

「膠原病」

■特集の背景と目的

ホスピタリストがリウマチ膠原病疾患の診断および診療に携わる場面は少なからずあります。さまざまなパターンの主訴を呈するリウマチ膠原病疾患を診断するためには、問診と身体診察から鑑別診断を考え、絞り込んでいく症候別のアプローチが重要になります。入院にかかわる場面では、すでにリウマチ膠原病疾患の診断がついている症例が重症化する場合、または、診断のついていないケースが、緊急・重症な状態で一般内科病棟に入院する場合があります。リウマチ膠原病疾患を疑いながらも、他疾患との鑑別が必要となり、内科病棟にて診断、検査、緊急治療に対応しなければならない場合があります。また、膠原病専門医が不在であったり、すぐにコンサルトできない場合もあります。ホスピタリストとして、リウマチ膠原病疾患の緊急重症病態にどのようなものがあるのか、どのように対応しなければならないのか、いつ専門医へコンサルトするのかを知っておかねばなりません。

本特集の「総論」では「症状からの診断アプローチ」として、診断に至るまでの思考プロセスを示します。「各論」では外来典型症例と入院が必要となるような症例を取り上げ、エビデンス、ピットフォールをふまえながら診断と治療を解説します。ジェネラリストとして、リウマチ膠原病疾患について理解すべき点を確認し、臨床で役立つ実践的内容をまとめます。

■目次とダイジェスト

はじめに | ホスピタリストのリウマチ膠原病診療では何が大切か

- 金城光代 沖縄県立中部病院総合内科

症状に対する診断的アプローチ

1. 発熱：有用な所見がない場合は鑑別疾患を先に想定してから症例に立ち戻る

- 六反田諒 聖路加国際病院Immuno-Rheumatology Center
＜ダイジェスト＞

内科外来で最も多い主訴の1つが「発熱」である。外来・入院を問わず、臨床の場では発熱を目にしない日はない、というほどに我々は日々発熱と戦っている。なかでも膠原病が絡むものには苦手意識があるという方は多いのではないだろうか。本稿では発熱の診療のなかで他疾患を除外して膠原病へ診断を絞っていく考え方や、知っておくべき疾患について解説する。

【コラム】発熱+aからの膠原病診断アプローチ：多彩な症状は論理的思考で重要な診断基準となり得る

- 筒泉貴彦 練馬光が丘病院総合診療科
＜ダイジェスト＞

発熱患者に対するアプローチは他稿で詳細に述べられている。発熱の原因として膠原病以外にもさまざまな病態、疾患が鑑別に挙がるが、そこで発熱という非特異的な所見のみで診断に至ることは極めて少ない。review of systems (ROM) を含めた病歴聴取および詳細な身体診察により得た「+a」の情報により、次の進むべきステップに導かれることが多々ある。

2. 関節炎：関節痛から関節炎を鑑別するとき何を考えるか

- 蓑田正祐・松井和生 亀田総合病院リウマチ膠原病内科
＜ダイジェスト＞

リウマチrheumatism, リウマチ性疾患rheumatic diseaseとは、関節を中心とした運動器の疼痛を起こす病気の総称である。語源となったrheumaは古代ギリシャ語(ρευμα)に由来し、“流れ”を意味する。リウマチ性疾患は6人に1人が罹患し、筋骨格系症状があるのは3人に1人ともいわれている1)。その大部分は、重症ではなく、自然軽快することが多いが、重い身体障害や生命にかかわる臓器障害へと進展する疾患が原因であることも少なくない。関節痛をはじめとする筋骨格系症状が、関節の炎症によるのか、機械的(非炎症性)問題によるのか、全身性疾患なのかを最初に判断することは、その後の評価とマネジメントにとって重要である2)。本稿では関節痛を主訴に来院した患者に対し、どのようにアプローチしていくかを述べる。

3. 皮膚病変：肉眼所見に習熟し、皮膚病変と膠原病の関係を頭に入れておく

- 星哲哉 手稲溪仁会病院家庭医療科
＜ダイジェスト＞

皮膚病変を合併する膠原病は多い。それだけで膠原病の診断に大きく寄与できる特異的な皮膚病変もあれば、非特異的でも膠原病の存在を強く示唆するものもあり、さまざまである。いずれにしても関連する皮膚の病変、変

化に精通しておくことは膠原病診療にとって欠かせない。本稿では、膠原病疾患に関連の深い皮疹と、代表的皮膚病変（疾患）についてまとめ、皮膚生検の位置づけにも触れる。

【コラム】爪：抗核抗体より爪はものを言う！

- 岩波慶一 練馬光が丘病院膠原病・リウマチ内科
＜ダイジェスト＞
ある病院のチャートラウンド，研修医Aが上級医Bにプレゼンテーションをする。「先生，間質性肺炎で入院している〇〇さんですが，『膠原病』の可能性も考えられると思います，抗核抗体をオーダーしておきました」
上級医Bは心のなかで，「『膠原病』って具体的にどの疾患なのだろう。抗核抗体だけで何がわかるのだろう」と思いながらも，教育の機会である。努めて両口角を上げながら，優しく返答する。
「一緒に爪を見てみようか」

4. 呼吸器症状：膠原病に特異的な症状はなく，所見との組み合わせで疑う

- 皿谷健 杏林大学医学部呼吸器内科
- 北村浩一 練馬光が丘病院総合診療科
- 岩波慶一
＜ダイジェスト＞
呼吸器症状は最もありふれた主訴の1つであり，一般的に呼吸困難の原因疾患に膠原病が認められることはまれである。しかし，肺先行型の膠原病もあり，見逃せば致死的となることもある。呼吸器症状から膠原病を診断するには，呼吸器症状以外の膠原病を疑わせる所見を見逃さず，患者の訴え，症状の背景に膠原病が隠れていないか，と疑い続けることである。ここで特に強調したいのは，膠原病に特異的な呼吸器症状は存在しないということであり，症状，所見の組み合わせで膠原病を疑うということである。そのためには全身を網羅するreview of systems (ROS) を駆使することが重要である。
本稿ではそのありふれた呼吸器症状からどのようにして膠原病を想定し，評価，診断していくかについて解説する。

5. 神経・筋症状：下肢の筋力低下

- 竹島雄介 東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科
- 萩野昇 帝京大学ちば総合医療センター内科

6. 眼，耳，鼻，口：感覚器に現れる症状と鑑別のポイント

- 野村篤史 中部ろうさい病院リウマチ・膠原病科
＜ダイジェスト＞
眼，耳，鼻，口には，リウマチ膠原病疾患の症状が生じやすい。眼，耳，鼻，口は重要な感覚器であるため，患者の自覚症状としても現れやすく，QOLや予後にも直結する問題である。早期の診断と治療のためには，それぞれの病変との鑑別疾患や特徴的な所見を把握しておくことが有用である。リウマチ膠原病疾患と類似の病変は，感染症や悪性腫瘍などでも呈することがあるため，診断には，眼，耳，鼻，口に現れた病変だけではなく，それ以外の症状とも合わせて総合的に判断することが重要である。

7. 血液検査：事前確率と検査後のアクションを常に意識する

- 陶山恭博 JR 東京総合病院リウマチ・膠原病科
- 岸本暢将 聖路加国際病院Immuno-Rheumatology Center
＜ダイジェスト＞
病歴や身体所見がはっきりしないことや乏しいこともあるため，膠原病の診断・治療において血液検査は有用である。臨床の達人になりきれない自分たちの未熟さを知っているからこそ，より慎重に安全に判断したいからこそ，我々は血液検査をオーダーする。しかし，検査に頼りすぎると，いつの間にか「検査の値を治療する」「検査結果が出てから考える」ようになりかねない。常に病歴と身体診察をもとに事前確率を見積り，検査結果が陽性あるいは陰性だったらどうアクションをとるか，を意識した未来志向の検査オーダーを行いたい。本稿では，そのようなオーダーのタイミングや解釈についてまとめたい。

免疫抑制剤

8. ①DMARDs，生物学的製剤（TNF製剤など），NSAIDsを中心に：関節リウマチの薬物治療は「寛解」が目標になってきた

- 土師陽一郎 大同病院膠原病・リウマチ科
＜ダイジェスト＞
本稿では膠原病で用いられる薬物のなかでも関節リウマチrheumatoid arthritis (RA) に用いられる，疾患修飾性抗リウマチ薬disease-modifying antirheumatic drugs (DMARDs)，生物学的製剤ではTNF阻害薬，抗CD20抗体製剤，NSAIDs（非ステロイド性抗炎症薬）について述べる。免疫抑制剤の詳細に関しては今回関節リウマチ診療にかかわるものだけに限定しており，詳細は成書を参照されたい。まずはDMARDsについての総論を示し，そのあとで各薬物のなかでも使用頻度の高いものの特徴，実際に使用するにあたって注意すべき点などを解説する。

9. ②ステロイド（糖質コルチコイド）：投与前のチェックと投与中の管理が患者のQOLを左右する

- 岩波慶一
＜ダイジェスト＞
ステロイド（糖質コルチコイド）は膠原病リウマチ性疾患治療の中心となる薬物であり、ステロイドを適正に使用することが治療経過を左右するといっても過言ではない。1949年にHenchが“compound E”と称する100mgのコルチゾン関節リウマチ患者に連日筋注し、劇的な改善を報告して以来、半世紀あまりにわたり、さまざまな膠原病リウマチ性疾患にステロイドは投与され続けている。しかし、いまだにその使用法は標準化されているとは言い難い。その最大の理由は、ステロイド療法に関する症例対照研究の不足によるものであるが、これまでの経験、報告からステロイド療法にまつわるさまざまな知見は蓄積されつつある。本稿では、可能なかぎり客観的データに基づいてステロイド使用法を検討する。

【コラム】 膠原病リウマチ性疾患の治療ストラテジー：糖質コルチコイド、そして免疫抑制剤の適正使用が治療成功の鍵

- 岩波慶一
＜ダイジェスト＞
糖質コルチコイドが、膠原病リウマチ性疾患の治療で中心的な役割を果たすことは別稿でも述べたとおりであるが、多くの場合、糖質コルチコイドに免疫抑制剤を併用することが、寛解導入・維持療法に必要となる。数ある免疫抑制剤のなかからどの薬物を糖質コルチコイドと組み合わせるかは個々の疾患・病態によって異なるが、ここでは各疾患で共通する治療ストラテジーを確認する。

【コラム】 関節X線と関節穿刺

- 岡田正人 聖路加国際病院Immuno-Rheumatology Center

各論

10. 関節リウマチ：病歴聴取では関節症状の起こり方、病状の進展に注目する

- 井畑淳 国家公務員共済組合連合会横浜南共済病院リウマチ感染症内科
＜ダイジェスト＞
患者が初診外来を受診する際の主訴は、大きく分けると「関節が腫れる」「関節が痛い」「検診でリウマトイド因子が陽性」の3パターンになると考えられる。アプローチとしては上記を主訴にした患者が、関節リウマチrheumatoid arthritis (RA) という疾患概念に当てはまるかどうかを検討していくことになる。ここでの問題は「関節が痛い」という訴えを関節炎の症状として解釈できるかどうかということである。「頭痛」は「髄膜炎」と同じではないし「腹痛」も「腹膜炎や胆嚢炎」と同義ではない。同様に「いわゆる関節痛」、特に自発的な関節痛や運動時の関節痛を「関節炎」と同義にとらえてはいけぬ。この誤解が、変形性関節症をRAととらえたりという、over diagnosisのもとになることがあると考える。

11. 全身性エリテマトーデス：緊急治療を必要とする重篤な症例を見逃さない

- 清水久徳 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、典型的には発熱、関節症状、皮疹を3主徴とする自己免疫疾患で、患者は圧倒的に若年女性が多く、特定疾患治療研究事業対象疾患に指定された難治性疾患である。日本での推定患者数は約5万人で、膠原病のなかでは関節リウマチに次いで多くみられる。症状は3主徴以外にも、神経症状 (CNSループス) や心疾患、ループス腎炎などを合併するなど多彩である。なかでも、抗リン脂質抗体症候群 (APS) はSLE患者の10%に合併しているといわれるため、SLEの診療にはAPSも視野に入れておかなければならない。ここではSLEとAPSに関する最新知見をもとに解説する。

12. リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎：まずは除外診断、検査は鑑別疾患を念頭において行う

- 金城光代
＜ダイジェスト＞
リウマチ性多発筋痛症polymyalgia rheumatica (PMR) は、一般内科外来で遭遇する比較的頻度が高い高齢者の炎症性疾患である。非専門医が一般内科外来で診断して治療を開始し、治療効果判定をして継続外来でフォローすることも多い。

13. 血管炎：臨床での診断ステップと重症病態鑑別のポイント

- 押川英仁・松井和生 亀田総合病院リウマチ膠原病内科
＜ダイジェスト＞
血管炎vasculitisは、非特異的な全身症状と多臓器にわたって多彩な症状がみられる一方で、診断のうえで特異的検査は存在しない。また鑑別を要する血管炎類似病態vasculitis mimicsは多数あり、日常の臨床診断では分類基準が役に立たないことも多い。診断のゴールドスタンダードは組織所見であるが、必ずしも生検が可能ではなかったり、生検を施行しても偽陰性の場合もあり、しばしば血管炎の診断に難渋することがある。本稿では日常臨床における血管炎の診断と分類、重症度・活動性評価と予後予測、および治療についてのポイントをまとめる。

14. 多発性筋炎／皮膚筋炎：手指の皮疹・皮膚潰瘍などから重症化を予測する

- 仲野寛人 横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学
- 松井和生
＜ダイジェスト＞

多発性筋炎polymyositis／皮膚筋炎dermatomyositis (PM／DM) は、2009年度の厚生労働省特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の集計によれば、患者数は17000人と推定され、日本では10万人当たり13人程度と比較的まれな疾患である。病態はT細胞が筋組織に対して細胞障害能を果たすことが知られる。この疾患は骨格筋の炎症と筋力低下、皮膚病変、肺病変、血管障害、自己抗体を特徴とする代表的な炎症性筋疾患であり、多彩な病型と経過をとることが知られている。

15. 全身性強皮症：皮膚病変、血管病変、自己抗体から臓器病変を予測し、定期的なスクリーニングを行う

- 仲野寛人
- 松井和生
＜ダイジェスト＞

全身性強皮症は、血管障害、自己抗体、線維芽細胞異常による細胞外マトリックス沈着の増加を病態の特徴とし、多彩な症状、臓器障害をきたす疾患である。本稿では最新の分類基準に基づいた診断・治療について解説する。

16. 痛風、偽痛風、化膿性関節炎：“関節の腫れ”に出会ったら

- 宇都宮雅子 武蔵野赤十字病院膠原病・リウマチ内科
＜ダイジェスト＞

“単関節炎の鑑別は、痛風、偽痛風、そして化膿性関節炎”。関節炎に少しでもなじみのある方は、どこかで耳にしたことがあるかもしれない。本稿で扱うこれらの関節炎は少～多関節炎で受診することも多く、患者のADL（日常生活動作）や伝達能力によっては、“関節痛”として我々の目の前に現れないこともしばしばである。一方で、慢性化し長年“関節リウマチ”として治療されていることも少なくない。こうしたさまざまな表現様式も含め、これらの疾患の診断、治療について掘り下げていきたい。

17. 脊椎関節炎：病歴聴取と身体診察からの適切な画像検査が診断の鍵

- 田巻弘道 Cleveland Clinic, Department of Rheumatology and Immunology
＜ダイジェスト＞

脊椎関節炎spondyloarthritis (SpA) は、日本では比較的まれな疾患であるが、近年の新規治療法の開発により、大きく治療方針が変わってきた。腰痛など日常診療でよく出会う症状を呈し、見逃されやすい疾患でもある。特徴的な症状を問診や身体診察でとらえ、適切な血液検査、画像検査によって早期に診断し、早期に治療することで、患者の身体機能維持と生活の質（QOL）を向上させることが大切である。

18. Behçet病：病変により治療目標が異なる

- 大原由利・岸本暢将 聖路加国際病院Immuno-Rheumatology Center

19. Sjögren症候群：患者が乾燥症状を訴えないことも多い

- 横川直人 東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科

【コラム】内分泌疾患と関節症状：糖尿病、甲状腺機能障害、副甲状腺機能障害と関連し得る筋骨格系症状

- 宮本真由子 多摩北部医療センター消化器内科
- 萩野昇 帝京大学ちば総合医療センター内科
＜ダイジェスト＞

さまざまな筋骨格系症状を訴える患者がリウマチ科を受診する。患者が「膠原病・リウマチ性疾患」を有している、と決めつける前に、まずは他の内科系疾患（感染症、悪性腫瘍など）に起因する症状を疑い、これを除外することが診断の第1ステップである。

内分泌疾患は、発症当初やその経過でさまざまな筋骨格系症状をきたす。例えば、高齢者に多いとされるピロリン酸カルシウムcalcium pyrophosphate dihydrate (CPPD) 沈着症は手関節や膝関節などの関節炎をきたすが、これらは関節リウマチによる滑膜炎の好発部位でもある。内分泌疾患に起因する筋骨格系症状、すなわち、甲状腺機能低下症が一見関節リウマチと区別がつかない手指の腫脹をきたし得ることや、糖尿病で好発する手指屈筋腱鞘炎が「手のこわばり」という「主訴」での来院につながることを知っておくと、膠原病・リウマチ性疾患の過剰診断を避けるうえで重要なポイントとなる。そして、適切な内分泌疾患のスクリーニングと診断、さらには予後の改善につながることを期待される。本稿では主に糖尿病、甲状腺機能障害、副甲状腺機能障害に着目し、解説する。