

## 膠原病合併 (Sjögren 症候群など)

### CQ 10-1

膠原病・膠原病関連疾患を合併した多発性硬化症にインターフェロン $\beta$ 製剤は有効か

#### 推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) に自己免疫性甲状腺疾患 (autoimmune thyroid disease) を合併する場合には、インターフェロン $\beta$  (interferon- $\beta$ ; IFN $\beta$ ) は甲状腺機能異常を発現する可能性があり、その適用は慎重に検討する必要がある (**グレード C1**)。

関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) を合併した MS では、特に遺伝的に RA の高リスク患者においては、IFN $\beta$  は RA を増悪する可能性があり、勧められない (**グレード C2**)。

Sjögren 症候群 (Sjögren syndrome ; SjS) を合併する MS に対しては、IFN $\beta$  治療は SjS を増悪させる可能性があり、推奨されない (**グレード C2**)。

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE) の病態に IFN $\alpha$  や IFN $\beta$  といった I 型 IFN が深く関与していることが明らかとなっていることから、SLE を合併する MS に対しては IFN $\beta$  治療は行わないように勧められる (**グレード C2**)。

膠原病を合併する MS において、3 椎体を超える長大な脊髄病変 (longitudinally extensive spinal cord lesion ; LESC) あるいは高度の視力障害を伴う場合には視神経脊髄炎 (neuromyelitis optica ; NMO) を鑑別する目的で抗アクアポリン 4 (aquaporin-4 ; AQP4) 抗体の測定が望まれる。

#### 背景・目的

MS に臓器特異的または臓器非特異的自己免疫疾患の合併が知られている。MS に橋本甲状腺炎や Basedow 病といった自己免疫性甲状腺疾患<sup>1)</sup>、RA<sup>1)</sup>、SLE<sup>2)</sup>、SjS<sup>3)</sup>といった自己免疫疾患の合併が報告されている。MS に対して IFN $\beta$  治療を行ったところ、橋本甲状腺炎や Basedow 病といった自己免疫性甲状腺疾患<sup>4)</sup>、RA<sup>5)</sup>、SjS<sup>6)</sup>あるいは SLE<sup>7)</sup>といった膠原病が誘発されたという症例報告がある。さらに、膠原病合併 MS に対して IFN $\beta$  治療を行ったところ、効果のみられない症例<sup>8)</sup>やむしろ増悪がみられた症例<sup>9)</sup>があり、注意が喚起されるようになった。最近、SLE や SjS および RA などの自己免疫疾患の病態に IFN $\alpha$  や IFN $\beta$  といった I 型 IFN の関与が明らかとなり<sup>10,11)</sup>、SLE や SjS および RA などの膠原病を合併する MS に対しては I 型 IFN の IFN $\beta$  は膠原病を増悪する可能性がある。

NMO に自己免疫性甲状腺疾患, SLE あるいは SjS といった自己免疫疾患の合併がみられる<sup>12,13)</sup>。したがって, 膠原病を合併する MS において, LESCL あるいは高度の視力障害を伴う場合には NMO を鑑別する目的で抗 AQP4 抗体の測定が望まれる。

## 解説・エビデンス

### 1. 自己免疫性甲状腺疾患合併

MS 患者では自己免疫性甲状腺疾患の合併頻度が対照に比べて有意に高い(エビデンスレベル IVb)<sup>14,15)</sup>。MS に対する IFN $\beta$  治療で甲状腺機能低下症あるいは甲状腺機能亢進症が惹起された症例報告がある(両者ともエビデンスレベル V)<sup>16,17)</sup>。しかし, 718 例の MS 患者を対象にしたランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)において, IFN $\beta$ -1b を 800 万国単位(8.0 MIU), 隔日皮下注の 24 か月間の治療はプラセボと比べて甲状腺機能異常を増やさず, さらに抗甲状腺自己抗体陽性の患者においても甲状腺機能異常を増やさないと報告されている(エビデンスレベル II)<sup>18)</sup>。ただ, 甲状腺機能異常の発現は IFN $\beta$  治療とは関連しないが, 治療前あるいは治療中の抗甲状腺自己抗体の存在と関連することが示されている(エビデンスレベル II)<sup>18)</sup>。コホート研究では, MS 患者(156 例)に IFN $\beta$ -1b(8.0 MIU, 隔日皮下注)治療を 1 年間行ったところ, 治療前に比べて治療後は甲状腺機能異常が 8.3%, 甲状腺自己抗体が 4.5% と新規に出現したが, 有意の増加ではなかったという報告もある(エビデンスレベル IVa)<sup>19)</sup>。106 例の MS 患者に対して IFN $\beta$ -1a (6.0 MIU, 週 1 回筋注)あるいは IFN $\beta$ -1b(8.0 MIU, 隔日皮下注)を最長で 84 か月間(中央値 42 か月間)行ったところ, 24% に甲状腺機能異常(そのうち 80% が甲状腺機能低下症, 92% が無症候性, 56% が一過性)が出現し, 22.7% に甲状腺自己免疫異常(そのうち 45.5% が甲状腺機能異常)を呈し, これらの甲状腺機能異常の 68% は 1 年以内に発現した(エビデンスレベル IVa)<sup>20)</sup>。治療前あるいは治療中の甲状腺自己免疫異常の存在が IFN $\beta$  治療による甲状腺機能異常の発現に有意に関連していた(エビデンスレベル IVa)<sup>20)</sup>。IFN $\beta$  治療による甲状腺機能障害に関する報告をまとめて解析した結果では, MS では甲状腺機能低下症が 1.7% (17/972 例中), 甲状腺機能亢進症が 2.3% (22/972 例中)の発現がみられた(エビデンスレベル IVa)<sup>21)</sup>。治療前に自己免疫性甲状腺炎あるいは抗甲状腺自己抗体を有していることが IFN $\beta$  治療による甲状腺機能異常の発症リスクであり<sup>21,22)</sup>。特に治療前に抗甲状腺ペルオキシダーゼ(thyroid peroxidase ; TPO)抗体陽性者では IFN $\beta$ -1b 治療後に高頻度(75%)に甲状腺機能異常の発現がみられた(エビデンスレベル IVa)<sup>22)</sup>。

しかしながら, IFN $\beta$  療法で誘発される甲状腺機能異常の大部分は無症候性であり, 多くは IFN $\beta$  の中止の有無にかかわらず自然に軽快する(エビデンスレベル IVa)<sup>20)</sup>。ときに長期にわたり甲状腺ホルモンの補充療法や抗甲状腺薬の投与を必要とする例もある(エビデンスレベル IVa)<sup>21)</sup>が, 甲状腺機能異常は IFN $\beta$  を中止しなくても適切に治療が可能なことが多い(エビデンスレベル IVa)<sup>23)</sup>。Basedow 病や症候性甲状腺機能亢進症が発症した場合には IFN $\beta$  療法を中止する必要が稀にある。したがって, 自己免疫性甲状腺疾患合併の場合には, MS の重症度や予後を総合的に考慮して, IFN $\beta$  の適用を慎重に検討する必要がある。

IFN $\beta$  療法中は定期的に血清 TSH(thyroid stimulating hormone)と甲状腺ホルモン(遊

離 T4・T3)を測定する。治療前に自己免疫性甲状腺疾患や甲状腺機能異常を有する場合には系統的な甲状腺の評価が必要であり<sup>21)</sup>、IFN $\beta$ 療法中は定期的に甲状腺機能検査を行い、甲状腺異常の早期発見に努め、注意深い経過観察が必要である。

IFN $\alpha$ やIFN $\beta$ といったI型IFNによる甲状腺機能異常の発現機序の詳細は解明されていない。しかし、I型IFNは免疫活性化機序によって自己免疫疾患や自己免疫異常を発現すると考えられている<sup>21)</sup>。なお、自己免疫異常を伴わない甲状腺機能低下症の発症にはI型IFNの甲状腺細胞への直接抑制効果に関与している可能性がある。

## 2. RA 合併

全世界のRAの有病率は1%で、一方、MSの有病率は0.1%である。したがって、RAとMSの合併の可能性があるが、RAとMSの合併の報告は稀である(エビデンスレベルIVb)<sup>24)</sup>。155例のMSのなかで3例のRAの合併(合併率1.9%)がみられたという報告がある(エビデンスレベルIVb)<sup>25)</sup>。MSに合併したRAの転帰に関する報告はない。

MSに合併したRAに対してIFN $\beta$ -1bが効果的であったという1例報告がある(エビデンスレベルV)<sup>26)</sup>。一方、MSに対するIFN $\beta$ -1b治療でRAを発症したという1例報告もある(エビデンスレベルV)<sup>5)</sup>。また、RAの発症と関連が知られているHLA-DRB1\*0404対立遺伝子<sup>27)</sup>を有するMS患者に対してIFN $\beta$ -1aを用いたところRA陰性の多発関節炎を発症したという報告(エビデンスレベルV)<sup>28)</sup>や、HLA-DRB1\*0404とDQB1\*0301対立遺伝子を有するMS患者に対してIFN $\beta$ -1aを用いたところRA陽性の多発関節炎を発症したという報告もある(エビデンスレベルV)<sup>29)</sup>。

RAに対するIFN $\beta$ 療法の効果を検討した報告では、12例のRAを対象に天然型IFN $\beta$ の6.0MIUを4人、8.0MIUを4人、12.0MIUを4人に週3回皮下注を12週間行った第I相予備臨床試験において改善の傾向がみられている(エビデンスレベルIVb)<sup>30)</sup>。これに対して、22例の活動性RAに対してIFN $\beta$ -1aの6.0MIU、週1回筋注を24週間行った第II相RCTでは有効性は示されなかった(エビデンスレベルII)<sup>31)</sup>。さらに、209例の活動性RAに対してメトトレキサート(methotrexate; MTX)に加えてIFN $\beta$ -1a 12MIUまたは0.6MIU、あるいはプラセボの週3回皮下注を24週間行った第II相RCTでは有効性は示されなかった(エビデンスレベルII)<sup>32)</sup>。このようにRAに対してはIFN $\beta$ の有効性は示されておらず、RAを合併したMS、特に遺伝的にRAの高リスク患者においては、IFN $\beta$ はRAを増悪する可能性があり勧められない。

## 3. SjS 合併

SjSでは0~60%に中枢神経障害がみられる<sup>33)</sup>。SjSに伴う中枢神経症状はMSに類似し、MSとの鑑別が困難な症例が存在する<sup>33)</sup>。同様な報告はアジアにおいてもみられており<sup>6)</sup>、台湾においてPoserの診断基準に一致するMS様症状を呈する患者において50%(6/12例中)と高い頻度でSjSと診断されたという報告がある<sup>34)</sup>。MS類似の中枢神経障害を伴ったSjSでは、視力障害が60%(12/20例中)、横断性脊髄症が65%(11/17例中)と高頻度にみられ、視神経脊髄型MS(opticospinal MS; OSMS)/NMO類似の臨床像を呈する(エビデンスレベルIVb)<sup>33)</sup>。実際に、SjSとNMOの合併が報告されており<sup>12)</sup>、特にLESCLを呈するSjSにおいてはNMOの鑑別が必要である<sup>35)</sup>。

MS と SjS の合併が報告されている(エビデンスレベル V)<sup>36)</sup>. MS において SjS の合併は欧米では 0~16.7% であり(エビデンスレベル IVb)<sup>3,37)</sup>, 特に一次性進行型 MS(primary progressive MS; PPMS)において 16.7% と高い頻度で合併がみられる(エビデンスレベル IVb)<sup>38)</sup>. 欧米白人の一般人口における SjS の有病率は 1~5% とされていることから, MS における SjS の合併は, 特に PPMS において一般人口に比べて高頻度である.

IFN $\beta$ -1a に反応良好な MS において, IFN $\beta$ -1a 開始 5 年後に SjS を発症した症例が報告されている(エビデンスレベル V)<sup>39)</sup>. また, IFN $\beta$ -1b への反応が不良な MS において IFN $\beta$ -1b 開始後に SjS が発症した症例(エビデンスレベル V)<sup>6)</sup>では, ステロイドパルス療法後にプレドニゾロン(prednisolone; PSL)60 mg/日の維持療法を開始し, その後, 30 mg/日に減量されたが 12 か月間, 再発がみられていない.

わが国において, 橋本病と原発性 SjS を合併した MS に IFN $\beta$  を投与したところ 1 か月後に悪化がみられた症例(エビデンスレベル V)<sup>9)</sup>や, SjS を合併した MS で IFN $\beta$  を導入したが頻回の再発が続き IFN $\beta$  が無効であった症例(エビデンスレベル V)<sup>8)</sup>がある.

合計 497 例の SjS に対して IFN $\alpha$  の効果を検討した 2 つの第Ⅲ相 RCT の結果では, 経口粘膜投与の低用量 IFN $\alpha$ (150 IU, 3 回/日で 24 週間)治療は SjS において有効であり, 唾液分泌を有意に改善した( $p < 0.01$ )(エビデンスレベル II)<sup>40)</sup>.

これとは対照的に, SjS の病態において I 型 IFN の活性化が注目されている<sup>10)</sup>. SjS においてウイルス感染などによって誘導された唾液腺における I 型 IFN の産生が免疫系を活性化することが提唱されている. その結果, 唾液腺などにおいて SS-A/SS-B といった核酸結合蛋白に対する自己抗体が産生され, この抗体は核酸を含んだ免疫複合体を形成する. この免疫複合体は I 型 IFN を継続的に産生させ, 自己免疫反応が持続すると考えられている. これらのことから, SjS を合併する MS に対する IFN $\beta$  療法は SjS を増悪させる可能性があり, 勧められない.

#### 4. SLE 合併

SLE において MS を合併した症例(エビデンスレベル V)<sup>2,41)</sup>や MS 類似の中樞神経病変を呈する症例が報告されている(エビデンスレベル V)<sup>42,43)</sup>. これらの症例では臨床症状や MRI 所見が SLE と MS に共通しており, 両者の鑑別がしばしば困難であり<sup>2)</sup>, SLE に伴った MS 様の病変は lupoid sclerosis と呼称されている<sup>42)</sup>. SLE に NMO の合併があり(エビデンスレベル V)<sup>44)</sup>, SLE の初発症状として NMO を呈することがある(エビデンスレベル V)<sup>45)</sup>.

MS に対する IFN $\beta$  療法中に SLE を誘発した症例が報告されている(エビデンスレベル V)<sup>7)</sup>. 本症例では IFN $\beta$ -1a を開始して 3 年後に SLE 症状が発現し, IFN $\beta$  を中止したところ, SLE の症状は消退した. このような時間的経過から SLE 症状の発現に IFN $\beta$  が誘因になったと考えられる.

SLE の病態に I 型 IFN の重要性が明らかとなっている<sup>46)</sup>. SLE 患者血清中において, I 型 IFN の IFN $\alpha$  濃度が上昇しており, 疾患活動と相関することが示されている(エビデンスレベル IVb)<sup>47)</sup>. さらに, SLE 患者白血球における遺伝子解析の結果, IFN 調節遺伝子の発現亢進がみられている(エビデンスレベル IVb)<sup>48)</sup>. SLE の病態において, アポトーシス

細胞由来の核酸を含む免疫複合体は形質細胞様樹状細胞からの I 型 IFN の産生を誘導する。この I 型 IFN は、骨髄系樹状細胞を活性化し自己反応性 T 細胞を活性化する(エビデンスレベル IVb)<sup>11)</sup>とともに B 細胞を活性化し自己抗体の産生を促進する。このように I 型 IFN が SLE の自己免疫応答の誘導に深く関与していることが明らかになっていることから、SLE を合併する MS に対しては I 型 IFN の IFN $\beta$  は用いないように勧められる。

### 5. 膠原病に NMO の合併

NMO の 10~40% に自己免疫性甲状腺疾患、SLE あるいは SjS といった自己免疫疾患の合併がみられる<sup>12,13)</sup>。したがって、膠原病を合併する MS において、LESCL あるいは高度の視力障害を伴う場合には NMO を鑑別する目的で抗 AQP4 抗体の測定が望まれる。

## 文献

- 1) Baker HW, Balla JL, Burger HG, et al. Multiple sclerosis and autoimmune diseases. *Aust N Z J Med.* 1972 ; 2(3) : 256-260.
- 2) Kinnunen E, Müller K, Keto P, et al. Cerebrospinal fluid and MRI findings in three patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Acta Neurol Scand.* 1993 ; 87(5) : 356-360.
- 3) Miró J, Peña-Sagredo JL, Berciano J, et al. Prevalence of primary Sjögren's syndrome in patients with multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 1990 ; 27(5) : 582-584.
- 4) Rotondi M, Oliviero A, Profice P, et al. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest.* 1998 ; 21(11) : 748-752.
- 5) Alsalameh S, Manger B, Kern P, et al. New onset of rheumatoid arthritis during interferon beta-1B treatment in a patient with multiple sclerosis : comment on the case report by Jabaily and Thompson. *Arthritis Rheum.* 1998 ; 41(4) : 754.
- 6) Tsai KY, Tsai CP, Liao N. Sjögren's syndrome with central nervous system involvement presenting as multiple sclerosis with failure response to beta-interferon. *Eur Neurol.* 2001 ; 45(1) : 59-60.
- 7) Crispin JC, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus induced by therapy with interferon-beta in a patient with multiple sclerosis. *Lupus.* 2005 ; 14(6) : 495-496.
- 8) 宮田さやか, 曾根 淳, 曾根美恵, 他. 多発性硬化症と Sjögren 症候群 : 頻回の再発とインターフェロン  $\beta$ -1b の無効であった 1 例. *臨神経.* 2003 ; 43(4) : 236.
- 9) 加藤秀紀, 大塚康史, 松川則之, 他. 多発性硬化症類似の中樞神経病変を呈しインターフェロン  $\beta$  療法により悪化がみられた原発性シェーグレン症候群 (SjS) の一例. *臨神経.* 2002 ; 42(1) : 85.
- 10) Nordmark G, Alm GV, Rönnblom L. Mechanisms of Disease : primary Sjögren's syndrome and the type I interferon system. *Nat Clin Pract Rheumatol.* 2006 ; 2(5) : 262-269.
- 11) Blanco P, Palucka AK, Gill M, et al. Induction of dendritic cell differentiation by IFN-alpha in systemic lupus erythematosus. *Science.* 2001 ; 294(5546) : 1540-1543.
- 12) Pittock SJ, Lennon VA, de Seze J, et al. Neuromyelitis optica and non organ-specific autoimmunity. *Arch Neurol.* 2008 ; 65(1) : 78-83.
- 13) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). *Neurology.* 1999 ; 53(5) : 1107-1114.
- 14) Niederwieser G, Buchinger W, Bonelli RM, et al. Prevalence of autoimmune thyroiditis and non-immune thyroid disease in multiple sclerosis. *J Neurol.* 2003 ; 250(6) : 672-675.
- 15) Karni A, Abramsky O. Association of MS with thyroid disorders. *Neurology.* 1999 ; 53(4) : 883-885.
- 16) Durelli L, Bongioanni MR, Ferrero B, et al. Interferon treatment for multiple sclerosis ; autoimmune complications may be lethal. *Neurology.* 1998 ; 50(2) : 570-571.
- 17) Schwid SR, Goodman AD, Mattson DH. Autoimmune hyperthyroidism in patients with multiple sclerosis treated with interferon beta-1b. *Arch Neurol.* 1997 ; 54(9) : 1169-1190.
- 18) Polman CH, Kappos L, Dahlke F, et al. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies.



- Neurology 2005 ; 64(6) : 996-1000.
- 19) Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment : a multicenter prospective study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 ; 86(8) : 3525-3532.
  - 20) Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy : predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 ; 90(7) : 4133-4137.
  - 21) Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med.* 2004 ; 3(4) : 199-210.
  - 22) Monzani F, Caraccio N, Meucci G, et al. Effect of 1-year treatment with interferon-beta1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Endocrinol.* 1999 ; 141(4) : 325-331.
  - 23) Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci.* 1999 ; 162(1) : 74-83.
  - 24) De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology.* 1988(3) ; 38 : 371-374.
  - 25) Midgard R, Grønning M, Riise T, et al. Multiple sclerosis and chronic inflammatory diseases. A case-control study. *Acta Neurol Scand.* 1996 ; 93(5) : 322-328.
  - 26) Jabaily JA, Thompson JS. Effects of interferon beta-1B in rheumatoid arthritis : a case report. *Arthritis Rheum.* 1997 ; 40(7) : 1370.
  - 27) Weyand CM, Hicok KC, Conn DL, et al. The influence of HLA-DRB1 genes on disease severity in rheumatoid arthritis. *Ann Intern Med.* 1992 ; 117(10) : 801-806.
  - 28) Levesque MC, Ward FE, Jeffery DR, et al. Interferon-beta1A-induced polyarthritis in a patient with the HLA-DRB10404 allele. *Arthritis Rheum.* 1999 ; 42(3) : 569-573.
  - 29) Russo R, Tenenbaum S, Moreno MJ, et al. Interferon-beta1a-induced juvenile chronic arthritis in a genetically predisposed young patient with multiple sclerosis : comment on the case report by Levesque et al. *Arthritis Rheum.* 2000 ; 43(5) : 1190.
  - 30) Tak PP, Hart BA, Kraan MC, et al. The effects of interferon beta treatment on arthritis. *Rheumatology (Oxford).* 1999 ; 38(4) : 362-369.
  - 31) Genovese MC, Chakravarty EF, Krishnan E, et al. A randomized, controlled trial of interferon-beta-1a (Avonex®) in patients with rheumatoid arthritis : a pilot study [ISRCTN03626626]. *Arthritis Res Ther.* 2004 ; 6(1) : R73-R77.
  - 32) van Holten J, Pavelka K, Vencovsky J, et al. A multicenter, randomised, double blind, placebo controlled phase II study of subcutaneous interferon beta-1a in the treatment of patients with active rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis.* 2005 ; 64(1) : 64-69.
  - 33) Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, et al. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med.* 1986 ; 104(3) : 323-330.
  - 34) Wang YJ, Tsai KY, Fuh JL, et al. High frequency of primary Sjögren's syndrome in Taiwanese patients presenting as relapsing-remitting multiple sclerosis. *Eur Neurol* 2004 ; 51(1) : 21-25.
  - 35) Kim SM, Waters P, Vincent A, et al. Sjögren's syndrome myelopathy : spinal cord involvement in Sjögren's syndrome might be a manifestation of neuromyelitis optica. *Mult Scler* 2009 ; 15(9) : 1062-1068.
  - 36) 田中正美, 成田美和子, 馬場広子, 他. Sjögren 症候群を伴った多発性硬化症. *神経内科.* 1985 ; 23(3) : 277-280.
  - 37) Noseworthy JH, Bass BH, Vandervoort MK, et al. The prevalence of primary Sjögren's syndrome in a multiple sclerosis population. *Ann Neurol.* 1989 ; 25(1) : 95-98.
  - 38) de Seze J, Devos D, Castelnovo G, et al. The prevalence of Sjögren syndrome in patients with primary progressive multiple sclerosis. *Neurology.* 2001 ; 57(8) : 1359-1363.
  - 39) De Santi L, Costantini MC, Annunziata P. Long time interval between multiple sclerosis onset and occurrence of primary Sjögren's syndrome in a woman treated with interferon-beta. *Acta Neurol Scand.* 2005 ; 112(3) : 194-196.
  - 40) Cummins MJ, Papas A, Kammer GM, et al. Treatment of primary Sjögren's syndrome with low-dose human interferon alfa administered by the oromucosal route : combined phase III results. *Arthritis*

- Rheum. 2003 ; 49(4) : 585-593.
- 41) Shepherd DI, Downie AW, Best PV. Systemic lupus erythematosus and multiple sclerosis. *Trans Am Neurol Assoc.* 1974 ; 99 : 173-176.
  - 42) Fulford KW, Catterall RD, Delhanty JJ, et al. A collagen disorder of the nervous system presenting as multiple sclerosis. *Brain.* 1972 ; 95(2) : 373-386.
  - 43) Tola MR, Granieri E, Caniatti L, et al. Systemic lupus erythematosus presenting with neurological disorders. *J Neurol.* 1992 ; 239(2) : 61-64.
  - 44) April RS, Vansonnenberg E. A case of neuromyelitis optica (Devic's syndrome) in systemic lupus erythematosus. *Clinicopathologic report and review of the literature.* *Neurology.* 1976 ; 26(11) : 1066-1070.
  - 45) Jacobi C, Stingle K, Kretz R, et al. Neuromyelitis optica (Devic's syndrome) as first manifestation of systemic lupus erythematosus. *Lupus.* 2006 ; 15(2) : 107-109.
  - 46) Koutouzov S, Mathian A, Dalloul A. Type-I interferons and systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev.* 2006 ; 5(8) : 554-562.
  - 47) Bengtsson AA, Sturfelt G, Truedsson L, et al. Activation of type I interferon system in systemic lupus erythematosus correlates with disease activity but not with antiretroviral antibodies. *Lupus* 2000 ; 9(9) : 664-671.
  - 48) Bennett L, Palucka AK, Arce E, et al. Interferon and granulopoiesis signatures in systemic lupus erythematosus blood. *J Exp Med.* 2003 ; 197(6) : 711-723.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND(Connective Tissue Diseases or Collagen Diseases)AND(interferon-beta or IFN-beta or betaferon or Interferon Type I) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 28 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND(膠原病 or 結合組織疾患)AND(Interferon Beta or インターフェロンβ or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFNβ or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH) AND(IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND(LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 16 件

## CQ 10-2

## 自己抗体のみ陽性の多発性硬化症にインターフェロンβ製剤は有効か

## 推奨

甲状腺自己抗体のみ陽性の多発性硬化症(multiple sclerosis ; MS)ではインターフェロンβ(interferon-β; IFNβ)は甲状腺機能異常を発現する可能性があり, その適用は慎重に検討する必要がある(**グレード C1**).

甲状腺自己抗体以外の自己抗体のみ陽性の場合には IFNβ の使用を考慮してもよいが, 十分な科学的根拠はない(**グレード C1**).

自己抗体が陽性の患者では, IFNβ 治療中に自己抗体の抗体価の上昇や自己免疫疾患の発現を注意深く監視する必要がある.

自己抗体陽性の MS において 3 椎体を超える長大な脊髄病変(longitudinally extensive spinal cord lesion ; LESCL)あるいは高度の視力障害を認める場合には視神経脊髄炎(neuromyelitis optica ; NMO)を鑑別する目的で抗アкваポリン 4(aquaporin-4 ; AQP4)抗体の測定が望まれる.

## 背景・目的

MS 患者の血清中にさまざまな自己抗体が出現し, 自己抗体の出現率は MS 患者では対照に比べて有意に高い<sup>1)</sup>. MS におけるランダム化比較試験(randomized controlled trial ; RCT)において IFNβ 治療はプラセボと比べて, 自己抗体や甲状腺機能異常を増やさず, さらに抗甲状腺自己抗体陽性や抗核抗体陽性の患者においても甲状腺機能異常やリウマチ性疾患などを増やさないと報告されている<sup>2)</sup>. これに対して, MS におけるコホート研究では IFNβ 治療前に比べると治療後は血清中に抗甲状腺自己抗体あるいは甲状腺機能異常の発現が増えることが報告されている<sup>3)</sup>. IFNβ 治療による甲状腺機能異常の発現には治療前あるいは治療中の甲状腺自己免疫異常の存在が有意に関連しており<sup>4)</sup>, 特に IFNβ 治療前に抗甲状腺ペルオキシダーゼ(thyroid peroxidase ; TPO)抗体陽性者では IFNβ 治療後に高頻度に甲状腺機能異常の発現がみられた<sup>5)</sup>. したがって, IFNβ 治療前に自己抗体が陽性の患者では, IFNβ 治療中はその自己抗体の抗体価の上昇や自己免疫疾患の発現を注意深く監視する必要がある.

## 解説・エビデンス

MS 患者の血清中にさまざまな自己抗体が出現する. 自己抗体の出現率は, MS 患者では 41% (43/105 例中)で対照の 23% (24/105 例中)に比べて有意に高い( $p < 0.01$ ) (エビデンスレベル IVb)<sup>1)</sup>. MS では抗 TPO 抗体(抗マイクロゾーム抗体)が 5.7~15.0%<sup>6,7)</sup>, 抗サイログロブリン抗体が 0~8.5%<sup>6)</sup>, 抗核抗体が 7.1~81%<sup>1,8)</sup>, 抗 SS-A/SS-B 抗体, 抗リン脂質抗体, 抗好中球細胞質ミエロペルオキシダーゼ抗体(perinuclear anti-neutrophil cyto-



plasmic antibody ; p-ANCA, myeloperoxidase ANCA : MPO-ANCA) およびその他の自己抗体がみられる。

MSにおける抗核抗体の頻度(22.5%)は対照(7.1%)に比べて高頻度である(エビデンスレベルIVb)<sup>9)</sup>。MSでみられる抗核抗体と年齢、罹病期間、病型および障害度といった臨床像との間に関連がみられないという報告がある(エビデンスレベルIVb)<sup>9)</sup>。自己抗体や自己免疫疾患などの自己免疫異常を伴ったMSとこれらの自己免疫異常を伴わないMSとを5年間前向きに観察を行ったところ、両者間に臨床的な差異はないと報告されている(エビデンスレベルIVa)<sup>10)</sup>。

これに対して、MSでは、頭部MRIのT2強調画像の病変量は、抗リン脂質抗体陽性患者(30/62例中)および抗甲状腺ペルオキシダーゼ抗体陽性患者(12/61例中)において有意に多かった(それぞれ、 $p=0.045$ と $p=0.044$ )という報告がある(エビデンスレベルIVb)<sup>11)</sup>。MSにおいて、これらの自己抗体の抗体価は疾患活動性と関連して変動することが示唆されている(エビデンスレベルIVb)<sup>9)</sup>。したがって、MSにおける自己抗体の高い出現は、MSにおけるB細胞の非特異的な活動性の亢進を反映していると考えられている。

718例のMS患者を対象にしたRCTにおいて、IFN $\beta$ -1bを800万国単位(8.0MIU)、隔日皮下注の24か月間の治療はプラセボと比べて自己抗体や甲状腺機能異常を増やさず、さらに抗甲状腺自己抗体陽性や抗核抗体陽性の患者においても甲状腺機能異常やリウマチ性疾患などを増やさないと報告されている(エビデンスレベルII)<sup>2)</sup>。ただ、甲状腺機能異常の発現はIFN $\beta$ 治療とは関連しないが、治療前あるいは治療中の抗TPO抗体または抗サイログロブリン抗体の存在と関連することが示されている(エビデンスレベルII)<sup>2)</sup>。また、156例のMS患者にIFN $\beta$ -1b(8.0MIU、隔日皮下注)治療を1年間行ったところ、治療前に比べて治療後は甲状腺機能異常が8.3%、甲状腺自己抗体が4.5%と新規に発現がみられたが、有意の増加ではなかったと報告されている(エビデンスレベルIVa)<sup>12)</sup>。これに対して、MSのコホート研究において、IFN $\beta$ 治療前に比べると治療後は血清中の抗甲状腺自己抗体あるいは甲状腺機能異常の発現が増加するという報告がある。106例のMS患者に対してIFN $\beta$ -1a(6.0MIU、週1回筋注)あるいはIFN $\beta$ -1b(8.0MIU、隔日皮下注)を最長で84か月間(中央値42か月間)行ったところ、24%に甲状腺機能異常(そのうち80%が甲状腺機能低下症、92%が無症候性、56%が一過性)が出現し、22.7%に甲状腺自己免疫異常(そのうち45.5%が甲状腺機能異常)を呈し、これらの甲状腺機能異常の68%は1年以内に発現した(エビデンスレベルIVa)<sup>4)</sup>。治療前あるいは治療中の甲状腺自己免疫異常の存在がIFN $\beta$ 治療による甲状腺機能異常の発現に有意に関連していた(エビデンスレベルIVa)<sup>4)</sup>。また、31例のMS患者において、IFN $\beta$ -1b治療前に16%が自己免疫性甲状腺炎を有しており、全例で抗TPO抗体が陽性であったが、IFN $\beta$ -1b治療前に抗TPO抗体陽性者ではIFN $\beta$ -1bの1年間の治療後に高頻度(75%)に甲状腺機能異常の発現がみられた(エビデンスレベルIVa)<sup>5)</sup>。このように治療前に自己免疫性甲状腺炎あるいは抗甲状腺自己抗体を有していることがIFN治療による甲状腺機能異常の発症リスクであり、特に治療前に抗TPO抗体陽性者ではIFN $\beta$ 治療後に高頻度に甲状腺機能異常の発現がみられた(エビデンスレベルIVa)<sup>13)</sup>。

しかしながら、IFN 療法で誘発される甲状腺機能異常の多くは無症候性であり、約 60% は IFN の中止の有無にかかわらず自然に軽快するが、長期にわたり甲状腺ホルモンの補充療法や抗甲状腺薬の投与を必要とする例もある(エビデンスレベル IVa)<sup>13)</sup>。したがって、自己免疫性甲状腺疾患合併の場合には、MS の重症度や予後を総合的に考慮して、IFN $\beta$  の適用を慎重に検討する必要がある。

IFN $\beta$  療法中は定期的な血清 TSH(thyroid stimulating hormone)と甲状腺ホルモン(遊離 T4・T3)の測定が必要である。治療前に甲状腺疾患や甲状腺機能異常を有する場合には系統的な甲状腺の評価が必要であり<sup>13)</sup>、IFN $\beta$  療法中は定期的に甲状腺機能検査を行い、甲状腺異常の早期発見に努め、注意深い経過観察が必要である。

前述の 718 例の MS 患者を対象にした RCT において、約 35% の患者が抗核抗体陽性であったが、IFN $\beta$ -1b の 24 か月間の治療は抗核抗体の陽性と関節リウマチあるいは血管炎の発現との間に関連がないことが示されている(エビデンスレベル II)<sup>2)</sup>。62 例の MS 患者に対する IFN $\beta$ -1a 療法において、抗核抗体の有無と治療後 6 か月後と 24 か月後の臨床症状や MRI 所見との間に有意の関連はなかったと報告されている(エビデンスレベル IVa)<sup>14)</sup>。

NMO では抗核抗体、抗 SS-A/SS-B 抗体、抗甲状腺抗体、抗リン脂質抗体といった自己抗体がよくみられる<sup>15)</sup>。したがって、自己抗体陽性の MS において LESCL あるいは高度の視力障害を伴う場合には NMO を鑑別する目的で抗 AQP4 抗体の測定が望まれる。

## 文献

- 1) De Keyser J. Autoimmunity in multiple sclerosis. *Neurology* 1988 ; 38(3) : 371-374.
- 2) Polman CH, Kappos L, Dahlke F, et al. Interferon beta-1b treatment does not induce autoantibodies. *Neurology*. 2005 ; 64(6) : 996-1000.
- 3) Rotondi M, Oliviero A, Profice P, et al. Occurrence of thyroid autoimmunity and dysfunction throughout a nine-month follow-up in patients undergoing interferon-beta therapy for multiple sclerosis. *J Endocrinol Invest*. 1998 ; 21(11) : 748-752.
- 4) Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy : predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(7) : 4133-4137.
- 5) Monzani F, Caraccio N, Meucci G, et al. Effect of 1-year treatment with interferon-beta1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Endocrinol*. 1999 ; 141(4) : 325-331.
- 6) Ioppoli C, Meucci G, Mariotti S, et al. Circulating thyroid and gastric parietal cell autoantibodies in patients with multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci*. 1990 ; 11(1) : 31-36.
- 7) Seyfert S, Klapps P, Meisel C, et al. Multiple sclerosis and other immunologic diseases. *Acta Neurol Scand*. 1990 ; 81(1) : 37-42.
- 8) Dore-Duffy P, Donaldson JO, Rothman BL, et al. Antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Arch Neurol*. 1982 ; 39(8) : 504-506.
- 9) Collard RC, Koehler RP, Mattson DH. Frequency and significance of antinuclear antibodies in multiple sclerosis. *Neurology*. 1997 ; 49(3) : 857-861.
- 10) Tourbah A, Clapin A, Gout O, et al. Systemic autoimmune features and multiple sclerosis : a 5-year follow-up study. *Arch Neurol*. 1998 ; 55(4) : 517-521.
- 11) Garg N, Zivadinov R, Ramanathan M, et al. Clinical and MRI correlates of autoreactive antibodies in multiple sclerosis patients. *J Neuroimmunol*. 2007 ; 187(1-2) : 159-165.

- 12) Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Thyroid function and autoimmunity during interferon beta-1b treatment : a multicenter prospective study. J Clin Endocrinol Metab 2001 ; 86(8) : 3525-3532.
- 13) Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. Clin Exp Med. 2004 ; 3(4) : 199-210.
- 14) Ciccarelli O, Bagnato F, Mainero C, et al. Antinuclear antibodies and response to IFN beta-1a therapy in relapsing-remitting multiple sclerosis. Mult Scler 2000 ; 6(3) : 137-139.
- 15) Wingerchuk DM, Hogancamp WF, O'Brien PC, et al. The clinical course of neuromyelitis optica (Devic's syndrome). Neurology. 1999 ; 53(5) : 1107-1114.

### 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND(Autoantibodies or autoantibody) AND(interferon-beta or IFN-beta or betaferon or Interferon Type I) AND 1983/01 : 2008/09[mhda]Limits : Humans, English, Japanese = 64 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND 自己抗体 AND(Interferon Beta or インターフェロンβ or IFN-beta or betaferon or インターフェロンベータ or IFNβ or “Interferon Beta-1b”/TH or “Interferon Beta 1a”/TH) AND(IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND(LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 13 件

## CQ 10-3

## 膠原病・膠原病関連疾患を合併した多発性硬化症に免疫抑制薬は有効か

## 推奨

多発性硬化症 (multiple sclerosis ; MS) ではインターフェロン  $\beta$  (interferon- $\beta$  ; IFN $\beta$ ) 治療で膠原病が誘発されることがある。そこで、膠原病を合併した MS に免疫抑制薬の投与を考慮してもよいが、十分な科学的根拠はない(グレード C1)。

## 背景・目的

MS では IFN $\beta$  治療で自己免疫性甲状腺疾患(エビデンスレベル IVa)<sup>1)</sup>、関節リウマチ (rheumatoid arthritis ; RA) (エビデンスレベル V)<sup>2)</sup>、Sjögren 症候群(Sjögren syndrome ; SjS) (エビデンスレベル V)<sup>3)</sup>あるいは全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus ; SLE) (エビデンスレベル V)<sup>4)</sup>などの膠原病が誘発されることが知られている。そこで、膠原病を合併した MS に対する免疫抑制薬の有用性に関する十分な科学的根拠はないが、免疫抑制薬の投与を考慮してもよい。

## 解説・エビデンス

## 1. 自己免疫性甲状腺疾患合併

IFN $\beta$  治療による甲状腺機能障害に関する報告をまとめて解析した結果では、MS に対する IFN $\beta$  療法により甲状腺機能低下症が 1.7% (17/972 例中)、甲状腺機能亢進症が 2.3% (22/972 例中)の発現がみられ(エビデンスレベル IVa)<sup>1)</sup>、治療前に自己免疫性甲状腺炎を有していることが IFN 治療による甲状腺機能異常の発症リスクである(エビデンスレベル IVa)<sup>1,5)</sup>。そこで、自己免疫性甲状腺疾患を合併した MS に対する免疫抑制薬の有用性に関する十分な科学的根拠はないが、免疫抑制薬の投与を考慮してもよい。

しかしながら、IFN $\beta$  療法で誘発される甲状腺機能異常の大部分は無症候性であり、多くは IFN $\beta$  の中止の有無にかかわらず自然に軽快する(エビデンスレベル IVa)<sup>6)</sup>。ときに長期にわたり甲状腺ホルモンの補充療法や抗甲状腺薬の投与を必要とする例もある(エビデンスレベル IVa)<sup>1)</sup>が、甲状腺機能異常は IFN $\beta$  を中止しなくても適切に治療が可能なが多い(エビデンスレベル IVa)<sup>7)</sup>。Basedow 病や症候性甲状腺機能亢進症が発症した場合に IFN $\beta$  療法を中止する必要が稀にある。これらのことから、自己免疫性甲状腺疾患合併の場合には、MS の重症度や予後を総合的に考慮して、IFN $\beta$  の適用を慎重に検討する必要がある。

## 2. SjS 合併

IFN $\beta$ -1b への反応が不良な MS において IFN $\beta$ -1b 開始後に SjS が発症した症例では、経静脈ステロイドパルス療法後にプレドニゾロン(prednisolone ; PSL)60 mg/日の維持療

法を開始し、その後、30 mg/日に減量されたが12か月間、再発がみられていない(エビデンスレベルV)<sup>3)</sup>。

SjSを合併したMSに対する免疫抑制薬の有用性に関する報告はない。そこで、中枢神経障害を伴ったSjSに対する免疫抑制薬の効果についての報告を以下に記載する。

MS類似の中枢神経病変を伴うSjSにおいて経口ステロイド薬(PSL 40~60 mg/日)の有用性が報告されている(エビデンスレベルV)<sup>8)</sup>。中枢神経障害を合併するSjSでは経静脈ステロイドパルス療法[メチルプレドニゾロン(methylprednisolone; MP)1,000 mg/日, 3日間]に引き続いて経口ステロイド薬(PSL 0.5~1 mg/kg/日)の後療法で症状の改善が認められることが多い<sup>9)</sup>。

中枢神経障害を合併するSjSにおいて難治例やステロイド漸減に伴う再発例については経静脈ステロイドパルス療法とシクロホスファミド(cyclophosphamide; CPA)パルス療法(0.75~1.0 g/m<sup>2</sup>/月)の併用が勧められている(エビデンスレベルV)<sup>10,11)</sup>。なお、SjSにおいては悪性リンパ腫の合併頻度が高いことが知られていることから、CPAの使用には注意が必要であり、連日投与よりもパルス療法がより良いとされている<sup>12)</sup>。ステロイドで再発を繰り返す脊髄障害を合併したSjSにおいてアザチオプリン(azathioprine; AZT)(100 mg/日)とステロイド(PSL 15 mg/日)の併用が有効であった1例報告がある(エビデンスレベルV)<sup>13)</sup>。CPAが副作用で使用できなくなった脊髄障害を伴ったSjSにおいてAZT(150 mg/日)と経口ステロイド薬の併用が有効であった1例報告がある(エビデンスレベルV)<sup>14)</sup>。髄膜脳脊髄炎を伴ったSjSの1例においてMPパルス療法に引き続いてタクロリムス(3 mg/日)が有効であったと報告されている<sup>15)</sup>。

MS様症状を伴うSjSの2例において、経静脈ステロイドパルス療法には抵抗性であったが、免疫グロブリン大量静注療法(intravenous immunoglobulin; IVIg)(0.4 g/kg/日, 5日間)が有効であったという報告がある(エビデンスレベルV)<sup>16)</sup>。急性横断性脊髄症を合併したSjSにおいてステロイドと血液浄化療法が有効であった1例報告がある(エビデンスレベルV)<sup>17)</sup>。

SjSを合併するMSでは、IFN $\beta$ 治療はSjSを増悪させる可能性があるために、SjSを合併したMSに対する免疫抑制薬の有用性に関する十分な科学的根拠はないが、免疫抑制薬の投与を考慮してもよい。

### 3. RA 合併

RAに合併したMSにおいて経静脈ステロイドパルス療法が有効であった1例報告がある(エビデンスレベルV)<sup>18)</sup>。IFN $\beta$ 治療でRAが誘発されたMS患者においてIFN $\beta$ は中止され、メトトレキサート(methotrexate; MTX)(15 mg/週)の投与で関節炎は軽快し、MSも寛解がみられたという1例報告がある(エビデンスレベルV)<sup>2)</sup>。一方、MTX 12.5 mg/週で治療されていたRAにおいて3年後にMSが発症した1例報告があるが、本患者ではMTXはRAに対しては効果があったが、MSの発症には効果がなかった(エビデンスレベルV)<sup>19)</sup>。RAを合併した14例のMSにおいて、RAに対しては主にMTX(11/14例中)で治療され、多くの患者は関節炎に対してステロイド(8/14例中)も用いられており、MSに対しては主に経静脈ステロイドパルス療法(8/14例中)で治療され、IFN $\beta$ (5/14例中)あ



るいは CPA や AZT といった免疫抑制薬(それぞれ, 2/14 例中)も用いられていたという報告があるが, これらの薬剤の効果については記載がない(エビデンスレベル V)<sup>20)</sup>. なお, RA を合併した MS においては, RA に対する腫瘍壊死因子  $\alpha$ (tumor necrosis factor- $\alpha$ ; TNF- $\alpha$ ) 阻害薬のインフリキシマブとエタネルセプトは MS を増悪させる可能性があり<sup>21, 22)</sup>, MS には投与しないように勧められる.

RA を合併した MS では, IFN $\beta$  は RA を増悪する可能性があるために, 免疫抑制薬の有用性に関する十分な科学的根拠はないが, 免疫抑制薬の投与を考慮してもよい.

#### 4. SLE 合併

MS に対する IFN $\beta$  療法中に SLE を誘発した症例が報告されている(エビデンスレベル V)<sup>4)</sup>. SLE の病態に IFN $\alpha$  や IFN $\beta$  といった I 型 IFN が深く関与していることが明らかとなっている<sup>23)</sup> ことから, SLE を合併する MS に対しては IFN $\beta$  治療は行わないよう勧められる.

SLE を合併した MS に対する免疫抑制薬の有用性に関する報告はない. そこで, 中枢神経障害を伴った SLE に対する免疫抑制薬の効果についての報告を以下に記載する.

重症の中枢神経症状を伴った SLE に対して高用量の経口ステロイド療法(PSL 1~2 mg/kg/日)または経静脈ステロイドパルス療法(MP 500~1,000 mg/日, 3日間)に続いて経口ステロイド療法が用いられている(エビデンスレベル V)<sup>24)</sup>.

ステロイドや経口免疫抑制薬に抵抗性の視神経炎を伴った 10 例の SLE に対して経静脈 CPA パルス療法(0.5~1.0 g/m<sup>2</sup>/月)が有効であった(エビデンスレベル IVa)<sup>25)</sup>. 視神経炎を伴った 3 例の SLE に対して経静脈 CPA パルス療法(0.5~0.87 g/m<sup>2</sup>/月)が有効であった(エビデンスレベル V)<sup>26)</sup>. 一方, 脊髄障害を合併した SLE に対して経静脈ステロイドパルス療法に引き続き経静脈 CPA パルス療法が有効であったと報告されている(エビデンスレベル V)<sup>24, 27~29)</sup>. これらの結果から, 脊髄障害を合併した SLE の治療は経静脈ステロイドパルス療法で開始し, 経静脈 CPA パルス療法(最大投与量 1 g/m<sup>2</sup>)を実施した後に経口ステロイド療法を継続することが勧められている. 脊髄障害を合併した SLE においてはより早期のより積極的な免疫抑制療法が長期予後を改善する(エビデンスレベル V)<sup>30~32)</sup>. 精神症状を伴った SLE に IVIg(2 g/kg, 5日間)を行ったところ軽快した(エビデンスレベル V)<sup>33)</sup>. 中枢神経症状を伴った SLE に IVIg(2 g/kg, 3日間)を施行し速やかな改善が得られた(エビデンスレベル V)<sup>34)</sup>. 経静脈ステロイドパルス療法や CPA パルス療法で十分な改善が得られなかった脊髄障害を伴った SLE においてリツキシマブ(抗 CD20 抗体)が有効であった 1 例報告がある(エビデンスレベル V)<sup>35)</sup>. 重症の中枢神経障害を伴った 26 例の SLE に対して血液浄化療法の単独または経静脈 CPA パルス療法を行ったところ, 74% に改善がみられ, 13% は変化がなく, 13% に増悪がみられた(エビデンスレベル V)<sup>36)</sup>. なお, SLE に伴う中枢神経症状の病態が炎症性と考えられる場合には, このように副腎皮質ステロイド薬や免疫抑制薬が適応となる. ところが, 症状が抗リン脂質抗体に関連する血栓性と考えられる場合には抗血小板/抗凝固療法が適応となる.

SLE を合併する MS では, IFN $\beta$  治療は SLE を増悪させる可能性があるために, 免疫抑制薬の有用性に関する十分な科学的根拠はないが, 免疫抑制薬の投与を考慮してもよい.

## 文献

- 1) Monzani F, Caraccio N, Dardano A, et al. Thyroid autoimmunity and dysfunction associated with type I interferon therapy. *Clin Exp Med*. 2004 ; 3(4) : 199-210.
- 2) Alsalameh S, Manger B, Kern P, et al. New onset of rheumatoid arthritis during interferon beta-1B treatment in a patient with multiple sclerosis : comment on the case report by Jabaily and Thompson. *Arthritis Rheum*. 1998 ; 41(4) : 754.
- 3) Tsai KY, Tsai CP, Liao N. Sjögren's syndrome with central nervous system involvement presenting as multiple sclerosis with failure response to beta-interferon. *Eur Neurol*. 2001 ; 45(1) : 59-60.
- 4) Crispin JC, Diaz-Jouanen E. Systemic lupus erythematosus induced by therapy with interferon-beta in a patient with multiple sclerosis. *Lupus*. 2005 ; 14(6) : 495-496.
- 5) Monzani F, Caraccio N, Meucci G, et al. Effect of 1-year treatment with interferon-beta1b on thyroid function and autoimmunity in patients with multiple sclerosis. *Eur J Endocrinol*. 1999 ; 141(4) : 325-331.
- 6) Caraccio N, Dardano A, Manfredonia F, et al. Long-term follow-up of 106 multiple sclerosis patients undergoing interferon-beta 1a or 1b therapy : predictive factors of thyroid disease development and duration. *J Clin Endocrinol Metab* 2005 ; 90(7) : 4133-4137.
- 7) Durelli L, Ferrero B, Oggero A, et al. Autoimmune events during interferon beta-1b treatment for multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 1999 ; 162(1) : 74-83.
- 8) Alexander EL, Malinow K, Lejewski JE, et al. Primary Sjögren's syndrome with central nervous system disease mimicking multiple sclerosis. *Ann Intern Med*. 1986 ; 104(3) : 323-330.
- 9) Hirohata M, Yasukawa Y, Ishida C, et al. Reversible cortical lesions in primary Sjogren's syndrome presenting with meningoencephalitis as an initial manifestation. *J Neurol Sci* 2005 ; 232(1-2) : 111-113.
- 10) Alexander E. Central nervous system disease in Sjögren's syndrome. New insights into immunopathogenesis. *Rheum Dis Clin North Am* 1992 ; 18(3) : 637-672.
- 11) Williams CS, Butler E, Roman GC. Treatment of myelopathy in Sjögren syndrome with a combination of prednisone and cyclophosphamide. *Arch Neurol* 2001 ; 58(5) : 815-819.
- 12) Fox RI. Sjögren's syndrome. *Lancet* 2005 ; 366(9482) : 321-331.
- 13) Hermisson M, Klein R, Schmidt F, et al. Myelopathy in primary Sjögren's syndrome : diagnostic and therapeutic aspects. *Acta Neurol Scand*. 2002 ; 105(6) : 450-453.
- 14) Hawley RJ, Hendricks WT. Treatment of Sjögren syndrome myelopathy with azathioprine and steroids. *Arch Neurol*. 2002 ; 59(5) : 875 ; author reply 876.
- 15) 鈴木秀和, 稲次洋平, 宮本勝一, 他. Sjögren 症候群に伴う多発性硬化症様病変に免疫グロブリン大量療法が著効した 2 例. *神経治療*. 2007 ; 24(1) : 63-67.
- 16) Konttinen YT, Kinnunen E, von Bonsdorff M, et al. Acute transverse myelopathy successfully treated with plasmapheresis and prednisone in a patient with primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1987 ; 30(3) : 339-344.
- 17) 林 太智, 荒川 洋, 植田勇治, 他. 慢性関節リウマチに合併した多発性硬化症の 1 例. *臨神経*. 2000 ; 40(5) : 522.
- 18) Li S 4th, Kaur PP, Berney SN. Effects of methotrexate use in a patient with rheumatoid arthritis and multiple sclerosis. *J Clin Rheumatol*. 2008 ; 14(4) : 241-242.
- 19) Toussirot E, Pertuiset E, Martin A, et al. Association of rheumatoid arthritis with multiple sclerosis : report of 14 cases and discussion of its significance. *J Rheumatol*. 2006 ; 33(5) : 1027-1028.
- 20) The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. TNF neutralization in MS : results of a randomized, placebo-controlled multicenter study. The Lenercept Multiple Sclerosis Study Group and The University of British Columbia MS/MRI Analysis Group. *Neurology*. 1999 ; 53(3) : 457-465.
- 21) Mohan N, Edwards ET, Cupps TR, et al. Demyelination occurring during anti-tumor necrosis factor alpha therapy for inflammatory arthritides. *Arthritis Rheum*. 2001 ; 44(12) : 2862-2869.
- 22) Koutouzov S, Mathian A, Dalloul A. Type-I interferons and systemic lupus erythematosus.

- Autoimmun Rev. 2006 ; 5(8) : 554-562.
- 23) Baca V, Lavalle C, Garcia R, et al. Favorable response to intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide in children with severe neuropsychiatric lupus. *J Rheumatol* 1999 ; 26(2) : 432-439.
  - 24) Galindo-Rodríguez G, Aviña-Zubieta JA, Pizarro S, et al. Cyclophosphamide pulse therapy in optic neuritis due to systemic lupus erythematosus : an open trial. *Am J Med.* 1999 ; 106(1) : 65-69.
  - 25) Rosenbaum JT, Simpson J, Neuwelt CM. Successful treatment of optic neuropathy in association with systemic lupus erythematosus using intravenous cyclophosphamide. *Br J Ophthalmol.* 1997 ; 81(2) : 130-132.
  - 26) Barile L, Lavalle C. Transverse myelitis in systemic lupus erythematosus--the effect of IV pulse methylprednisolone and cyclophosphamide. *J Rheumatol.* 1992 ; 19(3) : 370-372.
  - 27) Chan KF, Boey ML. Transverse myelopathy in SLE : clinical features and functional outcomes. *Lupus.* 1996 ; 5(4) : 294-299.
  - 28) Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al. Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus : an analysis of 14 cases and review of the literature. *Ann Rheum Dis* 2000 ; 59(2) : 120-124.
  - 29) Lu X, Gu Y, Wang Y, et al. Prognostic factors of lupus myelopathy. *Lupus.* 2008 ; 17(4) : 323-328.
  - 30) Harisdangkul V, Doorenbos D, Subramony SH. Lupus transverse myelopathy : better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. *J Neurol.* 1995 ; 242(5) : 326-331.
  - 31) Sherer Y, Hassin S, Shoenfeld Y, et al. Transverse myelitis in patients with antiphospholipid antibodies--the importance of early diagnosis and treatment. *Clin Rheumatol.* 2002 ; 21(3) : 207-210.
  - 32) Tomer Y, Shoenfeld Y. Successful treatment of psychosis secondary to SLE with high dose intravenous immunoglobulin. *Clin Exp Rheumatol* 1992 ; 10(4) : 391-393.
  - 33) Sherer Y, Levy Y, Langevitz P, et al. Successful treatment of systemic lupus erythematosus cerebritis with intravenous immunoglobulin. *Clin Rheumatol* 1999 ; 18(2) : 170-173.
  - 34) Armstrong DJ, McCarron MT, Wright GD. SLE-associated transverse myelitis successfully treated with Rituximab (anti-CD20 monoclonal antibody). *Rheumatol Int.* 2006 ; 26(8) : 771-772.
  - 35) Neuwelt CM. The role of plasmapheresis in the treatment of severe central nervous system neuropsychiatric systemic lupus erythematosus. *Ther Apher Dial* 2003 ; 7(2) : 173-182.

## 検索式・参考にした二次資料

検索式：検索期間

PubMed 検索：1983/01/01～2008/9/30

Multiple Sclerosis AND (Connective Tissue Diseases or Collagen Diseases) AND (immunosuppressant or immunosuppressants or immunosuppressive agents) AND 1983/01 : 2008/09 [mhda] Limits : Humans, English, Japanese = 61 件

医中誌検索：1983/01/01～2008/9/30

多発性硬化症 AND (膠原病 or 結合組織疾患) AND (免疫抑制薬 or 免疫抑制剤) AND (IDAT = 1983/1/1 : 2008/9/30) AND (LA = 日本語, 英語 CK = ヒト) = 12 件