リウマチ性疾患の臨床update

司 会 住田 孝之（筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー））

三森 経世（京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学）

杉井 章二（東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科）

鈴木美佐子（茅ヶ崎東海岸クリニック）

井上眞璃子（東京大学アレルギーリウマチ内科）

（発言順）

平成 26 年 5 月 16 日（金）収録

住田 本日はご多忙の中お集まりいただき、ありがとうございます。本日の座談会のテーマは「リウマチ性疾患の臨床update」ということで、最新の進歩についてお伺いしたいと思っています。リウマチ性疾患が近年非常に進歩してきた理由の1つとしては、サイトカイン、それからリンパ球に対する生物学製剤、そういったものが実臨床で使えるようになってきたということもあると思います。それから、エビデンスに基づいた診断基準、あるいは治療ガイドラインなどが提唱されてきたということも関係しているかと思っています。本日お集まりいただいた先生方のお立場から、このようなリウマチ性疾患の診断と治療の進歩について熱く語っていただきたいと思っています。

それではまず、リウマチ性疾患というのは非常に多様な症状あるいは所見を呈していますが、どのようなときにリウマチ性疾患を疑うのかについて、三森先生からお話いただければと思います。

三森 まず、リウマチ性疾患というのは、関節や筋肉、骨など運動器系の痛みを伴う病気の総称ですが、アメリカリウマチ学会（American College of Rheumatology：ACR）の分類によると、これらは100種類以上の疾患に分類されています。ですから、リウマチ性疾患を疑って診断・治療するときにはどういうところからアプローチするかが重要になります。当然ながら、関節の痛みと腫れはどんなリウマチ性疾患であっても最初に疑うべき症状として現れますが、患者さんによっては、病初期には朝起きたときの手のこわばり感などを訴えるのみで、必ずしも痛みを訴えない場合もあるので、早期には注意する必要があると思います。また、痛みというよりも全身の倦怠感や発熱など、全身症状で発症する疾患も少なくありませんので、その点にも注意する必要があります。病気によっては、全身性リウマチ性疾患と言い、関節のみにとどまらずに、全身の様々な臓器病変を同時に伴う疾患もあります。特に皮疹をはじめとする皮膚

Discussion Meeting on Clinical update in rheumatic diseases.

Takayuki Sumida : Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, University of Tsukuba, Japan.

Tsuneyo Mimori : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Graduate School of Medicine, Kyoto University, Japan.

Shoji Sugii : Department of Rheumatic Diseases, Tokyo Metropolitan Tama Medical Center, Japan.

Misako Suzuki : Chigasaki Eastern Shore Clinic, Japan.

Mariko Inoue : Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Japan.

座談会

住田孝之氏

症状，それから腎臓，肺，神経，血液といった臓器病変があるかどうかを確認することが後の鑑別にもつながると思います。

住田 ありがとうございます。リウマチ性疾患には多様な症状と，疾患共通の症状があり，様々な臓器に症状が出てきますので，多面からの検査も必要だというお話をいただきました。杉井先生，そのような非常によく似た症状や所見がある中で，どのような点が個々のリウマチ性疾患の鑑別ポイントになりますか。

杉井 同じ関節症状と言いましても，それが強い炎症を伴っているのか，あるいはそこまで炎症が強くないのかということがまず重要になってくるかと思います。あとは，関節の分布，たとえば，症状は大きな関節に出ているのか，小さな関節をメインに出ているのか，あるいはその関節の症状の数がどのくらいあるのかといったこともあります。それから症状の出方も重要です。リウマチ性疾患の中でも脊椎関節症のようなものと，単なる腰痛ではなく朝に強い腰痛が特徴であるなど，関節症状においては，症状の出方も鑑別のポイントになるかと思います。あとは，先ほど三森先生からお話がありましたように，皮膚症状や臓器障害はオーバー

ラップしていることもあるのですが，特にどの臓器に出やすいかといったことと併せて総合的に判断する形で鑑別していくことが重要だと思います。あとは，熱の出方なども重要なポイントだと思います。

また，関節穿刺による関節液の評価も改めて見直されるべきではないかと思います。関節液のグラム染色や偏光顕微鏡による結晶の有無の検索は関節炎の診断を極めて迅速にすることが経験されます。

住田 今，リウマチ性疾患の鑑別についてお話を伺ったわけですが，強さ・弱さ，数，出方，臓器病変のパターンといったものが鑑別になるので，患者さんをしっかりと診ていかないと，なかなか鑑別には結び付かないということになると思います。実際にご経験された症例として何かありますか。

三森 痛みの場所，局在がやはり非常に重要で，関節に一致した痛みと腫れは滑膜炎を示唆するわけですね。しかし，関節自体ではなくその周囲が痛むということもしばしば経験します。筋肉の痛み，腱や腱鞘の痛み，あるいは骨自体の痛みという場合もありますので，そこを最初の診断できちんと見極めることがその後の鑑別において非常に重要になってきます。

住田 ありがとうございます。同じ関節であっても，関節の中なのか，周囲なのか，そういった違いもあるということですね。

三森 最近は関節エコーなども発達したので，関節の滑膜が腫れていることを客観的に見ることもできますが，経験を積んで慣れれば，関節の滑膜の分布に一致した腫れがあるから滑膜炎であるという診断ができます。

住田 鑑別には診断技術がかなり重要だというご指摘をいただきましたが，その診断技術を学ぶために，研修医の際にはどのようなトレーニング，教育が必要でしょうか。

三森 できるだけ多くの患者さんの関節をと

にかく触って診るという以外にないと思います。

住田 目の前に患者さんが来られたら、多くの関節を触ってみることで、そういった違いがわかるようになってくるということですね。ありがとうございます。

様々なリウマチ性疾患を鑑別するために診断基準の分類というのがそれぞれの疾患にあります。そのあたりについて鈴木先生からお話いただけますでしょうか。

鈴木 まずリウマチ性疾患の診断のステップについてですが、患者さんのアナムネーゼ（病歴）というのが非常に重要な最初の情報であり、症状や経過、理学所見から鑑別すべきリウマチ・膠原病疾患、または全身疾患を想定し、血清学的検査、免疫学的検査、画像診断というステップを踏んで、その結果を診断基準と照らし合わせて、合致する点、しない点を検証し診断に至ります。

住田 アナムネーゼから始めて、理学的な所見、検査所見を総合判断して診断をつけていくという場合に基準となるものとしては、確立した診断基準、あるいは分類基準かと思います。日本におけるリウマチ性疾患の診断基準、分類基準の現状はいかがでしょうか。

鈴木 診断基準・分類基準が一般的な疾患とそうでない疾患があります。実地医家の内科医が最初に疾患を想定する際には、どの疾患においても一定のクオリティーの診断基準・分類基準があり、日本国内でどれを優先的に採択するかが定まっていると、有用であろうと思います。

住田 ありがとうございます。杉井先生はいかがでしょうか。

杉井 鈴木先生がおっしゃる部分とも関連しますが、実地医家の先生には難しい診断基準も結構あるかと思います。たとえば、関節リウマチ分類基準ACR/EULAR2010も、予備診断基準の最初の段階で、「他の疾患により説明がつかない1つ以上の関節炎」という項目がありますが、

三森経世氏

最初に全部除外していなければならないということになりますので、やはりまだ専門医向けの分類基準かなというふうには思います。やはりそのあたりをもう少し突き詰められる基準が今後も必要になってくるのではないかと考えています。

住田 わかりました。今ある診断基準というのは、専門医、スペシャリストのための基準であって、一般臨床をされている方たちにとっては少し難しいところがあるということですね。そうしますと、今後の対策としては、診断基準をいくつも作成するわけにはいきませんので、診断基準をわかりやすく解説する解説書のようなものが需要だということになりましょうか。

杉井 そうですね。あるいは、きっちり診断を求めなくても、「この段階で専門医に紹介しましょう」といったガイドラインが必要かなと感じています。

住田 なるほど。ありがとうございます。

次は治療に関してですが、診断が決まってくると、今度は治療を行います。最近はいろいろな診療ガイドラインが出てきて、その中には当然治療についての方針というものが出てきています。井上先生、そのあたりについていかがで

杉井章二氏

しょうか。

井上 治療方針の根拠として、欧州リウマチ学会（The European League Against Rheumatism：EULAR）やACRなどの海外の学会や、日本リウマチ学会をはじめとする日本の学会から出ているようなリコメンデーションやガイドラインというのは非常に参考になり、専門的な治療をするにあたってはしっかりと理解をしておく必要があると考えています。ガイドラインは治療の選択について患者さんに説明する際にも「これは世界で一般的に行われている治療です」と説明する助けにもなっているのではないかと思います。あとは、たとえば生物学的製剤使用やステロイド使用などに伴う副作用対策のガイドラインなども出ていますので、そういったものも治療するにあたって常に念頭に置いておく必要があると思います。

住田 リウマチ性疾患の治療ガイドラインは充実していますか。

井上 randomized control studyが行われているような疾患に関してはエビデンスレベルが高いガイドラインができていて、たとえば、関節リウマチ（rheumatoid arthritis：RA）やループス腎炎（lupus nephritis：LN）には治療ガイド

ラインがあります。しかし、リウマチ性疾患には希少疾患が多く、そもそもエビデンスレベルの高い臨床試験が行われておらず、ガイドラインがない疾患も多くあるのが現実だと思います。

三森 関節リウマチのガイドラインは、ACR2012とEULAR2013のリコメンデーションや、また日本でも新しいガイドラインが出ましたが、これだけ多くの治療薬、治療法が出てきて、それぞれについての多くのエビデンスがあればガイドラインをつくるのは比較的容易です。さらにガイドラインよりももう少し強制力のある「リコメンデーション」という言い方を欧米ではしています。しかし一方で、関節リウマチ以外の病気についてはガイドラインが整備されているかという、本当に数少ないのが現状です。ACRでループス腎炎のガイドライン（2012）は出ておりますが、このときに注意しなければいけないのは、欧米では使われるけれども日本では使われない薬が多々あるということです。

ミコフェノール酸モフェチル（mycophenolate mofetil：MMF）やヒドロキシクロロキン（hydroxychloroquine：HCQ）などがよい例だと思います。だから、欧米のガイドラインやリコメンデーションをそのまま日本で受け入れにくいという大きな問題がありますので、やはり我が国独自のガイドラインを今後構築していく必要があります。関節リウマチについてはそういう動きがすでにあるわけですが、他の病気についてはまだまだエビデンスが足りないのが現状です。特に他の膠原病では、なかなか大規模なランダム化比較試験ができない、特に難治性病態になると倫理的にもプラセボ対照試験が困難なので、エビデンスレベルの高い臨床研究がほとんどありません。だからといって、ガイドラインがなくてもよいということにはならず、そういう病気、病態であるからこそ、ガイドラインが必要だと思うのです。そのためには、たとえば個々のエビデンスレベルが低くても、これまで

のいろいろな報告を、ケースシリーズ、ケースレポート、履歴研究など、全部を含めたうえで総合的に、今なし得る一番よい治療を考えていかなければいけません。そしてそれをガイドライン化するという努力がやはり必要だと思います。

住田 日本独自のガイドラインがまだ十分でないということでしたが、今後作成していくということになると、誰が、どこで、どのような形で作成していくことが求められているのでしょうか。

三森 住田先生も厚生労働省「自己免疫疾患に関する調査研究」の研究代表者をされていますが、そういった班研究の中でのワーキンググループがガイドラインを作成するという形があります。その場合、それを学会が承認して権威付けするという作業が最終的には必要になります。様々なところでエビデンスに基づいたガイドラインを作成しても、それだけでは十分ではなく、全国的なレベルで学会などの公的機関の最終的な承認が欠かせないということです。

住田 平成26年度から新たにガイドラインを作成するための厚労省の班研究が動き出していますので、その中でエビデンスに基づいて案を作成していただいて、学会がアプルーブするということが早期に望まれるということですね。ありがとうございました。

ガイドラインがある疾患、ない疾患とあるわけですが、実際に患者さんは「関節が痛い」、「手が冷たい」、「皮疹が出ている」ということで、まずかかりつけの医師にかかると思います。鈴木先生、そういう疑いの患者さんが来られたときに、何を考え、どのようなタイミングで専門病院に紹介されますか。

鈴木 私もしも実地医家の一人ですが、かかりつけ患者の96～97%がリウマチ・膠原病の患者さんであるため、実地医家から地域の専門医への紹介と、地域の専門医から高度医療施設のある大学病院、総合病院への紹介という2つの観点

鈴木美佐子氏

でお話しさせていただければと思います。

内科の開業医の先生、もしくはリウマチ科の常勤医のいない総合病院からご紹介いただくケースは、関節痛、レイノー現象を主訴とする患者さんが多く、他には、眼科からドライアイやぶどう膜炎を認める患者さんの精査依頼や、皮膚科から膠原病を疑う皮疹を認める患者さんの紹介をよく受けます。整形外科からは、リウマチの初期治療が奏効しないケースや、生物学的製剤導入が必要な患者の紹介が多くあります。どういう段階で内科の開業医の先生が紹介しているかというのは、その地域に連携できる専門性のあるクリニックや総合病院があるかという地域性がかかなり関係してくると思われ、日本国内でも大きな差異があるのではないかと思います。

関節リウマチについては、タイトコントロールの実現や感染症などの副作用に対する迅速な対応という点では、通院しやすい地域の専門医を受診するメリットもあると思うのですが、実地医家がメトトレキサート（methotrexate：MTX）や生物学的製剤を使用する際に不可欠なのがリスクマネジメントの徹底であると思います。間質性肺炎（interstitial pneumonia：IP）などの有害事象の出現に備え、入院先として呼

井上眞璃子氏

吸器内科と日頃から病診連携をとっていることは必須であると思います。

一方、関節リウマチ以外の膠原病については、地域の専門医の役割というのは、大学病院での加療が必要な臓器障害を有する症例かどうかということを速やかに判断し、振り分けをすることであろうと私は考えています。強皮症、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease : MCTD)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus : SLE)初発時の肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension : PAH)の合併の有無に対する心エコーによる評価、間質性肺炎に対する肺機能検査や胸部単純CTという精査は、患者の最寄りの総合病院との病診連携を通じて、検査だけをその総合病院で受けていただき、結果を通常は数日以内、緊急時は即日当方で説明するというシステムを当院(茅ヶ崎東海岸クリニック)では敷いております。ループス腎炎、皮膚筋炎、多発性筋炎、血管炎など生検が必要なケースや入院加療が必要なケースは、大学病院のリウマチ・膠原病科に直接電話連絡して、検査結果などの情報をあらかじめ提供したうえで、速やかな受診と入院の予約が可能となるよう病診連携を行っております。

住田 ありがとうございました。鈴木先生の場合は、クリニックで日常診療されていますが、リウマチ専門医ということもあって多くのリウマチ性疾患の患者さんが来られると思います。先生のクリニックでは、診断から治療まで全てできる患者さんもしれば、検査を他に出して、その結果を見て治療をしているという患者さんもいらっしゃる、また、生検を含めて高度な治療が必要な場合には、大学病院や専門の科のある病院へ送るといった形で連携をとられているというお話でした。杉井先生、患者さんの紹介を受ける側としては、クリニックとどのように連携をとられていますか。

杉井 患者さんの紹介を受ける際には割とスムーズに進むことが多いのですが、ある程度落ち着き、今度は大きな病院から地域の病院に戻そうとなったときにいろいろな障壁があります。鈴木先生のように専門の先生のいらっしゃる病院へ戻すということになれば、非常にスムーズに進むのですが、地域や病院によってはそういう面が充実していないところもありますので、定期的に、たとえば半年ごとにかかりつけ医にかかる患者さんの検査を総合病院など専門性の高いところで行うなど、ただ患者さんを受けて返すだけの連携ではなく、それ以上の連携が必要になってくるのではないかと思います。

住田 だいたい半年に一度くらい患者さんには総合病院などに来ていただき、受診していただければよろしいでしょうか。

杉井 疾患や患者さんの状況によるとと思いますが。

住田 市や区といった地域内で、ネットを使って患者さんの状況を共有するという試みもされているかと思いますが、先生のところでは何かそういった取り組みをされていますか。

杉井 我々はリウマチ専門医に集まっていたき、様々なアップデートされた情報を共有する、そのうえで患者さんの送ったり戻したりを

行っております。

住田 鈴木先生、専門医からクリニックに戻って来た場合にはどのような対応をとられていますか。先生の場合は専門医ですので、非専門医のクリニックとはまた状況が異なるかと思いますが、

鈴木 戻ってくるケースというのは、当方から大学病院、総合病院に紹介した膠原病患者さんの入院加療後の戻し紹介というパターン、大学病院や総合病院でそれまで加療されていた患者さんの転居に伴う紹介というパターン、都内まで通院していた患者さんでADLの低下に伴って通院が困難になってきたときに、紹介を受けるパターンが多くあります。ADLが低下した患者さんやご高齢の患者さんの場合、遠方の病院に行っているときには介護保険などのシステムを利用されていないということが結構見受けられます。このため、介護保険申請の確認をしたり、訪問看護の指示を行ったりする形で、日常生活に即した対応をしております。杉井先生からもお話がありましたが、日頃から医師同士も顔の見える病診連携をとっていることが、こういう場合においては非常に重要だと思います。たとえば研究会を通じて双方向的に情報を共有していると、患者さんに関する情報交換もスムーズとなり、実地医家ならではの特性を活かしたリウマチ・膠原病の診療を実現することに有用ではないかと常日頃思っております。

住田 実地医家のお立場として、より細やかに患者さんのケアを行っていく中で重要となるのが病診連携であり、そのポイントというのはやはり「顔が見える」ことであるということですね。

鈴木 はい、その通りです。先ほど杉井先生が半年ごとにフォローアップを行うというお話をされていましたが、患者さんによっては、大学病院や総合病院に長くかかっていることで安心感を持っている方もおられますので、急に何

十年もかかった大きな病院と縁が切れてしまうということに対して、不安を抱くこともあろうかと思います。そういう場合には、その大学病院、総合病院の先生方と連携をとり、半年ごととなり3カ月ごととなり情報を共有しながら、フォローアップを行っていくことが患者さんのためになると思います。

住田 患者さんに合わせたケアは大切ですね。ありがとうございました。

次に、リウマチ性疾患はたくさんありますが、臨床、特に診断と治療におけるトピックスについて、疾患ごとにお聞きしたいと思います。まず関節リウマチに関して、杉井先生、お願いできますか。

杉井 先ほどもお話に出てきましたが、関節リウマチの場合、診断基準や分類基準がわりとまめに改訂され、アップデートされてきたというのが大きな進歩の現れではないかと思います。それに伴って、治療の裏付けや病期の考え方、病期による治療効果の違いなどの必要性から、診断基準自体が改訂されてきました。また、我々にとって自信を持って診断しやすくなった1つの転換は、抗CCP抗体の登場だろうと思います。それでも、やはりどんどん早期へ早期へという話になってきますと、迷う症例がたくさん出てくるわけです。そういう中でやはり画像診断や関節エコー、関節のMRIといった画像検査の進歩のおかげで「リウマチと診断して大丈夫だ」とある程度の自信を持って患者さんに説明できるようになり、治療を進める重要な根拠の1つになってきたのではないかと思います。ただ、関節エコー、関節MRIの画像だけで診断をつけるというのはなかなか難しいので、このあたりは慎重に診断を行うよう常に意識する必要があると思っております。

治療については、MTXの適正な使用が重要です。2011年より、以前ですと8mg/週までと決められていたMTXの最大投与量が16mg/週ま

座談会

でに上がったことが治療上1つ大きな進歩になったと思っています。また、何よりも、生物学的製剤の登場というのがリウマチ診療を大きく変えております。そういったものが出てくるまでは「リウマチの患者さんには日常生活をなんとか送っていただきましょう」という考え方がどこかありましたが、今では「社会生活をしっかり送っていただきましょう」と、臨床の目標の質が上がってきております。その分だけリウマチの専門医は重い責任を負うようになったと思います。治療の方法が増えてくるとより精度の高い、そして標準化された臨床評価をしなければならなくなり、DAS28やCDAI、SDAIなどそのあたりの進歩にも結び付いているかと思えます。

住田 ありがとうございます。リウマチに関する診断治療のトピックのエッセンスをお話いただきました。診断のところで、CCP抗体、画像というお話がありましたが、画像のタイミングといいますか、何を見るために画像を撮るのかということについては何かコメントがございいますか。先ほど早期診断ということがありましたが、

杉井 早期診断もそうなのですが、やはり診察でも触診の精度の限界ということがあり、患者さんは痛いと言っているがどこが腫れているのかわからない、本当にここに炎症があるのか迷うというようなときには、エコーあるいはMRIで滑膜を見るというのも有効かと思えます。

住田 治療のところでおっしゃられていました臨床指標ということになると、治療効果判定というものにも画像は使えるということでしょうか。

杉井 そうですね。

住田 治療の進歩としては、MTXの増量と7剤の生物学的製剤が登場したということになると思いますが、骨破壊の進行を止めることができるようになったので、社会生活を改善すると

いう目標に近づいてきたということですね。

杉井 その通りです。

住田 続きまして、SLEについて、井上先生、いかがでしょうか。

井上 SLEの診断に関しては、1982年にACRが提唱した分類基準と1997年の改定基準が今も参考にされている分類基準になります。最近の新たな分類基準として、2012年に米国を中心としたSLICCというグループが新たな分類基準(The systemic lupus international collaborating clinics classification criteria for systemic lupus erythematosus)を提案しています。この分類基準は、臨床所見と免疫学検査をそれぞれ1項目以上必要とすること、免疫項目に低補体が含まれていること、3種類以上の免疫学的異常があれば該当する臨床症状が1つだけでもSLEに分類されることなどの特徴を持った分類基準です。1997年の分類基準と比較して、83%だった感度が97%へと上がりました。逆に特異度は96%から84%へ下がったという結果が出ております。臨床に十分即した分類基準とは考えられていますが、こういった場合に適用するのかということが今後の検討の課題となってくると思っております。

治療に関しては、ステロイドのみならず、シクロホスファミド(cyclophosphamide: CY)やアザチオプリン(azathioprine: AZA)、カルシニューリン阻害薬などの免疫抑制薬が広く使われるようになっております。SLEの治療ガイドラインとしては、先ほども申し上げたように、2012年にACRとEULARそれぞれからループス腎炎に対するガイドラインが出されています。かいつまんで申し上げますと、いずれのガイドラインでも、腎生検による組織型に基づいた治療が推奨されており、たとえばACRのガイドラインであれば、III/IV型(巣状またはびまん性ループス腎炎)に対して寛解導入療法としてステロイドパルスと以降の高用量のステロイド投与、およびMMF2~3g/日またはシクロホスファミド大量

静注療法 (intravenous cyclophosphamide : IVCY)が推奨されております。また、維持療法としてはアザチオプリン 2mg/kg/日やMMF1~2g/日、および低用量のステロイドが推奨されているというガイドラインになります。しかし、先ほど三森先生のお話にもありましたように、日本ではMMFのループス腎炎に対する保険適用が認められていません。MMFのループス腎炎に対する保険適応に関しては現在申請中で、日本での使用実態調査が行われていると聞いております。

関節リウマチでは、生物学的製剤や新規の分子標的薬が新たに治療に用いられるようになっておりますが、SLEに関しては、様々な治験が行われているものの、海外で新たに認証されたのは2011年に米国FDA (Food and Drug Administration) が承認したベリムマブという抗BlyS抗体のみです。先ほどのお話にもありましたように、ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial : RCT) を組むことが非常に難しい疾患だと思いますので、また新たなお薬が認証されていくこともとても難しいことだと思います。ですが、今後、患者さんの選択肢を増やすという意味でも期待しているところでもあります。

住田 SLEはリウマチ性疾患の中で最も難治性の臓器病変を伴う疾患で、一番早く新薬が出てほしいと多くの先生方も思っている疾患だと思います。治療では、アメリカ、ヨーロッパで使われているMMFやヒドロキシクロロキンを日本では使えないということになると、投与する薬はステロイドを中心に、免疫抑制剤のいくつかということになってしまいますね。欧米でのガイドラインを日本に応用して実際の現場で使われるということはあるでしょうか。

井上 典型的な初発のループス腎炎の方がいらっしゃるかもしれませんが、IVCYという選択肢がありますので、それに基づいた治療は実際に行っております。

住田 日本の保険適用の中でまずは行うということですね。ベリムマブの使用経験はございますか。

井上 まだありません。MMFに関しては数例、特に妊孕性を維持したいような若い方に対して、選択したことはあります。

住田 ありがとうございます。日本で現在、SLEの診断基準として使われているのはACRの1997年改訂版ですが、2012年に出てきたものはNIH (National Institutes of Health) のお金で作成したものだったと思います。アメリカではNIHのものはだめだということが言われており、日本ではわかりませんので、現在、厚労省の班研究で北海道大学の渥美達也先生が中心となって検定しているという状況だろうと思います。NIHとACR、日本のSLEの患者さんにとって、どちらがよりよいのかという結論はいずれ出てくるでしょう。

三森先生、PM・DMの自己抗体について何かトピックスはいかがでしょうか。

三森 自己抗体を論じる前に、PM・DMの診断では、1975年のBohanとPeterの診断基準があり、これが非常に長く使われています。その後、厚労省自己免疫疾患調査班が1992年に提示した診断基準はこれに準じたものと言うことができます。最近、国際分類基準がようやくできて発表されたところなのですが、これまでの基準に比べると項目が多く、一般臨床医にはなかなか使いにくい基準になっているのではないかと危惧します。また、後で述べる自己抗体が筋炎の病態診断には非常に重要なのですが、抗Jo-1抗体以外の抗体が採用されていないところに問題があると感じます。厚労省の住田先生の自己免疫疾患調査班で、この基準を我が国のPM・DMで検証しようという動きがありますので、それを待ちたいと思います。

PM・DMの診断に関して言えば、やはり自己抗体測定は非常に大きいと思います。こ

座談会

れまでPM・DMでは多くの疾患特異的自己抗体が報告されているのですが、我が国でルーチンに測定できるのは抗Jo-1抗体のみでした。抗Jo-1抗体は、PM・DM全体の頻度で言えば10%から20%程度なので、これまでは多くの筋炎が抗体陰性で見られてしまっていました。このような状況の中で、今年の1月に抗ARS抗体検査の保険適用が承認されました。抗ARS抗体の中には抗Jo-1抗体も含まれるのですが、この抗ARS抗体検査は20種類あるアミノアシルtRNA合成酵素(aminoacyl-tRNA synthetase:ARS)という抗原のうちのJo-1を含む5種類の酵素をミックスして同時に測ることができるようにしたものです。この測定法を使うとPM・DMの約30%が陽性になりますので、抗Jo-1抗体単独に比べて診断感度が上がることになります。

この抗体の特徴は、抗合成酵素抗体症候群(anti-synthetase syndrome)、あるいは抗ARS抗体症候群と呼ばれる、筋炎プラス間質性肺炎、また、特徴的な機械工の手やレイノー現象といった共通する臨床像を呈します。特に間質性肺炎は抗体陽性患者の90%以上で認められるので、間質性肺炎を合併するPM・DMの診断には非常に有用です。この抗体が陽性の間質性肺炎は、比較的ステロイドによく反応するのですが、再燃が多いことも特徴です。ですから、この抗体が陽性であれば、我々は比較的早期から、タクロリムス(tacrolimus:TAC)やシクロスポリン(cyclosporin)などの免疫抑制薬を併用するようにしております。

また、現在キットを開発中の抗体として、抗MDA5抗体があります。昔から筋症状が見られないにもかかわらず、典型的な皮膚筋炎の皮疹があるamyopathic dermatomyositis(ADM)という病型があり、これが我が国では非常に予後が悪いことが知られていました。その予後が悪い原因として、急性進行性の間質性肺炎を合併し、呼吸不全で亡くなる方が多いことが挙げら

れます。そういう病態に抗MDA5抗体という新しい抗体が見つかり、現時点ではまだルーチンで測定できませんが、抗ARS抗体と同じようにキット化され、多施設共同研究でその有用性を検討しており、近い将来に保険適用を目指す方向に進んでいると聞いています。PM・DMにはほかにも色々な自己抗体があり、今後Jo-1抗体のみならず、これらの自己抗体によって病型診断、予後の推定、治療方針の決定などがなされていく可能性があると思います。

住田 ありがとうございます。病態、それから予後にかかわる新しい自己抗体がいくつか出てきて、そのうち抗ARS抗体はすでにキット化され、保険適用が通っており、もう1つのMDA5抗体もいずれキット化、保険適用へと進んでいくであろうというお話をいただきました。非常に期待できますね。確認ですが、抗ARS抗体の中にはJo-1抗体は入っているのですね。

三森 抗Jo-1抗体も入っております。

住田 そうしますと、診断基準をJo-1抗体から抗ARS抗体に切り替えていった方がよいと考えてよろしいですか。

三森 それは今後の検討になろうかと思いますが、厳密に言えば、個々の抗ARS抗体、すなわち抗Jo-1抗体と非抗Jo-1抗体は微妙に臨床の特徴が違うとは言われるのですが、治療に反応する間質性肺炎という括りで言えば、筋炎とともに非常に似通っているもので、とりあえず一緒に測ってよいのではないかということで開発されたものです。これを新しい診断基準にどのように反映させるかは今後の課題と思います。

住田 ありがとうございます。最後にお話しいただいたMDA5抗体もADMで見られ、急性間質性肺炎とかかかわっているということですが、これが陽性の患者さんで実際に急性間質性肺炎を起こす割合というのはどのくらいなのでしょう。

三森 これには人種的な差があるようです。

ADMはもちろん海外でも報告されておりますし、抗MDA5抗体が検出されるという報告もありますが、予後の悪い急性間質性肺炎を合併するという報告はないわけではないのですが、少なくとも日本人あるいはアジア人に比べると少ないです。環境因子が影響している可能性もありますが、遺伝的な差もあるかもしれません。我が国では、この抗体が陽性の患者さんはADMもしくはDMで、その80%が間質性肺炎を合併し、その中の半分以上は亡くなります。

住田 わかりました。8割といいますと、この抗体がある時点で、間質性肺炎が急速に進行することに対策をしておいた方がよいということかもしれませんね。

三森 はい。ですから我々は、この抗体が陽性であれば、ステロイド大量投与とシクロスポリン、エンドキサンパルス療法を最初から組み合わせて、がんの化学療法のように強力に治療するようにしており、それで生命予後が改善しております。

住田 ありがとうございます。大変有用なトピックスをお話いただきました。

続きまして、杉井先生、強皮症、全身性硬化症に関してはいかがでしょうか。

杉井 全身性硬化症については、これまでそれほど診断が難しいと感じなかったのは、初診のときにある程度皮膚症状を完成した人を診てきたからかなと思っております。しかし、そういう患者さんに問診して聞いてみますと、「数年前からレイノー現象がありました」とのお話があったり、「いつから皮膚が硬くなったのですか」と聞くと「気付かないうちになっていましたが、もうずっと何年も前からです」と答えたりと、患者さん自身が早期の段階で訪れないことが1つの問題だと思っております。RAのように、早期に見つけることによって予後が違ふといったことが解明されてくると、患者さん自身も早期に受診するようになり、さらに医師側も診断を

早くつけようという流れになることが望めるのかなと思います。2013年に、ACR/EULAR全身性硬化症の2013年分類基準が出されており、皮膚硬化以外のところでもかなり細かく、毛細血管の拡張を項目に入れたり、爪郭部の毛細血管異常であったりと強皮症の特徴を診断の中にかなり取り込んでいるという点においては、「これでも早期か」と言われるとなかなか難しいのですが、強皮症の診断を行ううえで進歩ではないかと思います。

強皮症の場合には、予後を左右する、合併する臓器障害が問題になりますので、こちらも早期に見つけていくということが重要だと思います。たとえば、肺高血圧症ですと、今はよいお薬が出てきて予後を改善できているというものがありますが、相変わらず強皮症合併の肺高血圧だけはなかなか難しいという問題があります。強皮症の患者さんにおいて早期に肺高血圧を見つける、あるいは肺高血圧の定義よりももう少し前の段階で何かアクションを起こせる、そういったことの意義が出てくるのが、早期診断を確立するうえで重要ではないかと思います。強皮症の場合は、クリエイティブな治療がまだまだ出てこなければならない分野だと思いますが、今ある中では、リハビリテーションを含めた集学的な治療が必要ではないかと思います。

住田 ありがとうございます。強皮症の診断では、ACR/EULAR基準が2013年に出ております。これは日本でも使われているという理解でよろしいのでしょうか。あるいは、これから検定していくということでしょうか。

杉井 検定はしていかなければいけないと思います。たとえば糖尿病性の手関節症のような紛らわしい症例もありますが、そういったものを鑑別すると、先ほど申しましたように、いらっしゃる患者さんはわりとすぐに強皮症とわかる、症状の完成している人が多い状況を少しでも改善するきっかけになることを期待したいです。

座談会

住田 早期の強皮症を見つけるためには、このACR/EULAR基準というのを日本でも検証する必要があるということですね。治療のところで、肺高血圧症が気になっているのですが、強皮症に伴う肺高血圧症は非常に予後が悪いというのには何か理由があるのでしょうか。たとえば、血管の線維化が強いので、不可逆的な変化があるからというような。

杉井 見つかったときには不可逆な状況であるということだと思います。

住田 たとえば、心エコーを早めに行ってみて、推定右室圧が高いようだったらフォローアップを頻回に行うとか、そういうことでしょうか。

杉井 そうですね。恐らく、線維化を含めた不可逆な変化が起きて肺高血圧のような明らかなものが出てくるだろうと思われますので、やはりそれより手前のところで見つけることは重要だと思います。

住田 三森先生は何かありますか。

三森 強皮症の肺高血圧症が他の膠原病の肺高血圧症に比べて生命予後が悪いのは確かなことなのですが、恐らくその原因の1つは、今言われた高度の肺線維症に二次的に起こる肺高血圧症に加えて、強皮症の心筋障害が原因となる左室機能障害によって起こる肺高血圧症、あるいは最近注目される肺静脈閉塞症などが含まれていると考えられており、あるいはそれらを混合しているために治療が効きにくいということがあるかもしれませんね。SLEやMCTDの肺高血圧症は、少なくとも初期であれば、あるいは原病の活動性が高いときに、ステロイドや免疫抑制薬がよく効く症例を我々もよく経験します。強皮症の肺高血圧症には、免疫抑制療法が最初から効かず、最近の肺血管拡張薬も効きにくく、むしろ使って逆に悪化してしまうケースもあります。やはりこれは非常に注意しなければいけないところです。

住田 ありがとうございます。血管拡張薬

によって逆に悪化してしまう理由というのは、動脈だけではなく静脈病変もあり、そちらに影響して負荷がかかるというようなことも伺っております。

次に血管炎についてですが、血管炎というのはたくさんありますので、興味のあるところを絞っていただいて、井上先生、よろしくお願いします。

井上 血管炎の分類としては、1994年のChapel Hill分類が広く用いられてきましたが、2012年にその再検討が行われ、病名や分類、定義の改訂が行われました。今までは大きく、大型血管 (large vessel vasculitis : LVV)、中型血管 (medium vessel vasculitis : MVV)、小型血管 (small vessel vasculitis : SVV) の3つのカテゴリーに分かれていたのですが、2012年の分類基準では、多彩な血管を侵す血管炎 (variable vessel vasculitis : VVV)、単一臓器の血管炎 (single-organ vasculitis : SOV)、全身疾患に関連した血管炎 (vasculitis associated with systemic disease)、病因が判明している血管炎 (vasculitis associated with probable etiology) の4つのカテゴリーが新たに加えられています。また、小型血管炎は、ANCA関連血管炎 (ANCA-associated vasculitis : AAV) と免疫複合体性血管炎 (immune complex SVV) の2つのカテゴリーに分類されております。ANCA関連血管炎のうちWegener肉芽腫症の名前がGPA (granulomatosis with polyangiitis : 多発血管炎性肉芽腫症) に変更されたことと、Churg-Strauss症候群はEGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) に変更となったことが、非常にインパクトが大きかったことです。もう1つ、Henoch-Schonlein紫斑病もIgA血管炎 (IgA vasculitis : IgAV) に名称変更され、より病態が反映された名称になりました。

治療に関しては、2010年に大量γグロブリン療法がステロイド効果不十分なEGPAの神経障害に

対して適用可能となっており、免疫抑制がかからずに治療効果が見込めるということで、選択しやすい治療が出てきたと感じております。また、最近ですが、抗CD20抗体であるリツキシマブ（rituximab）がGPAと顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis：MPA）の治療に保険適用となっておりますが、こちらに関しては、既存の治療による寛解導入が困難な症例や再発を繰り返す症例、およびシクロホスファミドが禁忌であるといった症例に関して使用が考慮されるようになりました。選択肢が広がったという点で非常によいことですので、今後使用する機会が増えてくるのではないかと考えております。

住田 リツキシマブの治療経験はいかがですか。

井上 まだありません。ただ、たとえば治療抵抗性のSLEに対して、最後にリツキシマブを使うといったケースは今まで経験したことはあります。生物学的製剤を様々なリウマチ性疾患に対して使うようになりましたが、リツキシマブの副作用や気をつけなければいけない点は違ってくると思うので、血液内科や経験豊富な先生のご意見なども伺いながら使っていく必要があると思います。

住田 ありがとうございます。ANCA関連疾患というのは、ANCA自体が好中球を活性化して血管炎を誘導しているところがありますので、B細胞をターゲットとした治療というのは本当に理にかなった治療戦略という気がします。大いに期待したいと思います。

鈴木先生、Sjögren症候群についてお願いできますでしょうか。

鈴木 Sjögren症候群の診断基準としては、1999年の厚生省改訂診断基準、2002年の米国・欧州改訂診断基準と、2012年に提唱された米国リウマチ学会分類基準があり、これらについて、日本人Sjögren症候群患者の診断に関して検証され

た研究結果が厚生省「自己免疫に関する調査研究」班拡大シェーグレン症候群分科会より発表されております。これによると、厚生省改定診断基準（the revised Japanese Ministry of Health criteria for the diagnosis of Sjögren's syndrome：JPN）の基準とACRの基準は、診断の一致率は高いものの、感度・特異度のいずれもJPNの基準が優れているという結果でした。ACRの基準を臨床で活用することが多いかと思いますが、この点を鑑みてJPNの基準を考慮していくことが必要だと考えます。

最近の知見としては、キメラ型抗CD20抗体リツキシマブの有効性に関する報告もありますが、T細胞選択的共刺激調節剤であるアバタセプト（abatacept）®について、Sjögren症候群合併の関節リウマチに対する有効性を評価する前向き観察研究であるROSE（Rheumatoid Arthritis with Orenzia Trial Toward Sjogren syndrome Endocrinopathy）試験の結果が大変興味深いと感じました。住田先生の研究室で行われているスタディですが、この試験ではSjögren症候群合併のリウマチ患者の関節所見のみならず、Sjögren症候群による口腔眼乾燥についてもアバタセプト®が有効であるということが示されており、Sjögren症候群合併の関節リウマチ患者における生物学的製剤の選択の根拠の1つとなり得ると考えています。

住田 ご紹介いただき、ありがとうございます。アバタセプト®によるSjögren症候群の治療というのは二次性のSjögren症候群に関しては日本で現在独自に進めております。一方で、一次性のSjögren症候群に対するアバタセプト®治療というのは昨年スイスで、今年オランダですでにパブリッシュされており、有効であるということです。今後さらに症例を増やして有効性が確たるものになればと思っております。

それでは、研修医の方もこの内科学会に入っていられっしょだと思いますので、研修期間にお

座談会

いて経験すべきリウマチ性疾患について、教育的なお立場から三森先生、いかがでしょうか。

三森 特に膠原病を含む全身性リウマチ性疾患です。これは関節症状だけではなく、全身の様々な臓器病変を伴うことが多いので、どんな領域に進まれる方でも経験する機会の多い病気だと思いますし、そのときにきちんと診断をして専門医に紹介するという技量が要求されるようになります。そういう意味で、今回トピックスとして述べられた関節リウマチ、SLE、強皮症、PM・DM、血管炎症候群、Sjögren症候群は患者さんが比較的多く遭遇する機会が多いと思いますので、初期研修の短い間でなかなか難しいかもしれませんが、できるだけ診ておいていただきたい病気です。また比較的频率は低くなりますが、原因不明熱はどんな内科領域でも必ず遭遇しますので、その原因不明熱の重要な病気の一つとして成人Still病（adult Still's disease）があり、これはぜひ経験していただきたいところです。さらに、日本が高齢化社会を迎えるにあたって、高齢者のリウマチ性疾患として注目されるいくつかのものがあります。中でもリウマチ性多発筋痛症（polymyalgia rheumatica：PMR）は頻度が最近増えてきており、少量のステロイドが非常によく効くということで患者さんにも感謝されますので、覚えておくとういいます。

住田 将来どんな科に進むにしても、膠原病内科を回ってしっかりと膠原病を経験しておくことが、将来、専門医へ送るタイミングを逸しないために必要であろうということでお聞かせいただきました。ありがとうございました。

それでは、最後の話題ですが、現在、国会で厚労省の難病対策の改革について議論され、これが法制化されようとしております。来週（2014年5月16日時点）、参議院で審議されて決定されるということです。来年度、平成27年1月から難病対策が変わることになるわけですが、い

くつかの改革のポイントがあります。1つは、現在医療補助がなされている56疾患のみの特定疾患について、不公平だということがあり、300領域程度に増えるということがあります。もう1つは、対象疾患が非常に増えるのですが、それでは税金が足りないということで、同じ病気であっても、「この人は軽症である」「この人は重症である」ということを決め、軽症者は補助をしない。重傷者は補助をするといったすみ分けがなされようとしております。医療費の違いというのはもう1つ、1世帯あたりの収益ということでも違いが出るのですが、現在はそういう方向で動いております。この「疾患を広げて患者負担をすみ分ける」ということについて、ご意見をいただければと思いますが、いかがでしょうか。

三森 国のこういう方針が決まった以上、我々が注文をつけることはできませんが、特定疾患の登録患者数はほとんどの病気で年々増えており、これに対する国庫からの補助もどんどん増えている状態である以上、ある程度どこかで歯止めをかけることはやむを得ないことと思います。今まで56疾患に決められていたところを、さらに希少で難治性であり、治療が開発されていない病気にまで枠を広げるというのは、公平性という観点からは納得できます。しかし、問題はこれまで国から医療費の補助を受けていた特定疾患の患者さんたちが、こういう事態で補助が切られた場合に納得していただけるかどうかということが最大の問題であり、最初はかなり患者さんからの反発が出てくる可能性が高いと思います。でも、やるのであれば、重点的に医療費を投入する必要の高い重症患者さんに関しては補助が必要です。そういった患者さんと、今は落ち着いており、治療は受けているけれどもそれほど患者負担も大きくないという患者さんをどのようにして分けるのか、また有償の方と無償の方をどの程度の比率で分けるのかをき

ちんと考える必要が出てくるものと思います。

住田 たぶん有償・無償の患者さんの比率を決めていくのは行政であろうかと思います。私たち医療の立場からは、それぞれの疾患についてグレーディングを提案することはできると思いますが、どこで線を引くかというのは行政が一気に決めるということになりそうな状況ですね。ありがとうございました。

もう一点、この難病の改革において変わることは、今までは56の特定疾患の患者さんは、クリニックでも病院でも、申請している施設に行くことによって医療費補助を受けられていたのですが、今度は病気を認定するドクターを決めていこうという方針になりました。仮称ですが「難病指定医」といった名称で、国が想定しているのはそれぞれの学会の専門医ということです。そうすると、今までは、誰でも臨床調査個人票に記入し申請することができたのですが、これからは難病の決定をするのが専門医に限られてしまうということになります。そうすると、専門医の負担というのが10倍くらいに増えることになるのですが、その点については何かご意見がありますか。

杉井 業務の量が増えるということが1つ問題ではありますし、それとともに、リウマチ膠原病は診断に用いる所見の特異性が必ずしも高くないために不確定要素が大きく、そのことによって公平性を欠かないよう、先ほどもお話にありましたガイドラインや基準などをどういう形で使うのか明確にする必要があると思います。

住田 現在は、個票がほぼ診断基準に則した形になっており、SLEであれば11項目のうち4項目以上あればまず保健所の審査では通過ということになるわけですが、新しい制度になっても恐らくそこはあまり変わらないかと思います。

ただ、誰でもが決定できるのではなく専門医のみ可能ということになります。専門医であれば診断するにあたってもある程度の知識や経験をお持ちであると思いますので、その点あまり問題はなくなりますが、1人あたりの診なければならぬ症例数というのが本当に10倍くらいに増えてくるのではないかと思います。

杉井 そうですね。地方によってもまたずいぶん変わってくる可能性がありますね。多摩地区の人口がおおよそ400万人で、疫学からするとリウマチ・膠原病といわれている人が約4万人いることが予想されます。その中でリウマチの専門医のみに難病の決定を限定するということになると、限られた人的資源の中で、どれくらいの人をどういう基準で認定するのかということは重要な問題になってくると思います。

住田 そうですね。これはまだ法制化されていない状況ですので、法制化されて、おおよそ300の新しい難病疾患の中で、どういう疾患が新しく特定疾患になり、どのような基準で有償か無償かが決まり、どのような人がそれを認定していくのかということが今年中には決まってくると思います。そのときにまたこのような座談会が組めればと思っております。

本日は、皆様お忙しい中お集まりいただき、ありがとうございました。いろいろなお立場から、リウマチ性疾患の臨床のトピックスについてお話を伺いました。患者さんのために医学・医療はあるわけですので、行政も患者さんのためによりよい難病対策の改革をされることを祈念して、この座談会を終了したいと思います。本日はどうもありがとうございました。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：住田孝之：研究費・助成金（ブリストル・マイヤーズ）