

## EULAR recommendations for the management of systemic lupus erythematosus: 2023 update

Antonis Fanouriakis ,<sup>1</sup> Myrto Kostopoulou ,<sup>1</sup> Jeanette Andersen,<sup>2</sup> Martin Aringer ,<sup>3</sup> Laurent Arnaud ,<sup>4</sup> Sang-Cheol Bae ,<sup>5</sup> John Boletis,<sup>6</sup> Ian N Bruce,<sup>7</sup> Ricard Cervera,<sup>8</sup> Andrea Doria ,<sup>9</sup> Thomas Dörner ,<sup>10</sup> Richard A Furie ,<sup>11</sup> Dafna D Gladman ,<sup>12</sup> Frederic A Houssiau ,<sup>13</sup> Luís Sousa Inês ,<sup>14</sup> David Jayne ,<sup>15</sup> Marios Kouloumas,<sup>16</sup> László Kovács,<sup>17</sup> Chi Chiu Mok ,<sup>18</sup> Eric F Morand ,<sup>19</sup> Gabriella Moroni,<sup>20</sup> Marta Mosca,<sup>21</sup> Johanna Mucke ,<sup>22</sup> Chetan B Mukhtyar ,<sup>23</sup> György Nagy ,<sup>24,25,26</sup> Sandra Navarra,<sup>27</sup> Ioannis Parodis ,<sup>28,29,30</sup> José M Pego-Reigosa,<sup>31</sup> Michelle Petri ,<sup>32</sup> Bernardo A Pons-Estel,<sup>33</sup> Matthias Schneider,<sup>22</sup> Josef S Smolen,<sup>34</sup> Elisabet Svenungsson ,<sup>28,29</sup> Yoshiya Tanaka ,<sup>35</sup> Maria G Tektonidou ,<sup>36</sup> YK Onno Teng ,<sup>37</sup> Angela Tincani ,<sup>38</sup> Edward M Vital ,<sup>39</sup> Ronald F van Vollenhoven ,<sup>40</sup> Chris Wincup ,<sup>41</sup> George Bertias ,<sup>42</sup> Dimitrios T Boumpas ,<sup>1,43,44</sup>

Ann Rheum Dis Oct 12: ard-2023-224762 ahead of print.  
PMID: 37827694

膠原病・リウマチ内科  
竹内 遼

## 2019からの主な変更点

- HCQは、5mg/kg/実体重を超えない→5mg/kg/実体重が目標量。
- 最大推奨維持量が、PSL換算で7.5mg/日→5mg/日。
- パルスの量が250~1000mgから、中等度から重症の場合125~1000mg。
- 生物学的製剤[ベリムマブ(BEL)、アニフロルマブ(ANI)]を開始前に、1種類以上の免疫抑制薬が無効である必要がなくなった。ANIが初めて推奨に記載。
- LNでは早期からBELまたはCNI(ボクロスポリンまたはタクロリムス)を併用。
- LNの治療反応が得られた場合、少なくとも3年間継続すべき。  
MMF単剤、BELまたはCNIとの併用療法で治療開始した場合、これらの薬剤を継続すべき。IVCY単剤あるいはBELとの併用療法で治療した場合、IVCYはMMFまたはAZAに変更。
- 持続的寛解を達成している場合、まずはGCの漸減中止を目指す。

## Overarching principles (包括原則)

- ・ SLEは患者と社会にかかるコストを考慮しながら、患者教育と意思決定を共有し集学的で個別化した管理が必要。
- ・ SLEの疾患活動性(SELENA-SLEDAIまたはSLEDAI-2K、およびBILAG)は、臓器障害の評価とともに（少なくとも年1回）、診察のたびに（頻度は医師の判断による）に評価すべき。
- ・ 日焼け防止、禁煙、健康的でバランスの取れた食事、定期的な運動などの非薬物的介入や骨の健康を促進する対策は、長期的な転帰を改善するのに重要。
- ・ 薬理的介入は、患者の特徴、臓器病変の種類と重症度、治療関連有害事象、併存疾患、進行性臓器障害のリスクおよび患者の希望によって決定される。
- ・ 早期のSLEの診断（血清学的評価を含む）、定期的な臓器病変のスクリーニング（特に腎炎）、寛解を目指した迅速な治療開始（寛解が不可能な場合は低疾患活動性）、厳格な治療の遵守は、再燃や臓器障害の予防、予後の改善やQOLを高めるために不可欠。

# Recommendation 1

## ・ヒドロキシクロロキン(HCQ)について

禁忌がなければ、ヒドロキシクロロキン(HCQ)はすべての患者に推奨(1b/A)。再燃リスク (2b/B) および網膜毒性 (2b/B) を考慮しながら、5mg/kg実体重/日を目標(2b/B)。

Research Letter

FREE

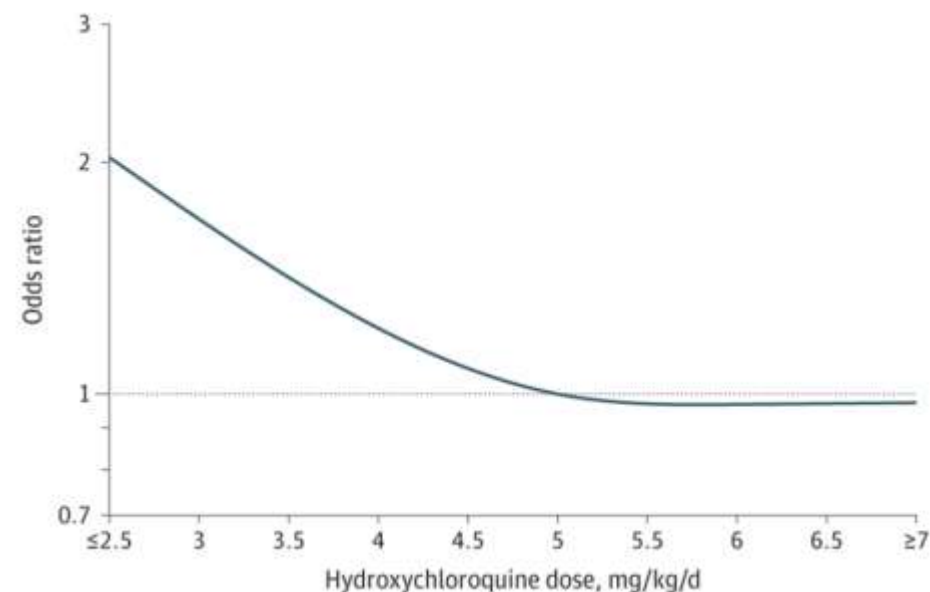
September 16, 2022

### Hydroxychloroquine Dose per Ophthalmology Guidelines and the Risk of Systemic Lupus Erythematosus Flares

April M. Jorge, MD<sup>1</sup>; Christian Mancini, BS<sup>1</sup>; Baijun Zhou, MS<sup>1</sup>; et al

Hydroxychloroquine dose, mg/kg/d	Periods		OR (95% CI)	
	Lupus flare cases (n = 308)	Nonflare controls (n = 420)	Unadjusted	Adjusted <sup>a</sup>
Overall analysis				
All rSFI flares <sup>b</sup>	Revised SELENA-SLEDAI flare index			
>5	131	185	1 [Reference]	1 [Reference]
≤5	177	235	1.86 (1.00-3.47)	1.98 (1.03-3.79)

HCQ 5mg/kg/日より少ない量の時のループス再燃のaOR(HCQ 5mg/kg/日より多い量と比較)  
1.98 (95%CI、1.03-3.79)



JAMA 2022; 328:1458-60.より引用

## Recommendation 2

### ・ グルココルチコイド(GC)の量について

GCが必要な場合は、臓器病変の種類と重症度（2b/C）に基づいて投与。

PSL換算5mg/日以下の維持量まで減量し（2a/B）、可能であれば休薬。

中等度から重度の場合

ステロイドパルス（mPSL 125～1000mg/日、1～3日間）が考慮（3b/C）。

- ・ 2019年 SLEのEULAR recommendationでは、最大維持量はPSL 7.5mg/日以下であった。

- ・ 異なるGC漸減レジメンまたは維持用量の対照試験はまだ行われていない。

- ・ GCの有害事象を考慮し、2023年のrecommendationでは、最大維持量 PSL 5mg/日に変更された。

## Recommendation 3

### ・免疫抑制薬/生物学的製剤について

HCQ（単剤またはGCとの併用）に反応しない場合

GCを慢性的に使用可能な量まで減量できない場合

免疫抑制薬の追加

メトトレキサート(MTX)(1b/B)、アザチオプリン(AZA)(2b/C)、ミコフェノールモフェチル酸(MMF)(2a/B))

生物学的製剤の追加

ベリムマブ(BEL)(1a/A)、アニフロルマブ(ANI)(1a/A)

- ・ BEL、ANIを直接比較したtrialはなく、BEL、ANIの序列はない。
- ・ BEL、ANIの投与前に、従来型の免疫抑制薬の投与は必須ではない。

## Recommendation 4

- ・ 臓器を脅かすまたは生命を脅かす場合

シクロホスファミドの静注(IVCY)(2b/C)

難治性の場合、リツキシマブ(RTX)(2b/C)

- ・ 臓器を脅かす、生命を脅かす、難治性の定義は記載されていない。

- ・ IVCY、RTXの併用療法は初期の頃用いられていたが、付加的な価値はなく、感染症を増加させた。

- ・ IVCYやRTXで反応しない場合、血漿交換、造血幹細胞移植、CAR-Tが行われるかもしれない。

## Recommendation 5

### ・活動性の皮膚疾患の治療

#### 第一選択

外用薬(GC、CNI)(2b/B)、抗マラリア薬(HCQ、クロロキン)(1a/A)

GCの全身性投与

#### 第二選択

ANI(1a/A)、BEL(1a/B)、MTX(1b/B)、MMF(4/C)

- ・ 第二選択がダブソンやレチノイドの代わりにMTXやMMFに変更された。
- ・ ANI、BELがSLEの粘膜症状に対して有効性を示された。
- ・ サリドマイド、レナリドミドが皮膚ループスのさまざまなサブタイプに有効であるという報告がある。



## Recommendation 6

### ・活動性のNPSLEの治療

GCによる治療に加えて

**炎症性症状がある場合**

免疫抑制薬の併用(1b/A)

**アテローム血栓性の症状、抗リン脂質抗体(aPL)関連症状がある場合**

抗血小板薬/抗凝固薬(2b/C)。

・重症の炎症性症状(ミエロパチー、急性錯乱状態)に対して、IVCYやRTXのような強力な免疫抑制剤が望ましい。

・ANIやBELはRCTで重篤な患者が除外されているため、精神神経疾患における有効性に関するエビデンスが乏しい。

## Recommendation 7

### ・重症の自己免疫性血小板減少症の急性期治療

高用量GC(ステロイドパルス療法を含む)(4/C)

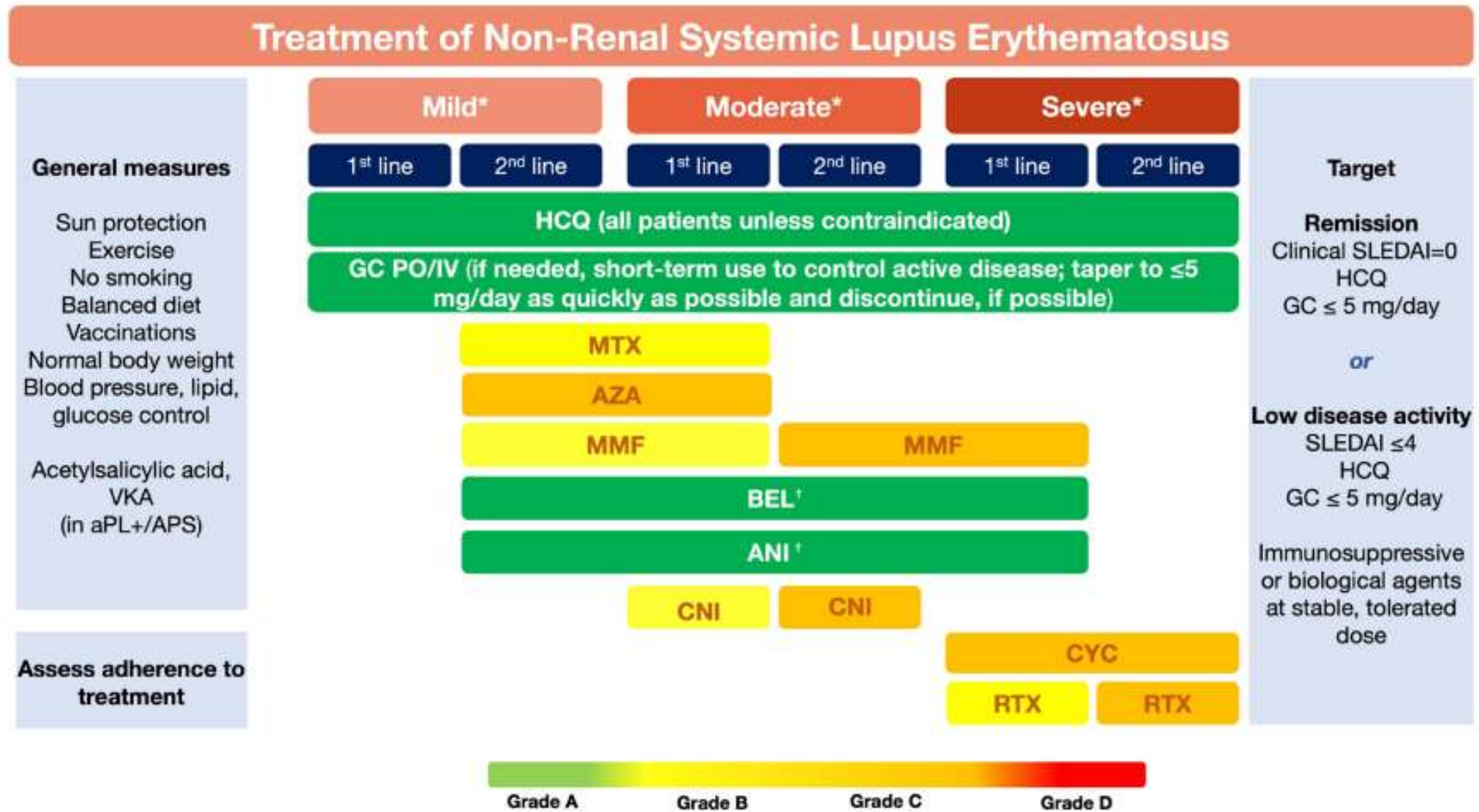
RTX(2b/B)、高用量IVCY(4/C) ±IVIG(4/C)

### 維持療法

RTX(2b/B)、AZA(2b/C)、MMF(2b/C)、シクロスポリン(CyA)(4/C)

- ・血小板数 20,000~30,000/ $\mu$ L以下が治療適応。
- ・ステロイドパルス後、後療法はPSL換算0.5~0.7mg/kgに漸減。初期の段階でRTX、IVIGを使ってもよい。
- ・RCTで自己免疫性血小板減少症に対して、MMFが再燃を減少させることが示された。
- ・上記の薬剤が無効の場合は、トロンボポエチン(TPO)受容体作動薬や脾摘が選択肢。

# ループス腎炎(LN)がないときの治療recommmendation



## Recommendation 8

### ・ 活動性の増殖性ループス腎炎(LN)

GC(ステロイドパルス後低用量のGC)

低用量IVCY(EuroLupus)(1a/A)、MMF(1a/A)

### 併用療法

BEL(IVCYまたはMMF(1b/A)と併用)

CNI (特にボクロスポリンまたはタクロリムス(TAC)とMMF(1a/A))

・ すべての活動性LN患者に対して、BELもボクロスポリンもRCTに基づき適応がある。

・ BLISS-LNの事後解析で、ベリムマブと通常治療(SoC)の併用は、SoCと比較してフレアリスクを55%減少させた。また、糸球体濾過量 (GFR) もSoCより良好に維持された。

- ・ TAC+MMFのSoC（主に高用量CYC）に対する優越性が示されている。
- ・ BELはベースラインの蛋白尿が3g/日以下の患者でより有効であった。
- ・ ボクロスポリンの投与は速やかに蛋白尿を減少させることができる。ボクロスポリンはベースラインの尿蛋白が高い患者により適応。
- ・ PSL開始用量: PSL換算 0.3~0.5mg/kg(20mg/日)
- ・ BELがSoCよりも優れたGC sparing効果を示した。
- ・ ボクロスポリンの AURORA 試験では、SoC よりも優れた GC 温存能が示された。ボクロスポリンのAURORA試験では、以前の試験よりも有意に低いGC用量（PSL 20-25mg/日から開始、12週までで5mgに漸減）が使用された。

## Recommendation 9

### ・ LNの維持療法

治療反応が得られた場合、LN治療は少なくとも3年間継続すべき(2b/B)。

MMF単剤またはベリムマブあるいはCNIとの併用療法で寛解導入した場合

これらの薬剤を継続すべき(1a/A)。

IVCY単剤あるいはベリムマブとIVCYの併用療法で初期治療を受けた場合

IVCY→MMF or AZA

#### ・ 治療目標

3か月後 蛋白尿 25%以上減少

6か月後 蛋白尿 50%以上減少

12か月後 蛋白尿 500-700mg/日未満、GFR 元の10%以内の減少幅

#### ・ MMFを含むレジメン

3年間 同じレジメンで継続

#### ・ 低用量IVCY単剤あるいはBELとの併用療法

BELは継続、IVCY→MMF or AZA

## Recommendation 10

- ・腎不全のリスクが高い場合

ステロイドパルス療法+ 高用量IVCY(NIHレジメン)(1a/A)

- ・腎不全のリスクが高い場合

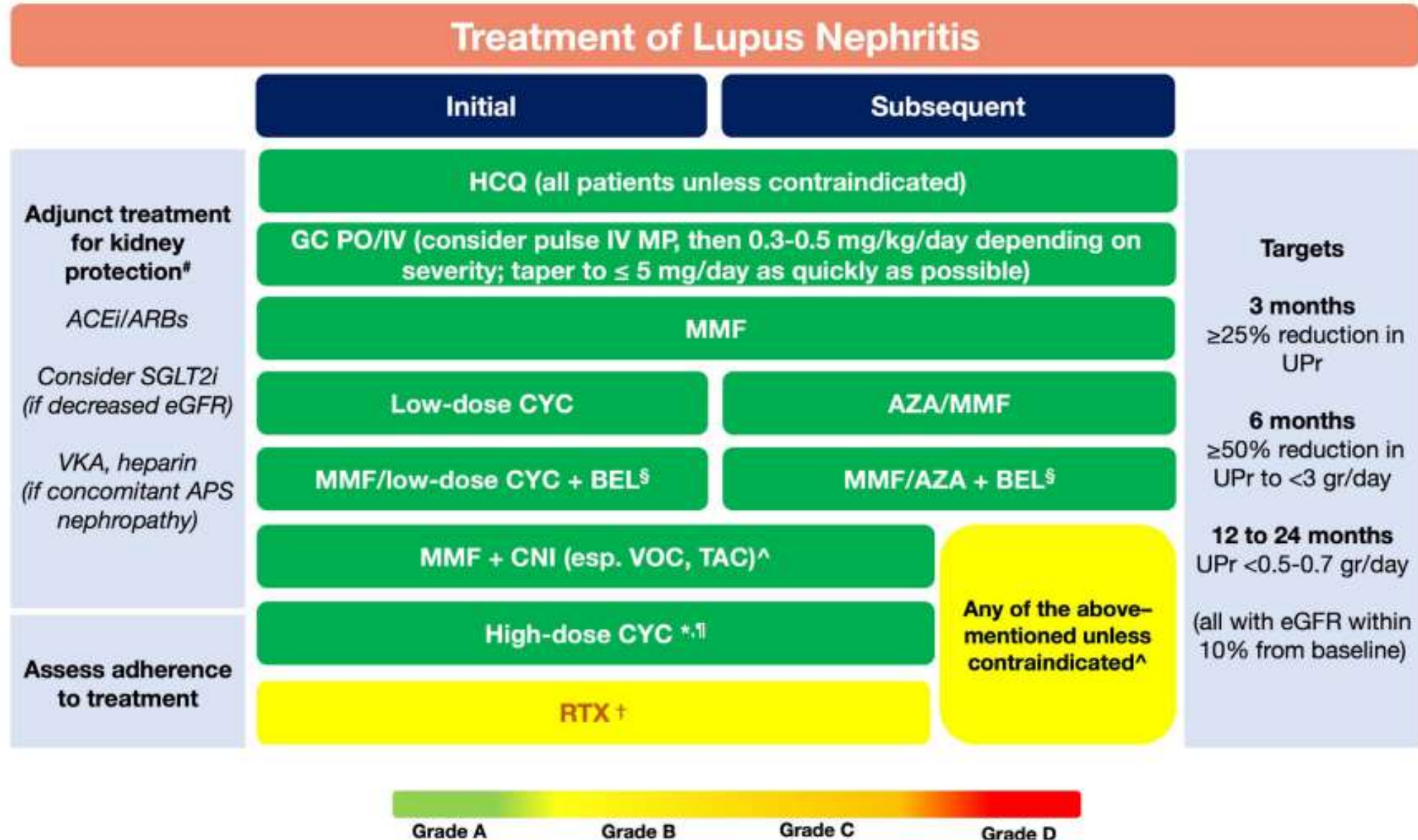
GFRの低下、細胞半月体、フィブリノイド壊死、重度の間質性腎炎の組織学的な存在と定義。

- ・腎不全リスクの高い患者における前述のレジメンの相対的有効性は現在のところ不明。

- ・小規模（32例）の Aspreva Lupus Management Studyのpost hoc解析によると、MMFと高用量IVCYとの間では同程度の奏効率（蛋白尿と血清クレアチニン）を示した。

- ・腎機能低下または半月体形成性糸球体腎炎および／または重度の間質性炎症を組織学的に示す場合、高用量IVCYを行う。間質性炎症が認められる場合、高用量IVCYレジメン（毎月0.5-0.75g/m<sup>2</sup>を6カ月間）を考慮。

# ループス腎炎(LN)があるときの治療recommendation





### ・ GCの減量

持続的寛解を達成したSLE患者では、徐々に治療を漸減することを考慮すべき。  
治療薬の中止は最初にGCからすべき(2a/B)。

- ・ メタアナリシスで、SLEの再燃の相対リスクはGCを中断した場合も、GCを継続した場合に比べて増加しなかった。
- ・ 一方、フランスで行われた研究者主導の試験では、臨床的に1年以上病勢が落ち着いていて、PSL 換算5mg/日投与されていた患者において、PSLの中止は、疾患再燃のリスクという点で、同用量の継続よりも劣ることが証明された。
- ・ 上記の試験では、PSLの突然の中止と、BELのような生物学的製剤がどの患者にも投与されなかったという点が問題点である。
- ・ 観察研究で、PSL漸減から完全休薬に移行しても再燃リスクが増加しないことを示したものがある。→持続的寛解であれば、PSLを漸減すべきという推奨。

## Recommendation 12

- ・ 血栓性抗リン脂質抗体症候群(APS)を合併した場合

最初の動脈または非誘発性静脈血栓イベント後

長期間のビタミンK阻害薬で管理すべき(1b/B)。

ハイリスクの抗リン脂質抗体プロファイルの場合

APSがないSLEの患者でも低用量アスピリン(75-100mg/日)(2a/B)。

- ・ 抗リン脂質症候群におけるリバロキサバンのtrialに関する最初のRCTの後、2019年のEULARのAPS治療に関する勧告では、aPL triple positiveの患者や動脈血栓症の既往のある場合ではDOACを使用しないことが推奨。

- ・ HCQは抗血栓作用もあり、aPL値を低下させる可能性がある。aPLのハイリスクプロファイルまたはAPSを合併した場合には特に推奨。

## Recommendation 13

### ・ 予防について

#### 感染症予防のための予防接種

ヘルペスウイルス、帯状疱疹ウイルス、ヒトパピローマウイルス  
インフルエンザウイルス、COVID-19感染症、肺炎球菌

骨健康、腎保護、心血管リスクの管理、悪性腫瘍のスクリーニングを行うべき。  
(5/D)

- ・ SGLT-2阻害薬が腎保護薬として現在、注目を浴びている。
- ・ 少数のSLE患者（LN患者18人）を対象とした予備試験で、ダパグリフロジンは治療後の蛋白尿に差はみられなかった。
- ・ より多くのデータが得られるまで、LN患者でGFRが60～90mL/min未満、または蛋白尿が0.5～1g/日以上 LN患者には、維持療法中のACE/ARBiに加え、SGLT-2阻害薬の投与が考慮。