全身性エリテマトーデスならびにその辺縁疾患

1. 疾患名ならびに病態

全身性エリテマトーデスならびにその辺縁疾患

小慢疾病、指定難病では、①のみが助成を受けられる。ただし、②から①への移行例があるため、本稿では移行支援に関して取り上げている。

① 全身性エリテマトーデス（SLE）

SLE の原因は不明であるが、発症には遺伝的要因、環境要因が関与している。免疫複合体が組織に沈着し、多臓器を標的とする全身性の炎症性自己免疫疾患である。

②慢性皮膚エリテマトーデス

標的臓器が皮膚に限定される。

2. 小児期における一般的な診療

✧ 主な症状

① 全身性エリテマトーデス(SLE)

発熱、関節痛、倦怠感などの全身症状、腎や中枢神経系などの臓器障害、皮膚粘膜症がみられる。

②慢性皮膚エリテマトーデス

皮膚粘膜症状が主体である。②から①への移行に注意する。

✧ 診断の時期と検査法

SLE 診療の手引き 2018 年版 1)では、これまでの SLE 分類基準 11 項目に低補体血症を加えた 12 項目とした、小児 SLE の分類基準が用いられている。次に疾患活動性が SLE Disease Activity Index (SLEDAI)スコアを用いて決められる。小児例では腎合併症が多く、成人例と比し重症例が多い 3,6)。SLE の病態リスクによる分類のため、腎生検が実施される 1)。ループス腎炎は International Society of Nephrology(ISN)/Renal Pathology Society (RPS)分類により 6 つの型に分類される。疾患活動性と腎組織分類から、低リスク群、中等度リスク群、高リスク群に分類される。

新生児エリテマトーデスを除くと、いずれの疾患も乳幼児期以降に発症する。臨床症状から可能性の高い疾患を絞り、疾患特異性の高い診断のための検査と臓器障害の程度を調べる検査を行う。乳幼児の SLE では、単一遺伝子異常による発症が鑑別にあがるために、原発性免疫不全症候群（補体欠損症など）との鑑別を行う。

小児 SLE の分類基準には疾患特異性の高い皮膚粘膜症状が多数項目含まれる。小児及び成人 SLE では、日光曝露後に発熱と顔面の紅斑が好発する。小児 SLE が成人と異なるのは、当初は滲出性紅斑様皮疹を呈すること、円板状エリテマトーデス型皮疹は小児では稀で色素沈着が少ないことである。口腔内潰瘍は硬口蓋に見られる。光線過敏は SLE に代表的である。非瘢痕性脱毛が見られる 6)。 これらの症状に精通した医師による評価が不可欠である。

以下に診断に必要な一般的検査を掲げる。

・炎症を示す検査：血算、CRP、赤沈値

・診断のために用いる免疫検査：抗核抗体、抗 DNA 抗体、抗２本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 U1- RNP 抗体、C3、C4、CH50

・臓器障害に関する検査（合併症含む）：

1.腎臓（ループス腎炎）：

・尿検査（血尿、蛋白尿、赤血球円柱、白血球円柱）

・eGFR による腎機能評価

クレアチニン値から年齢別、性別に eGFR 値を計算する。小児 eGFR の計算式は、成人の計算式と異なるため、日本小児腎臓病学会で作成した計算式が学会ホームページ(HP)7)からダウンロードできる。eGFR と蛋白尿から慢性腎炎のステージ分類が行われる。

・腎生検による組織分類(ISN/RPS 分類で６つに分けられる)

尿所見が正常でも腎組織で腎炎像を示すサイレントループスが知られるために実施される。

2.中枢神経：MRI、CT、脳波、脳血流シンチグラフィー

3.心臓・肺：胸部 X 線、胸部 CT、心電図、心エコー

4.血管（血栓症）：抗リン脂質抗体、抗β2-glycoprotein I（β2GP-I)抗体、ループスアンチコアグラント、 抗カルジオリピン抗体）

5.脳 MRI(MRA)、脳 SPECT

6.唾液腺：抗 Ro/SSA 抗体、抗 La/SSB 抗体、唾液量、涙液量

7.甲状腺：抗サイログロブリン抗体、抗 TPO 抗体、TSH 受容体抗体

8.皮膚：病理組織学的検査

✧ <u>経過観察のための検査法</u>

各症例において病勢を反映する症状、検査値を指標として治療効果を評価判定しながら経過観察する。C3、抗 DNA 抗体または抗 dsDNA 抗体、リンパ球数、赤血球沈降速度を病勢マーカーとして使用する。

✧ <u>治療法</u>

小児 SLE の治療方針は、前述のリスク分類により決定される。臓器障害の発症やその進行を抑制する目的で寛解導入が実施される。次に疾患活動性が低い状態を維持するために寛解維持療法が実施される。小児では副腎皮質ステロイド薬の副作用軽減のために、免疫抑制薬が併用される。

小児の SLE では成長発育過程にあるため、副腎皮質ステロイド薬による成長障害と免疫抑制薬の使用による妊孕性を考慮して治療する必要がある。

治療は副腎皮質ステロイド薬内服が基本であり、ステロイド抵抗例では副腎皮質ステロイドパルス療法や他の免疫抑制薬（アザチオプリン、ミゾリビン、メトトレキサート（適用外)、シクロフォスファミド（経口または経静脈的)、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルなどを併用する。皮膚粘膜症状、関節症状・倦怠感に対してはヒドロキシクロロキンも有効である。病勢のコントロールが困難な場合に生物学的製剤のベリムマブが 5 歳以上で使用される。抗リン脂質抗体症候群合併例では血栓症の有無の評価と抗血栓症治療を行う。

✧ 合併症および障がいとその対応

全身性疾患である SLE は各領域の専門医の併診が必要で、複数の診療科、医療機関に受診することがある。ステロイド薬使用による眼圧上昇、ヒドロキシクロロキンの使用前と経過中の診察のため眼科受診が必要である。

・合併症対策

① 全身性エリテマトーデス

ループス腎炎、中枢神経ループス、ループス腸炎、ループス肺臓炎ばかりでなく、抗リン脂質抗体症候群を合併すると生命予後を左右する重篤な臓器病変を起こすことがある。骨粗鬆症は DXA を用いた骨塩定量で評価する。免疫抑制薬使用下では、水痘帯状疱疹ウイルス感染症が重症化しやすいので、激しい腹痛、腰背部痛で発症する重症水痘 8)、その他感染症に注意する。

② 慢性皮膚エリテマトーデス

皮膚粘膜症状が主体だが、時に皮疹軽快後の瘢痕、色素異常、脱毛などが整容面で QOL を低下させ、精神的ストレスとなることがある。薬物療法だけではなく、精神面でのサポートも必要である。化粧による皮疹のカバーメークを試みても良い。

・生活上の障がいに対する対応

寒冷刺激や日光曝露を避ける。ただし、光線過敏は全例に認めるとは限らないので、可能であれば実施可能な施設で光線過敏テストを受けることが望ましい。小児の生活の場は学校であり、養護教諭を含む学校関係者の理解が必要である。夏のプールでは日除け、ラッシュガードの着用、日焼け止めクリームの塗布、冬のスキー等で紫外線対策を心がける。9)

関節痛、治療による倦怠感には事前の学校への連絡と対応の依頼が考慮される。

副腎皮質ステロイド薬や他の免疫抑制剤使用によって易感染性が増し、感染症は病勢悪化の引き金となることがあるので、感染症予防策を実行する。このため、移行期には性感染症、避妊、子宮頸がんワクチンの説明が必要である。

3. 成人期以降も継続すべき診療

✧ 移行・転科の時期のポイント

膠原病内科、腎臓内科、皮膚科、循環器内科、呼吸器内科、消化器内科、神経内科、産婦人科、眼科

病因が未解明の全身性疾患である。高校生から大学生の年齢で社会人になる前に、生涯を通じての医療機関への定期的通院が必要であることを患者さんに説明し、理解を得ることが必要である。成人診療科への交替はその理解が得られてからが望ましい。通院頻度は病勢が安定していれば 3 か月に 1 度の受診も可能である。処方薬がなければ半年～1 年の受診でもよい。主治医との連絡を継続することが不可欠であり、それによって医学的情報ばかりでなく、社会福祉情報も得ることができる。

成人期医療機関を探す手段として難病情報センターの HP には指定難病に対応可能な指定医療機関が掲載されているので、その中から選択することができる。しかし、全ての指定難病に対する医師が揃っている医療機関は少ないので、その医療機関の医師に専門医師のいる医療機関を尋ねることも一つの方法である。

✧ 成人期の診療の概要

成人期の治療も基本的には小児期の治療と同じである 1-5)。

①全身性エリテマトーデス

推定患者数 6～10 万人（2013 年度登録者 61,518 人)。すべての年齢に発症するが、20-40 歳女性の発症例が多い。小児 SLE の有病率は小児人口 10 万人当たり 3.9～4.7 であり、成人 SLE の有病率 6.6～8.5 と比較しても低くない。5 年生存率は 95%以上である。

② 慢性皮膚エリテマトーデス

患者数は不明。生命予後は良い。

4. 成人期の課題

✧ 医学的問題

SLE は原因不明の疾患であり、寛解状態にあって何時治療を中止すべきかの明確な基準はない。治療の中心となる副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬の長期内服は様々な副作用をもたらす。従って、病勢を評価しつつ副腎皮質ステロイド薬や他の免疫抑制薬の服用量を必要最小量にすることを目標とする。特定の臓器の慢性進行性傷害や臓器傷害の非可逆的後遺症が存在する場合には、それらに対する治療を継続する必要がある。

✧ 生殖の問題

SLE においては疾患活動性の高い時期での妊娠は避けることが望ましい。また、副腎皮質ステロイド薬 20 mg/日以下の内服であれば胎児への影響はないと考えられている。ミコフェノール酸モフェチルとミゾリビンは妊婦または妊娠している可能性のある婦人で禁忌である。避妊と他の免疫抑制剤切り替え等による計画的な妊娠が必要である。一方、タクロリムス、シクロスポリン、アザチオプリンの 3 つの免疫抑制薬の「妊婦は禁忌」が 2018 年 6 月に解除された。ただし、妊娠を希望する場合には主治医と十分に相談することが必要である。抗 Ro/SSA 陽性者の妊娠で胎児性不整脈の発症、新生児エリテマトーデス、一卵性双生児の双方で SLE が発症するなどがある。乳幼児の SLE では、単一遺伝子異常による発症が鑑別にあがるために、原発性免疫不全症候群（補体欠損症など）の鑑別を行う。

✧ 社会的問題

発症後の経過年数が増えるにつれて病勢は落ち着いてくることが一般的である。しかし、経過中に生じた高度な臓器傷害による後遺症は不可逆的であることが多く、これによって QOL が低下する。また、小児期と同様に整容的側面、光線過敏などは、成人でも QOL を損なう大きな要因である。高度の後遺症がなければ、進学、就職に支障はない。たとえ高度の後遺症が残っている場合でも、教育制度と福祉制度の充実および周囲の人々の理解によって高校・大学や社会で活躍する機会は十分にある。

5. 社会支援

✧ 医療費助成

【小児慢性疾病】

小児慢性疾病の膠原病疾患群には SLE が含まれている．診断基準（診断の手引き）を満たし、さらに「状態の程度」として「治療で非ステロイド系抗炎症薬、ステロイド薬、免疫調

整薬、免疫抑制薬、抗凝固療法、γ グロブリン製剤、強心利尿薬、理学作業療法、生物学的製剤又は血漿交換療法のうち一つ以上を用いている場合」とされている。小児慢性疾病には指定難病で採用されているような重症度分類は用いず、認定する際の観点が異なることを理解しておく必要がある。

【指定難病】4)

医療費助成の対象となるのは、原則として「指定難病」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状の程度が一定程度以上の場合である。

実際には疾患特有症状の活動性や臓器障害の重症度などの観点から評価するツールの 1 つである SLEDAI スコア（24 の評価項目について 1～8 点の重みづけをしたもの）の点数 4 以上が該当することと規定されている. ただし、指定難病においても「軽症においても高額」となる場合には助成の対象となる。4)

✧ 生活支援

指定難病に認定されて重症と判断されれば、世帯の年間収入額に応じて医療費補助（一般では自己負担月額 0 円～30,000 円）を受けることができる。

✧ 社会支援

身体障害者手帳の交付申請は共通の書式であり、該当すれば重症度に応じて等級が判定されて手帳が給付される。

生活用具支給補助は厚労省の補助によって市町村が行う地域生活支援事業である。障害者等が日常生活をより円滑に行うための用具を給付又は貸与すること等により、福祉の増 進に資することを目的としている。難病指定患者は市町村に所定の書式に記載して申請し、認められれば補助を受けることができる。利用者の負担額は市町村の判断による。

〔参考文献〕

1） 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 若年性特発性関節炎を主とした小児リウマチ性疾患の診断基準・重症度分類の標準化とエビデンスに基づいたガイドラインの策定に関する研究班 小児 SLE 分担班(編集). 小児全身性エリテマトーデス（SLE）診療の手引き 2018 年版. 羊土社, 2018

2） 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）編. 全身性エリテマトーデス診療ガイドライン 2019.南山堂,2019

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(免疫アレルギー疾患等政策研究事業)「小児期および成人移行期小児リウマチ患者の全国調査データの解析と両者の異同性に基づいた全国的「シームレス」診療ネットワーク構築による標準的治療の均てん化」研究班 編集 『小児期発症リウマチ性疾患患者を移行期に診る際に知っておくべき知識』移行期クリニカルクエスチョン

4） 難病情報センター https://www.nanbyou.or.jp/

5） 小児慢性特定疾病情報センター https://www.shouman.jp/disease/

6） 日本小児リウマチ学会編集. 小児リウマチ学, 朝倉書店 東京, 2020

7） 日本小児腎臓病学会. http://www.jspn.jp/sonota/shizai.html

8） 国立感染症研究所． https://www.niid.go.jp/niid/ja/iasr-sp/2256-related-articles/related-articles-404/4008-dj4042.html
9） 日本小児皮膚科学会学校生活における紫外線対策に対する具体的指針．http://jspd.umin.jp/04_5.html
10）全身性エリテマトーデス（SLE)、関節リウマチ（RA)、若年性特発性関節炎（JIA）や炎症性腸疾患（ IBD） 罹患女性患者の妊娠、出産を考えた治療指針 https://ra-ibd-sle- pregnancy.org/greeting.html
11）生活用具等給付事業の概要
https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/yogu/seikatsu.html

〔文責〕

日本小児リウマチ学会、日本小児腎臓病学会、日本小児皮膚科学会
（3 学会合同、順不同）