

マルホ皮膚科セミナー

2014年10月2日放送

「第77回日本皮膚科学会東京支部学術大会② チャレンジレクチャー3

これだけは知っておきたい SLE up-to-date」

聖路加国際病院
皮膚科部長 衛藤 光

はじめに

全身性エリテマトーデス（以下 SLE）は、皮膚症状をはじめ、多彩な全身症状と内臓病変を伴う自己免疫性疾患であります。診断には 1982 年にアメリカリウマチ協会が作成した分類基準が広く用いられています（表 1）。しかし、この基準が用いられるようになってから既に 30 年以上たっており、現状にそぐわない面が多く指摘されてきました。

SLEの分類基準 (ACR)	
1997 Revision of the ACR Classification Criteria (1982) for SLE	
臨床所見	検査所見
1. 顔面(頬部)紅斑 2. 円板状皮疹(ディスコイド疹) 3. 光線過敏症 4. 口腔潰瘍(無痛性で口腔あるいは鼻咽喉に出現) 5. 非びらん性関節炎(2関節以上) 6. 漿膜炎 a) 胸膜炎、または、b) 心膜炎 7. 腎障害 a) 0.5g/日以上または+++以上の持続性蛋白尿、または、b) 細胞性円柱 8. 神経障害 a) けいれん、または、b) 精神障害	9. 血液異常 a) 溶血性貧血、b) 白血球減少症($<4000/\mu\text{l}$) c) リンパ球減少症($<1500/\mu\text{l}$)、または、d) 血小板減少症($<100,000/\mu\text{l}$) 10. 免疫異常 a) 抗二本鎖DNA抗体陽性、b) 抗Sm抗体陽性、または c) 抗リン脂質抗体陽性 1) IgGまたはIgM抗カルジオリピン抗体の異常値、 2) ループス抗凝固因子陽性、 3) 梅毒血清反応生物学的偽陽性、のいずれかによる 11. 抗核抗体陽性
上記の4項目以上を満たす場合、SLEに分類される。	Hochberg MC: Arthritis Rheum 1997;40:1725

表1

新しい分類基準

新しい分類基準が 2012 年に SLICC という欧米の専門家の研究グループから発表されました。まずそれをご紹介します（表 2）。従来の分類基準では、皮膚症状に関連する項目は、顔面紅斑、円板状皮疹、光線過敏症、口腔潰瘍の 4 項目でした（表 1）。新しい分類

基準では、急性または亜急性皮膚エリテマトーデス、慢性皮膚エリテマトーデス、口腔鼻腔潰瘍、非癬痕性脱毛の4項目に変更されました(表2)。旧基準にあった光線過敏が除外されたため、光線過敏と関連する顔面紅斑や円板状皮疹が、それぞれ独立項目となっていたという矛盾がなくなり、かつ多くの皮膚症状がリストアップされたことにより、より皮膚病変を重視した内容になりました。そのほかでは、ループス腎炎が独立した診断項目となったことや、臨床検査がアップデートされたことが新分類基準の特徴といえます。つぎに、皮膚症状に関する項目を簡単に説明します(表3)。第1項目は、急性または亜急性皮膚エリテマトーデスの皮疹です。これには急性型皮疹

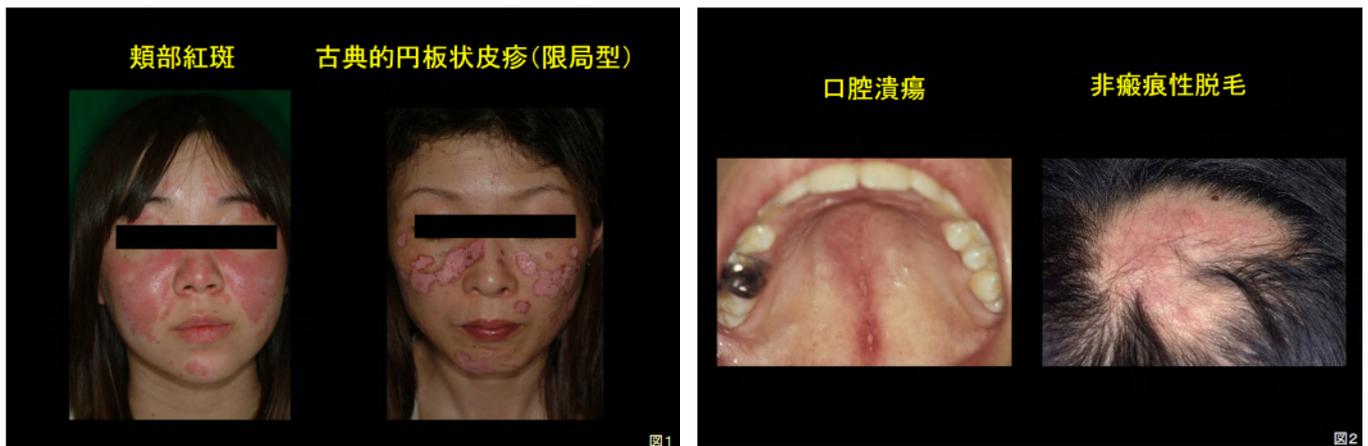
として、DLEを除く頬部紅斑、水疱性エリテマトーデス、SLEの中毒性表皮壊死症型皮疹、斑状丘疹型皮疹、光線過敏、亜急性皮膚エリテマトーデスの皮疹として、浸潤を触れない乾癬様皮疹、環状紅斑で癬痕とならずに治癒するもの、が挙げられています(図1)。このうちのどれか一つでもあれば1点として数え、何項目あっても1点と数えます。第2項目は慢性皮膚エリテマトーデスの皮疹です。これに含まれるものは、古典的円板状皮疹が頸部より上に分布する限局型、頸部より下にも分布する汎発型、肥厚性円板状エリテマトーデス、深在性エリテマトーデス、粘膜エリテマトーデス、Lupus erythematosus tumidus、凍瘡状エリテマトーデス、およびDLE/扁平苔癬重複型皮疹です(図1)。第3項目は、口腔潰瘍と鼻腔潰瘍です(図2)。第4項目は、非癬痕性脱毛です(図2)。これは、びまん性に毛髪が疎になり、毛が細く折れやすいなるループスヘアを伴うものです。このように多くの皮膚・粘膜症状がリストアップされていますが、診断が困難な場合は皮膚科医にコンサルトの上、皮膚生検を施行することが推奨されています。

SLEの新分類基準(SLICC)	
SLICC Revision of the ACR Classification Criteria for SLE (2012)	
臨床クライテリア	免疫学的クライテリア
1. 急性または亜急性皮膚エリテマトーデス 2. 慢性皮膚エリテマトーデス 3. 口腔・鼻腔潰瘍 4. 非癬痕性脱毛 5. 潰瘍炎(関節以上の腫脹と滑液貯留)または30分以上の朝のこわばりを伴う2関節以上の関節痛 6. 腎臓炎: 1日以上持続する典型的腎臓炎, または胸水貯留または胸膜摩擦音 7. 腎炎: 尿タンパク/尿クレアチニン比(または24時間尿量)で500mg/24時間以上, または赤血球円柱 8. 神経所見: 虚脱, 精神症状, 多発単神経炎(血管炎などの原因によらない), 管腔炎, 末梢または脳神経炎(血管炎, 感染症, 糖尿病など他の原因によらない), 急性錯乱状態(中毒性, 代謝性, 尿毒症性, 薬剤性などによらない) 9. 溶血性貧血 10. 白血球減少(<4,000/mm ³ 1回以上): Felty症候群, 薬剤, 門脈圧亢進症などによらないもの, またはリンパ球減少症(<1,000/mm ³ 1回以上)でステロイド, 薬剤, 感染症によらないもの 11. 血小板減少(<100,000/mm ³ 1回以上): 薬剤, 門脈圧亢進症, TTPなどによらないもの	1. 抗核抗体陽性 2. 抗dsDNA抗体陽性(ELISA法では正常値の2倍以上) 3. 抗Sm抗体陽性 4. 抗リン脂質抗体陽性(下記のいずれかの陽性) ループス抗凝集素, RPR試験による生物学的陽性, 抗カルジオリピン抗体中等度以上陽性(IgA, IgGまたはIgM), 抗β ₂ -glycoprotein I(IgA, IgGまたはIgM)陽性 5. 低補体 C3低値, C4低値, CH50低値 6. 直接クームス試験陽性 溶血性貧血によらない
各項目は同時期に満たさなくても集積でよい。最低1項目の臨床所見を含む4項目以上を満たす場合、SLEに分類される。または腎生検でSLEに合致する腎炎があり、抗核抗体もしくは抗ds-DNA抗体が陽性である場合、SLEと分類する。	
(Petri M. et al. Arthritis Rheum, 64: 2677-2686, 2012) Systemic Lupus International Collaborating Clinic (SLICC)	

表2

SLICCの分類基準にある皮膚症状
1. 急性または亜急性皮膚エリテマトーデス ◆頬部紅斑(頬部のDLEは除く)、◆水疱性エリテマトーデス、◆SLEの中毒性表皮壊死症型、◆斑状丘疹型のLE皮疹、◆光線過敏性のLE皮疹。ただし皮膚筋炎を除外。または、◆亜急性皮膚エリテマトーデス(浸潤を触れない乾癬様皮疹、または環状紅斑で癬痕とならずに治癒するもの、炎症後色素脱失または血管拡張は伴ってもよい。)
2. 慢性皮膚エリテマトーデス ◆古典的円板状皮疹: 限局型(頸部より上に限局)、◆汎発型(頸部の上下に分布)、◆肥厚性(疣状)DLE、◆ループス脂肪織炎(深在性エリテマトーデス)、◆粘膜エリテマトーデス、◆Lupus erythematosus tumidus、◆凍瘡状エリテマトーデス、◆DLE/扁平苔癬重複型皮疹
3. 口腔・鼻腔潰瘍 ◆口蓋、頬粘膜、舌または鼻粘膜の潰瘍。ただし血管炎、ベーチェット病、感染症(ヘルペスウイルス)、炎症性腸炎、反応性関節炎、酸性食物など他の原因によるものを除く。
4. 非癬痕性脱毛(びまん性に非薄化または粗造化して折れやすい毛髪) 円形脱毛症、薬剤性、鉄欠乏、男性型脱毛症など他の原因によるものを除く。
* 皮膚病変の診断が困難な場合は皮膚科医にコンサルトの上、皮膚生検を施行することを推奨。

表3



この SLICC の新分類基準は、今後普及していくものと思われませんが、皮膚症状の分類など内容的に難しいため、当面は旧分類基準と並行して使用されていくものと思われま

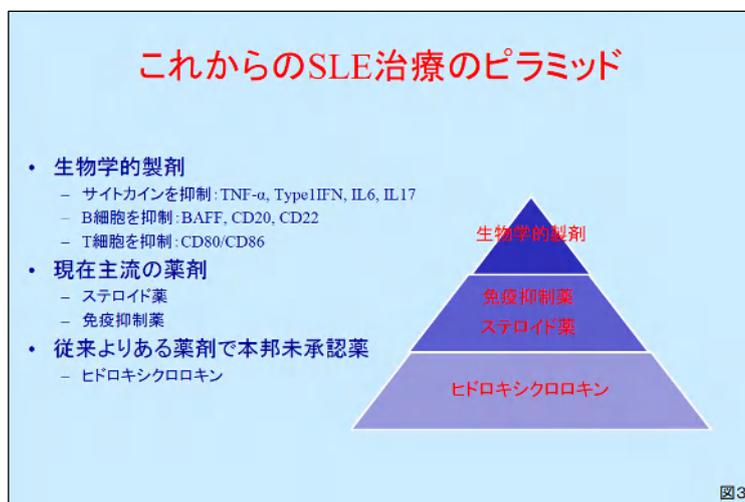
新しい治療薬の話題

次に SLE の新しい治療についてお話しさせていただきます。ここでは2つの話題を取り上げたいと思います。ひとつ目はヒドロキシクロロキンに関する話題です。クロロキンは抗マラリア薬のひとつで、ヒドロキシクロロキンはその毒性を少なくした薬剤です。この薬剤は、欧米では古くからマラリアを始め、SLE や関節リウマチの治療薬として使用されてきました。アメリカでは FDA が今から 59 年前の 1955 年に SLE の治療薬として認可しています。特徴は、免疫を低下させずに効果を発揮することで、安全性は高く、副作用の網膜症は 0.1% 未満と報告されています。毎年 1 億 3 千万錠出荷されており、累積使用患者は 100 万人を越えます。日本では毒性の強いクロロキンは 1955 年頃から SLE、慢性腎炎や、てんかんなどにも使われ、クロロキン網膜症が問題になりました。アメリカから報告や警告があったにも関わらず、対策が遅れたことが被害の拡大につながったとされています。その影響もあり、安全性が高いヒドロキシクロロキンの導入も見送られてきました。しかし最近、欧米からの帰国患者や他の薬剤では効果が期待できない SLE 患者に対し、個人輸入による使用例が増加してきました。聖路加国際病院でも、倫理委員会の承認を得て、個人輸入で使用していただき、安全でよい治療効果を得ています。しかし、海外では標準治療薬として使用されている薬剤が、このような方法でしか使えないことは、日本の患者さんにとって望ましいことではありません。この状況を打破するため、2009 年 11 月、リウマチ膠原病科と皮膚科の医師により、日本ヒドロキシクロロキン研究会が設立されました。そして 2010 年、日本リウマチ学会と日本皮膚科学会から、本剤の開発に関する要望書が厚生労働省に提出されました。既に諸外国では標準的治療薬として使用されていることから、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬 検討会議」において、その必要性が認められ、厚生労働省が製薬会社に開発要請を行い、2012 年 3 月治験が開始されました。そして本年 8 月に承認申請が提出されるに至りました。承認にはもうしばらく時間がかかりそうですが、これによりようやく日本

の SLE 治療が国際標準に並ぶこととなります。

次に二つ目の話題です。生物学的製剤は、すでに関節リウマチや尋常性乾癬を始め、多くの疾患で使用される薬剤になってきました。2011年3月11日、FDAはSLEでは初めての生物学的製剤ベリムマブを認可しました。SLEの治療薬としては、実に52年ぶりの新薬となります。この薬剤はBリンパ球の生存や活性化に関わる因子である、B cell-activating factor belonging to the TNF family、略してBAFF、バフという物質に対するモノクローナル抗体です。ベリムマブは、既存治療に上乘せする add-on 効果により、関節炎、紅斑、低補体血症、抗 ds-DNA 抗体の改善にすぐれた効果を発揮することが報告されています。日本では現在開発中です。その他にも、エプラツズマブという抗 CD22 抗体、シファリムマブという抗 IFN- α 受容体抗体などが現在治験中です。

これらの薬剤の登場により、SLE の治療は大きく変化しつつあります。SLE の治療をピラミッドにたとえると、ヒドロキシクロロキンが一番下の標準治療薬となり、その上にステロイド薬や免疫抑制薬が2番目のステップとなり、一番上のステップが生物学的製剤という構図になります(図3)。このようにSLEの薬物療法は大きな転換期を迎えようとしています。



生活指導

ここで忘れてはならないのは、膠原病の診療では、生活指導が薬物治療と同様に重要であるということです。SLEの診療では、皮膚科医だからできる生活指導があります。紫外線対策では、遮光クリームに関するきめ細かい指導は皮膚科医の得意とする領域です。また、寒冷刺激からの防御、皮膚の乾燥対策、スキンケア指導、アレルギー対策、合併する皮膚疾患の治療は、いずれも重要な内容であります。近年SLEの生命予後は改善し、多くの患者が、通常の世界生活を送れる時代になりました。しかし顔面や手などの露出部に、紅斑や瘢痕、色素沈着があることは、患者さんのQOLを著しく低下させます。この問題の対策として、市販の製品を使用したメディカルコスメがあります。このような美容指導も皮膚科医にとって得意な分野であります。膠原病は苦手だという皮膚科医の声を聞くことがありますが、SLEの患者さんにとって、皮膚科医はとて頼りになる存在であることを、知っていただきたいと思えます。