

〔膠原病治療の進歩と日常生活〕

獨協医科大学呼吸器アレルギー内科 助教授

倉沢 和宏 先生

こんにちは。獨協医大の呼吸器・アレルギー内科の倉沢です。今日は、栃木県膠原病友の会の講演会で話をさせていただくことを非常に光栄に思います。

本日は、「膠原病治療の進歩と日常生活」ということでお話します。膠原病というのは、ある意味で非常に難治性の病気というか時間のかかる病気というイメージですが、「膠原病を持ちながら普通の生活ができる」ようになってきたというのが最近の膠原病のいわゆる治療の目標であり、現在達成しつつある成果なのです。これに関してお話をしようと思います。

今日お話するのは、基本的に一般的なことが大部分でありまして、個別なことに関しては、膠原病は非常に個人差がありますので、担当の先生等によく相談してください。膠原病というのは、患者さんひとりで闘う病気ではありませんし、お医者さんだけでみる病気でもなくて、家族含めてみんなで治していく、良くしていく病気です。そのためには、患者さんやご家族の方もこの病気のことを知ってほしいと思います。

今日話す内容ですけれども、まず初めに膠原病とはどういう病気かということ。次に膠原病の治療法とその進歩について話します。また、ステロイドをなぜ飲まなければいけないかということをお話したいと思いま

す。多分、多くの皆さんは、ステロイドというお薬を飲んでいらっしゃると思います。世間ではステロイドというのは悪魔の薬だとかいろいろ悪い評判があるのですけれども、なぜ飲まなければいけないかということを理解してきちんと飲んでいただきたいと思います。最後に、膠原病の患者さんの生活上の注意ということについてお話をしたいと思います。

まず初めに、膠原病とはどういう病気かということです。この病気というのは、基本的にリウマチの仲間の病気と考えられています。関節が痛くなったり筋肉が痛くなったりというようなことから見つかることが多いのですけれども、膠原病というのは関節だけではなく内臓を侵すということがあります。これは、基本的に全身を侵す炎症性の疾患ということです。体というものは、外からきたものと闘おうとして炎症を起こすのですけれども、そのような炎症が全身に起こってしまう病気ということです。では、どうしてそのような炎症が起こるかということですが、最近の考え方では、どうも自分の免疫が自分の体を攻撃してしまうために起こすというようなことが考えられています。すなわち膠原病というのは、基本的に全身の炎症性疾患で、どうも免疫の異常によって起こるということが今考えられている。症状的には、リウマチのような関節や筋肉、皮膚のほかに内臓を侵す病気だということです。

膠原病は自己免疫疾患ですが、自己免疫疾患とはどういうことかと申しますと、免疫系というのは、正常の体では、外から入ってきた異物、細菌やウイルスと闘うシステムなのです。いわゆる防衛軍です。普通でしたら、外から入ってきた細菌やウイルスをやっつけます。それでいながら、自分の体に関しては攻撃をしないのが正常な状態なのです。ところが、膠原病の患者さんというのは、この免疫系が少しおかしくなってしまうと自分の体も攻撃してしまうということで、つまり防衛軍が自分の味方を攻撃してしまうために炎症を起こすというのが膠原病の原因と考えられています。

では、こういう膠原病の症状としましてどんなものがあるかということについて述べさせていただきます。先ほど膠原病はリウマチの仲間といいましたけれども、多くの場合、関節が痛かったり炎症を起こして腫れたりというようなことがございます。また、皮膚の症状、発赤、皮膚が赤くなったりして発症する方もいます。レイノー症状といって、寒くなると手が白くなったりとか紫になったり、また暖かくなると真っ赤になってしまうような変化を示す方もいます。また、熱で発症する方もいらっしゃいます。

血液の検査で自己抗体、いわゆる抗核抗体とかリウマチ因子が見つかることがあります。また、血液のほうでは、白血球が下がったり血小板が下がったりというような異常が見つかることがあります。

このように、膠原病のおもな症状は、体が痛かったり、熱がでたり、皮膚の症状がでたりします。ただ、皮膚などの表面だけではなく、内臓がやられることがあるというのが膠原病の特徴です。

今、膠原病といわれている病気ですけれども、どんなものがあるかという、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・血管炎・シェーグレン症候群・混合性結合組織病・ベーチェット病・成人型スティル病・リウマチ性多発筋痛症・抗リン脂質抗体症候群というものがあります。

膠原病の患者さんの数としては、SLEなどは1万人に4人ぐらいですけども、リウマチだと200人に1人、シェーグレン症候群だと多分、はっきりしたデータはないのですが100人いると2、3人いるという考えるひともいます。診断されずに、隠れている患者さんもたくさんいるということです。膠原病といっても、このように非常に種類があって、膠原病が全部同じわけではないということを知ってほしいと思います。また、同じ病名でもその人によって、症状などが違うということがありま

す。

その膠原病の特徴についてお話しします。一つは、膠原病は、基本的には高血圧や糖尿病のように一つの慢性の病気と考えてください。これは、よくなったり悪くなったりを繰り返します。どういうことかということ、例えばS L Eなのですけれども、症状が出て治療するとよくなります。お薬などを減らしていくと、また出る人がいる。そのようなことで、繰り返すことがあります。ただ、これは人によって何回繰り返すか、また繰り返さない人もいて、これは違いますけれども、原則的に慢性の病気です。繰り返すことのある病気だと、長く付き合わなければいけない病気だということを知っていただきたいということです。

そのほかに、膠原病の特徴として、もう一つ、大切なことは、先ほど膠原病にはいろいろな種類があるといいましたけれども、膠原病だからいろいろな種類があるのですが、同じ病名の方でも人によって症状や経過が異なるということです。どういうことかということ、わたしのS L EとあなたのS L Eは同じS L Eという名前がついていても症状や経過が違うということです。非常に個人差があるということです。さらに、治療法もその人によってまったく違うということもあります。

例えば、AさんのS L Eというのは、症状として皮膚の皮疹とか日光過敏症、関節痛と血液の異常というものがあってS L Eと診断されている人もいます。またS L Eという中には、例えばBさんのように皮疹とか日光過敏という皮膚の症状と血液のデータの異常のほかに、例えば胸膜炎といって胸水がたまったり腎臓のほうに障害が出たり、痙攣や意識障害を起こしたりというように重い患者さんもいます。このように、例えばS L Eと一言でいいますけれども、個人によってまったく違うということです。そのようなことがあるように、同じ診断名でも、非常に個人差の大きい病気だということを知って欲しいと思います。すなわち、同じ病名でも、治療法が個人個人によって違うということは知っておい

ていただきたいと思います。ある方の経過と別な方の経過は違うことがあるということです。また、治療法も。ですから、わたしの体質でこのお薬が効いたけど、同じ病気だからあなたに効くわけではないということを知っていただきたいと思います。

今、述べたように、膠原病の特徴というのは慢性の病気でよくなったり悪くなったりする。長く付き合わなければならぬ病気で、全身の病気です。また、同じ病名でも、個人個人で症状、治療法が違うという特徴があります。膠原病は、伝染性はありません。また、これは遺伝病ではありません。

もう一つ、一番いいことは、現在、治療によって、膠原病というのは多くの場合、普通の人と同じ生活ができるようになってきています。つまり、昔は、膠原病というのは、はっきりいって難病でした。亡くなったり、身体障害を残すような病気でした。しかし、最近は予後が非常によくなってきて、治療の目標というのは、「命を救おうということから普通の生活ができるようにしよう」という時代に今変わってきているということです。だから、病気を持ちながら生きていくというのが、今の膠原病の治療の一つの目標だということです。これについては、またあとで、治療のところで細かくお話ししたいと思います。

では、実際にわれわれがどのように膠原病の診療をやっているかということですが、まず、患者さんが来たとき、膠原病かどうかを診断します。このときに、いろいろ血液の検査等をやります。それで、例えばSLEだったらSLEと診断されます。

それだけではなくて、今、この病気が燃えているのか調べます。膠原病は全身の炎症です。炎症というのは体の火事です。火事ということは、今燃えているのかということと、どこで燃えているのかということ見なければいけないというところがあります。まず病気が燃えているか、す

なわち、病期が活動性かを判断します。次に、どこで燃えているか、すなわち、どこの臓器が燃えている（やられている）かという臓器病変の判断をします。腎臓がおかしいとか皮膚がおかしいとか、臓器病変がどこに有るかを調べます。

診断、活動性、臓器病変を総合的に評価してはじめて治療を行います。だから、患者さんにより、病態、時期によってより、治療法は変わってきます。このように患者さんにあった治療法を決めています。そのあとも、治療の効果はあるのか、副作用はないか、ほかの合併症はあるのかということを見ながら、活動性とか臓器病変を評価して治療を決めていくのが膠原病の診療です。

患者さんでは、外来のたび、毎回、血液を採られるとことがよくありますが、これはどうして採るかということについて少しお話しします。SLEを例に挙げます。膠原病は慢性の病気です。SLEも病気が悪くなったりすりこ事を繰り返すことがあります。SLEの悪いときには血液の補体が下がって、抗DNA抗体があがります。よくなると補体は上がり、抗DNA抗体は下がります。このような変化は症状が出る前に、血液でわかることがあります。すなわち、予知ができるということです。予知ができれば早めに治療ができ、症状のでること、悪化することを防げます。そのために、血液などを採っているということでもあります。

では、今度は、治療法についてお話します。まず、現在の治療の目標ですけれども、昔は救命とか、痛みをとってあげようというようなことだったのです。ところが、今の目標は何かというと、普通の生活が送れるように、日常生活が送れるようにするということが現在の目標となっております。これについて、実際にどういうことが行われて、どういうことに注意しなければいけないかということについてお話ししたいと思います。

膠原病の歴史を考えてみますと、1940年代に初めて膠原病という病気の概念が提唱されております。だから、膠原病は比較的新しい病気なのです。1950年代になってステロイドというお薬が使われるようになりました。このお薬は、はっきりいって膠原病の治療に関して革命的なお薬でした。というのは、どういうことかといいますと、これによって膠原病というのは、それまで、言葉は悪いのですが、不治の病とか非常に重症な病気だったのが、救命可能な病気になってきたということがございます。

膠原病は、免疫の異常による全身の炎症を起こし、さまざまな内臓を障害します。この病気の自然経過、何も治療をしなかった場合どうなるかということですが、SLEの場合でしたら、1950年代のデータですが、5年生存率は30%から50%です。非常に難病だということです。診断されたら、以前のがんと同じような感じで、死ぬような病気だったということなのです。ところが、このステロイドという治療法が可能になりました。このステロイドというのは、全身の炎症を非常に強力に抑えるお薬です。また、免疫の異常ということに関しても抑えるように働くということです。そういうお薬によって、全身の炎症が治まりますから、この臓器障害が起らなくなる、進行が止まる。このような死亡や障害が防げるようになってきます。このステロイドの導入によって、それまで5年生存率は30%だったのが60から70%、1950年代の後半から60年代にこのようになってきました。ただ、SLEに関しましては、まだこの時代というのは透析が行われていませんので、腎臓がやられた方は透析ができなくて亡くられる方があってこのような死亡率をとっていたということです。

その後の進歩ですが、膠原病というのはステロイドの導入によって助かる病気になったということです。その後、1960年代に入り透析等の支持療法ができる、70年代から90年代にかけて免疫抑制剤というも

のが非常に使われるようになって有効だということがわかってきました。

そのような治療が行われるようになってから、昔はとにかく命を助ければよかったということだったのですけれども、生活の質を向上させるように、つまり普通の生活が送れるようにしようという時代に今はなっ
てきています。

もう一度繰り返しますが、1950年代はステロイドが入って免疫の異常や全身の炎症を抑えるようなことができました。1960年代になって、こういう腎臓がやられてたとき透析等の支持療法を行っていて、例えば臓器がやられても亡くならなくなりました。1960年代から90年代にかけては、今度、ステロイドというのは全身の炎症を抑えるようなお薬ですけれども、免疫の異常に対して効くような免疫抑制剤というものを使うことが一般的になってきて、膠原病の治療というのは非常に進歩してきました。最も、これで、われわれは満足しているわけではありませんが……。

現在のSLEの10年生存率は95%以上といわれております。昔は、SLEは5年生存率というのは50%以下、半分ぐらいの人は5年で死んでしまったということなのですけれども、現在は、10年生存率は健常人とほぼ同じです。膠原病は、ある意味で、昔は死ぬような病気とされてい
ました、しかし、現在では死ぬような病気ではなくなってきたということです。一部に難治性の病態というものも残っていますが。では、今度は何が問題かという患者さんの生活の質が十分ではないということです。現在はそれを改善しようと免疫抑制剤等によって治療が行われるようになって
います。また、より良い治療を目指して研究されています。

現在の治療の目標は、命を救う、痛みをとるという昔の治療から、普通の生活が送れるようにしようというのが現在の膠原病の治療の目標に

変わってきています。最終的には、膠原病というのは完全に治癒させるのがゴールです。そのために今いろいろ研究等が進んでいるのですが、まだそこまでは残念ながら完全にはっていない。しかし、いろいろと明るい光が見えてきているところもあります。

現在の膠原病の治療の現状・目的は、病気のひどいときには入院したりして、いろいろと治療を受けますが、落ち着いてきますと、薬を飲みながらとか、少し軽い制限はありますけれども、基本的には普通の生活を送れるようにするという事です。普通の生活とはどういうことかということですが、これはどういうことかということ、仕事もできて学業もできる。それと、膠原病というのは若い女性の方が多いのですが、妊娠・出産等も含めて普通にできるようにしようというのが現在の目標であり、そのところがかなり達成されてきているというのが現在の状況です。これが、膠原病の今の目標と現状ということなんです。

次に、なぜ膠原病を治療をするかということをお話します。これは先ほども歴史のところでもいいましたが、治療をしないとどうなってしまうかということですが、どんどん内臓が悪くなって、例えば腎臓が悪くなったりして、亡くなったり身体障害を起こすということです。このようにならないようにするために治療をおこないます。

実際、治療により、昔は5年生存率が40%だったものが、今10年生存率が95%と非常に改善しています。だから、膠原病というのは治療しないと死んでしまう病気だということです。これは、はっきりいまして現在も変わっていません。ですから、膠原病はきちんと治療する必要があります。

僕も数年前に経験した患者さんで、10代の男の子だったので、SLEと診断がついてすぐ治療をしましょうと入院したのですが、本人が逃げ出してしまって、どこかの民間療法をやりに行って、

結局、きちんとした治療をやらなくて心臓が止まって運ばれてきたというような患者さんもいました。だから、現在も治療をしないと膠原病は死んでしまう可能性のある病気ですが、きちんと治療さえすれば現在はその予後は非常によくなってきています。さらに、生活を普通にできるようになってきているというのが現在の状況です。

実際に行われている治療法についてお話します。今の治療法は、ステロイドや免疫抑制剤が治療の中心になっております。あと、痛みに対して消炎鎮痛剤、場合によっては血漿交換とか血液浄化法、また一部の膠原病に関しては抗サイトカイン療法や抗CD20抗体療法という実験的な、今ちょうど開発中の治療法というのが行われているような状況です。皆さんが一番よく使われているステロイドについてお話します。

その前にお薬の作用、副作用についてお話します。治療のため、お薬を使うのですけれども、必ずお薬というのは効果と副作用があります。これは、どんなお薬でも効果があるものには副作用があります。これは知ってほしいのですけれども、包丁と同じです。切れない包丁では料理もできません。しかし、人を傷つけることもありません。ところが、非常に切れる包丁というのは、料理も非常にうまくできますけれども、悪く使うと人を傷つけたり、人を殺すこともできます。薬に関してもそういうところがあります。効果というものと副作用というものは、必ず一つのものの表と裏で、表裏一体ということです。効果のある薬は、使い方によっては副作用があります。それで、薬の使い方として、われわれが考えるのは、必ず効果が副作用を上回るときに、薬を使うということです。必ずそういうことを考えながら一応やっています。

ステロイドに関しても、そういうところがございます。これから、ステロイドと免疫抑制剤についてお話します。ステロイドの効果というのは何かといいますと、先ほどお話しましたように免疫反応を抑制して、とにかく全身の炎症をとってあげようということです。副作用としては

、大量投与で感染症にかかりやすいとか、糖尿病が起こってきたりのほか、骨粗しょう症、大腿骨頭壊死、消化器潰瘍とかムーンフェイスなどがございます。

しかし、きちんと知っていただきたいことは、このお薬を使うことによって、膠原病ということに関しましては、基本的に救命が可能となり、また普通の生活が送れるようにするために非常に重要なキーとなるお薬ということです。ですから、副作用は確かにあるのですが、これに対する対応策というものをわれわれは持っております。実際に使用する場合、ステロイドの作用、副作用を考えながら使用しています。使い方としては、病気を抑える十分な量を使わなければいけないけれども、その中でも一番少ない量、十分かつ最少の量で治療をしようというのが原則的としています。

患者さんに、ステロイドについて知ってほしいことがいくつかございます。一番大切なことは、ステロイドを勝手にやめないでほしいということです。これは非常に大切なことです。1つは膠原病が悪くなるということが一つございます。これは、当然といえば当然なのですが、このときには、また増やせばいいという方法もありますが、効くまでに障害が起こってしまう可能性もあります。それだけではなくて、もう一つステロイドを勝手にやめないでほしいと理由は離脱症候群や副腎不全をおこす危険性があるということです。ステロイドというお薬は副腎皮質ホルモンといいまして、生体内では、普通の人でも副腎から出されているようなホルモンなのです。これはどういうホルモンかというと、ストレスに抵抗するような力を与えているホルモンなのです。ですから、外からステロイド剤を飲んでいる場合ですが、長く飲んでいると自分の体の中のステロイドの合成が少なくなってしまう。それを勝手にやめてしまった場合、そうすると体のステロイドが足りなくなってストレスに弱くなってしまいます。やめてしまった場合、脱力とか食欲不振が起こってきて、ひどくなるとショックを起こしたり死亡すると

というようなことがございます。ですから、必ずステロイドというのは自分で勝手にやめないでほしいということです。普通の人では大体、プレドニンでいうと5ミリぐらい、約1錠分は常に分泌されていると考えています。だから、このステロイドを長く飲んでいて人がやめてしまうと、自分の体からステロイドが出なくなって、いわゆるこういったようなストレスに対して弱くなって、血圧が下がったりするようなことがあります。どういうときにストレスになるかということ、手術やけがのときがありますから、必ず手術が必要なときや歯を抜くときなどは、ステロイドを飲んでいてということをお医者さんに伝えてほしいということがございます。そうしないと、使っていないと思って治療をしてしまうと、血圧が落ちたりするということがございますので、そういうことをいってほしいということです。ですから、ステロイドというのは勝手にやめないでほしいということがお願いです。

もう一つの膠原病の治療のほうの柱ですけれども、これは免疫抑制剤というものがございます。これは、膠原病をおこす免疫反応を抑えるお薬です。ステロイドと併用することが多いです。SLEの腎臓の障害というものに関して、重たいタイプのものに関しては、ステロイド単独でしたら、昔はやはり半分ぐらいは透析になってしまうというデータがありました。ところが、ステロイドと免疫抑制剤を併用することによって、非常に透析に入る率が少なくなるというようなこともございます。そういうことで、病状を改善するために免疫抑制剤というのは、最近では、ステロイドとともに膠原病の治療の2本柱の一つと考えられております。また、ステロイドは先ほどいいましたように副作用がありますから、副作用を減らすという目的のためにステロイドを減らすということが必要なことがあります。そのために免疫抑制剤を使うことがあります。

免疫抑制剤の副作用としましては、免疫系というのは、本来は、外からきた細菌とかウイルスと闘う力ですので、そういうものが抑えられて感染症を起こしやすくなる場合がございます。また薬の種類によっては

、白血球が減少したり、あとは生殖器の影響、いわゆる、あるお薬を大量に使った場合に少し卵巣機能が落ちたり閉経が早くなったりすることがあります。また、長期、大量に使った場合というのは、一部のがんが起りやすくなるということがいわれています。使うほうは、必ずこれら副作用とのバランスを考えながらやっております。

もう1度いいますけれども、現在のいわゆる膠原病の治療ですけれども、病気は持っているけれども普通の生活ができるようにしようというのが膠原病の現在の治療の目標です。そのためにステロイド・免疫抑制剤を使っているといいます。普通の生活とは何かというと、仕事・学業といったような日常生活のほかに妊娠・出産といったものを含めた普通の生活ができるようにしようというのが現在の治療の目標であり、それを目指してやっている。まだ百パーセント達成してはいないけれども、8割方こういうところに近づいているかなというのが現状ということです。

それで、治療に関して、今度は最近の治療法、開発中の治療法についてお話しします。最近、膠原病の治療というのは非常に変化してきています。先ほどいいましたけれども、今の治療では、8割ぐらいの目標までいっているというようなことがあるのですけれども、まだ完全にコントロールできない人もいます。また、コントロールできるのですけれども、やはり副作用が出て大変な患者さんがいます。そういうことで、まだ治療としては満足するところまでいっていません。いろいろ研究が行われて、最近出てきたのが生物学的製剤といわれているもの。これは、特に今はリウマチに対して使われているのです。

この1つとして、抗サイトカイン療法があります。サイトカインという炎症を仲介する物質を抑えることによって膠原病をよくしようという治療法です。これはTNF- α の阻害療法が実用化されて、これによりリウマチでは関節の破壊を完全に抑えることが可能となってきました。

このような新しい治療法が開発されてきています。免疫の異常を改善するために、その細胞に対して抗体を使ったりというような治療法、あるいは、免疫に関係する分子を修飾して免疫反応を調整して自己免疫反応をなくそうというような治療法が開発されてきています。現在、SLEなどに対して抗CD20抗体などの治験もおこなわれようとしています。このような新しい薬というのは、この5年から10年ぐらいの間にいろいろ出てくると考えられており、ステロイドの登場と同じように革命的な変化を治療にもたらし、副作用の少ない、より良い治療がでてくることが期待されています。