリシンPのうがいとか吸入とか、これはステロイドが多い時に使うこともあります。

骨粗鬆症。普通の骨粗鬆症は閉経後の女性に多発して、低体重の人がなりやすいということになっていてエストロジェンに予防効果が普通の骨粗鬆症ではあります。しかしステロイド骨粗鬆症はステロイドの投与量が多いほど生じやすく、胸椎、腰椎に多く、圧迫骨折を生じることがよくあるということです。ステロイド骨粗鬆症にエストロジェンを使ってもあまり効かないので、何らかの方法をしなければいけません。骨密度で診断するのですが、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最近出てきて、これが有効なのでよく使われます。これは大変よかったですけれども、長期に5年とか10年使うと大腿骨非定型骨折で大腿骨の真ん中で骨の表面が硬くなりすぎてしまって骨大理石病みたいになり、骨のしなやかさがなくなってしまうために長い骨の真ん中あたりからぼっきり折れることがあります。私のところで5人くらい折れた人がいたので、ビスフォスフォネート製剤は5年から10年経ったら一旦やめて、今度は骨形成促進剤であるPTH、副甲状腺ホルモン剤を2年間のみ使用します。これは一生の間に2年間しか使えないお薬です。骨吸収剤であるビスフォスフォネート製剤を数年使った後にまだ骨粗鬆症が強ければ注射製剤を2年間だけ使うという形になります。これは自己注射で毎日打ってもらうことになるので大抵皆さん嫌がるのですけれども、インスリンを打つと同じような形で2年間だけで済みますからと言ってやってもらうと、骨密度が驚くほど上がる人がたくさんいるのでこれはぜひ考えてもらったらいいかと思います。2年経ったら次どうするか考えなくてはいけないということになります。

ステロイド糖尿病は、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てきまして、膵臓からのインスリンの分泌が遅れて食後高血糖になる特徴があります。食事療法が必要なのですが大抵うまくいかないので、ステロイドが減るまでインスリン投与をしなければならぬことがあって大抵は入院中の問題なのですが最近ではステロイドが結構多い量で退院してもらうので、退院後もしばらくはインスリンを自分で使ってもらわなければいけないということになります。ただステロイドが減ってくるとだんだんよくなっていくのでインスリンを使っていると低血糖を起こすことがあるので、そこに注意が必要になります。

次は高血圧です。膠原病で腎障害があると腎臓が悪いだけでも高血圧を起こしてくることがあるのでけれども、ステロイド大量投与中は塩分貯留作用があるのでそれで血圧が高くなることもあります。食事の塩分制限が必要ということ、塩分貯留作用の少ないメチルプレズニゾロンを使うと少しいいかもしれない。降圧剤と一緒に使うことになります。血圧が高いと腎病変も悪化させるので、腎病変のためにも血圧は下げておいた方がいいということになりますので、血圧の薬も飲む必要がある人もいます。

消化性潰瘍、ステロイドをたくさん使っている人、非ステロイド性消炎鎮痛剤を使うと胃の粘膜の生理的プロスタグランディンの産生を低下させるために胃潰

瘍が起りやすくなります。予防するためにプロトンポンプインヒビター (PPI) またはH2 ブロッカーという胃潰瘍の薬を一緒に使うことが多くて、PPIの方が副作用は少ないのでこれを併用して予防します。ですから胃の薬も飲まなければいけないということになります。

大腿骨頭無菌性壊死、大腿骨頭は1本の動脈で栄養されていて、動脈炎などの疾患とかアルコールの多飲で起こることもあるのですけれども、通常はステロイドを大量に使っている時に起こってきます。症状は骨が崩れない限り痛みは出ないので、MRIなどで大腿骨頭の先に血が行っていないということは3ヶ月くらい経つとわかるのでそれで診断ができます。大抵症状はないです。症状は、血が行っていないところの骨が瑣瑣みたいになっているので刺激が加わった時に折れたり潰れたりすると痛みでわかるということになります。

大腿骨頭以外にも肘とか肩とか膝などに起こる人もいます。これは今のところ予防方法がないので遺伝的素因が関与しているのではないかと、約3割の人しか知らない。6割の人はいくらステロイドを使ってもならない人がいる。なぜなるかもわからなし、どうやって予防したらいいかもよくわからないという状況で、なると大変お気の毒です。なつたとわかつたらMRIなどで診断がついたら飛び跳ねたり、荷重をかけるようなことはなるべく避けるように指導するというようになります。股関節の痛みで気づかれるのですけれども診断にはMRIが有用である。X線写真は潰れないとわからない。治療は最終的には人工関節置換術になるのですけれども、それ以前に大腿骨頭の体重のかかるところに回してあげて正常なところを体重のかかるところにしてあげると人工関節にしなくても済むということになります。それもだめになると結局2回手術をしなくてははいけないこともあります。人工関節は最近すごくもつようになったのですがそれでも30年、大事に使って40年ぐらいいもつとしても、20代で入れると2回手術が必要になるかもしれないのでなるべく起こさない方がいい合併症です。

ステロイドは別に根本を治しているわけではありません。十分に疾患が治まっていなくて減量とか中止するとすぐに再燃してきます。あまり早く減量すると再燃してきます。再燃する時に症状が出現する前に大抵検査値の異常を起こしてくることが多いので、検査をして異常がないことを確認しながらだんだん減らしていくことが大事になります。最近いろいろな免疫抑制剤が出てきたので以前よりはステロイドを減量しやすくなってきました(スライド⑬)。

私の目標はプレドニン5ミリ。これは生理的なステロイドの副腎皮質ホルモンの出ている量が1日4ミリ前後ぐらいなので、1錠が5ミリですから5ミリくらいを目指すというのを一つの目標にしているのですが、なかなかそこまでいける人がいなかったのです。最近免疫抑制剤と一緒に使ったりして5ミリまでいける人が結構出てきました。大きな副作用はステロイド大量投与の間だけなのです。減量すると再燃することがあるので、再燃するとまたステロイドを大量に必要に

ステロイドは漬物石のようなもの

- 根本を治しているわけではない。
- 十分に疾患が収まっていないときに減量～中止するとすぐに再燃する。
- あまり早く減量すると再燃する。
- 症状の出現前に検査値の異常を起こしてくる事が多いので、検査をして異常がない事を確認して減量する。
- 新しい免疫抑制剤の開発により以前よりは減量はしやすくなっている。

⑬

なってくることが多い。したがってできるだけ再燃しないように減量することが重要になります。できればステロイド大量投与は一生に一度、再燃した際にはしょうがないので、せめて一生に二度にとどめたい。こういうふうには治療していかねばいけません。何度もステロイドを大量に使うとそのたびに骨粗鬆症がひどくなったり、動脈硬化とかそういうことがどんどん進んでいきます。

具体的な減量は、入院中は2週間ごと。退院後も15ミリぐらいまでは2週間ごと、私はこの間は2週ごとに外来に来てもらって診ている。その後も1から2ヶ月ごとに2.5ミリごとくらい減量をしていって10ミリを目指すということになります。10ミリまで行ったら焦って減らしても悪くなると大変なのでゆっくり1ミリずつ減らしていって5ミリを目指したい。先生によっては7.5ミリぐらいまでは2.5ミリずつ減らしていってそこからということになりますが、意外とそこで再燃すると30ミリとか40ミリ使っていくのをたまに見かける。それはもったいない、患者さんがかわいそうじゃないかと思っていることもあります(スライド⑭)。

ステロイドは漬物石のようなもの

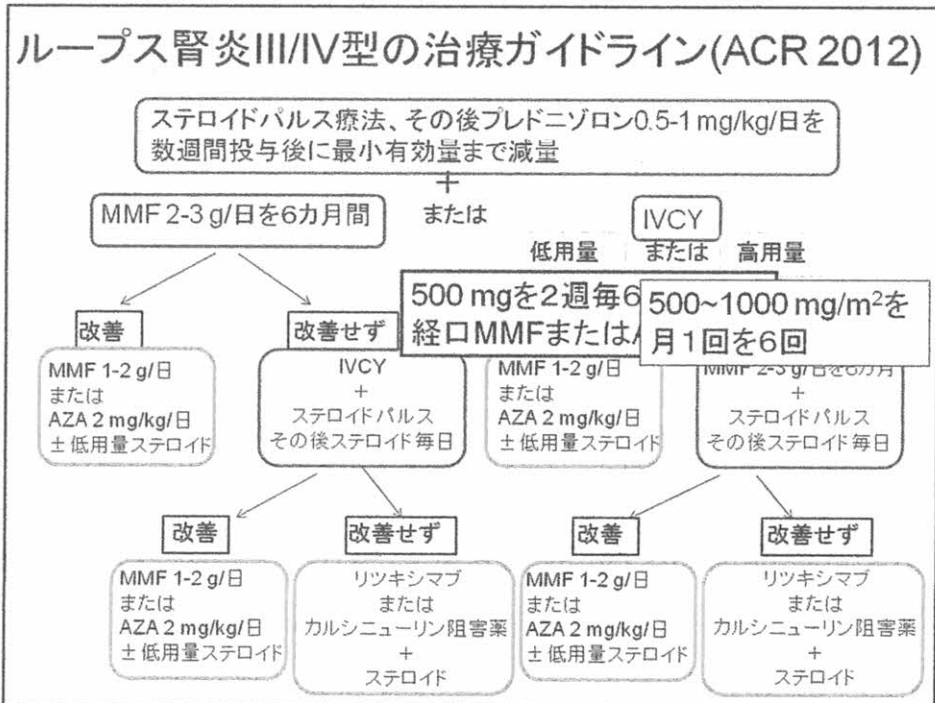
- 大きな副作用はステロイド大量投与の間である。
- 減量により再燃する事は有るが、再燃するとステロイド大量が必要になる。
- 従って、できるだけ再燃をないように減量する事が重要で、ステロイド大量は一生に一度か二度に留めたい。
 - 具体的な減量は、入院中は2週毎。
 - 退院後も15mgくらいまでは2週毎にしたい。
 - その後は1-2カ月毎に2.5mg毎に10mgをめざす。
 - その後はあせらずに1mg毎に5mgを目指したい。

⑭

ではステロイドの中止は可能なのか。実際に中止している患者さんは私にもいないわけではなく数パーセント、数人の患者さんがいます。すごく重症のSLEの方がいてこの人は絶対一生ステロイドを使わなければだめだと思っていましたが意外とやめられたりすることがあって、びっくりすることがあります。

副腎から出ている必要なホルモン量はプレドニゾロンで4ミリ前後くらいなので、もし副腎が働いていないとそれ以上減量すると副腎不全となって生命の危険があります。したがって、4ミリより減らすのはかなり勇気の要ることです。ですから5ミリを長く使っていて落ちついていけば極めてゆっくり減らしていったらやめるということになります。また、自分で勝手にやめちゃってなんともない人もいたりしてびっくりするのですが、それはほとんど奇跡に近いことなのでそれはお勧めできません。

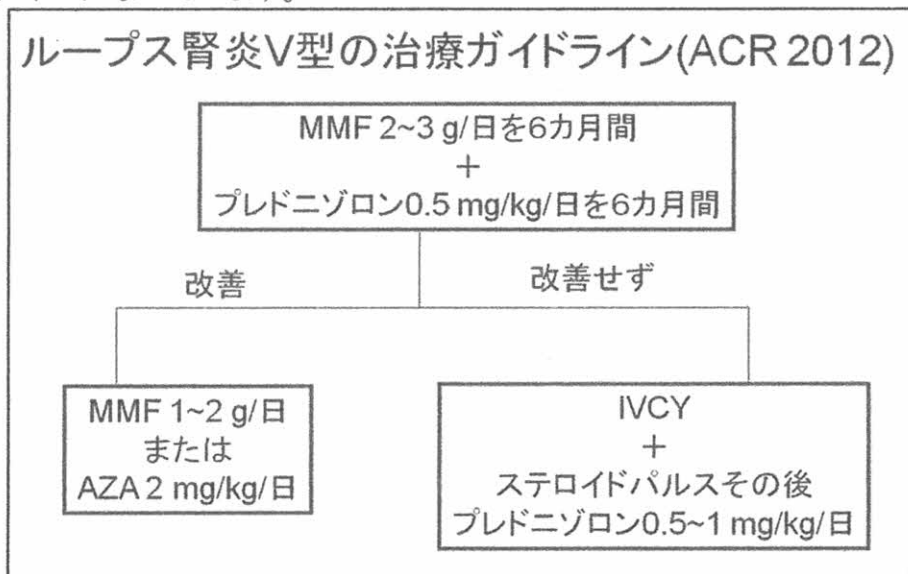
これは最近アメリカのリウマチ学会から出た治療のガイドラインです(スライド⑮)。腎生検によって治療の方法が変わってくるのです。Ⅲ型やⅣ型では、まずステロイドパルス療法後プレドニゾロンを体重1kgあたり0.5から1ミリを使って数週間後に最少限度まで減量するのに加えて、MMFを初期投与として2から3グラムを6ヶ月。またはシクロフォスファミドの間欠大量投与(IVCY)を低容量または大量で行います、低容量というのは500mgを2週ごとに6回置きに。もしくは大量で500から1,000mg月1回6回行うというのを行います。MMFを使うかIVCYを行うか。それにステロイドパルス療法とプレドニゾロンを使うというのがガイドラインとして出てきます。これをⅢ型、Ⅳ型の腎障害の人には行います。



中枢神経ループスの人もほぼこれと同じように治療して、よくなればMMFを1から2グラム、日本人だと1.5グラムぐらいを使うか、またはアザチオプリンを使ってプラスマイナス ステロイド低容量を使います。プラスマイナスということはマイナスもあり得るということです。ですからうまくいけばステロイドをやめてMMFかアザチオプリンで維持することができます。

改善しなかった場合には今度は逆のことをやる。MMFでだめだったらIVCYをやる。IVCYがだめだったらMMFを行う。よくなればこれと同じでこれで維持する。ステロイドは入っても入らなくてもいい。これでよくならなければ、これはアメリカのガイドラインなのでリツキシマブ、もしくはカルシニューリンというのは日本ではプログラフですけれども、それとステロイドを使います。タクロリムスというお薬は日本で開発されたお薬で、アメリカやヨーロッパにはないものですからこのガイドラインではすごく下の方に載っています。日本ではもっと上の方になります。

ループス腎炎のV型の場合にはMMF、これは膜性腎症、タンパクがたくさん出るタイプの腎症です(スライド⑩)。ここではMMFを2から3グラムを6ヶ月間使うことプラスプレドニゾロンを体重1kgあたり0.5mg、60キロの人なら30ミリぐらいを6ヶ月間使うのが推奨です。これでよくなればMMFまたはアザチオプリンにしましょう。これにはステロイドは入っていないです。よくならなければIVCYをやってその後ステロイドパルスをやって、それを組み合わせてそれにプレドニゾロンでずっと維持しましょう。これはステロイドがどこまで必要かということが下の方に書いてあります。以上が最近のアメリカリウマチ学会の治療のガイドラインになっています。



北大の第二内科の関連の施設で腎生検をやってIVCYをやったものを含めたSLEの予後です。昔はI型のほとんど何も腎障害のない人でも腎生検をやったのです

けれども、そういう人はIVCYで中枢神経ループスか何かで亡くなった人がI型で4人、II型で10人、IV型で11人、V型で4人(スライド⑰)。亡くなった原因を見ていくと、肺高血圧か血球貪食症候群(HPS)でI型の方は亡くなっている。II型の方は脳血管障害、自殺とか、感染症、皮膚潰瘍の人。IV型の方は感染、多発性血栓、肺胞出血、自殺、脳血管出血。V型の方は血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)と肺高血圧ということで、SLEそのもので亡くなっているのは肺高血圧とかHPS、TTP、肺高血圧、多発性血栓、肺胞出血、皮膚潰瘍などですから、それほど多くないということがわかります(スライド⑱)。

治療法および予後

	症例数	IVCY施行数	ESRD	死亡(内ESRDを伴う死亡)
class I	29	1		4
class II	163	4		10
class III	4	2		
class IV	109	55	3	11(1)
class V	65	7		4
class VI	2	0	2	

IVCY エンドキサン大量静注療法
ESRD 腎死

⑰

死因の詳細

	症例数	死亡	内SLEと関連があると思われるもの
class I	29	4	2(肺高血圧、HPS)
class II	163	10	7(脳血管疾患3、自殺、感染2、皮膚潰瘍)
class III	4		
class IV	109	11	6(感染2、多発性血栓、肺胞出血、自殺、脳血管疾患)
class V	65	4	2(TTP、肺高血圧)
class VI	2	0	

⑱

IVCYをした時としなかった時で差があるかをみたら、差はなかった。1984年から1993年と1994年から2004年まで比べても生存率については差がなかった。唯一差があったのは、IV型かIV型でないかで見るとIV型の方が亡くなる率が高くて、IV型以外の人については腎臓が悪くなる人はほとんどいなかった。生命予

後で見ると変わらなかった。IVCY についてIV型でIVCY をやった人とやらなかった人で見ると、生命予後はさほど変わらなかった。北大第二内科とその関連の施設では、以前から結構予後がよかった人が多かった。腎不全になった人はIV型の2例を含めてわずか5例と極めて少なかった。SLE から腎不全になるということは随分言われていると思うのですけれども、北大の関連のところでは全部でこれぐらいしかいなかった。ですから第二内科関連のループス腎炎の治療成績は良好であったということです。

ほかの施設は亡くなる人は年代の影響が大きいとされていたのですが、北大第二内科についていえば、昔からちゃんとした治療をしていたので亡くなる方については年代の影響はなかった。IV型であることと死亡についての相関はなかった。腎予後が良好なことと死亡の相関はない。

IVCY については、北大第二内科について言うと生命予後についてはあまり差がなかったということになるのです。症状をよくするという意味ではIVCY は大変役に立っていたのでIVCY は否定しているわけではないということです。

これは我々のところの施設で使っていたミゾリビンという免疫抑制剤を使った時にどうだったかというのを示したものです。ステロイド開始の量は当初 17.8 ミリ使っていたものが経過とともに減らして最後は 11.1 ミリまで減らすことができました。5 ミリを切っている人も結構いました。ミゾリビンを使うと44例中31例が有効で著効が13例いました。副作用は脱毛の1例だけでステロイドも下げることができ、補体とか抗DNA抗体の有意な変動はなかった。SLEDAI という疾患の活動性を見るマーカーも有意な変化はなかったということで、5年間使った時の継続率は59.1%でまあまあだったのです。その後タクロリムスが保険で使えることもあって10年の継続率だと27.3%ということで継続率としてはそんなに高いものではなかった。

その後タクロリムス（プログラフ）というお薬が出てきたのです。60例中54例に何らかの効果が見られ、ステロイド減量可能だった人が54例中45例。タンパク尿が生じた人は3例、皮疹が改善した人が17例。特に凍瘡様皮疹というすごく治しづらい皮疹があったのですがこれはほぼ全員消失した。関節炎の改善は1例。無効だった人は3例しかいなかったということでした。

結果は継続できた人は37例で、中止した人は23例。その中には引越しとか通院中という人も入っているのですが、副作用でやめた人も何人かいました。残念ながら感染症で亡くなった人が1例、これはプログラフとは関係ないと思うのですけれども。脳出血が3例、がんで亡くなった人、これも全然関係ないと思うのですけれども2例いたということです。

ステロイドを見ると、そもそも最初の量が12ミリという先ほどのミゾルビンの時よりさらに少ない量から始まっていて最後は7.5ミリまで下げることができています。ゼロになっている人も何人かいる。ゼロになる、全然使っていない人で

す。中間値は5ミリまで皆さん下げることができている。補体は増えているし抗DNA抗体は下がっている。これは長く使っていることと有効性が関係しているということなので、プログラフは長く使えて、皮疹があった人に使うと有効性があり、5年間の継続率は65%で、皆さんに長く使えるお薬でありました。

プログラフはカルシニューリンを阻害して効くほかに細胞の中にP糖タンパクというのを低下させることで細胞内のステロイド濃度を回復させることでステロイドを増やさずにステロイドを増やしたのと同じような効果を与えることができるといわれています。プログラフはこのところに効くのですけれどもそれ以外の免疫抑制剤はこのS期のところに効くなど、それぞれ効く場所が少しずつ違うのです。それならいろいろな薬をたくさん一緒に使ってあげたらどうかということ、免疫抑制剤のマルチターゲット療法というのが最近できてきています。

これは最近群馬大学でやったものです。これはMMFとタクロリムスを使ってあげたらどうかというものです。こちらはタクロリムス、プログラフ単独で、こちらはタクロリムスとMMFと一緒に使ったものです。完全寛解に入る率はプログラフ単独よりもプログラフとセルセプトと一緒に使った方が高かった。部分寛解も入れると両方一緒に使った方が100%寛解している。

ただタクロリムスも18ヶ月経つと全員寛解に入っているのです。セルセプトと一緒に使った方が早く寛解に入ることが示されています。ただ一方で、たくさん一緒に使うと感染症の副作用が多かったということが出てきています。プログラフ単独だと感染症の副作用はほとんどないのです。一緒に使った方がサイトメガロウイルスの感染症が37.5%という結構な率で出てきているので、ちょっと注意が必要かもしれません。お手元に資料があるかと思うのですがそれでも感染症が多かったということになります。マルチターゲット療法は非常に有効なのですが感染症に注意しながら使った方がいいですよと書かれています。

ここからは新しい薬でヒドロシクロロキンです。一番最初ヨーロッパとかアメリカなど、日本以外の国で使われていたのです。作用機序はわからないのですがマラリアの薬を使ったらSLEの人はよくなるということで経験的に使用されていたお薬です。どうして効いているのか調べてみると、細胞の中にエンドゾームというところがあってそこでこの薬が濃縮されてそのpHを上げて最初に出てきたトールライク受容体7と9の機能を抑制するということがわかった。最初の自然免疫のトールライク受容体7と9を抑えるので、その結果としてインターフェロン α の産生を抑制するということがわかったのです。さらに血糖を改善させる効果があったり脂質の状態を改善させる効果があったり抗血栓作用もあるということで結構理想的な薬なのです。ですから最初から使うとインターフェロンの悪循環を最初から断ち切ることができるので最初から使った方がいいという薬になるということです。

使う量は女性の場合は、136センチ以上、154センチ未満の人は1錠。154センチ以上、173センチ未満の人は1錠と2錠を1日置き。男性は169センチ未満、男性で150センチ未満の人はあまりいないから1錠の人はあまりいません。女性で173センチ以上、モデル体型のすらっとした人だと思えるのですけれどもそういう人は2錠。男性の場合で169センチ以上の人は2錠、こういう人は結構いると思います。多くの人は1錠と2錠を1日置きに飲む。本当は1日量が300ミリの錠剤があれば1日1錠でもいいのですが、残念ながら200ミリの錠剤しかないので1日に置きに飲んでもらうということになります。カレンダーなどに印をつけてもらって飲まなければいけないということになります。

副作用は網膜症の心配がやはりあります。特にクロロキン網膜症との関連があるので投与前とその後定期的な眼科検査が必要になります。10年以上総投与量が3,000グラムぐらいになったときに出てくる可能性があるということなのです。10年以上の投与で出現する可能性があるのも最初のうちはあまり心配ないのですが、最初から目に合併症がある人の場合には使いづらいということです。投与直後に皮疹などのアレルギー症状が出る人もいます。心筋障害が10年ぐらい使うと起こるという報告もありました。この手の新しい薬はみんな下痢とか悪心を起こすことがあるのでいやがる人が多いです。日本以外では自己免疫疾患の診断をされると直ちに開始されていて副作用はあまり問題になっていません。いろいろな副作用が書かれていますが実際問題としてはそれほど大きな副作用はないだろうということでも使いやすい薬の一つです。ある先生はSLEには全例使えと推奨している人もいます。でも今ステロイドで落ちついている人に新しくこの薬を使う意義がどれほどあるかわからないので、私は必要がある人にしか今のところは使っていません。

例えば血液検査で抗DNA抗体が落ちついていると思っていたのに抗DNA抗体が上がってきたとか補体が下がってきたとか新しい皮疹が出たという人に使うときれいに下がるので、ステロイドを増やす必要もなくこれだけで済んでいる人も結構います。検査に異常が出たり皮疹などの軽い症状が出た場合には、最初から使った方がいいというお薬になります。

SLEでの生物学的製剤、関節リウマチでは生物学的製剤はたくさん出てきて治療の革命が起こっていて関節リウマチはいまや治るのではないかとされるぐらい治療は進歩しています。SLEでは生物学的製剤は出ないのかということでもいくつか開発されている途中です。

B細胞を標的にするものとしては、リツキシマブとかベリムマブとかエラツブマブとかそのほかにもあるのですけれども、T細胞を標的にするものはアバタセプト、ルリズマブ、インターフェロンを標的にするシファリブマブというものは治験が行われていたのですが、当院でもベリムマブとアバタセプトとルリズマブは治験をしていました。うちではアバタセプトとルリズマブを使った人は結構よ

くなったのですけれども、世界的に見るといまいちだということで残念ながら開発中止になってしまったのです。ただアバタセプトは関節リウマチに使っている生物学的製剤なので場合によっては使えないこともないかもしれません。ベリムマブは現在保険適用になり、ベンリスタという名前で市販されました。ベリムマブは先ほどの図の中に BAFF という樹状細胞からB細胞を刺激するために出てくるB細胞刺激因子に対する抗体です。

FDA が SLE に対する新薬として数十年ぶりに認可したという新薬で、国内でも治験が終了しまして昨年12月に発売となっているお薬です。B細胞の刺激を抑えてすごく効くのかと思ったらそれほど効くお薬ではなくて有効率はすごく高いわけではないのですけれども、プラセボ、にせものの薬に比べると効いている程度です。皮疹などに有効でステロイド減量効果は間違いなくあります。

当科で8例治験しまして点滴4例、皮下注射4例やりましたが、7例で有効でした。1例は若い男の子で無効で中止になっていますけれども、ほかの方はずっと継続されていて長期投与試験中で1例は保険が使えなくなってしまったほかは、皆さん全員継続していました。全員明らかな副作用は認めていないというお薬でとても使いやすい薬です。

用法は点滴で10 mg/kgを4週ごと。体重によって変わります。初回のみ2週ごとに使う。皮下注射は200ミリを毎週1回使う。これは毎週1回の注射ですから自己注射してもらうことになります。まだ12月に発売になったばかりで長期処方できず2週間分しか処方できないので自己注射するとしても2本しか出せないということになります。

薬価は点滴に使うのは120ミリで1万5,000円、400ミリで5万円ということになります。52キロぐらいの人だとこれとこれを組み合わせる形になるので6万5,000円ということになります。これが毎月かかります。200ミリの皮下注射の方は2万4,000円掛ける4倍ですから10万円弱ぐらいかかるということになります。これはステロイドを減量していった時にうまくいかない時に使うと結構有効性が高いのではないかと、もう一押しほしいという時に使うといい薬かと思えます。

ほかに何か開発中の薬剤があるかというのと、飲み薬で先ほどのツールライク受容体を抑えるような薬などが現在治験中です。

まとめますと全身性エリテマトーデスは自然免疫も獲得免疫も活性化していて、特にインターフェロンとヌクレオゾームが強く病態に関係しているということ。タクロリムス（プロGRAF）はステロイド抵抗性の全身性エリテマトーデスに対してステロイド減量効果があって、我々のところでは比較的 safely に使用できました。MMF という新しいお薬は経口薬でIVCY というシクロフォスファミドの間欠大量投与と同等以上の効果があって、重症腎炎では今治療が推進されるお薬になっている。免疫抑制剤は作用部位の異なるタクロリムスと核酸阻害剤などのマルチターゲット療法というのが有効である可能性があるが、副作用も多くなる可能性

もある。ヒドロキシクロロキン(プラケニル)という新しいお薬はトールライク受容体7と9を阻害してインターフェロン α の産生を抑制することによって効いてくるお薬で、できれば最初から使った方がいいというお薬です。

新しい薬として、生物学的製剤としてベリムマブ(ベンリスタ)が保険適用となっていて、MMFのようにがちり抑えるというのとはちょっと違って、維持療法に向かってステロイドを減量していく時に使うと有効性が高いと思われま

す。最も大事なところは、SLEは一生にわたる疾患なのでその時だけよければいいということではなくて、一生を見据えた治療が必要になります。途中で結婚されたりお子さんつくったりということも必要になってきますから、そういうことも考えた治療をしていかななくてはなりません。できれば専門医、SLEをたくさん診ているような先生のところにかかった方がいいのではないかと思います。以上です。

多少は皆さんのお役に立てればいいかなと思います。今日はありがとうございました。

(2018.6.10 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していただきまして、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。

第45回 難病患者・障害者と家族の

全道集会 中空知大会のご報告

*** **医師は文章を読むのが速いそうだ** ***

(江別市 埋田晴子)

8月4日(土)全体集会と交流レセプション、8月5日(日)分科会が行われました。友の会からの参加者は全体会(11名)、交流会(12名)、分科会(11名)でした。

全体集会は砂川市地域交流センターゆうで行われました。砂川駅直結で迷わず行くことができました。オープニングセレモニーは車いすダンス 心のハーモニーの皆さん。キラキラの衣装を着て、ステージでくるくと素敵なダンスでした。全体会は例年通りの進行でしたが、毎年心に残るのは「患者・家族の訴え」です。今年は3名の方のお話を聞きました。休憩を挟んでそらぷちきっずキャンプ 事務局長 佐々木健一郎氏の講演。医療ケア付きキャンプ場、名前だけは知っていたのですが、今回の講演でその活動を知ることができました。私は交流会には参加できなかったのですが、ここで私の一日目は終了です。

翌5日の分科会、國學院大學北海道短期大学部で行われた患者学講演に参加しました。テーマは「患者に学ぶ 患者も学ぶ 患者学・医師アタマへの傾向と対策」、講師は慶應義塾大学 看護医療学部 教授 加藤眞三先生。私が心に残ったワードは「医師は文章を読むのがとっても速い」ということ。なので、外来では直接話すよりも事前に書いたものを見せる方がより多くの自分のことを医師に伝えられるのではないかと思った。残念ながら、まだ実行はしていない。来年は札幌開催です。またお会いしましょう。



＊ ＊ 分科会「そらぷちキッズキャンプ」に参加して ＊ ＊

(札幌市 大澤久子)

私は子どもとのかかわりに関心があったので、今回は迷わずこちらに参加しました。残念ながら前日の記念講演は聞き漏らしてしまったのですが、分科会当日バスで丸加山高原の丘陵に立ったときの爽快感は忘れられません。

3班に分かれて施設内の説明や見学・移動が行われました。

病気でたたかう子どもが安心してキャンプを楽しむことができる日本初の医療施設の整ったキャンプ場ということで、敷地面積はなんと約16ha。敷地は滝川市が無償貸与とのこと。

建物の中はほとんど木造り、もちろんおもちゃも時計も、椅子もベッドも点滴棒も木でできています。キルティングの壁掛けや窓飾りなど手作り小物が至るところにあり、「病気でたたかう子どもたちの自然体験施設」というだけあって、部屋の表示一つひとつにまで細かな心配りや優しさが満ちていました。

自然に優しい電気カートで緩やかなスロープ移動。森の中にはベンチが置かれていて、そこから進むとみごとな二階建てのツリーハウスが出現。木の吊り橋を渡ってツリーハウスへ。一階には薪ストーブがあり、寝袋で宿泊することもできるそうです。4～5人は横になれそうかな。らせん状のかわいい階段が二階に向かっていました。ツリーハウスの周りはデッキ状になっていて一周できます。

小鳥のさえずりやかぐわしい木々の匂いに包まれ、現実を忘れてしまいそうな豊かなひとときでした。

夏にはポニーに乗れたり、冬にはそり滑りもできる長いスロープがあります。こんなところだと心身ともにちょっと辛い思いをしているお子さんも家族共々優しいスタッフさんたちと素敵な時間を過ごせそうな気がしました。

まだまだ施設は夢をひろげて拡張していくそうです。またぜひとも訪ねてみたいと思いました。



若者サロンを終えて

(若者サロン担当 石田未来)

8月19日(日)難病センターで若者サロンを行いました。今回は3度目の開催。1度目の参加人数は3名、2度目は8名、今年は7名の参加がありました。前回も来てくださった方がいて大変嬉しかったです。参加してくださった中には、遠く釧路市や砂川から来た方もしました。また、若者サロンを紹介した私のブログをSNSでシェアしてくださった方がいたり、本当に嬉しかったです。ありがとうございました。

やっぱり、皆さんが抱えている不安な気持ちや悩み事には、「妊娠、出産ができるのか」「仕事をみんなどうしているのか」「治療の方法について」などが多かったです。

身体が丈夫ではないので、今は親元で生活しているけど、一人暮らしができるような収入はなく、親はいつまでもいないのでそれなりにお金が入る仕事を探しても…。という悩みがある方もしました。

妊娠、出産のことも今回は出産経験のある方2名が自分のときはどうだったかを教えてくれました。妊娠、出産した後の育児も大変だということも教えてくれました。

今回、何よりも若者サロン、やって良かったな～、と思ったのは若者サロンが終わったあと、皆さんで連絡先を交換していたことでした。この場を通して、これから先もこの人と一緒に励まし合いながら病気と向き合っていくことができたらいいなという新しい出会いが若者サロンで出来たことが何より幸せでした。

1年に1回行う予定なので、来年も行います。一応、皆さんも苦手だと思う寒い秋や冬は避けて行いたいと思います(そもそも、私が苦手な季節だということもあります(^_^;) 13:00~16:00の間にいつ来てもいつ帰っても良く、出席もとってはいないのでその日の体調をみて来てくれても大丈夫です。若者サロンは年齢30代までとなっています。

今回、来てくださった皆さん、ありがとうございました。病気の都合上、どうしても女性の参加者が多いですが、男性も参加できますので、同じ膠原病の人はどうしているのだろう…という聞いてみたいことがありましたらご参加ください。

医療講演会(苫小牧市)のご報告

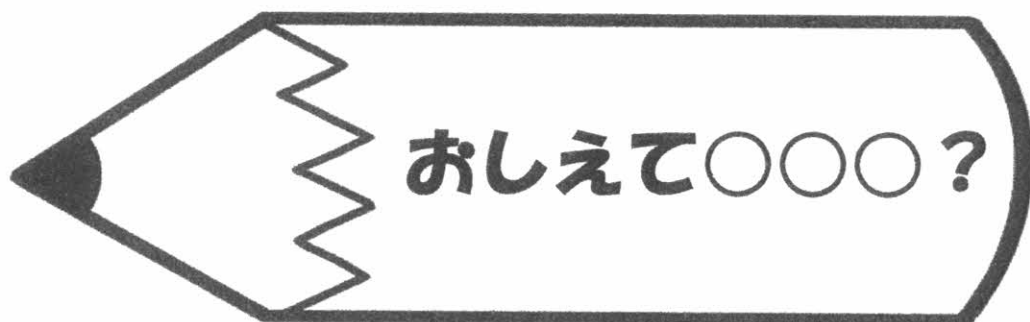
(江別市 埋田晴子)

9月9日に予定されていた苫小牧市での医療講演会は、6日の地震のためその日は中止となりました。それでも、当日には会場に足を運んでいただいた方もいて、なるべく早く開催をと会場や講師の先生のスケジュール調整を行い、10月14日(日)に無事開催することができました。会場は9月に予定していたところと同じ「苫小牧市民活動センター」、10時開催でしたが、友の会の機関紙では9時半開催とお知らせしたため、その時間めがけて来た方も当然いて、少しお待たせすることになってしまいましたことをお詫び致します。全体の参加人数は44名(内、友の会会員は7名)とたくさんの方にお越しいただきました。苫小牧市内はもちろん遠方から参加された方や、自身や家族が膠原病ではなく、お勉強にと参加された方もいました。

テーマは「膠原病の基礎知識と新しい治療」、講師は苫小牧市立病院 副院長 堀田哲也先生、優しい語り口でわかりやすくお話していただきました。講演会の内容は講演録として「いちばんぼし」に掲載予定です。質疑応答もいくつかあり、参加された皆さんには、これからの療養生活に今回の医療講演会が役立つことができれば幸いです。

また、北海道難病連苫小牧支部の皆さんには、準備段階からメールや電話で何度も連絡しながら、きめ細かな協力をいただきました。大変お世話になりました。地方での医療講演会は、地元の方の協力がなければ開催することができません。本当にありがとうございました。





地震で思ったこと、地震の教訓

- ◇ 私は、今回の地震で、札幌市に対する不信感が募りました。福祉避難所を公表しなかったこと、また、清田区が大変なことになっているのに冬季五輪の誘致をすること。市民のための市政がおこなわれない市だということを痛感しました。市民が望んでいないことばかり続けて、税金を無駄遣いするのであれば、移住も考えたいです。 (パンネム・なおさん)

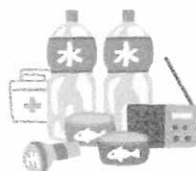
- ◇ 「災害は忘れた頃にやってくる」のでないこの頃、我家では災害リュックを1人1個作っています。今回は電気が止まりました。ラジオは用意してあったので情報を聞くことができました。IHなので1口ガスコンロでお湯を沸かし、使っていなかったポットにお湯を入れることができました。懐中電灯は3つありましたが、電池が不安なのでローソクをつけましたが火事につながると思いやめました。停電は20時間程でした。水は出ました。これで避難するとなると、私たち弱い者は大きな苦勞を覚悟しなければならないと想像できました。 (河合さん)

- ◇ 北海道であまり地震の被害が聞いたことがなかったので、被害が大きくてびっくりです。災害に遭った時のための準備がなにもできていないなど、反省しています。 (パンネム・のんなばあばさん)

☆ “防災グッズ一覧”は印刷してあったものの、何年もそのままにしておきました。去年懐中電灯と携帯ラジオだけは買っておこうと思い、購入しておいたのが良かったです。両方とも見えるところに置いてあったので、すぐに使うことができました。携帯の充電が少なくなっても、常にラジオから情報が入ってくるので、あまり不安はなかったです。地震後は、携帯の充電は早めにするようになりました。(ペンネーム・うさびよんさん)

☆ 「停電に学んだこと」

友の会の皆さんこんにちは。この度の平成30年北海道胆振東部地震、怖かったですね。AM3:07 激しい揺れに思わず飛び起きました。TVがつかない、「停電だ！」幸い水道には被害が及ばなかったのも、トイレはウォシュレットを使えないことだけで不自由はありませんでした。ラジオの情報だけが頼りで、24時間つけっ放しでした。昼食はカップラーメンで、夕方から次第に暗闇となって、ろうそくを灯した2晩。3日目「今夜も駄目か」と諦めていたところ、PM8:30頃外灯がついてブレーカーを上げやっとなんか通電。本当に良かったと思いました。9/21(金)いちばんぼし臨時号が届きました。テーマ「地震で思ったこと、地震の教訓」とありました。9/22(土)、今回の地震でいかに自分が無警戒だったかと思い知らされました。まだ避難所生活をしていて、水に不自由、お洗濯もできない、やっとお風呂に入れたなど、様々な情報が入って来ます。余震もあるので毎晩パジャマではなくTシャツとレギンス、何があってもすぐ動けるスタイルと室内着を着て眠ります。電気、水道、ガス、これら資源を当たり前でなく1人1人の一寸の努力で節電でき、水を大切に使うことが大事だと思いました。その他、手の届く所に極力物を置かないようにすること。ラジオと懐中電灯はすぐ手の届く所に置くようにしています。皆さんもこれからもくれぐれもお大事になさってください。(塚原さん)



安眠のための工夫

- ◇ 冷え性なので、冬はレッグウォーマーとつま先がないタイプの靴下を履き、のどの乾燥を防ぐためマスクをして寝ます。

(ペンネム・うさびよんさん)

- ◇ 楽しいことを思い浮かべて寝ます。今日楽しかったこととか、これからの楽しい予定のことなどを考えます。ワクワクして逆に眠れなくなることもあります。あとは、私は仰向けで眠れないので、うつ伏せになるとすぐに眠れます。

(岡本です)

- ◇ 昼だろうと夜だろうと眠くなったら寝ます。眠い時に寝るのが一番よく眠れます。なので、家にいると寝てばかりです。そして、夜はお風呂に入ったあと、いかに冷やさないかを工夫して、寝床につきます。腹巻、首巻き、靴下&靴下カバーを身につけます。暖かさを保って寝たほうがよく眠れるようです。暗くて、静かな部屋であることも必須です。なので、いびきをする夫とは別部屋です。冬は乾燥対策のため、加湿器を枕元に置きます。

(うめた)



次回、第8回目の質問は・・・

地震の時便利だったもの、防災グッズ

今回も地震で学んだことや気付いたことから回答を募集したいと思います。特に「こんなものが便利だった、備えておいて役に立った」、逆に「これがあると良かったのに」と今になって思う反省点。防災グッズのご紹介など、身近なものでもいいので色々教えてください。臨時号で募集した「地震で思ったこと、教訓」も引き続きお寄せください。皆で共有し、生かしましょう。

回答は以下の要領をお願いします。

・回答の宛て先

郵送：064-8506 札幌市中央区南4西10 北海道難病センター内
全国膠原病友の会北海道支部 宛

FAX：011-512-4807（難病センター）

SMS（ショートメール、Cメール）：090-（岡本）

Eメール：hokkaido.ichibanboshi@gmail.com

どの方法でもかまいません。

- ・送っていただく際は質問テーマ（今回は「地震」）とお名前を必ず書いてください。掲載はペンネームや匿名も可です。希望の場合はその旨お書き添えください。

- ・〆切はいちばんぼし発行月の前月10日です。今回は1月10日となります（2月発行のいちばんぼしに掲載）。

※いちばんぼしの発行は4月・7月・11月・2月です。

- ・回答多数の場合は全員載らないこともあります。ご了承ください。

- ・「皆さんにこんなこと聞いてみたい！」の質問テーマも募集します！回答と同じ宛て先にお送りください。



《北見地区》

*** 北見地区便り ***

(北見地区担当 片岡治美)

朝夕が本当に寒くなってきました。もう湯たんぽを抱っこして寝ています。紅葉も終わりに近づき、私達の一番嫌な季節がやってきますネ。今年は猛暑日という日が少なかったように思いますが、私だけだったのでしょうか？

10月21日、日曜日、晴れ。

北海道難病連北見支部の会員交流会が行われました。膠原病から7名が参加しました。総勢30名の予定でしたが、当日になり来られなくなった方があり、26名と少しさみしかったです。食事をしながらのおしゃべり、ゲーム（じゃんけんとビンゴ）にカラオケ等をして楽しくひと時を過ごしました。また来年も参加できることを約束して別れました。今年度の行事はもうないので、来年度の集まりが楽しみです。



《札幌地区》

北海道難病連札幌支部

チャリティクリスマスパーティのお知らせ

恒例のチャリティクリスマスパーティのお知らせです。外出の機会も少なくなる季節ですが、患者やその家族が交流を深める場として、ボランティア、医療スタッフ、協力企業等のご支援をいただき、安心して参加でき楽しめるパーティです。皆様のご参加をお待ちしています。

日 時：2018年12月9日（日）14：00～16：00

場 所：札幌サンプラザ 2階 金枝の間（北区北24条西5丁目）

内 容：別に発送される「なんれん臨時号」をご参照ください。

参加費：大人 4,000円、子供（小学生）1,500円、幼児 1,000円

アップル会より1,000円補助（会員のみ）があります。

申込先：岡本090- まで

申込締切：11月30日（金）

キャンセルは12月6日（木）まで。それ以降のキャンセルは全額負担となりますのでご注意ください。



アップル会 新年会のお知らせ

毎年恒例の新年会を開きます。
和食と中華のお料理をいただきながら、
会員同士交流を図りましょう。
個室なのでお喋りが弾んでも心配ありません◎
お部屋は5時間ゆっくり使えます。
たくさんのご参加をお待ちしています！

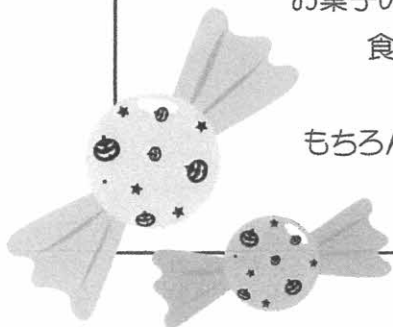


2019

- ◆日時 平成31年1月26日(土) 11:30より
- ◆場所 札幌すみれホテル 3階
(札幌市中央区北1条西2丁目、地下歩行空間から出ると便利)
- ◆会費 2,900円 お料理7品(和食と中華のミックス) ソフトドリンク飲み放題
※差額はアップル会から補助します。
- ◆申込 平成31年1月21日(月)まで
岡本(090-)までお電話ください。お問い合わせもお気軽に！
(申込後、万が一キャンセルとなる場合は24日までに必ずご連絡ください
ご連絡なく欠席の場合は会費をいただきますのでご了承ください)


新年会ご参加の皆さんにお願い☆

お菓子の持ち込みがOKになっています。(飲み物は不可)
食後のお喋りタイムにちよつとつまめるものを
持ってきていただけたら嬉しいです。
もちろん強制ではありません！「できれば」で結構です。



*** ビアガーデン交流会 ***

(アップル会会計 杉山 喜美子)

大通りビアガーデン初日(7月20日)にアップル会の交流会を行いました。この日は青空の基、鮮やかな芝生の緑、まさに〇ー〇日和でした。早目に出かけ陽が当たらない席を確保し、トレードマークののうちわを出し準備完了。参加者は6名。毎年ビール券を購入する為に参加されてくださる方、初めての方もいらして話に花が咲きました。お開きになる頃には短い北国の夏の始まりを待ちわびている人達でほぼ満席になっていました。

今年もまったりした時を過ごす事が出来てよかったとネオン輝く街中を帰路に向いました。来年も皆さんとお会いできるのを楽しみにしています。



*** チャリティバザーに参加して ***

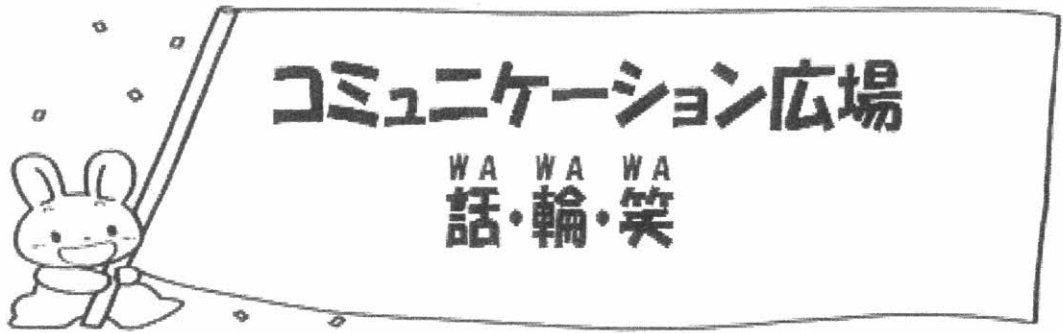
(札幌市 成田とも子)

毎年恒例の「なんれんチャリティバザー」が、10月13日(土曜日)に開催されました。当日は好天に恵まれ、オープン1時間前には7.8の方が並んでいました。

今年のアクセサリ売場の店員は5名。去年と比べると品数が少なかったのですが、売れ行きは好調でした。

開店と同時に押し寄せたお客さんも、閉店1時間前になると疎らになり、私もペンダントを当ててみたりして楽しむことも怠りません。

バザーの為に5日もかけたのに、たった5時間で閉店って寂しい気持ちですが、来年以降もバザーは続くので、また皆さんと共に楽しみたいと思います。



*** 「まさか！」の連続 ***

(千葉市 森美智子)

膠原病友の会北海道支部 40 周年の総会で皆様にお会いして、早 5 年の月日が過ぎました。遅くなりましたが、9 月 6 日未明に起きた胆振東部地震で被災された皆様に心よりお見舞い申し上げます。

強い揺れの後の大規模停電、断水と不安な日々を送られ、心安まることがなかったことと心中をお察しします。

さて、私事ですが、膠原病という言葉も忘れかけていたのですが、昨年 1 月より首の痛みが始まり、筋肉痛、椅子から立ち上がれない等の症状が続き、近くの開業医を受診したところ、膠原病の症状だからと千葉大の受診を勧められ、これが「まさか！」の始まりでした。

千葉大では検査値が全て正常で「？」が続き、途中紆余曲折がありました。今年 3 月にリウマチ性多発筋痛症の診断。指のこわばりが強く、整形外科でプレドニン 10mg を処方されていたのですが、内科で突然プレドニン 25mg になり「まさか！」。

その間にちょっとしたことで頭部 MRI を撮ったら「脳表へモジデリン沈着症」が見つかり、また「まさか！」。自覚症状がなく治療法もないので、このまま様子を見ることに。

4 月末頃から時々発熱するようになり、そのうち両足の膝から下がパンパンに浮腫み、利尿剤を使用しているうちに低カリウム血症で仕事の帰り横断歩道で足の力が急に抜け倒れました。その 2 日後、夕食を済ませちょっと一休みとソファに座り足を見たら、足の甲が紫色に腫れ、千葉大に電話する

と「すぐ来て！」。この時は深部静脈血栓症が疑われていました。救急車で千葉大に。待機していた先生に「森さん、今日は帰れないよ」のひと言。「まさか！」深夜の入院になりました。

入院 3 日目の日、主治医からニューモシスチス肺炎になっていると言われ、プレドニン 80mg とバクタで治療が始まり、「まさか！！自分が」でした。その間サイトメガロウィルスに感染していることが分かり、その治療などで 1 ヶ月半の入院になりました。退院直前に撮った胃カメラで、初期の胃癌が疑われ、再検査では OK でしたが、別のポリープでまた疑いが出て、生検の結果待ちです。

8 月に眼科で撮った頭部 MRI で今度は脳梗塞が見つかり、神経内科を受診したら梗塞の部分は支障がない場所でしたが、薬を使用すると脳表へモジデリン沈着症（小脳の表面から微量出血しています）に影響があるので、薬は使用できないと…。取りあえず 9 月から仕事に復帰していますが、「まさか！！」がいつまで続くやら、です。

寒い季節に向かいます。会員の皆様におかれましてはお風邪など引かれませぬように、お元気でお過ごしください。

森美智子さんは、全国膠原病友の会北海道支部の初代支部長を務められました。現在は千葉市にお住いです。

*** 友の会の皆さん、こんにちは ***

(札幌市 塚原 弘子)

アジア大会 2018、マラソン・水泳から始まり、陸上競技他盛況な大会が終わり、少し寂しい気持ちです。祭りの後の寂しさかな。今年は 9 月になっても残暑が厳しいですね。生命にかかわるような猛暑日が続く、北海道でも熱中症を発症し、搬送され、惜しくも亡くなられた方が多くて、特別な夏でしたね。41.1℃なんて、もうこれから地球はどうなっていくことやらですわね。

通所が毎週火曜日から金曜日まで、土曜日に外出レクリエーションが入ると、火曜日から連日の外出となり、本音を言うとかかなり疲れています。それ

ぞれの場所に話し相手や友人ができて、豊かな人間関係ができて、お互いに情報を交換して共有し合って、少し立ち入ったことも心許せる人には話せて、それでも赤の他人の集まりです。互いを尊重し合って、少しでも一日を豊かに終えられるよう努力も必要です。これまで「いちばんぼし」「膠原」「なんれん」と機関紙をずっと送ってきていただいて本当にありがとうございます。なかなか読みきれなかったのをさかのぼって、通所（デイサービスとショートステイ）の時に文庫本ばかりではなく、機関紙をあらためてじっくり読んでいこうと思うようになります。これを実行するのが今から楽しみでワクワクしています。大切なところはカラーペンで check したり、なるほどなるほどとひとりごとを言いながら読んでいます。大人の塗り絵や写経も、これはハリハビリが最大の目的です。集中して一文字一文字ていねいにたどっていくと、けっこう時間もかかって、その間は無心でいられるのがいい時間です。

9月は盛り沢山。大相撲の秋場所は9/9（土）が初日、9/17（日）は敬老の日、お彼岸もありますね。

プロ野球に一喜一憂し、私はもっぱらの阪神ファンで、いつも「コラ！ 駄目はんしん！！ しっかりしなさいっ！ 眠り猫なんて言われてニャンコちゃん達に失礼でしょ」日ハムも浮上したり下がったり、清宮くん、今シーズンはあまり期待通りにはいきませんね。（投手の斎藤佑樹はどうなってるんでしょうねえ。あの甲子園のヒーローがねえ。人生って思い通りにはいかないものですね。）

福祉の恩恵にあずかるということはとても複雑で、お勉強もしなければなりません。今はグループホームのお勉強をしています。札幌市内に、全域という結構数もあるようですが、そこそこによって制限とか管理とかが情けないほどあったり、一つ一つの施設によって自由さが異なるようです。いい施設と出会えるといいのですが……。私の自由に動ける範囲というのはとても少ないのです。骨折の4回目の最後の手術で右足首はL字型に固定されて歩けないのです。足の長さが左右で4cm位違うので、一般の靴では実用的でないのです。今、Drの意見書を待っているのですが、それが受け取れない限りは前に進めなくてね。

文化の秋、食欲の秋、芸術の秋、スポーツの秋。私はスポーツ「大好きさん」で、何の競技も楽しめます。身体が効いたらできることもないかな、あるかなと。

それでは友の会の皆さん、今年の秋を楽しんで、心豊かに過ごしていきましょう。（2018.9.5）



病はみちづれ 世は情け(その 16)

(札幌市 三森礼子)

今回は圧迫骨折の痛みを耐えながら入院中に手書きで書いた。

9月10日数々の試練をへてようやく退院できた。我が家に着くと、今まで届いていたところがあちこち届かない。背中がまがり、ただでさえ短い体が10センチも縮まったのだ。ショックだった。今までは難病患者→内部障害者と思っていたのに、一目で重度障害者とわかるほど、私の外見はかわった。あまり人に会いたくない。そのうえ3ヶ月近くの長すぎた入院生活は私の身体能力や脳までも退化させた。リハビリを午前・午後の2回歩く練習を中心に痛みをこらえてやり、室内は歩けるようになったとはいえ、握力も筋力も失った。入院生活は安全第一、上げ膳据え膳、何もしなくても、スタッフが何でもやってくれた。自分でしようにも痛みと倦怠感でなにもできなかった。

最初の1週間は4人部屋の中は重症な人ばかりで、誰も声を発しなかった。わずか1週間で言葉が思うようになくなった。頭でイメージできるのに、名詞が出てこないのだ。すぐに部屋が変わりそこはお喋り好きな人たちばかりだった。私はすぐに言葉を取り戻した。見舞客も多く食べ物のやり取り(禁じられているが)がわずらわしかった。ある日3歳のいたずら盛りのお孫さんがやってきた。私を一目見るなり、「お婆さん、どうして小さいの?」と言った。子供は時に残酷である。しかし、私はすかさずこう答えた。「お婆さんはね、魔法をかけられてしまったの」「どうして?」「いたずらばかりしたからね。だからぼくちゃんもいたずらしたらだめよ」と笑顔で答えたが内心悲しかった。

そういえば私たち膠原病患者の大半がお世話になっているステロイドが出た当時はあらゆる病に効果のある魔法の薬とまで言われた。魔法にはやはり表も裏もあった。私は長い間その恩恵にあずかってきたが、その副作用で骨がもろくなり、今回の圧迫骨折となった。魔法がとけたのである。圧迫骨折の怖さは入院中にあばら骨にヒビが入ったこと。そのため4日間全く身動きが出来なかった。リハビリも4日休んだ。咳のせいらしい。今度はどこ

がやられるのか不安で心が折れた。新たに痛い処が出てすぐにレントゲンを願ひ出た。でも大丈夫だった。先生、妄想骨折ですね。というと主治医は苦笑した。

次に書くのはちょっとためらったが、やはりこれは避けて通れない問題。恥をしのんでというより、このことで私は恥も外聞も失った。圧迫骨折によって尿の出る処が半分ふさがれてしまったのである。そう土砂崩れだ。それにより残尿という問題が発生。よどんだ水にボウフラがわくように、尿路感染症（膀胱炎）その他いろいろな病気をよぶ。そのために自分自身で尿道口にカテーテルをいれて残尿を取らなければならないという。それを「自己導尿」というそうで初めて聞く言葉だった。激しい衝撃を受けた。とうてい受け入れられないことで涙も出なかった。入院中は看護師がやってくれるが、家に帰って自分でできなければ退院させないということになった。なんということだ！

あすから看護師の指導でレッスンしようとなったが、あばら骨にヒビがはいり回復を待った。少し日にちがたってレッスンはじまったが、なかなか上手くいかない。私の小さすぎる体格のため便器でやるのは無理ということになり、すこしハードルを下げ、ベッドで鏡を見ながらやる方法になった。なんという恥ずかしい姿！尿道口を左手で広げ、右手でカテーテルをいれる。不器用な私は看護師に見られながら、そうそこ！惜しい！などと毎日連発されもう腐りきった。退院希望日まで日にちがなかった。特定疾患の提出書類の提出メ切は9月28日。他の書類もそろえなければならない。もしこれができなければ管入れっぱなしで袋を常にぶらさげる、バルーンも提案された。それは絶対嫌だった。ある日なぜかうまくいった。子供のころ突然自転車に乗れるようになった日のことを思い出した。しかしまぐれだったり、相性のいい看護師だったり。何日か続いてうまくいき、今日は私が最後の見守りをします、と苦手でこわい看護師がやってきた。緊張で手がふるえた。そして三森さん、合格です。よくがんばりました。準備も後始末も完璧です！そのことばに私は大声をあげて泣いた。泣かない私が泣いたのである。同室の人も一緒に泣いてくれた。かくしてようやく退院の運びとなったのである。思えば痛みと闘う壮絶な日々であった。しかし痛みは今ほとんどない。痛み止めの薬も我慢して飲まないようにしている。

でも最後に希望のある話をしたい。長期にわたるステロイドの服用で骨が

スカスカになってしまったが、それに拮抗する新しい治療法ができた。骨を作り骨密度を増加させ、骨折を防ぐ効果が高い治療薬ができたのである。「フォルテオ」という注射。これも入院中にマスターし、自分でできるようになった。自己注射である。糖尿病の人がやるのをイメージしてほしい。私は今これに期待している。

要支援1から要介護1になった私。介護等が必要でない状態を健康寿命というなら、私の寿命はここで終わったと言える。第一巻の終わりである。しかし多くの難病を抱えながら71歳まで生きてきたのはあっぱれと自画自賛したい。多くの仲間たちは皆逝ってしまった。ズルズル長生きしてきたバチかとふてくされてみたが、誠実な主治医の努力、私をとりまくたくさんの人たちに助けられてなんとか一人暮らしができています。介護保険制度というものも本当にありがたい。

第一巻は終わったが、第二巻をどのようにするのか、それは私次第だ。生きてみようもう一度！体力もまだまだなのにそんな思いが今の私を支えている。

(つ・づ・く) みもりん



との顔色をせいで紫色を兼ねる方があります。この場合、大きな
間違いです。確かにイメージだと地に足が着いてい
るようなスリッパの感覚を持ち、してしまってもいい
この感覚も日本人独特なもの、紫色を用いることで芸術
的感性もアップします。

ほんと言っても私たちに比べて喜ぶのは回復が上がる
効果です。そして、精神を鎮めるにも良い色です。

副交感神経、中枢神経への働きがあり、精神状態
をリラックスさせるための効果も高いです。

家でリラックスをしたい部屋があったら、クッションカバーを
紫色にしたり、紫色の花を飾ってあげるのも良いです。

どうしても、カーテンなど大きな所にはほろ、と...と思う方は
小物から試してみるのをオススメします。

また、痛みを抑えるのにも効果的です。痛む部分に
紫色の何でもよいです。布だったり、ストールを当てたり
服やインナー下着を着てあげるのもよいです。

どの色もとってあげ取り入れ可能な場合においては、人間不信
情緒不安定になりやすく感じるため、無理をして生活に取り入
れるのではなく、欲しいときに欲しい分だけ取り入れてあげる
寒い季節になりました。し、お身体を温めて風邪をひか
ないように気を付けてくださいね！

----------*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

事務局からのお知らせ

----------*-----*-----*-----*-----*-----*-----*-----*

☆ご寄付をいただきました。(2018.7.1~10.31)

佐川リウマチクリニック 様 西村 仁 様 加藤禎子 様
宮崎美津江 様 匿名様 アクリルたわし売上金
ありがとうございました。

☆新しく入会された方です。(2018.7.1~10.31)

工藤良子さん 旭川市 S31 年生まれ 皮膚筋炎
菅野美喜子さん 苫小牧市 S30 年生まれ SLE
どうぞよろしくお願ひします。

* * * 膠原病サロンのお知らせ * * *

(2018年12月~2019年2月)

日時：毎月第2木曜日 11:00~15:00 (4月~10月は16:00まで)
会場：北海道難病センター
参加費：会員は無料、一般の方は100円

12月13日(木)	11:00~15:00 (時間内出入り自由)
1月	お休みです。
2月14日(木)	11:00~15:00 (時間内出入り自由)

* * * お正月飾りの販売 * * *

北海道難病連ではお正月飾りの販売にも取り組んでいます。ご協力いただいた収益は難病連の活動費・難病相談事業などに使われています。勿論、友の会にも還元金がありますので、活動資金作りの一環としてご協力いただけますようお願いいたします。

【注文・お問合せ先】北海道難病連 福井さん 電話 011-512-4807

【注文締切】12月7日(金)

*** 署名・募金のお願い ***

JPA（一般社団法人 日本難病・疾病団体協議会）の「難病・長期慢性疾病・小児慢性特定疾病対策の総合的な推進を求める請願書」の国会請願署名および募金活動が始まっています。私たちが病気や障害をもっても、高齢になっても、いつでもどこに住んでいても、安心して必要な医療が受けられ、希望と生きがいを持って生活できる社会の実現を目指してご協力をよろしくお願いします。

昨年も膠原病友の会北海道支部では、たくさんの方にご協力いただきました。今年もご協力をお願いします。

（署名にあたっての注意点）

- ①署名は本人の自筆でお願いします。押印は不要です。
手が不自由など、やむを得ない場合の代筆は同居家族のみ認められています。
- ②未成年の方も署名できます。
国内在住なら年齢・国籍は問いません。
- ③ご家族一緒に署名してくださる場合、「〃」「々」などとせず、
自書にてお名前・住所を（都道府県から）きちんとお書きください。
せっかくお書きいただいたものが無効になってしまいます。
- ④同じ筆跡で何名もの署名を記入している場合も無効になってしまいます。
- ⑤署名用紙は今年度のを使用してください。
他の年度は無効になってしまいます。
- ⑥必ずしも 10 人の署名が集まらなくとも結構です。

- ・ 用紙が足りない場合は両面をコピーしてご使用ください（片面のみコピーは無効になります）。あるいは、こちらからお送りしますのでご連絡ください。
- ・ 郵送先は「全国膠原病友の会北海道支部」までお願いします。
〒064-8506 札幌市中央区南 4 条西 10 丁目
北海道難病センター内
- ・ 募金の送金方法は同封の郵便振込用紙にてお願いします。
- ・ 締切は平成 31 年 1 月末です。



つぶやき



可愛い姪っ子が4歳になりました。双子だから性格も同じかということもそんなこともなく、長女はよく食べよくしゃべり、次女は歌を歌うのと踊るのが大好きです。幼稚園に今年から入園して、グングン成長していています。私がちょっと抗がん剤の治療に精神的に辛くなってしまってきた(^_^;) 癒やされるために11月に10日間ほど姪っ子に遊んでもらってきます。(いしだ)

先日、会社の観楓会で小樽に行きました。初めて吹きガラス体験をして、タンブラーを作ったのですが、ドキドキワクワク感があって、こんな感じ久しぶりだなあと思う1日になりました。(うらべ)



街路樹も公園も個々の家の庭の樹木もみごとに紅葉を見せてくれています。今年最後の美しさを誇っているように……。その美しい木の葉を冷たい風は惜しげもなく吹き飛ばしていきます。これが自然なのだ実感している今日この頃です。(おおさわ)

9月6日の地震と停電。ラジオで「公衆電話は無料で使用できます」と言っている。手ぶらで近くのコンビニに勇んで出かけ、受話器を上げるがツーとは言わない。こりゃあ何かを入れなければならぬと思ひ、眠っているテレホンカードを持ち再び挑戦。しかし反応無し……。それじゃあ10円を持っていけばいいのだろう(今度は財布を持参)と三度目の挑戦。やっと成功!思わぬ運動ができた……。その後、近くに住む会員さんから電池式の充電器を頂きとても助かりました。まだまだ災害の被害と戦っている方がたくさんいらっしゃいます。一日も早く穏やかな日常が戻ることを心から願っています。(すぎやま)

前からやってみたかった薪割りに初挑戦!スコン!と、抵抗なく割れた時は気分爽快!初めてにしてはスゴイね、筋がいいね、等と言われ、調子にのって斧を振り続けた。2時間の楽しい薪割りの後は2日間の筋肉痛に悩まされることに(u_u) (なりた)

ある日突然、目の前を黒い虫が飛ぶようになった。雪虫?と思ったが払っても払っても飛んでいる。眼科に行って色々検査した結果「加齢によるもの」だった。これからずっとこの虫と付き合っていくかなくてはならないようです。(おかもと)

前のつぶやきでは風邪をひいていた。そして、今回もまた風邪をひいている。ずっとひいていたわけではない。寒くなってきたのに油断していたんだと思う。今回は2年前から働き始めたところを初めて病欠してしまった。悔しい。今読んでいる本は蛭田亜紗子著「エンディングドレス」(うめた)

HSKいちばんぼし

昭和48年1月13日第三種郵便物承認

発行 平成30年11月10日(毎月10日発行) HSK通巻番号560号