

## 「膠原病2」

### ■特集の背景と目的

#### 巨人の肩の上に立つRheumatology診療

よくわからぬ相談されたケースのなかから解決できる疾患をみつけていくことも、ホスピタリストの役割の1つです。そのなかで膠原病は、比較的まれであるがゆえ、多くのホスピタリストにとっても苦手意識が強い領域かもしれません。しかし、できれば「膠原病関連疾患かもしれない」という理解レベルを超えて、ある程度の特定の疾患を想定して迫れるようになることが理想です。さらに、専門医の思考回路も想定したうえで上手にマネジメントしていく姿勢があると、より上級のホスピタリストとよべるのではないでしょうか。

本誌で「膠原病」を取り上げるのは2回目となります。今回は前回扱えなかった、自己炎症系疾患や、採血だけでは診断が困難な自己抗体が陰性の疾患を中心に取り上げます。そして、分類基準だけでは終わらずに、疾患のコアな部分や、感覚的に膠原病っぽいと感じるポイントの言語化を目指し、歴史を含めた背景にも注目してもらえるように構成しています。

検査をして「陽性なので病気」ではなく、病態が合っているので病気であろうと認識する。だからこそ医師が専門性のある職種であることがわかるでしょうし、一方では、実際に境界領域に悩みながら、患者を良くしていこうと試行錯誤する存在もある。この領域は実に人間味があって面白い領域であることを、是非ともお伝えしたいと思います。

#### はじめに|ホスピタリストは膠原病専門医ともっと深いレベルで交流できないだろうか？

- 清田 雅智 飯塚病院 総合診療科

#### 1 免疫総論：免疫システムの基本から自己免疫疾患・自己炎症性疾患の病態まで

- 野村 篤史 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center  
<ダイジェスト>

免疫とは何だろう？ 病原体から生体を守るために備わったと考えられる免疫システムは、病原体ごとに最適な免疫反応で対応しようとするが、病原体との戦いのためには、炎症を引き起こして自己の組織を破壊・再構築することも、時に必要となる。しかし、本来は収束しなければならないはずの炎症が、免疫システムが十分に制御されずに持続することで、必要なない組織の障害が生じることが、自己免疫疾患や自己炎症性疾患の問題点である。本稿では、免疫システムの概要を自己免疫疾患や自己炎症性疾患の病態をふまえ述べる。

#### 2 全身性エリテマトーデス（SLE）：分類基準の変遷とANA negative SLE：「分類基準」の限界を把握し、病態の本質を意識する

- 小澤 廣記 聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center  
<ダイジェスト>

全身性エリテマトーデス（SLE）は、全身の臓器が対象となる自己免疫疾患である。厚生労働省によると、指定難病としてのSLEの医療扶助申請者は国内で約6万人、推定有病率は10万人当たり30～50人（0.03～0.05%）とされている。男女比は1：9、発症ピークは20～30代で、妊娠可能年齢の若年女性に多い。他疾患と比較すると、関節リウマチ（RA）は患者数が60～100万人で、有病率は0.6～1.0%，Sjögren症候群は患者数が68,483人で有病率は0.05%であり、SLEはこれらの疾患に次ぐ患者数である。膠原病のなかではまれではなく、実臨床ではよく鑑別に挙がる疾患の1つである。

抗核抗体（ANA）検査の感度は約98%と高いが、ANAが陰性となる症例（ANA negative SLE）も少数ながら存在し、診断困難となるケースも多い。

本稿では、まずSLEの歴史に触れ、診断の一助となる分類基準の変遷を追う。また、最新の2019年EULAR/ACR分類基準では、ANA検査80倍以上が必須項目となつたが、その理由やANA検査の種類や限界についても扱い、最後にANA negative SLEとの向き合い方について考察する。

#### 3 Sjögren症候群：診断・分類基準の変遷と病態の理解：腺外症状を決して見逃さない

- 浅島 弘充 Yale School of Medicine, Department of Immunobiology/Neurology  
<ダイジェスト>

Sjögren症候群（SS）は、慢性唾液腺炎や乾燥性角結膜炎などの外分泌腺のリンパ球性炎症を特徴とする自己免疫疾患である。2010年の厚生労働省の患者調査報告によれば、日本の推定患者数は約66,000人、有病率は0.05%と推定されているが、海外では1%前後と高い有病率が報告されており、日常臨床で遭遇する可能性を常に念頭におくべき疾患である。日本における男女比は1：17.4と、圧倒的に女性が多い。

前向きコホート研究によれば、5年および10年の生存率はそれぞれ96.6%，92.8%と報告され、SSは一般に予後良好な疾患と考えられている。しかし、神経障害や血管炎などの積極的な治療介入を必要とする全身合併症を呈することや、悪性リンパ腫の発症リスクが極めて高いことなどから、「全身性の自己免疫疾患であり、腺外症

状を決して見逃さない」ようにアプローチすることが重要である。

#### 4 側頭動脈炎と巨細胞性動脈炎（GCA）の違い：GCAの病変は側頭動脈だけではない

- 赤尾 敏之 亀田総合病院 リウマチ・膠原病・アレルギー内科  
＜ダイジェスト＞

巨細胞性動脈炎giant cell arteritis (GCA) は、1890年のHutchinsonによる、発赤腫脹があり、拍動が消失した有痛性両側浅側頭動脈炎を呈する80代男性の症例報告に端を発し、1932年にHortonにより、側頭動脈にのみ炎症をきたす疾患として，“arteritis of the temporal vessels”(側頭動脈炎)と初めて記述され、注目を集めようになった。その後、1960年のPulleysらや、1972年のHarminが“polymyalgia arteritica”と称したように、GCAはリウマチ性多発筋痛症(PMR)症状を呈する全身性疾患と認識されていたが、一般的には頭痛を主とするcranial symptomsを示す疾患と考えられていた。

1990年ACRによる分類基準(表1)では、頭痛や側頭動脈炎症状などのcranial symptomsがフォーカスされており、GCA=側頭動脈炎と誤解されることがあった。しかし、CT、MRI、PETなどの血管画像検査の普及により、GCAは側頭動脈だけでなく、大動脈や大動脈分岐血管などの大血管に炎症を起こす疾患であることが、より認識されるようになった。そのほか、難治性PMR症例における画像検査では、大血管炎を示す症例がしばしばあり、GCAには、cranial GCA、LV (large vessel)-GCA(大血管炎)といった型があること、さらにはcranial GCAとLV-GCAが合併することがわかっている。

本稿では、cranial GCAとLV-GCAの類似点・相違点や、見逃してはならないGCAのまれな症状・所見について紹介するとともに、2018年EULARのガイドラインで推奨されているGCAにおける血管エコーと、今でも診断のゴールドスタンダードである側頭動脈生検について解説する。

#### 5 比較的まれな血管炎症候群：自己抗体の測定では見抜けない血管炎をどう診断するか

- 徳永 健一郎 熊本赤十字病院 リウマチ科  
＜ダイジェスト＞

ANCA関連血管炎や巨細胞性動脈炎/高安動脈炎にはガイドラインやリコメンデーションが存在するが、それ以外の血管炎の診断・治療では迷うことが多いと思われる。そこで本稿では、臨床で遭遇し得るまれな血管炎miscellaneous vasculitisについて取り上げる。

CHCC 2012において、血管炎の命名に関する専門家によるコンセンサスが提唱され、大型血管炎、中型血管炎、小型血管炎のほか、多様な血管を侵す血管炎、単一臓器血管炎、全身性疾患関連血管炎、推定病因を有する血管炎に分類された(図1)。これらのうち、ANCAなどの自己抗体の測定では診断が困難な血管炎を中心に概説する。

#### 6 IgG4関連疾患：多様性に富む病態をいかにして診断するか

- 上田 剛士 洛和会丸太町病院 救急・総合診療科  
＜ダイジェスト＞

IgG4関連疾患はさまざまな表現型があり、とらえようがない病態のようにも思える。しかし日本人に多いこの疾患は、発見された歴史的側面をふまえて整理することで、その特徴が浮き彫りになってくる。本稿では日本人の偉業を紹介しながら、IgG4関連疾患(IgG4-related disease:IgG4-RD)の診断に役立つポイントを解説する。

#### 7 抗リン脂質抗体症候群(APS)：血栓形成機序と診断、治療

- 横地 律子 帝京大学ちば総合医療センター リウマチ内科  
＜ダイジェスト＞

抗リン脂質抗体症候群antiphospholipid syndrome (APS) は、抗リン脂質抗体(aPL)として知られる、リン脂質結合蛋白質に対する自己抗体を持続的にもつ患者に発生する自己免疫機序による血管障害であり、その臨床的特徴は再発性の血栓症と妊娠合併症である。

診断には、ループスアンチコアグランート(LAC)、抗カルジオリビン抗体(aCL)、抗β2 glycoprotein I(β2GP I)抗体の3種類すべてを測定する必要がある。また、LACの測定には複数の検査があり、aCLとβ2GP IにはIgGとIgMが存在し、保険の適用も複雑なために混乱しやすい。さらに、分類基準を満たすには12週間の間隔を空けての持続的な陽性を確認する必要があるため、理解が難しい領域であろう。

本稿では、これらの必要性について理解を促すことを目的に、APSの全体像や血栓症、APSの特殊病態について述べる。

#### 8 妊娠と膠原病・リウマチ性疾患：プレコンセプションケア、妊娠中のモニタリング、授乳

- 金子 佳代子 国立成育医療研究センター周産期・母性診療センター母性内科(膠原病・一般内科)/プレコンセプション・ケアセンター  
＜ダイジェスト＞

近年の治療法の進歩により、膠原病・リウマチ性疾患患者が、病気と付き合いながら学業や仕事、結婚、妊娠・出産、子育て、介護などの日常生活を送ることが可能になった。また、ここ数年、国内外で生殖医療や妊娠・出産、更年期のケアに関するガイドラインが相次いで出版され、膠原病・リウマチ性疾患における妊娠・出産の話題が、一部の専門家の意見が尊重されるニッチな領域から、挙児可能年齢の女性にかかわるすべての膠原病専門医の間でオープンに論じられるような身近な話題になりつつあることを肌で感じている。ガイドラインに

基づいた診療がなされることで、より多くの膠原病女性患者に妊娠・出産の機会がもたらされ、より自分らしく生きるための選択肢が広がるのは、臨床医として本当に喜ばしいことである。

一方で妊娠と出産をきっかけに、膠原病女性患者に、自身の病気が生命の危険を伴うものであることをあらためて思い知らされるような不幸が起こり得ることを、我々医療者は理解すべきである。患者自身、今の健康と生活を守るために「妊娠しない」という選択をする自由もあることを、我々は尊重しなければならない。

本稿では、今日の膠原病・リウマチ性疾患合併妊娠においてわかっていること、わかっていないことを、現場の視点を織り交ぜながら概説する。挙児可能年齢の膠原病患者を診療する際の参考にしていただけたら幸いである。

## 9 成人発症Still病（AOSD）：典型的な3つの症状以外にも多彩な症状を呈し得る

- 甘利 優衣・土師 陽一郎 大同病院 膜原病・リウマチ内科

＜ダイジェスト＞

成人発症Still病adult-onset Still's disease (AOSD) は、スパイク状の発熱、多関節炎、定型的皮疹を主徴とする全身性炎症性疾患である。一方、非典型的な全身症状や多臓器にわたる多彩な症状を認める症例も多く、特異度の高い検査が存在しないために診断に難渋することがある。

本稿では、日常診療におけるAOSDの症状の特徴と診断基準、鑑別診断、および治療について、ポイントをまとめます。

## 10 家族性地中海熱（FMF）の臨床：繰り返す発熱や漿膜炎からいかにFMFを診断して治療するか

- 北井 順也・佐田 竜一 天理よろづ相談所病院 総合診療教育部

＜ダイジェスト＞

家族性地中海熱familial Mediterranean fever (FMF) は、発熱、漿膜炎、関節炎などのさまざまな臨床症状を繰り返す遺伝性自己炎症性疾患である。アルメニア、トルコ、アラブ、ユダヤなどで有病率が高い。臨床症状や遺伝子検査などを用いて総合的に診断するが、非典型例や遺伝子検査で陰性の場合などでは、診断に難渋することも多い。また、同様の症状を呈する鑑別疾患も多岐にわたる。

本稿では、FMFの起源、病態生理、分類基準、臨床像、鑑別疾患について解説し、遺伝子検査、治療の実際にについて述べる。

## 11 まれだが重要な膠原病mimickers：症例からみる膠原病と血液疾患の鑑別

- 高岸 勝繁 市立奈良病院 リウマチ・膜原病内科

＜ダイジェスト＞

リウマチ・膜原病疾患の診断については、現在、さまざまな分類基準が提唱されているものの、基本的には除外診断である。治療はステロイドをはじめとした免疫抑制療法となることが多く、診断が間違っていた場合、患者に害のみを与える危険性もある。

リウマチ・膜原病疾患の鑑別における重要な領域としては、血液疾患、感染症、内分泌疾患、薬剤性、悪性腫瘍があるが、なかでも特に血液疾患を重要視したい。まれではあるが、緊急性を要する病態が含まれており、さらに治療方針も大きく変わることがある。

本稿では、主に血液疾患や、膜原病疾患と血液疾患の狭間に位置する膜原病mimickersについて、4つの症例を提示しつつ解説していく。

## 12 反応性関節炎：感染症と膜原病のはざま：目の前の患者が膜原病である可能性は常にある

- 大城 拓也・上地 英司 友愛医療センター リウマチ膜原病科

＜ダイジェスト＞

日常診療では、膜原病と類似する臨床的特徴を呈した感染症症例をしばしば経験する。これらの鑑別は容易でなく、診断の誤りにより不適切な治療を実施したり、診断・治療の遅れから不可逆的な障害を残したりする事態も懸念される。そのため、膜原病を診療するうえで、「膜原病」のみならず「類似した感染症」にも精通していくことが必要条件であるといえる。

本稿では、反応性関節炎と、発熱、関節炎、皮疹などの膜原病を想起する症候を呈し、しばしば膜原病との鑑別に苦慮する代表的な感染症について解説する。

## 13 サルコイドーシス：肺外病変を主に：原因不明な疾患を探るときに重要な鑑別疾患として

- 矢野 裕之・金城 光代 沖縄県立中部病院 リウマチ膜原病科/総合内科

＜ダイジェスト＞

サルコイドーシスは、肉芽腫性の全身炎症性疾患であり、多様な病型をとる。両側肺門リンパ節腫脹といった典型的所見を呈さない症例や、単独臓器のみを障害する症例もある。一方、両側肺門リンパ節腫脹は、肉芽腫があってもサルコイドーシスとは限らず、悪性リンパ腫、肺結核、真菌感染症との区別が必要であり、診断に難渋することも少なくない。比較的診断しやすい肺・眼サルコイドーシスのみならず、関節病変、心サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、サルコイド腎症など、サルコイドーシスの各病型について理解を深めておくことが重要である。

本稿では、サルコイドーシスの肺外病変を中心に解説を行う。

#### [ミニコラム①] 抗セントロメア抗体（ACA）とSjögren症候群：ACA陽性は早期診断のためのヒントとなる

- 鈴木 康倫 金沢大学附属病院 研修医・専門医総合教育センター/リウマチ・膠原病内科  
＜ダイジェスト＞

発熱や関節症状などの何らかの臨床状況から「膠原病」を疑ってオーダーした検査において、偶発的に抗核抗体の染色パターンがdiscrete speckled型もしくはセントロメア型であると判明した際は、どのように対応しているだろうか？ 全身性強皮症に合致する皮膚硬化があるか否かは、皮膚科医でなくとも比較的容易に判断できる。その次の段階としてはSjögren症候群（SS）を念頭において、自覚的・他覚的乾燥所見の有無を評価してほしい。抗SS-A/Ro抗体、抗SS-B/La抗体以外のSSの疾患標識抗体として、抗セントロメア抗体anti-centromere antibody (ACA) が多く報告されているためである。

自己抗体検査をヒントとして病歴・身体所見へ立ち戻り、丁寧に乾燥所見を検索することがSSの早期診断につながる。本稿では、抗核抗体のdiscrete speckled型もしくはセントロメア型をみたときに考えること、およびACA陽性SSの臨床的特徴について、過去の報告をまとめた。

#### [ミニコラム②] 免疫学から考える1mg/kg/日のステロイドの減量法：「すみやかに減らしたいが、減らすと再発」のジレンマにどう向き合うか？

- 須田 万勢 講師 中央病院 リウマチ膠原病内科/聖路加国際病院 Immuno-Rheumatology Center  
＜ダイジェスト＞

プレドニゾロン換算で1mg/kg/日のステロイドを使うのは、どのような状況だろうか？（ほぼ間違いなく、臓器（内臓）障害を含めた重症病態に対し、早期に寛解導入をしたい状況であろう。ステロイドは、臨床症例への最初の投与から約70年が経過した今も、寛解導入療法の中心であり続けている。その理由は、効果が早く、またほぼすべての免疫細胞に及び1）、しかも強力かつ確実に免疫システムを抑制するからである。

1mg/kg/日のステロイドを使うことは、誰にでもできる。しかし、それをどれだけ継続し、どのように減量していくか、つまり寛解導入から維持療法への移行過程においては、さまざまな要素を勘案した総合的な判断力が必要となる。ステロイドは、なるべくすみやかに減らしたい、しかしすぐに減らすと再発が…といったジレンマに、常に陥る。副作用と再発リスクのバランスをとりながら、ステロイド減量という細く長い道で患者を導いていくガイディングが、膠原病科の専門性かつ醍醐味の1つである。

本稿は、膠原病科医が「1mg/kg/日のステロイド」からの減量を進めていく思考過程を、over-simplifyした免疫学をもって紐解くことを目標とする。

#### [ミニコラム③] 免疫関連有害事象（irAE）と自己免疫疾患：T細胞の活性化が引き起こす多彩な全身症状とそのマネジメント

- 山口 央 埼玉医科大学国際医療センター 呼吸器内科  
＜ダイジェスト＞

免疫チェックポイント阻害薬（ICI）は、多癌種に適応となり、すでに癌薬物療法の主流となっている。ICI の特筆すべき点は、従来の化学療法に比べて長期の生存が期待できることであるが、ICIによる免疫関連有害事象（irAE）が一定頻度で認められ、irAE発症を契機にADLの低下をきたしたり、重症例では死亡に至ったりすることもある。主にT細胞の活性化による多彩な全身症状が知られており、内科医のジエナラリズムが問われる疾患群ともいえる。その多彩な疾患群のうち、自己免疫疾患の症状に類似するirAEについても多数の報告があり、膠原病専門医にコンサルテーションを行う機会が多い。またICIは、自己免疫疾患を有する患者には慎重投与とされているが、期待される抗腫瘍効果を勘案し、使用を悩むことが多い。

本稿では、ICIが抗腫瘍効果を示すメカニズムを理解するために必須の「癌免疫サイクル」や、irAEの機序について説明したうえで、膠原病専門医がコンサルテーションを受けるであろうirAEおよび自己免疫疾患患者へのICI 使用の安全性について概説する。

#### [ミニコラム④] クリオフィブリノーゲンとクリオグロブリン、その臨床像：然るべき検査方法を、ねらって実施しなければ証明されない

- 萩原 正祐 講師 中央病院 リウマチ膠原病内科  
＜ダイジェスト＞

本稿では、さほど知られていないクリオフィブリノーゲン血症について、いつ疑い、どのような方法で証明するのかを、クリオグロブリン血症も交えつつ、解説する。