



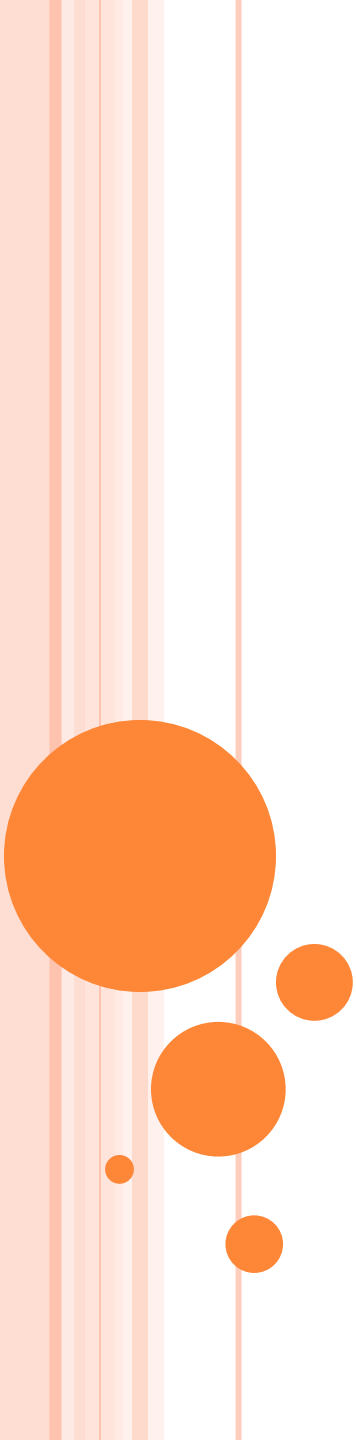
241025 令和6年度横浜市金沢区難病講演会  
@横浜市金沢区役所

# 成人発症スチル病

— 病気の基礎知識と日常生活の過ごし方 —

横浜市立大学医学部  
血液・免疫・感染症内科学

吉見 竜介

- 
1. **どんな病気？**
  2. **症状は？**
  3. **どうやって診断？**
  4. **治療は？**
  5. **病気とのつきあい方**



**1. どんな病気？**

2. 症状は？

3. どうやって診断？

4. 治療は？

5. 病気とのつきあい方

# 膠原病にふくまれる疾患

● ~~リウマチ熱~~

● 関節リウマチ

● 全身性エリテマトーデス\*

● 多発性筋炎・皮膚筋炎\*

● 強皮症\*

● 混合性結合組織病\*

● 血管炎症候群

● 抗リン脂質抗体症候群

● シェーグレン症候群\*

● 成人スチル病\*

● 脊椎関節炎

● リウマチ性多発筋痛症

● IgG4関連疾患\*

● ベーチェット病\* など

● 高安動脈炎\*

● 巨細胞性動脈炎\*

● 結節性多発動脈炎\*

● 顕微鏡的多発血管炎\*

● 多発血管炎性肉芽腫症\*

● 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症\* など

● 強直性脊椎炎\*

● 反応性関節炎

● 腸炎関連脊椎炎

● 乾癬性関節炎

● 分類不能脊椎関節炎 など

赤字: 古典的膠原病

\*: 国の指定難病

# 膠原病とはなんですか？

- 「膠原」は「コラーゲン」というたんぱく質のこと。  
細胞どうしを結びつけている膠原線維の材料。  
「結合組織」の主な成分として、全身にある。
- 「膠原病」は膠原線維に炎症や障害をおこす病気のグループ名。  
多くの病気が含まれる。  
いろいろな臓器に症状がでる。
- 「自己免疫」という異常な免疫が発症と関係している。



# 成人発症スチル病とは Adult-onset Still's Disease (AOSD)

- ① 発熱
- ② 関節症状
- ③ 特ちょう的な皮疹

が生じる

原因不明の全身性の炎症性の病気。

# ジョージ・フレデリック・スティル卿

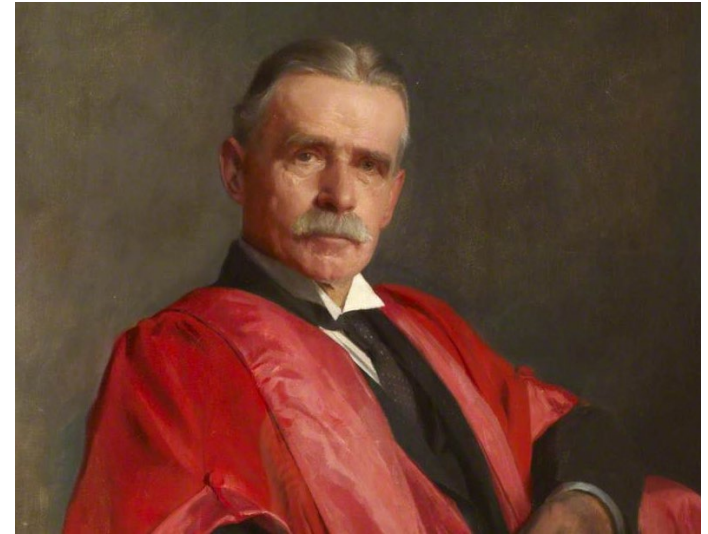
## George Frederic Still

(1868~1941)

- ロンドン生まれの小児科医
- 発熱し、関節が腫れ、  
全身のリンパ節と脾臓が腫れたこどもを報告。



Still GF: *Med Chir Trans.*  
80:47-59, 1897.



Farrow SJ: *Rheumatology.*  
45: 777-778, 2006.

➡ スチル病 Still's disease

現在の 若年性特発性関節炎 juvenile idiopathic arthritis (JIA)  
の全身型

# AOSDの提唱

- 1971年,  
エリック・バイウォーターズ  
Eric Bywaters (英国)  
が提唱

「スチル病と同じようなことが  
大人にも起こる！」



(1910~2003)

- 特ちよう的な皮疹
- 発熱
- 慢性多関節炎
- 頸椎強直
- 脾腫
- 心膜炎・胸膜炎
- 血沈上昇
- リウマトイド因子陰性
- 抗核抗体陰性
- 予後良好

*Ann. rheum. Dis.* (1971), 30, 121

## Still's disease in the adult

E. G. L. BYWATERS

*From the Department of Medicine, Royal Postgraduate Medical School, London, and the Medical Research Council Rheumatism Unit, Taplow, Berks.*

Chronic polyarthritis in children, often called Still's disease in Great Britain after G. F. Still, who described 22 cases in 1897, is usually referred to elsewhere (e.g. in the U.S.A.) as 'juvenile rheumatoid arthritis'. This nomenclature prejudices the issue. Is the condition really rheumatoid arthritis, such as occurs in adults, or is it a different disease? This problem has been confronting us at Taplow for more than 20 years: it is complicated by the likelihood that rheumatoid arthritis in adults may consist of a number of different entities, with different manifestations, different courses, and even with different pathogenetic mechanisms, and this suggests the possibility of different treatments. The majority of hospitalized adult patients with rheumatoid arthritis are sero-positive, and this group seems a clear nosological entity, often associated with nodules of a specific histological character. This arthritis is seen also (but rarely) in teenage children. Most patients with chronic polyarthritis in the general population, however, appear to be sero-negative. A few may be included in the latter category who will later be found to develop psoriasis, ulcerative colitis, Crohn's disease, Whipple's disease, ankylosing spondylitis, or other connective tissue disorders. These are all uncommon and, as far as we know, the majority of such sero-negative adult arthritides develop no such stigmata, but remain for many years as cases of 'sero-negative polyarthritis', usually with a milder and less progressive course than patients with sero-positive rheumatoid arthritis. It is to the former group that most of the female relatives of our children with Still's disease appear to belong (Ansell, Lawrence, and Bywaters, 1969).

To find adult patients developing a disease indistinguishable from Still's disease would imply that the latter is a nosological entity *sui generis* and not merely an age-related version of adult polyarthritis. It would also complement the occurrence, at the opposite end of the scale, of children with sero-positive erosive nodular rheumatoid arthritis (as described above) (Bywaters, 1967). This paper sets out to show that the Still's disease syndrome occurs also in adults. In a descriptive study of the rash of Still's disease (or 'juvenile rheumatoid arthritis' as it is often called) published 14 years ago (Isdale and Bywaters, 1956), five adult patients showing the same rash were briefly instanced. The present study con-

cerns fourteen adult patients (including four of the cases previously mentioned by Isdale and Bywaters (1956) with their later development) and particularly the course and manifestations of the disease over a mean observation period of up to 20 years. They have been seen between 1950 (two patients) and 1970 at Taplow and Hammersmith, where we see about 260 and 420 new outpatients per year respectively, including quite a number from outside our own area

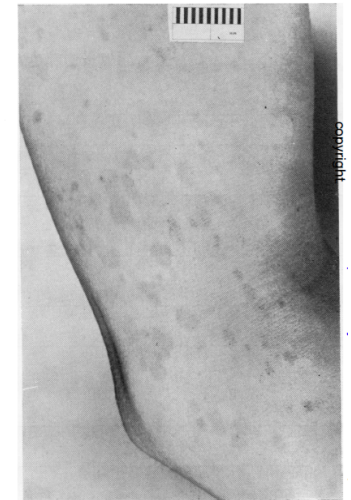


FIG. 1 Case 10. A woman aged 30 years at onset in 1957. She had a 10-year history of intermittent rash—once a year; lasting about a week, worse towards evening, and with trauma and heat; not itchy (scale in mm.). Pain, swelling, and fluid left wrist and right knee for 1 week, subsiding on aspirin. Fever 101°F. Erythrocyte sedimentation rate 58–38 mm/hr; DAT negative; latex test and antinuclear factor negative; rash still present on and off for the next 4 years, but no further joint trouble.

Bywaters EG: *Ann Rheum Dis.* 30:121–33, 1971.



# 成人スチル病 (ASD) の定義

16歳未満

16歳以上

全身型  
若年性特発性関節炎  
(SJIA)

SJIAのキャリアオーバー  
5%

成人発症スチル病  
(AOSD)  
95%

成人スチル病 (ASD)

スチル病

成人発症スチル病 adult-onset Still's disease (AOSD) : ASDの中で発症年齢が16歳以上の場合

成人スチル病 adult Still's disease (ASD) : sJIAのキャリアオーバー + AOSD

キャリアオーバー : 小児期に発症し成人期に再発あるいは治癒せずにつづいている場合

# 子供も大人も同じ「スチル病」へ

- 2024年9月出版
- ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）とヨーロッパ小児リウマチ学会（PReS）の合同による推奨

“sJIAとAOSDはひとつの病気、スチル病と呼びましょう”

➡ sJIAとAOSDの統一された新しい診断と治療の推奨



# AOSDの原因

はっきりした原因はわかっていない。

遺伝的な素因をもった人に  
何らかの感染症が引き金となって  
発症すると考えられている。

- 遺伝的要因？

HLAとの関連： HLA-DQ1 など  
疾患感受性遺伝子： *MEFV*遺伝子 など

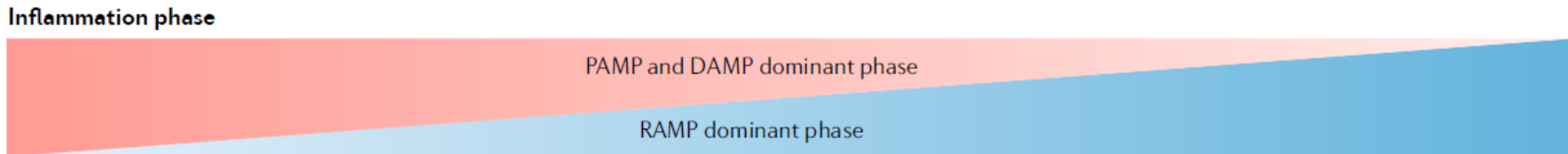
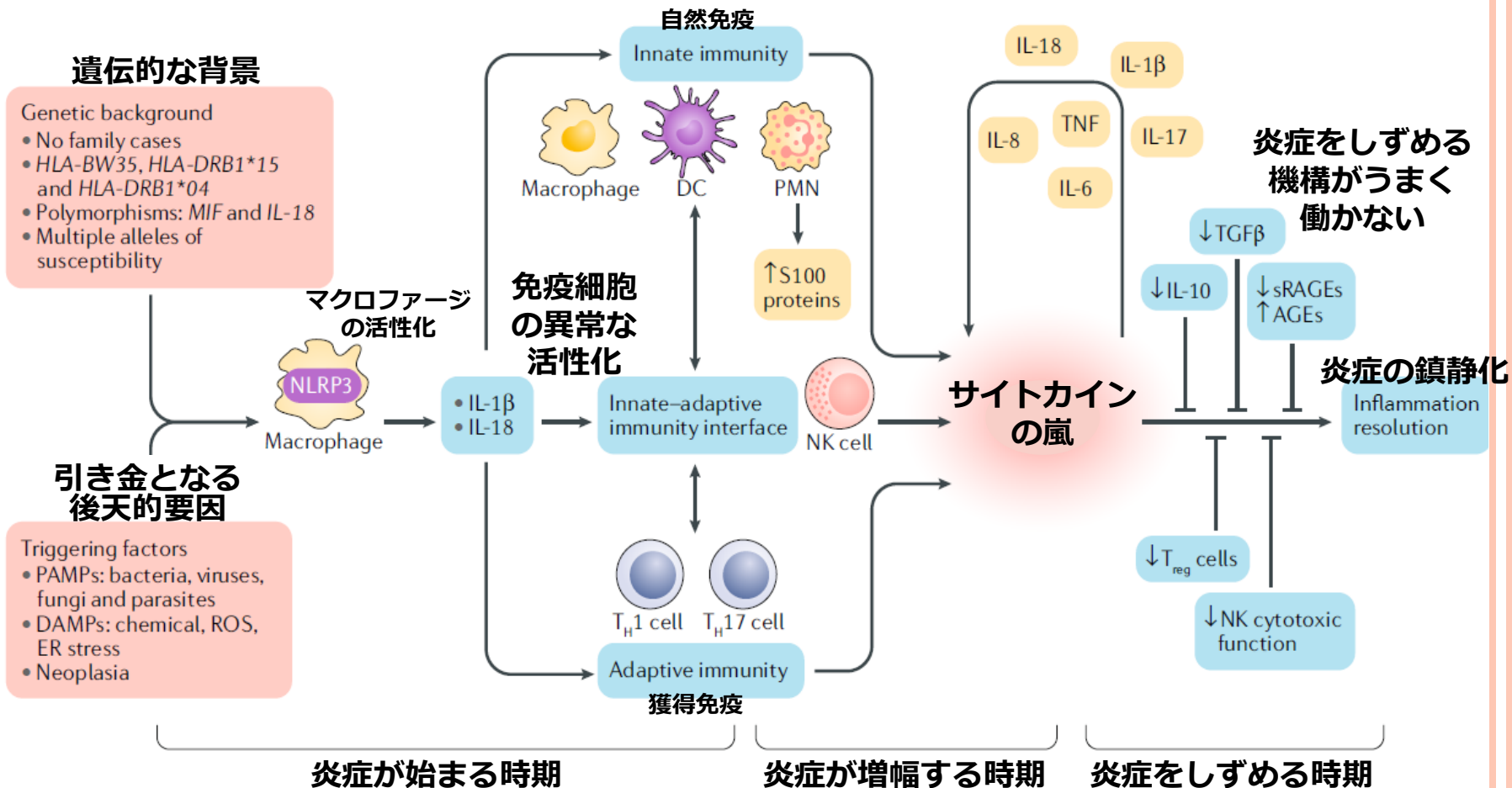
ただし、ほとんどの患者さんには家族内での発症がない。

- 環境要因？

ウイルス感染  
ストレス



# AOSDの病態



Dysregulated resolution phase

# AOSDはどんな人に発症しやすい？

- 10～30歳台の発症が多い。

ただし、どの年齢でも発症する可能性がある。

高齢者にもみられ、最近増加傾向。

- 女性は男性の2倍多い。

日本では、

- 患者数：約4,800人（2010年度の調査）
- 有病率：人口10万人あたり4人くらい

# 予後

- 良性の疾患で予後は良い.
- 死亡例はまれ
- 予後を悪くする因子
  - マクロファージ活性化症候群
  - DIC
  - 間質性肺炎
  - 胸膜炎など





**1. どんな病気？**

**2. 症状は？**

3. どうやって診断？

4. 治療は？

5. 病気とのつきあい方

# ASDの症状

症状	診断時にみられる割合
発熱	92%
関節症状	83%
定型的皮疹	62%
咽頭痛	59%
リンパ節腫脹	45%
脾腫	32%
筋肉痛	26%
薬剤アレルギー	18%
胸膜炎	6%
心膜炎	3%
間質性肺炎	3%

三村俊英 他. : 成人スティル病の全国疫学調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書. 自己免疫疾患に関する調査研究. 住田孝之. 平成24(2012)年度総括研究報告書(厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム)

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201231021A> をもとに改変(2019年5月参照)



# 発熱

- 39度以上 まで急に上昇し、その後 平熱 あるいは 37度台 まで低下する、  
というのを毎日繰り返す。
- 発熱は午後に出やすい。
- 原因がわからず熱が続いている場合（不明熱）の  
5～10%がASDと言われている。



# 関節痛

- 膝，手首，足首，肘，指の第二関節，肩の順に多い。
- 左右非対称性。
- 初期には少ない関節で一過性に軽い関節炎が起こる。
- 一部では多関節炎となり関節破壊が進むことがある。



三村俊英 他. : 成人ステイル病の全国疫学調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書. 自己免疫疾患に関する調査研究. 住田孝之. 平成24(2012)年度総括研究報告書(厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム)

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201231021A> をもとに改変(2019年5月参照)

# サーモンピンク疹

- 「リウマトイド疹」ともよばれる。
- ASDの60～90%に出現する。
- 直径数mmの桃色の皮疹。
- 一般的にかゆみは少ない。
- 熱がでた時に出現し、  
解熱したら消える傾向がある。
- 皮疹のないところをこすって刺激すると、  
新たに皮疹がでてくる（ケブネル現象）。



三村俊英: 日内誌, 2018;107:1892

# ASDにみられる検査異常

検査所見	診断時にみられる割合
赤沈亢進（40mm/時 以上）	69%
CRP陽性	92%
リウマトイド因子陰性	80%
抗核抗体陰性	74%
白血球増加（10,000/mm <sup>3</sup> 以上）	79%
うち好中球増加	63%
肝機能異常	74%
血清フェリチン増加	89%
うち正常上限の5倍以上	81%

三村俊英 他. : 成人ステイル病の全国疫学調査に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業(難治性疾患克服研究事業) 分担研究報告書. 自己免疫疾患に関する調査研究. 住田孝之. 平成24(2012)年度総括研究報告書(厚生労働科学研究成果データベース閲覧システム)

<https://mhlw-grants.niph.go.jp/niph/search/NIDD00.do?resrchNum=201231021A> をもとに改変(2019年5月参照)

# 病気の経過のパターン

パターン	割合	
① 単周期型	<ul style="list-style-type: none"><li>● 1回のエピソードのみで再燃しない。</li><li>● 通常1年以内に無症状（寛解）になる。</li><li>● 関節以外の症状が多い。</li></ul>	30～40%
② 間欠型	<ul style="list-style-type: none"><li>● 再燃をくり返す。</li><li>● エピソードの間には寛解になる。</li><li>● くり返すごとに軽症になり発作期間が短くなることが多い。</li></ul>	30～40%
③ 慢性型	<ul style="list-style-type: none"><li>● 炎症が持続的にみられる。</li><li>● 関節症状が中心である。</li><li>● 関節破壊が進むことがある。</li></ul>	20～30%

# 血球貪食症候群

- 免疫細胞が異常に活性化して、炎症を起こすサイトカインが過剰につくられる。⇒ サイトカイン・ストーム
- 活性化したマクロファージが自分の血球を食べている像が骨髓などでみられる。⇒ 血球貪食像
- 急速に進行して命にかかわることもある。
- 症状は、高熱、肝脾腫、リンパ節腫脹、皮疹など。
- 検査異常は、血小板数の減少、白血球数の減少、貧血、CRP高値、LDH高値、フェリチン高値、肝機能障害、中性脂肪高値 など。
- 感染症、悪性リンパ腫、膠原病などが原因となる。
- 膠原病にともなうものを  
マクロファージ活性化症候群  
Macrophage activating syndrome (MAS) という。
- ASDの患者さんの約10～20%に生じる。



**1. どんな病気？**

**2. 症状は？**

**3. どうやって診断？**

4. 治療は？

5. 病気とのつきあい方

# ASDの分類基準（山口の基準，1992）

## 大項目

1)	発熱	39℃以上，1週間以上
2)	関節痛	2週間以上
3)	定型的な皮膚発疹	
4)	白血球増加，好中球増加	白血球10000/mm <sup>3</sup> 以上，好中球80%以上

## 小項目

1)	咽頭痛
2)	リンパ節腫脹 あるいは 脾腫
3)	肝機能障害
4)	リウマトイド因子陰性 および 抗核抗体陰性

## 除外項目

1)	感染症	特に 敗血症，伝染性単核球症
2)	悪性腫瘍	特に 悪性リンパ腫
3)	膠原病	特に 結節性多発動脈炎，悪性関節リウマチ

## 参考項目

血清フェリチン著増	正常上限の5倍以上
-----------	-----------

## 診断のカテゴリー

- 大項目中2項目以上，かつ，小項目を含めて5項目以上をみたす。
- 除外項目に該当する場合は除外する。



# 診断がいたら指定難病の申請へ

医療費を含めいろいろな社会的サービスが受けられる

●●●  
ただし

「難病法」による医療費助成の対象となるには .....

- ① 「山口の分類基準」をみtas.
- ② ASDの「重症度分類」で重症にあてはまる.

の両方をみtasことが必要.

# ASDの重症度分類

ASD重症度スコア		
漿膜炎	無 0 <input type="checkbox"/>	有 1 <input type="checkbox"/>
DIC	無 0 <input type="checkbox"/>	有 2 <input type="checkbox"/>
血球貪食症候群	無 0 <input type="checkbox"/>	有 2 <input type="checkbox"/>
好中球比率増加（85%以上）	無 0 <input type="checkbox"/>	有 1 <input type="checkbox"/>
フェリチン高値（3,000 ng/mL以上）	無 0 <input type="checkbox"/>	有 1 <input type="checkbox"/>
著明なリンパ節腫脹	無 0 <input type="checkbox"/>	有 1 <input type="checkbox"/>
ステロイド治療抵抗性 （プレドニゾン換算で0.4mg/kg以上で治療抵抗性の場合）	無 0 <input type="checkbox"/>	有 1 <input type="checkbox"/>
スコア合計点	0～9点 ASD重症度基準 重症：3点以上 中等症：2点 軽症：1点以下	

指定難病の対象



# 疾患申請から医療費受給者証交付の流れ

難病指定医については、難病情報センターホームページで検索するか、お住まいの都道府県・指定都市の窓口にお問い合わせください。



申請者  
(対象患者)

申請

医療受給者証  
交付

都道府県  
・指定都市  
(審査)



## 主な必要書類

※難病指定医を受診し、診断書（臨床調査個人票）の交付を受ける。

- ① 特定医療費の支給認定申請書、診断書（臨床調査個人票）
- ② 住民票、市町村民税（非）課税証明書などの課税状況を確認できる書類
- ③ 健康保険証の写しなど

## 医療受給者証の有効期間は？

原則として申請日から1年以内で都道府県・指定都市が定める期間です。1年ごとに更新の申請が必要です。

新型コロナウイルス感染症の影響を踏まえた特定医療費の支給認定の取扱いについては、厚生労働省から各都道府県・指定都市に対し、①緊急事態宣言等の対象となった地域については、受給者証の有効期間中に支給認定申請ができない場合においては、当該申請が行われるまでの間は現行の支給認定を有効とみなして医療費助成の対象とする、又は診断書等を後日提出としたうえで申請を受け付けるなど、個々の状況に応じて柔軟に取り扱って差し支えない、②自治体独自で緊急事態等を宣言している地域においては①と同様な取り扱いとして差し支えない、③その他の地域においては、申請のため①及び②の地域の医療機関を受診する必要がある場合は①を参考に柔軟に取り扱って差し支えない旨が通知されています。

# 臨床調査個人票（054 成人発症スチル病）

臨床調査個人票

新規  更新

054 成人発症スチル病

## ■ 患者情報

保険情報	保険者番号		被保険者記号	
	被保険者番号		被保険者個人単位枝番	
	資格取得年月日	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日	*以降、数字は右詰めで記入	
氏名	セイ		メイ	
	姓		名	
以前の登録氏名	セイ		メイ	
	姓		名	
住所	郵便番号	<input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> - <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/>		
	都道府県			
	市区町村			
	丁目番地等			
生年月日	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月 <input type="text"/> <input type="text"/> 日			
性別	<input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性			
出生地	都道府県			
	市区町村			

## ■ 基本情報

家族歴	<input type="checkbox"/> 1.あり <input type="checkbox"/> 2.なし <input type="checkbox"/> 3.不明		
	発症者続柄		
	<input type="checkbox"/> 1.父 <input type="checkbox"/> 2.母 <input type="checkbox"/> 3.子 <input type="checkbox"/> 4.同胞（男性） <input type="checkbox"/> 5.同胞（女性） <input type="checkbox"/> 6.祖父（父方） <input type="checkbox"/> 7.祖母（父方） <input type="checkbox"/> 8.祖父（母方） <input type="checkbox"/> 9.祖母（母方） <input type="checkbox"/> 10.いとこ <input type="checkbox"/> 11.その他 *11を選択の場合、以下に記入		
	続柄		
発症時期	西暦 <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> <input type="text"/> 年 <input type="text"/> <input type="text"/> 月		
社会保障			
介護認定	<input type="checkbox"/> 1.要介護 <input type="checkbox"/> 2.要支援 <input type="checkbox"/> 3.なし		
要介護度	<input type="checkbox"/> 1 <input type="checkbox"/> 2 <input type="checkbox"/> 3 <input type="checkbox"/> 4 <input type="checkbox"/> 5		
生活状況			
移動の程度	<input type="checkbox"/> 1.歩き回るのに問題はない <input type="checkbox"/> 2.いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3.寝たきりである		
身の回りの管理	<input type="checkbox"/> 1.洗面や着替えに問題はない <input type="checkbox"/> 2.いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3.自分でできない		
ふだんの活動	<input type="checkbox"/> 1.問題はない <input type="checkbox"/> 2.いくらか問題がある <input type="checkbox"/> 3.行うことができない		
痛み/不快感	<input type="checkbox"/> 1.ない <input type="checkbox"/> 2.中程度ある <input type="checkbox"/> 3.ひどい		
不安/ふさぎ込み	<input type="checkbox"/> 1.問題はない <input type="checkbox"/> 2.中程度 <input type="checkbox"/> 3.ひどく不安あるいはふさぎ込んでいる		
手帳取得状況			
身体障害者手帳	<input type="checkbox"/> 1.なし <input type="checkbox"/> 2.あり（等級 <input type="checkbox"/> 1級 <input type="checkbox"/> 2級 <input type="checkbox"/> 3級 <input type="checkbox"/> 4級 <input type="checkbox"/> 5級 <input type="checkbox"/> 6級）		
療育手帳	<input type="checkbox"/> 1.なし <input type="checkbox"/> 2.あり		
精神障害者保健福祉手帳（障害者手帳）	<input type="checkbox"/> 1.なし <input type="checkbox"/> 2.あり（等級 <input type="checkbox"/> 1級 <input type="checkbox"/> 2級 <input type="checkbox"/> 3級）		
人工呼吸器等装着者認定基準に該当			
<input type="checkbox"/> 1.する <input type="checkbox"/> 2.しない <input type="checkbox"/> 3.不明			

2403-0054-000-01

2403-0054-000-02

# 医療費助成における自己負担上限額

(月額：円)

階層区分	階層区分の基準 ( ( )内の数字は、夫婦2人世帯の場合における年収の目安 )		自己負担上限額(外来+入院) (患者負担割合:2割)		
			一般	高額かつ長期*	人工呼吸器等装着者
生活保護	—		0	0	0
低所得Ⅰ	市町村民税 非課税 (世帯)	本人年収 ～80万円	2,500	2,500	1,000
低所得Ⅱ		本人年収 80万円超～	5,000	5,000	
一般所得Ⅰ	市町村民税 課税以上7.1万円未満 (約160万円～約370万円)		10,000	5,000	
一般所得Ⅱ	市町村民税 7.1万円以上25.1万円未満 (約370万円～約810万円)		20,000	10,000	
上位所得	市町村民税25.1万円以上 (約810万円～)		30,000	20,000	
入院時の食費			全額自己負担		

※「高額かつ長期」とは、月ごとの医療費総額が5万円を超える月が年間6回以上ある者(例えば医療保険の2割負担の場合、医療費の自己負担が1万円を超える月が年間6回以上)。

(難病情報センターホームページ：<http://www.nanbyou.or.jp/>)

# 軽症高額該当について

重症度分類で軽症でも、「**高額な医療を継続することが必要な人**」は医療費助成の対象となる。

- 医療費総額が33,330円をこえる月が、支給認定申請月以前の12月以内（※）に3回以上ある場合。

※（1）申請月から起算して12月前の月、または  
（2）指定難病を発症したと難病指定医が認めた月  
を比較して、いずれか後の月から申請日までの期間。

- 「33,330円」には入院時食事（生活）療養の標準負担額は含まない。

（例）医療保険3割負担の場合、  
医療費の自己負担がおよそ1万円となる月が  
年3回以上ある場合。



**1. どんな病気？**

**2. 症状は？**

**3. どうやって診断？**

**4. 治療は？**

5. 病気とのつきあい方

# 治療の目標

遺伝的要因

環境因子

- 炎症をコントロールする
- 再燃を予防する
- 長期的な合併症を最小限におさえる

発症前

発症後

合併症

寛解導入療法

寛解維持療法

合併症対策

・自己免疫反応

・最初の血管炎症  
・最初の血管障害

・血管炎症の再燃  
・新たな血管障害

・感染症  
・動脈硬化  
・悪性腫瘍



# ステロイドが第一選択薬

- まずステロイド投与！

**抗炎症作用** と **免疫抑制作用** を期待する。  
**プレドニゾン（PSL）の内服** が基本。



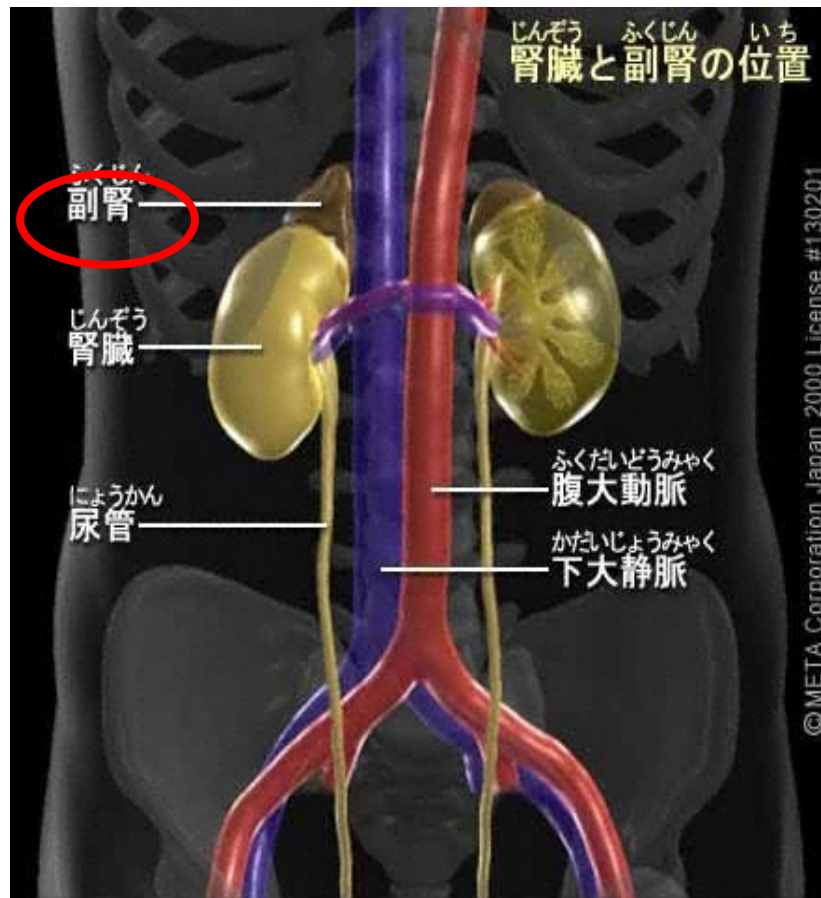
- 臓器病変がない場合：発熱，皮疹，関節痛  
➡ 体重1kgあたり1日0.5mg以下
- 臓器病変がある場合：肝障害，漿膜炎，間質性肺炎など  
➡ 体重1kgあたり1日1mgくらい

- 重とくな場合（重度の肝障害，血球貪食症候群など）や治療効果不十分の場合には  
**ステロイドパルス療法**を行う。  
（大量メチルプレドニゾンの点滴3日間）

- ごく軽症であれば，ステロイドを使わずに，痛み止めだけで良くなることもまれにある。

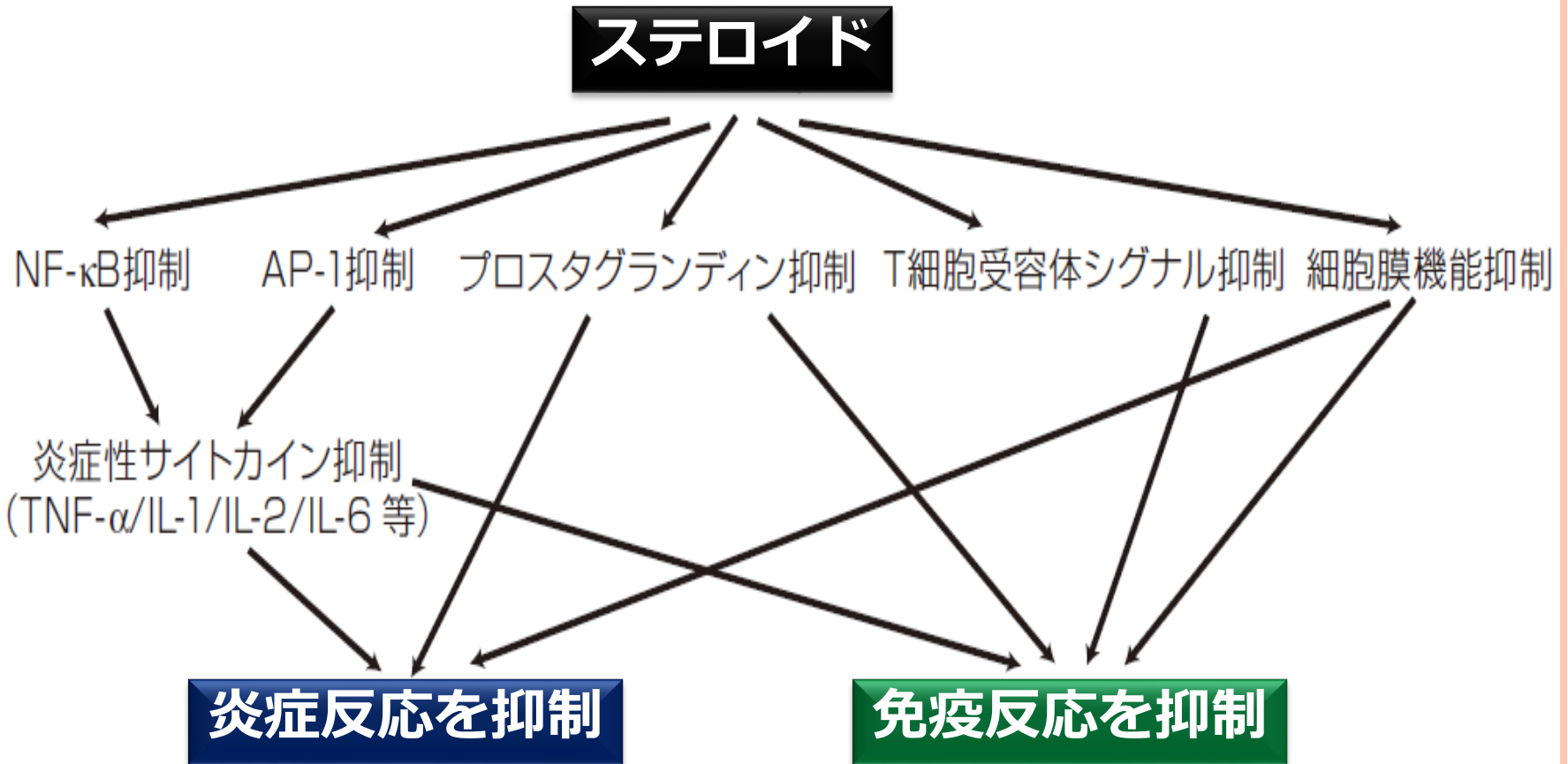
# 副腎皮質ホルモン (ステロイドホルモン)

- 副腎から分泌される。
- 体内では1日に約2.5～5mg  
(プレドニゾン換算)  
のステロイドがつくられる。
- 炎症をおさえる作用や  
代謝を調節する作用を  
もつ。



(IPA「教育用画像素材集サイト」)

# ステロイドの作用のしかたはとても複雑



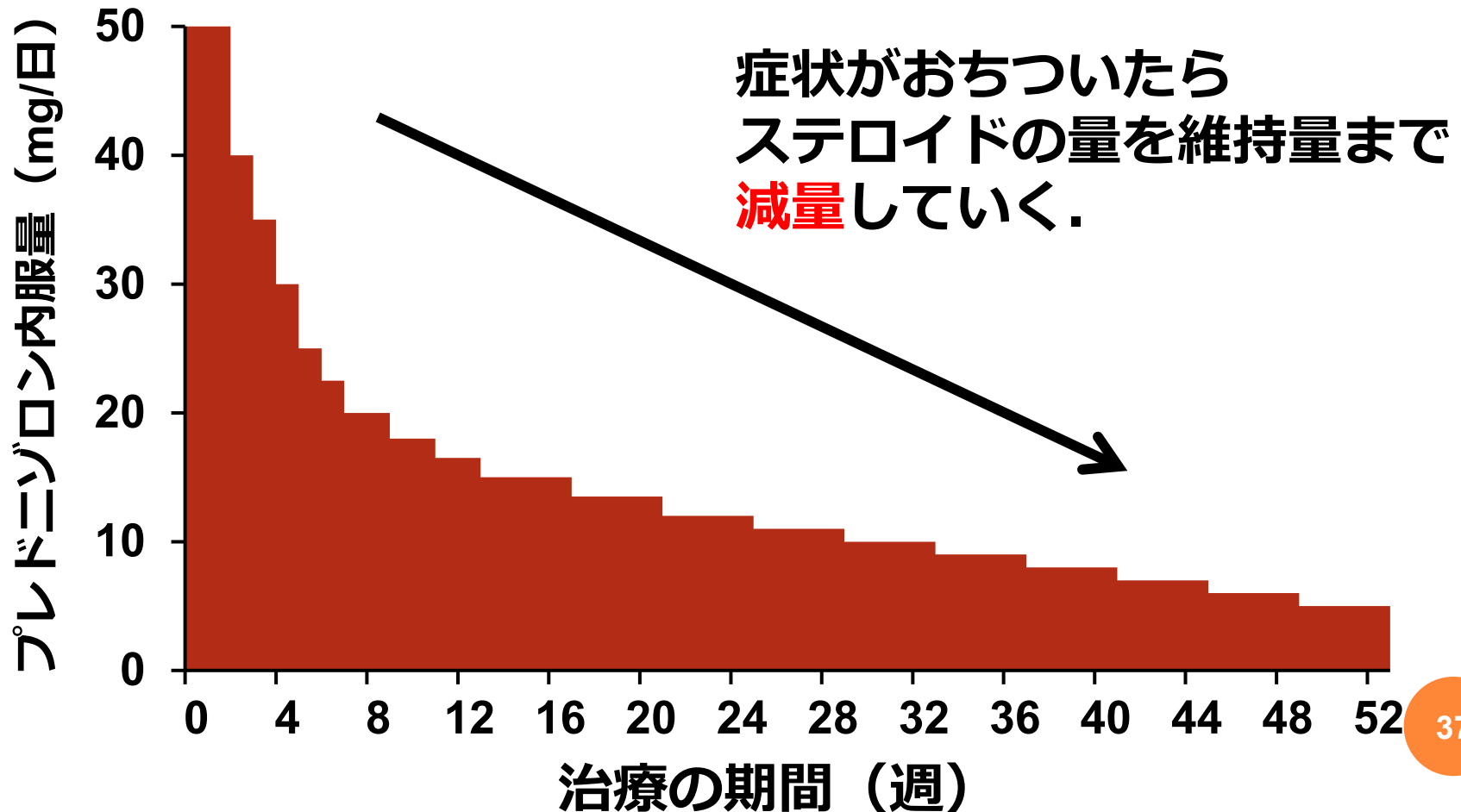
(大島久二他: 日内会誌 100:2881, 2011, 一部改変)

# ステロイドの種類

作用時間型	物質名	抗炎症作用	Na貯留効果	対応量 (mg)	1錠中の含有量 (mg)	血中半減期 (時間)	生物学的半減期 (時間)
短	コルチゾール	1	1	20	10	1.5	8~12
中間	プレドニゾン	4	0.8	5	1, 2.5, 5	3~4	12~36
	メチルプレドニゾン	5	0	4	2, 4	3~4	12~36
長	デキサメタゾン	25	0	0.75	0.5	5~6	36~54
	ベタメタゾン	25	0	0.75	0.5	5~6	36~54

# ステロイド減量の例

最初のプレドニゾロンの一日量は  
体重あたり0.5~1mg



# ステロイドの副作用

## 短期的な副作用

- 消化性潰瘍
- 高血圧
- 糖尿病
- 尋常性ざ瘡
- 不眠

## 長期的な副作用

- 骨粗鬆症
- 皮膚萎縮
- 脂肪肝
- 動脈硬化
- 白内障

## 投与1~2カ月後

- 満月様顔貌  
(Moon Face)
- 中心性肥満
- 感染症
- 脂質異常症
- ステロイドミオパチー
- 無腐性骨頭壊死

## 発症時期の予測が困難

- 緑内障
- 精神症状
- 過凝固

# ステロイドの副作用への対策

副作用	対策
消化性潰瘍	胃薬の予防内服
易感染性	うがい・手洗い・マスク着用, ST合剤の予防内服（ニューモシスチス肺炎予防）
骨粗しょう症	骨粗しょう症治療薬の予防内服
高血圧	塩分制限, 降圧薬内服
糖尿病	食事療法, 運動療法, 糖尿病治療薬
脂質異常症	食事療法, 運動療法, 脂質異常症治療薬
精神症状・不眠	向精神薬

# ステロイドの飲み忘れは厳禁!! (急性副腎不全のおそれ)

- 長期間ステロイドを内服している人は副腎のはたらきが落ちている。
- ステロイドを急にやめたり減量したりすると、体の維持に必要なステロイドがたりなくなってしまう。

**症状：** 全身のだるさ，発熱，はきけ，  
低血圧（ショック），低血糖，意識障害など

➡ 命にかかわる状態になる

**治療：** 即効性ステロイドの点滴

**予防：** ステロイドを絶対に飲み忘れない，  
自己判断で減量をしない。



# 免疫抑制薬の適応となる病態

## 1. ステロイドだけでは抑えられない病態

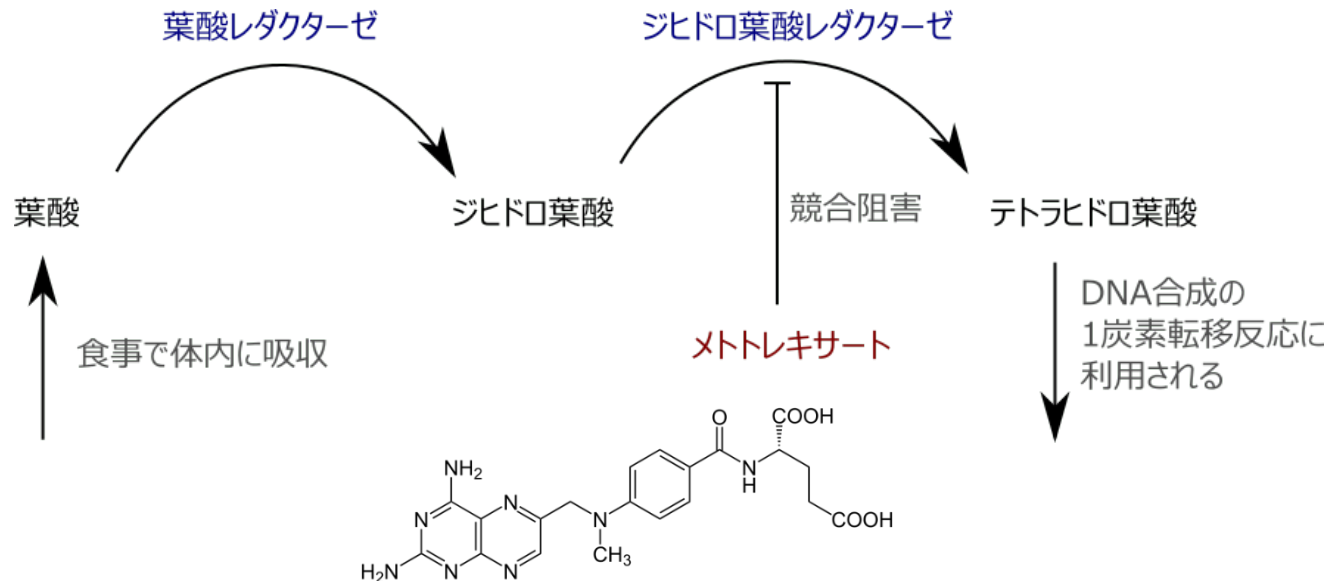
- ステロイドで治療を始めたが炎症が静まらないとき

## 2. ステロイド減量がむずかしい場合

- ステロイドをへらすとすぐ再燃するとき
- ステロイドの副作用が問題になっているとき

# メトトレキサート (MTX, リウマトレックス®)

- **週に1回**飲む内服薬。毎日飲む薬ではありません!!
- プリン代謝拮抗薬。
- ジヒドロ葉酸還元酵素阻害作用により
- 葉酸の活性化を抑えることによって、核酸の合成を抑える。
- 関節リウマチでは基本の薬（キードラッグ）。
- ASDでは保険適用になっていないが、よく使われている。



# MTXの副作用

- 感染症

呼吸器感染症が多い。

もともと肺が悪い人，高齢者，ステロイド内服者は要注意！

- 骨髄抑制

白血球・赤血球・血小板が減る。高齢者，腎機能が悪い人は要注意！

- 肝障害・消化管障害

葉酸内服で予防できる。週1回，MTX内服日の1～2日後に飲む。

- 間質性肺炎

急な発熱，から咳，息苦しさが出たらすぐ連絡を！

- リンパ増殖性疾患

リンパ節が腫れる，発熱する，寝汗をかく。

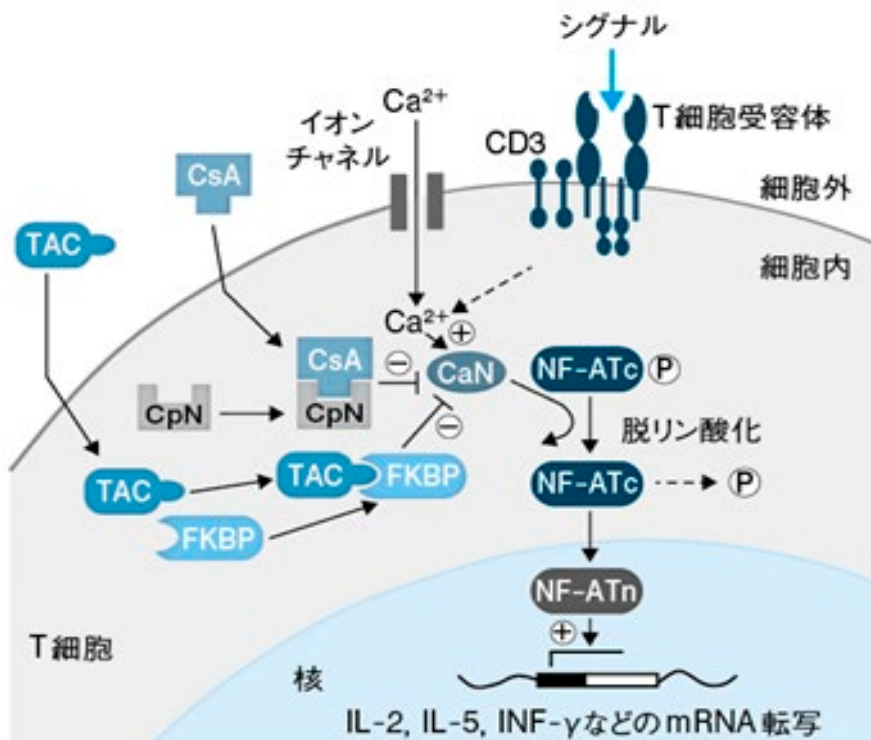
MTX中止で自然によくなる場合と，悪性化して治療が必要な場合がある。

- B型肝炎の再活性化

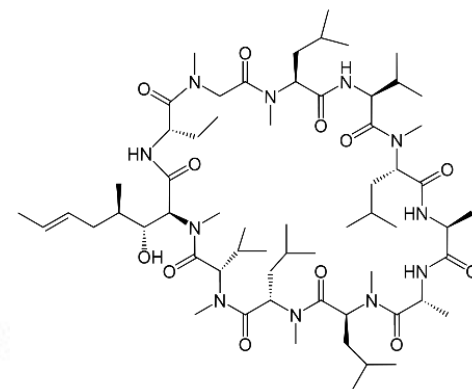
起きると劇症化する。治療前に肝炎ウイルスチェックが必要。

# シクロスポリン (CsA, ネオーラル<sup>®</sup>)

- カルシニューリン阻害薬
- NFAT脱リン酸化反応の阻害により、IL-2などのサイトカインの発現を抑制する。
- 血中濃度をモニタリングしながら使用する。
- ASDでは保険適用になっていないが、よく使われている。



- CsA** シクロスポリン
- TAC タクロリムス
- CpN シクロフィリン
- FKBP FK結合蛋白質12
- CaN カルシニューリン



**⚠ 薬の飲み合わせに注意!**

脂質異常症や肺高血圧の薬など、併用禁忌薬が多い。

# シクロスポリンの副作用

- 感染症
- 腎障害
- 高血圧
- 肝障害
- 高カリウム血症
- 高血糖
- 脂質異常症
- 高尿酸血症
- 中枢神経障害
- 振戦
- 歯肉肥厚
- 多毛
- 悪心嘔吐
- 貧血, 白血球減少

# 生物学的製剤とは



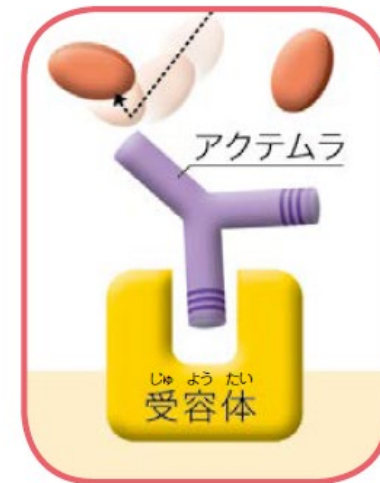
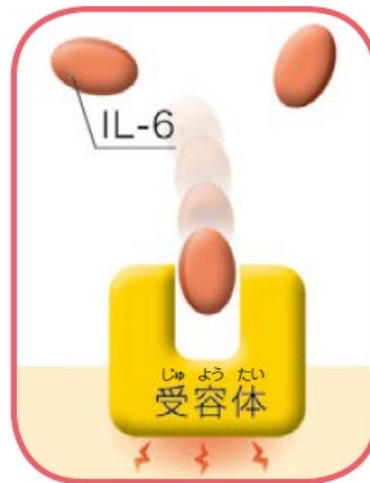
- 化学的に合成された物質（化合物）とは異なり，生物が作りだすたんぱく質などを医薬品として利用するもの。
- 主に関節リウマチの治療薬として，炎症を起こす物質やそれを産みだす細胞の働きを抑える製剤が開発されてきた。
- 予防接種に用いられるワクチンや，インスリンなどのホルモン製剤，血液の凝固因子製剤や免疫グロブリン製剤なども広い意味での生物学的製剤といえる。

# トシリズマブ (TCZ, アクテムラ®)

- 生物学的製剤 (抗体医薬品)
- 炎症を起こす物質IL-6がはたらくための受け皿にフタをして、IL-6が働かなくなるようにする
- もともとは関節リウマチなどの治療薬
- 「**ステロイド治療で効果不十分なASD**」に適応拡大 (2019年5月)
- 2週ごとに点滴注射 (1回体重当たり8mg) する。1週ごとまで短縮できる。

高安動脈炎・巨細胞性動脈炎の場合

アクテムラで治療した場合



中外製薬「アクテムラによる治療を行っている患者さんへ」

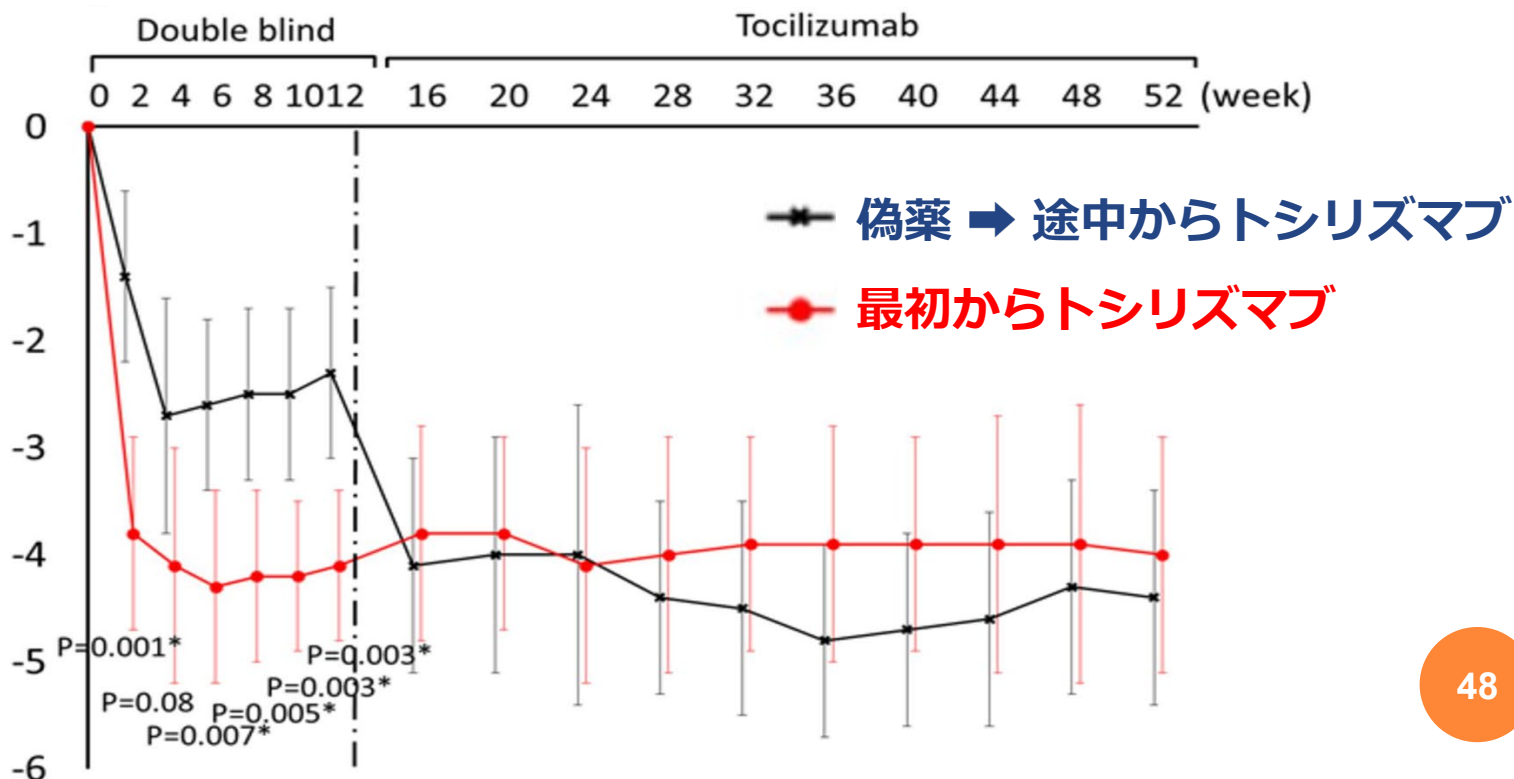
# トシリズマブは難治性AOSDに効果がある

- ステロイド治療で効果が不十分な患者さんに、トシリズマブと一緒に使った方が、使っていない場合よりも、症状が改善し、ステロイドの減量もできた。

(Kaneko Y, et al. *Ann Rheum Dis.* 77:1720, 2018)

## 治療期間 (週)

全身症状スコアの変化





# トシリズマブの副作用

- アナフィラキシー反応  
発熱, 発疹, めまい, 息苦しさ, 目や唇の腫れ, 意識低下, など
- 注射部位反応  
注射したところの発疹, 腫れ, かゆみ, など
- 感染症  
発熱, 咳, 痰, 嘔吐, 下痢, など
- 血球減少  
発熱, 出血, など
- 消化管穿孔  
吐き気, 嘔吐, 腹痛, など
- 間質性肺炎  
空咳, 発熱, 息切れ, な
- 心不全  
息切れ, だるさ, むくみ, 尿が出ない, など

# トシリズマブを使うときの注意点



- 発熱や痛みが出にくいいため、  
自分が思うよりも重症のことがある。
- 血液検査でも炎症マーカー（CRPなど）は  
陽性になりにくいいため、合併症に気づきにくい。
- マクロファージ活性化症候群（MAS）を  
合併することがある。
  - MASを合併している患者さんでは、  
MASに対する治療を優先させて、  
トシリズマブの投与を開始しない。
  - トシリズマブ投与中にMASが発現した場合は、  
投与を中止してすぐにMASに対する治療を行う。

# その他の生物学的製剤

- IL-1の働きをおさえる薬（IL-1阻害薬）

- IL-1受容体拮抗薬：アナキンラ
- 抗IL-1 $\beta$ 抗体：カナキマブ
- IL-1結合蛋白：リロナセプト
- 欧米を中心に非常によく効いたという報告が多くみられる
- 日本ではまだ認可されていない（カナキマブはsJIAで保険適応あり）。

- TNFの働きをおさえる薬（TNF阻害薬）

- 抗TNF $\alpha$ 抗体：インフリキシマブ、アダリムマブ など
- 可溶性TNF $\alpha$ /LT $\alpha$ 受容体製剤：エタネルセプト
- 国内外で有効例の報告がある。
- 効かない例や効かなくなってしまう例の報告も多い。
- 日本では保険適応外である。

- （マクロファージ活性化症候群に対して）インターフェロン $\gamma$ の働きをおさえる薬

- 抗インターフェロン $\gamma$ 抗体：エマパルマブ
- 治験進行中。

# AOSDの治療アルゴリズム



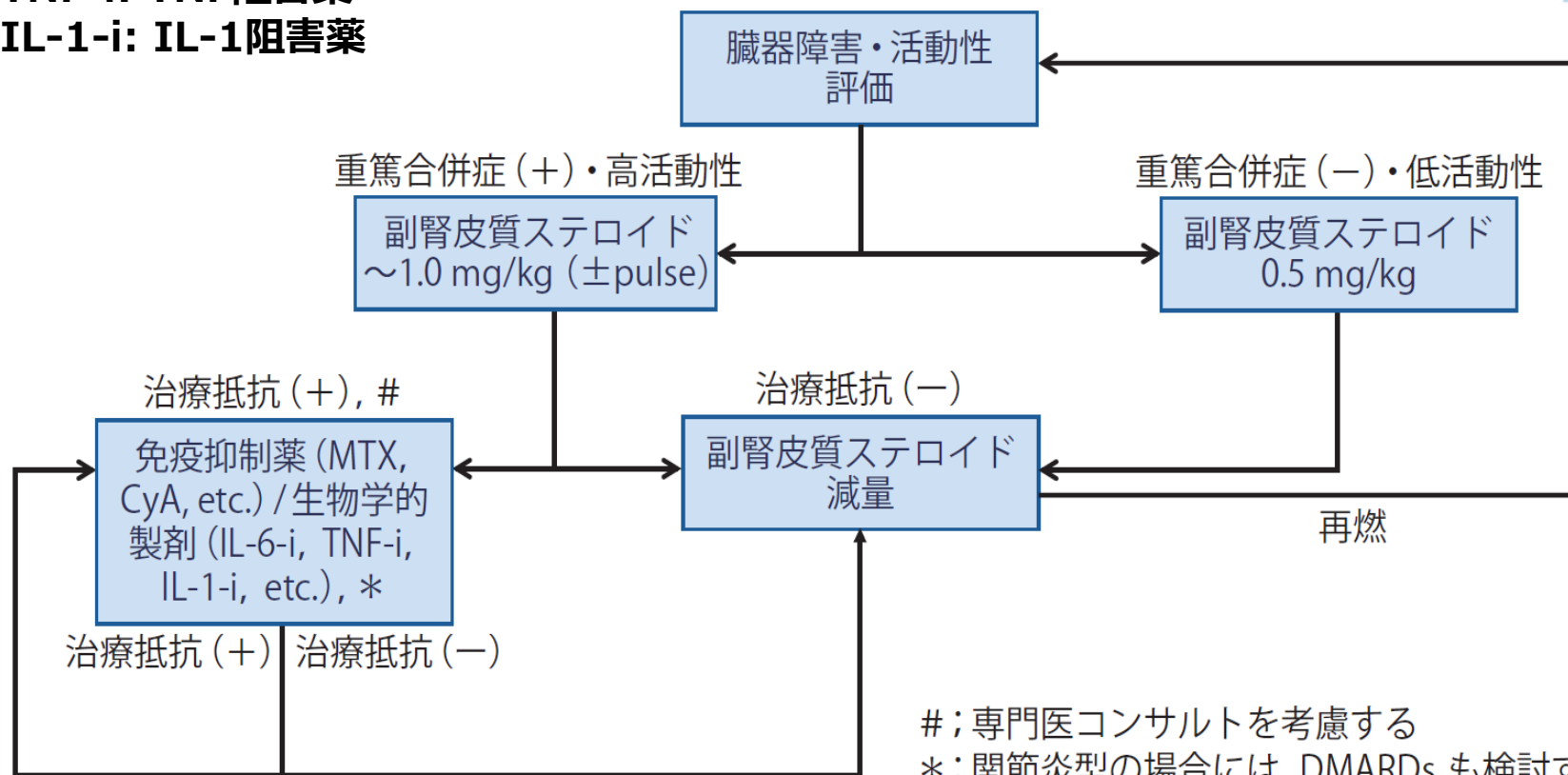
MTX: メトトレキサート

CyA: シクロスポリン

IL-6-i: IL-6阻害薬

TNF-i: TNF阻害薬

IL-1-i: IL-1阻害薬

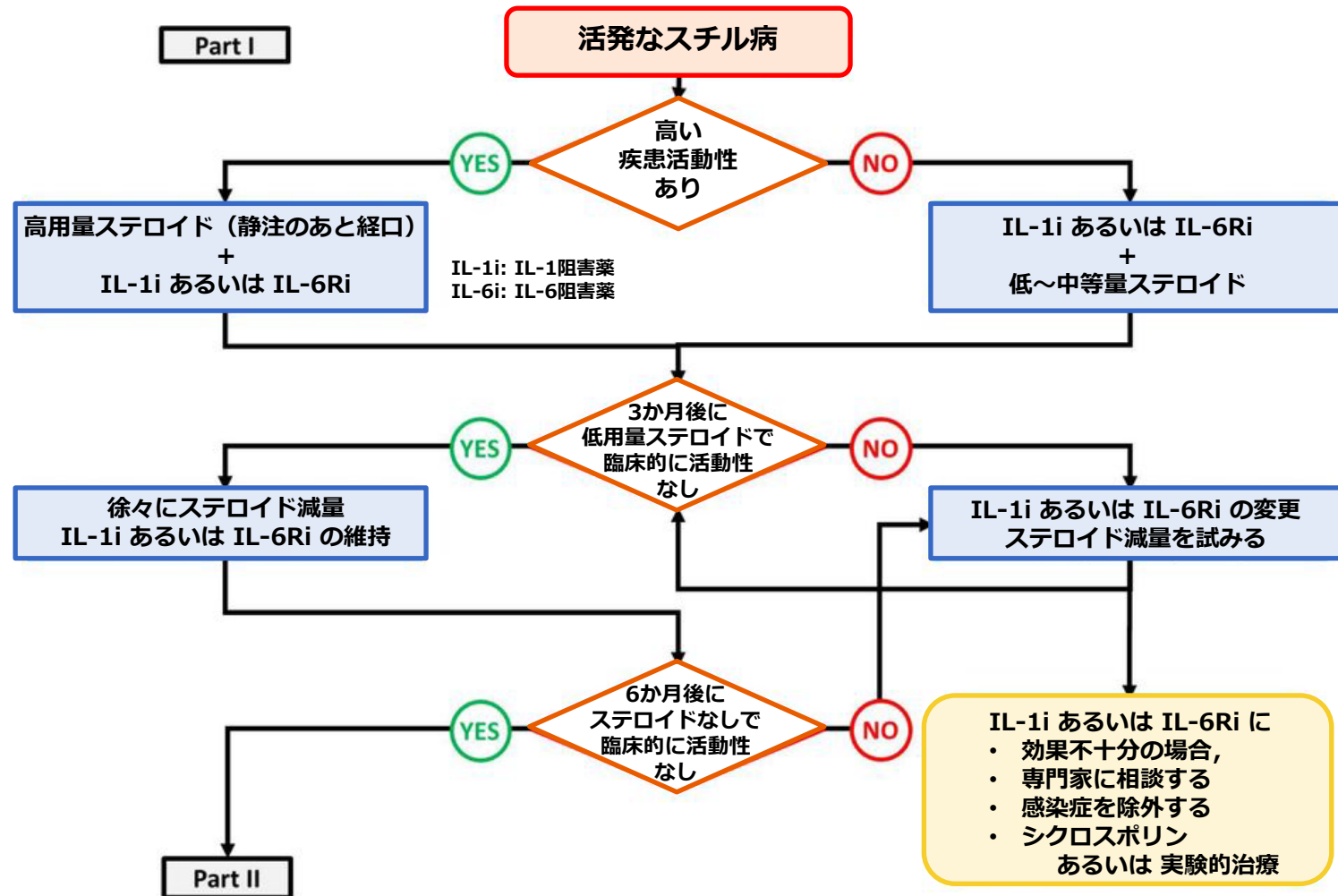


#; 専門医コンサルトを考慮する

\*: 関節炎型の場合には DMARDs も検討する

# EULAR/PReSによる治療推奨（2024年）

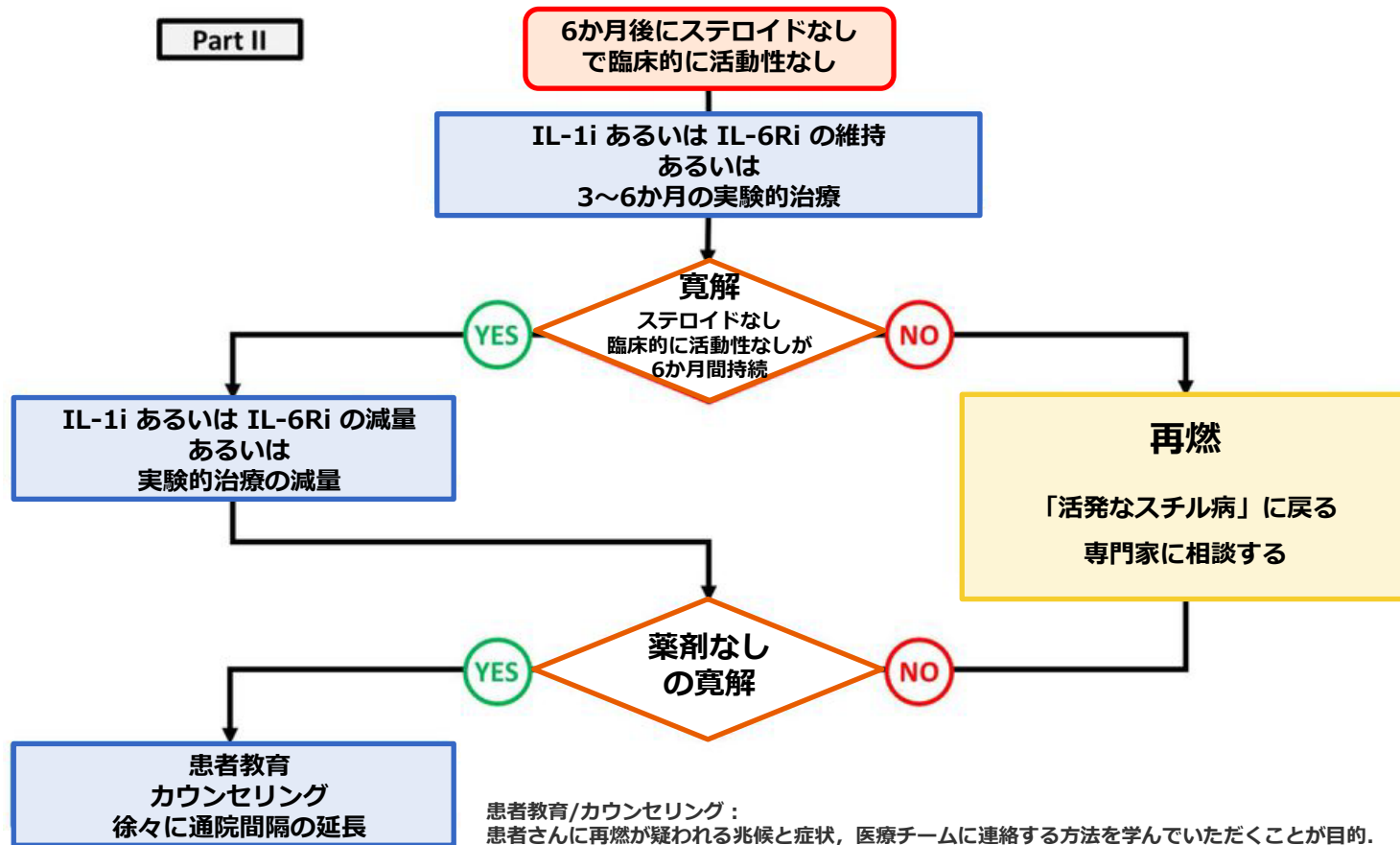
今の時点では日本の実情にあってはいませんが、  
将来的にはこうした治療のながれになる可能性があります...



実験的療法: JAK阻害剤, エマパルマブ,  
抗IL-1/IL-18二重特異性抗体など

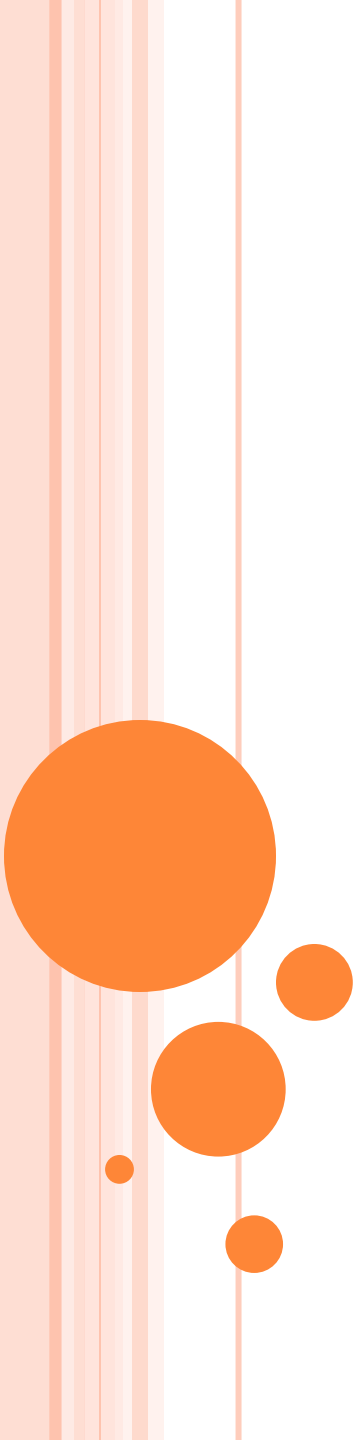
# EULAR/PReSによる治療推奨（2024年）

## つづき



# ステロイドと免疫抑制薬 どちらを先に減量・中止するか？

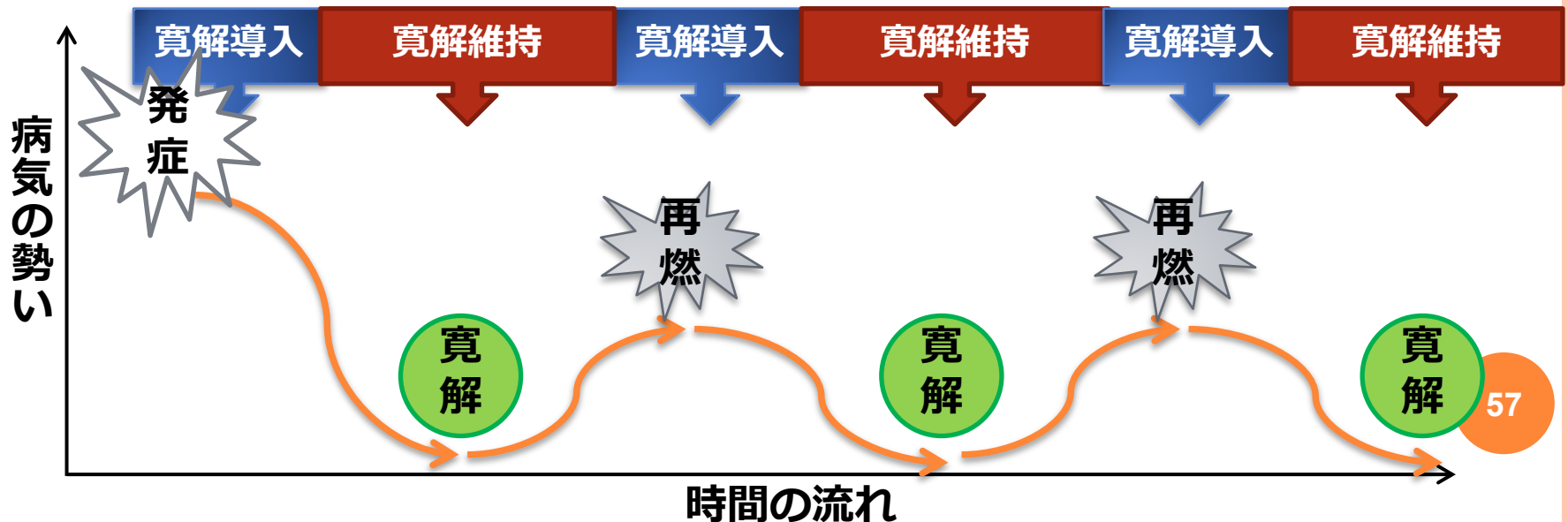
- 基本的には、免疫抑制薬を維持しながら、まずステロイドをできるだけ減量していく。
- ステロイドがなくなり、免疫抑制薬だけでも落ち着いているようであれば、免疫抑制薬の減量も試してみる。
- 妊娠を計画したり、免疫抑制薬の副作用が問題になる場合には、先に免疫抑制薬の減量・中止を考えることもある。
- どちらにしても病気が再燃する可能性はあり、そのときには再度治療を強化する。

- 
1. **どんな病気？**
  2. **症状は？**
  3. **どうやって診断？**
  4. **治療は？**
  5. **病気とのつきあい方**



# AOSDは治せるの？

- 現在のところ、病気の根本的な原因がわかっていない。
  - ➔ 症状が落ち着いていても、治ったかどうかはわからない。
  - ➔ 「治ゆ」という言いかたをすることはできない。将来的には可能？
- 病気の勢いをおさえて、**症状のない状態をキープ**していくことは  
現在でも十分できる。
  - ➔ 日常生活に困らず、臓器の障害も進まない状態。  
すなわち、**「寛解」が目標！**
- 自分の体調と相談しながら、**病気と上手につきあっていくのが重要。**



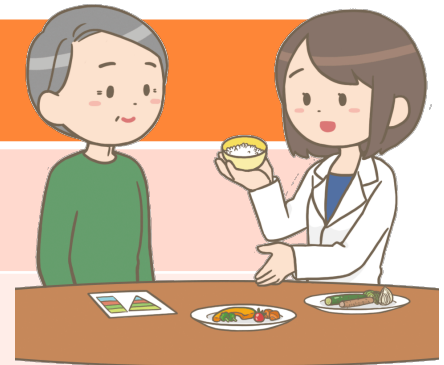
# 生活習慣も大事です !!



- むりな生活をしない.
- 薬をのみわすれない.
- バランスのとれた食事にする。食べすぎない.
- 感染対策をしっかりと。  
人ごみをさける, マスクを着用,  
うがい, 歯みがき, 手あらい,  
予防接種 (ただし生ワクチン接種には注意が必要) .
- 妊娠・出産はしっかりした計画と管理が必要.
- 定期的いきちんと受診する.

# 食事に注意が必要な場合

注意が必要な場合	対策
血圧が高い	塩分の少ない食事
糖尿病がある	カロリーの少ない食事
脂質異常がある	カロリーの少ない食事 飽和脂肪酸の少ない食事 不飽和脂肪酸の多い食事 糖質の少ない食事
シクロスポリン内服中	グレープフルーツをさける
タクロリムス内服中	グレープフルーツをさける



# 運動については主治医に相談を

- 運動で病気が悪くなるというデータは少ない。
- 運動の制限は原則的には必要ない。
- 運動のメリット
  - 免疫力を高め感染症にかかりにくくする
  - 肥満の予防
  - 骨粗しょう症の予防
- 重大な合併症がある患者さんは注意が必要
  - 間質性肺炎
  - 心不全                      など

➔

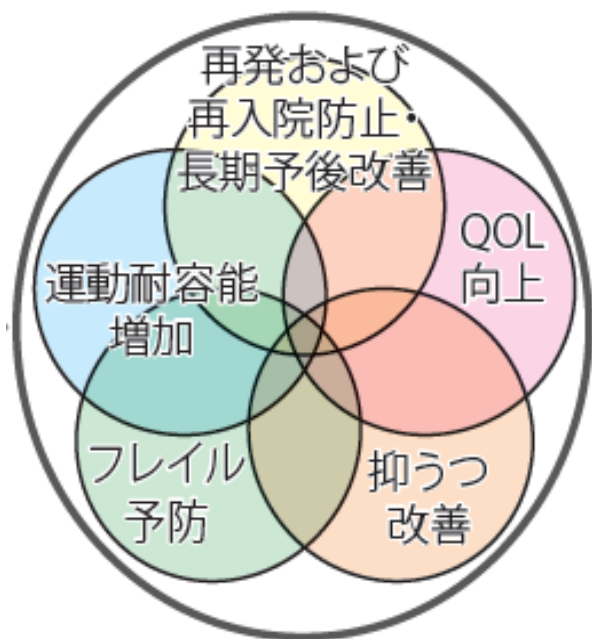
主治医と  
相談しましょう
- 症状のある関節には負荷がかからないようにする。



# リハビリテーションも大事です

運動機能がおとろえるのをふせぎ、  
身体的、精神的、社会的に自立した生活を送れる  
ようにする。

## 目的



## 構成要素



# 予防接種はうけても大丈夫ですか？

- 病原体の成分を利用したワクチン  
（不活化ワクチン, mRNAワクチン）は,  
積極的にうけたほうが良い。
  - インフルエンザワクチン
  - 肺炎球菌ワクチン
  - COVID-19ワクチン
- 毒性を弱くしたウイルス自体を使用しているワクチン  
（生ワクチン）は,  
接種する際に注意が必要  
（基本的に勧められない）
  - 風疹, 麻疹, 水痘・帯状疱疹ウイルスなど



\* うける前に主治医に相談・確認したほうがよい。

# 妊娠は計画的に

- 妊娠がAOSDを増悪させるかどうかは分かっていない。
- 妊娠中・産後に半数が再燃するという報告もある。
- 病気が落ち着かない状態で妊娠すると,
  - 流産や早産になりやすい。
  - もとの病気の悪化をおこしやすい。
- 病気が安定している状態が6か月以上維持された状態で妊娠することが望ましい。
- 避妊が必要な免疫抑制薬をつかっていないこと。
- 高度の障害が残っている場合には、妊娠を勧められないこともある。

# 妊娠と薬

- 妊娠中に中等量以上のステロイドを使うと,
  - 母体に妊娠糖尿病などの合併症が起こりやすい。
  - 胎児が口唇口蓋裂，低出生体重となる確率が上がる。

➔ プレドニゾロン15mg/日以下に減量してから妊娠を計画する。
- メトトレキサートは，胎児の先天異常と関連がある。

➔ しっかり避妊し，他の免疫抑制薬に切り替えてから妊娠を計画する。
- シクロスポリンは，必要であれば妊娠中も続けることが勧められる。
- トシリズマブは先天異常との関連は報告されていないが，確実に安全とも言い切れないため，妊娠前に中止することが望ましい。



# おわり

ご清聴ありがとうございました。

