

自己免疫疾患の克服をめざして —全身性エリテマトーデスと抗リン脂質抗体症候群—

北海道大学大学院医学研究院免疫・代謝内科学教室

渥美 達也

Key words : 全身性エリテマトーデス, 抗リン脂質抗体症候群, ガイドライン, 血栓症, 免疫抑制剤

はじめに

自己免疫疾患は難治を代表する疾患のひとつであり, その原因は不明である. 全身性エリテマトーデス (Systemic lupus erythematosus : SLE) は, ループス疹とよばれる多彩な皮膚症状を代表とする全身性自己免疫疾患のプロトタイプである. 若年女性の好発するこの疾患の基本的な病態は, 自己免疫現象による炎症や組織障害である. SLEによって侵される臓器は全身に及び, とりわけループス腎炎と神経ループスがもっとも重要な臓器病変とされてきた. 昭和30年代まで, SLEを発症すると, 高熱などの全身症状と臓器病変をコントロールする方法はなく, SLEの3年生存率は60%ほどであった¹⁾. この疾患に大量グルココルチコイド (ステロイド) が使用されるようになり, SLEは救命可能な疾患へと変わっていった. 大量グルココルチコイドは, まさに当時のSLE治療のパラダイムシフトであった.

グルココルチコイドをもってしても対応できない重症SLEは少なくなかったが, それでも平均的なSLEはおおむねグルココルチコイドで十分治療可能であった. ところが, SLE患者が長期生存するようになって明らかになってきたのが, SLE

の合併症によるADL障害である. とりわけ重要なのは, SLEの15~30%ほどに合併するとされる抗リン脂質抗体症候群 (APS) による血栓症と, グルココルチコイドの長期投与に伴う代謝異常が深刻である²⁾. 本邦のSLE診療ガイドラインでは, SLEの治療目標を, SLEではない患者と同様の社会生活を長期におくこと, すなわちSLEの「社会的寛解の維持」とうたっている³⁾が, 目標達成を阻む要素の代表がこのふたつである.

本講演では, 全身性自己免疫疾患の代表としてのSLEと, そのADL予後規定因子のひとつであるAPSの臨床像を理解し, より良いマネジメントを行うにはどうしたらいいか, 議論したい.

1. SLEの病態

日本人での発病率は10万人あたり100人と推定されている. 若年女性に好発する疾患として知られ, 女性が90%, 発症年齢は20~40歳代であることが多い. なお, 発症には人種差があり, 黒人は10万人あたり400人ほどと推定されているが, 発症に地域差はみられない.

SLEは複合的要因によって発症する. すなわち, 遺伝因子と環境因子の双方が関与する. SLEは多発家系が存在し, また一卵性双生児でのSLEの一致率は25~50%であることから, 何らかの遺伝的素因の背景があることは以前から知られてい

略歴は128頁に記載

た。近年の研究の結果、多数の疾患感受性遺伝子が同定されている。

上記の遺伝的要因を有する人に喫煙、感染、性ホルモン、紫外線、薬物環境因子が加わって、自己免疫現象が成立する。自己抗原を認識するT細胞やB細胞が寛容を獲得し、あるいは制御性T細胞の機能不全によって死滅せず活性化され、炎症や組織障害をおこす。抗DNA抗体を代表とする自己抗体が過剰に産生され、自己抗原と結合して免疫複合体を形成される結果、組織に沈着して補体系の活性化などを介して炎症が惹起され持続する。これらの病態を形成するのが、免疫調整異常である。SLEの患者では、T細胞レセプターからのシグナル伝達異常があるという報告は多い。単球系やT細胞に発現し産生されるB cell activating factor (BAFFあるいはBLyS)は、B細胞の恒常性維持に重要な分子である。SLE患者やループスマウスではBAFFの過剰な産生が報告されている。さらに、重要視されるのが、I型インターフェロン(IFN)である。活動期のSLE患者で血中のI型IFNのうちのIFN α の濃度が上昇していることは1970年代から報告があった。I型IFN刺激と関連する転写因子であるIRF-5の遺伝子多型は、人種を越えてSLEの比較的強い疾患感受性遺伝子である。遺伝子発現の網羅的解析手法によりSLE患者末梢血ではIFN誘導遺伝子群が高発現していることが分かり、いわゆるIFNシグネチャーと病勢との関連が注目された。IFN α のおもな産生細胞は形質細胞様樹状細胞と考えられ、ヒトにおいては産生されたIFN α はウイルス感染時にCD40で活性化されたB細胞をIL6とともに形質細胞へと分化させる。そのほか、IFN α の生理活性による多くの免疫活性化作用の結果は、SLEで見られる基本的な病態に合致している⁴⁾。

2. SLEの症状

SLEは、全身性自己免疫疾患のプロトタイプであり、様々な全身症状および臓器病変特有の症状がおこる。全身症状として代表的なのは発熱である。高熱が稽留することもしばしばである。

臓器症状には、①皮膚・粘膜症状、②関節・骨症状、③腎症状、④神経症状、⑤循環器・呼吸器症状、⑥血液症状、⑦泌尿器症状、⑧消化器症状など、頻度に幅があるもののほとんどすべての臓器組織が対象となる。しかも、複数の臓器症状が同時におこることが多く、もっとも病態が複雑な疾患のひとつといえる。

発熱、特に持続する高熱はSLEの全身症状の特徴である。SLEの発症時や増悪時には微熱や高熱がみられることが多い。40℃を超える稽留熱となることもしばしばである。感染症や他の炎症疾患との鑑別が問題となることが多い。

両側頬部に存在し、鼻梁を越えて連続した左右対象の浮腫状の紅斑が蝶型紅斑(malar rash)とよばれるSLEを代表する皮疹である。また、円板状紅斑(discoid lupus: DLE)は顔面、体幹、四肢、手掌、足底などに出現する特異疹である。これらの紅斑はSLEの活動性を反映して出現し、SLEが鎮静化すれば消失もしくは色素沈着となる。ただし慢性の発疹として永続する場合もある。

急性または慢性の関節炎を呈し、初発症状の場合は慢性関節リウマチと鑑別を要することがある。他覚所見に比べて自覚症状が強い傾向があるが、著しい関節腫脹や関節水腫を来すことも稀でない。骨の破壊を伴わないが軟部組織の障害によって変形を来すことがあり、Jaccoud関節炎とよばれる。

SLEで極めて頻度が高く、また予後を左右するのが腎炎(ループス腎炎)である。慢性糸球体腎炎が基本であり、蛋白尿、ネフローゼ、そして腎不全へと進行する。ループス腎炎の組織像は6つに分類され、予後を反映する。すなわち、I型(正常糸球体)、II型(メサンギウム増殖性糸

球体腎炎)は通常臨床症状を欠き、予後が良い。一方、III型(巣状分節状糸球体腎炎)やIV型(びまん性増殖性糸球体腎炎)は重度のネフローゼ症候群や腎不全に至ることが多く、十分な治療が必要である。V型(膜性腎症)は腎不全への進展こそ少ないが、多量の尿蛋白が出現する場合があり、コントロールが難しい。VI型(硬化性糸球体腎炎)は慢性期に至ったときの所見である。

SLE患者の中樞神経症状は予後規定因子のひとつである。SLE患者にみられる中樞神経障害は、免疫複合体や自己抗体などによるSLEの免疫異常によって生じる病態(NPSLE)と、薬剤や感染・高血圧・動脈硬化などの疾患合併症で生じる続発性障害がある。NPSLEの症状は非常に多様で、ループス頭痛、急性錯乱状態、ループス精神病、気分障害、不安障害、けいれん、脳血管障害、横断性脊髄症、舞蹈病など、かなり広範囲な中樞障害がみられる。

SLEの発症時には胸水や心嚢液貯留を来す胸膜炎、心外膜炎はよくみられる。SLEにみられる無菌性心内膜炎はLibman-Sacks心内膜炎としてよく知られていた。

肺高血圧症はSLE患者の4~14%の頻度で認めると報告されている。SLEに関連した肺高血圧症は、ステロイドなど免疫抑制療法が奏効することがあり、全身性強皮症に合併した肺高血圧症と比較し予後良好である。肺胞出血はSLEの病変の中で最も重篤な病態のひとつである。発症頻度は1.0~5.4%と報告されており、比較的稀である。

軽度または重症の血小板減少症は頻度の高い症状であり、出血の危険のある急性の血小板減少症に対しては速やかな治療が必要である。血小板減少や溶血がみられる場合、血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)を含む血栓性微小血管障害(TMA)の可能性がある。

3. SLEの治療

SLEは臨床症状もその重症度も多彩である。発

症、フレアのときには重症度を評価して、過不足ない治療方針を決める必要がある。通常は本疾患に習熟した専門医による治療が行われる。

SLEの標準治療については、厚生労働省研究班および日本リウマチ学会によるSLE診療ガイドライン2019に詳細に記載されている。アルゴリズムを図1に示す。SLEと診断したら、皮膚のみのケース以外ではまずヒドロキシクロロキンを投与する。そして、臓器病変の種類や重症度に応じて、基本的にグルココルチコイドと免疫抑制剤を組み合わせる治療を行う。免疫抑制薬として、シクロホスファミド(ただし間欠静注療法)、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)、タクロリムスなどが推奨されている。治療に反応して寛解に至れば、維持療法が行われる。2017年には抗BAFF抗体であるベリムマブ⁵⁾、2022年には抗I型インターフェロン受容体抗体であるアニフロルマブ⁶⁾がそれぞれ本邦で承認された。これらの分子標的療法を用いて、いかにSLE治療のグルココルチコイド依存を減少させられるか、議論が続いている。

4. APSの定義と病態

SLEの有無にかかわらず、動・静脈血栓症あるいは習慣流産などの不育症の患者に、抗リン脂質抗体という自己抗体の存在が証明されたとき、抗リン脂質抗体症候(APS)とよぶ。抗リン脂質抗体とはリン脂質あるいはリン脂質結合タンパクに対する自己抗体、またはリン脂質依存性凝固反応を抑制する免疫グロブリン(lupus anticoagulant: LA)の総称である。APSは単独で発症すれば原発性APS、全身性エリテマトーデス的一部分症として発症すれば続発性APSとよばれる。原発性APSと全身性エリテマトーデスに合併するAPSはほぼ同数である。両者をあわせて我が国の患者数はおよそ4万人と推定される。静脈あるいは動脈血栓を症状とすれば血栓性抗リン脂質抗体症候群(thrombotic APS)、不育症のみが症状なら産科的抗リン脂質抗体症候群(ob-

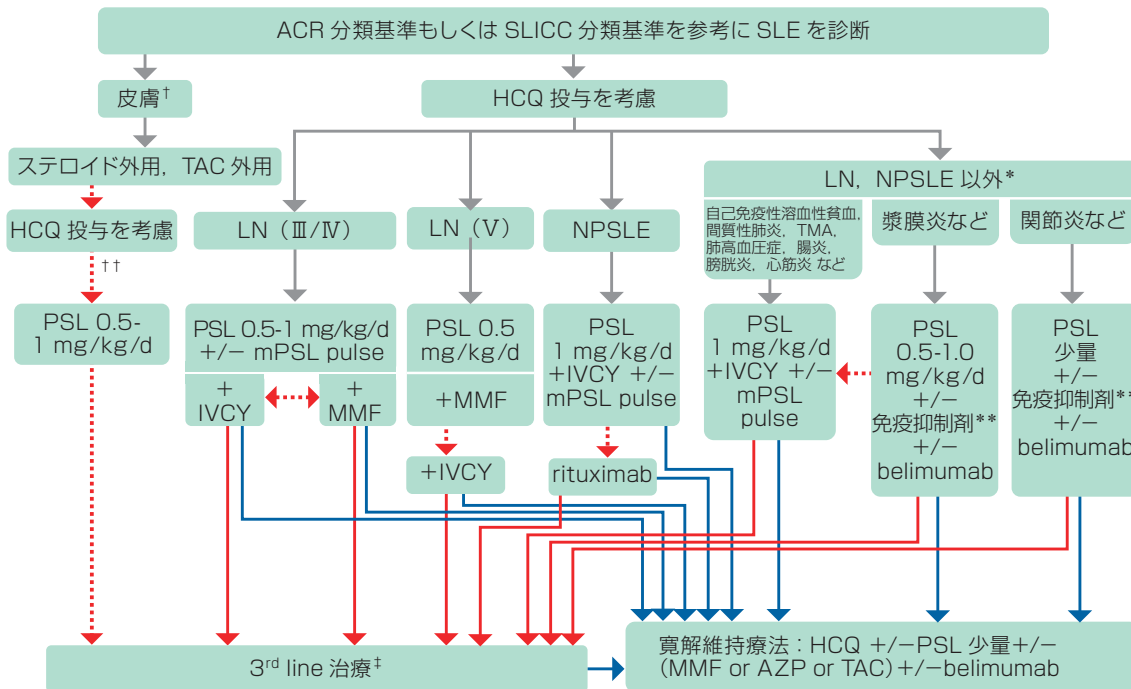


図 1. 本邦ガイドラインに記載されたSLE治療アルゴリズム (文献3より改変)

ACR分類基準：1997改訂1987年アメリカリウマチ学会分類基準，SLICC分類基準：2012年Systemic Lupus International Collaborating Clinics分類基準，SLE：全身性エリテマトーデス，TAC：タクロリムス，HCQ：ヒドロキシクロロキン，LNⅢ，Ⅳ，Ⅴ：ループス腎炎ISN/RPS分類Ⅲ型，Ⅳ型，Ⅴ型，NPSLE：神経精神ループス，TMA：血栓性微小血管障害症，PSL：プレドニゾロン，mPSL：メチルプレドニゾロン，IVCY：シクロホスファミド大量静注療法，MMF：ミコフェノール酸モフェチル，†：主たる治療標的臓器が皮膚の場合（皮疹），††：重症，広範囲，活動性が高い皮疹の場合，*：それぞれの臓器病変の重症度に応じて適宜治療を検討する，**：アザチオプリン（AZP），TAC，MMF，‡：rituximab，belimumab，ミゾリピン（MZB），TAC，シクロスポリンA（CsA），メトトレキサート（MTX），シクロホスファミド内服投与，血漿交換の前治療からの変更・追加・組み合わせ

stetric APS) と分類されることがある。特殊型として、多臓器不全（中枢神経、腎、呼吸器など）に陥り、重篤な血小板減少症を合併し致死率の高い激症型抗リン脂質抗体症候群があり、TMAの一型と考えられる。

高血圧、脂質異常症、先天性プロテインC欠損症などと同様に、抗リン脂質抗体は数多く存在する「血栓のリスク」のひとつであり、さらにそのリスクの強度は抗リン脂質抗体のプロフィール（抗体の種類や力価）と関連する。抗リン脂質抗体は病原性自己抗体と考えられ、疾患モデルでは血栓や不育症をおこさせる。抗リン脂質

抗体のひとつ、抗カルジオリピン抗体（aCL）の対応抗原は、カルジオリピンではなく、血漿タンパクであるβ2-グリコプロテインIである。β2-グリコプロテインIは多くの血栓制御機構に作用することが分かっており、aCLはこれらの系に関与して、複数の機序によって血栓傾向が形成されると考えられる。そして抗リン脂質抗体が単球や内皮細胞に作用して、外因系凝固反応の引き金である組織因子などを誘導し、血栓を発症させると考えられている（図2）⁷⁾。妊娠合併症の原因は、補体の活性化やその他の原因による胎盤機能不全であるとされる。

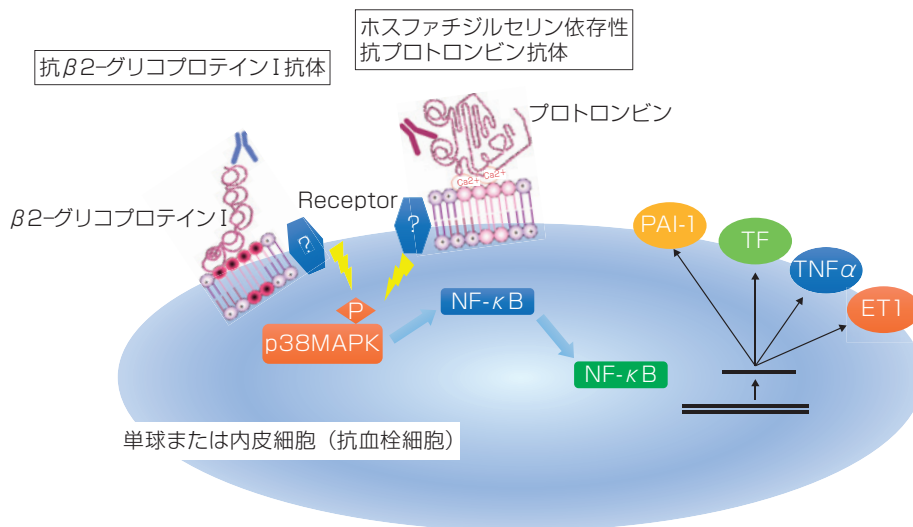


図2. APSにおける血栓形成機序（仮説）（文献7より改変）

単球または血管内皮細胞（向血栓細胞）は何らかの刺激を受けると細胞膜内側に存在する陰性リン脂質が細胞表面に表出する。抗リン脂質抗体の対抗抗原であるβ2-グリコプロテインIやプロトロンビンはこの細胞表面陰性リン脂質に結合する。抗リン脂質抗体は細胞表面に存在する対抗抗原とリン脂質の複合体を認識する。そしてp38-MAPKを特異的に活性化して向血栓分子であるプラスミノゲンアクチベーター1（PAI-1）、組織因子（TF）、腫瘍壊死因子アルファ（TNFα）、エンドセリン1（ET-1）などが誘導される。

5. APSの症状

血栓性APSの最大の特徴は、静脈のみならず動脈に血栓をおこすことである。すなわち、APSは動脈血栓をおこす唯一の血栓傾向疾患として知られる。しかもAPSでは脳血栓症、ラクナ梗塞などの脳血管障害が圧倒的に多く、虚血性心疾患が少ない特徴がある。静脈血栓症は下肢深部および表層静脈の血栓症が多く、しばしば肺塞栓を合併する。鬱滞性皮膚炎により皮膚潰瘍を呈することがある。

妊娠合併症には、習慣流産、後期流産、妊娠高血圧症候群がある。妊娠の中・後期におこる流産は、他の原因による流産に比べてAPSに多い。APSの妊娠合併症の重症例として、TMAのひとつであるHELLP症候群が知られている。主要症状以外の臨床症状で、とりわけ多いのが血小板減少症である。慢性の血栓による消費、

あるいは免疫学的な機序が考えられている。血栓症の既往のない特発性血小板減少性紫斑病と診断される患者にも抗リン脂質抗体が検出されることがあり、出血と血栓の両者のリスクである。その他、弁膜症や神経症状（てんかん、舞踏病、横断性脊髄症など）が抗リン脂質抗体と関連していると考えられている。

6. APSの治療

急性期の動・静脈血栓症に対しては、線溶療法やヘパリン療法など一般の救急処置が行われる。抗リン脂質抗体症候群に特異的な治療法はない。

再発予防がAPSの治療でもっとも重要である。本邦での標準治療は、難治性血管炎に関する調査研究班によるガイドラインに記載されている⁸⁾。長期的な抗ビタミンK療法すなわちワーファリン療法が以前から行われていた。しかし動脈血栓

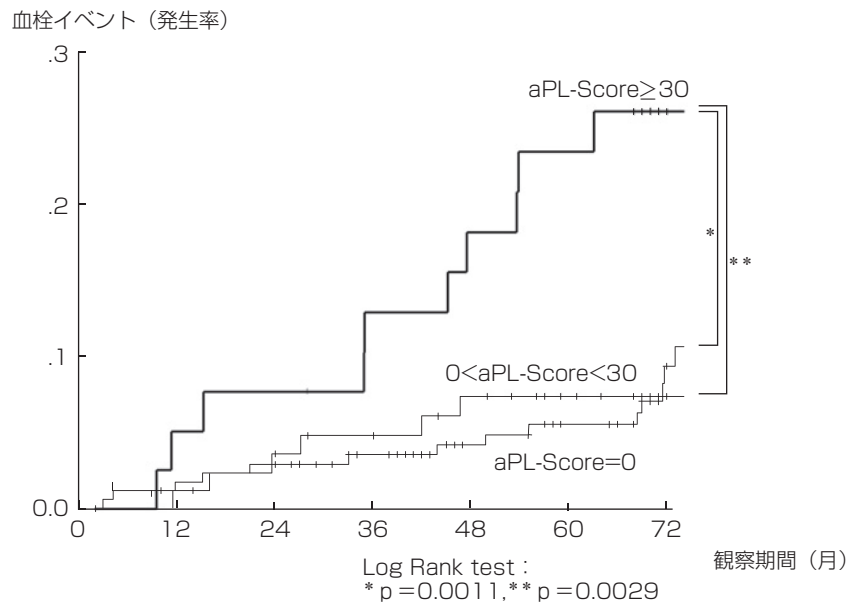


図3. 抗リン脂質抗体スコアと血栓症発症率（文献10より）

aPLスコア0点、1～29点、30点以上に分類した場合のそれぞれの患者群における経時的血栓症発症率をカプランマイヤー法で示した。aPLスコア30点以上の患者群で、統計学的に有意に血栓症が多かった（vs. aPLスコア0点： $p=0.002$ ，vs. aPLスコア1～29点： $p=0.0011$ ，ログランク検定）。

は動脈硬化やスパズムのような血管壁の変化によるズリ応力によって血小板が粘着、凝集、活性化するところに発症のきっかけがあるので、血小板凝集抑制剤（アスピリン、シロスタゾールなど）が単剤あるいは併用で、抗ビタミンK療法に加えるかまたは単独で使用される⁹⁾。

静脈血栓で発症した患者にはワーファリン（ターゲットINR 1.5～2.5）が使用される。直接経口抗凝固薬（DOAC）の効果は限定的とされ、推奨されない。

流産の既往のあるAPS患者の妊娠については、アスピリンを基本的に使用し、血栓症の既往がある場合やアスピリンのみでは妊娠に成功しなかった場合はヘパリンが使用がされる。

劇症型抗リン脂質抗体症候群の病態は二次性TMAのひとつと考えられ、寛解が困難なケースが多いが、血漿交換療法を含めた多臓器不全に対する集中治療が行われる。

7. SLEとAPS：治療の課題とこれからの治療戦略

前述したように、SLEに対しては抗炎症・免疫抑制が行われているが、とりわけグルココルチコイドは強力な抗炎症作用が患者の生命を救う一方で、その長期使用による弊害が非常に問題視されている。シクロホスファミドは活動性SLEにとって大変有用な寛解導入薬であるが、作用機序は非特異的で、毒性による合併症リスクが低いとはいえない。MMFは長期使用が可能であるが、絶対的な避妊を要すること、また一定の感染リスクも無視できない。現在SLEに使用可能な生物学的製剤は、安全性は高いが、抗SLE効果はマイルドであり、寛解維持やマイナーフレアに対する効果については評価が高いが、重篤なSLEの臓器病変に対する寛解導入効果についてはエビデンスが十分とはいえない。SLEの病態が複雑

であることを考えると、ある特定の薬剤の開発というより、治療薬をうまく組み合わせることによって、グルココルチコイドの使用を必要最低限にするプロトコルの開発が急務であろう。

APSについては、血栓形成機序が次第に可視化されていることを考えると、病原性抗体をつくらせない免疫抑制よりも、自己抗体があっても血栓をつくらせない戦略が理にかなっていると考えている。我々は、抗リン脂質抗体の種類や力価などのプロフィールをスコア化すれば、血栓発症リスクと相関することを見出した(図3)¹⁰⁾。とくにAPS合併SLEのADL予後改善には、血栓再発リスクをよく評価して、適切な抗血栓療法を組みあわせることが最善であろう。

文 献

- 1) 宮原英夫, 他: 全身性エリテマトーデスの予後の年次推移. 日内会誌 67:1529-1536, 1978.
- 2) van Vollenhoven RF, et al: Treat-to-target in systemic lupus erythematosus: recommendations from an international task force. Ann Rheum Dis 73:958-967, 2014.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業: 自己免疫疾患に関する調査研究(自己免疫班)および日本リウマチ学会・編: 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019. 南山堂, 東京, 2019.
- 4) 渥美達也: 全身性エリテマトーデス・病態, 臨床所見, 診断, リウマチ病学テキスト, 公益財団法人日本リウマチ財団教育研修委員会および一般社団法人日本リウマチ学会生涯教育委員会編. 改訂第2版, 診断と治療社, 東京, 2016, 176-185.
- 5) Navarra SV, et al: Efficacy and safety of belimumab in patients with active systemic lupus erythematosus: a randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet 377: 721-731, 2011.
- 6) Furie R, et al: CD1013 Study Investigators. Anifrolumab, an Anti-Interferon- α Receptor Monoclonal Antibody, in Moderate-to-Severe Systemic Lupus Erythematosus. Arthritis Rheumatol 69: 376-386, 2017.
- 7) Amengual O, Atsumi T: Pathogenesis of Antiphospholipid Syndrome, Systemic Lupus Erythematosus. In: Tsokos G(ed). Academic Press, San Diego, 2016, 487-494.
- 8) 針谷正祥編: 抗リン脂質抗体症候群, 抗リン脂質抗体症候群・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症・結節性多発動脈炎・リウマトイド血管炎の治療の手引き 2020. 診断と治療社, 東京, 2020, 15-38.
- 9) Ohnishi N, et al: Efficacy of dual antiplatelet therapy for preventing recurrence of arterial thrombosis in patients with antiphospholipid syndrome. Rheumatology (Oxford) 58: 969-974, 2019.
- 10) Otomo K, et al: The efficacy of Antiphospholipid Score for the diagnosis of antiphospholipid syndrome and its predictive value for thrombotic events. Arthritis Rheum 64: 504-512, 2012.