

膠原病診療ノート

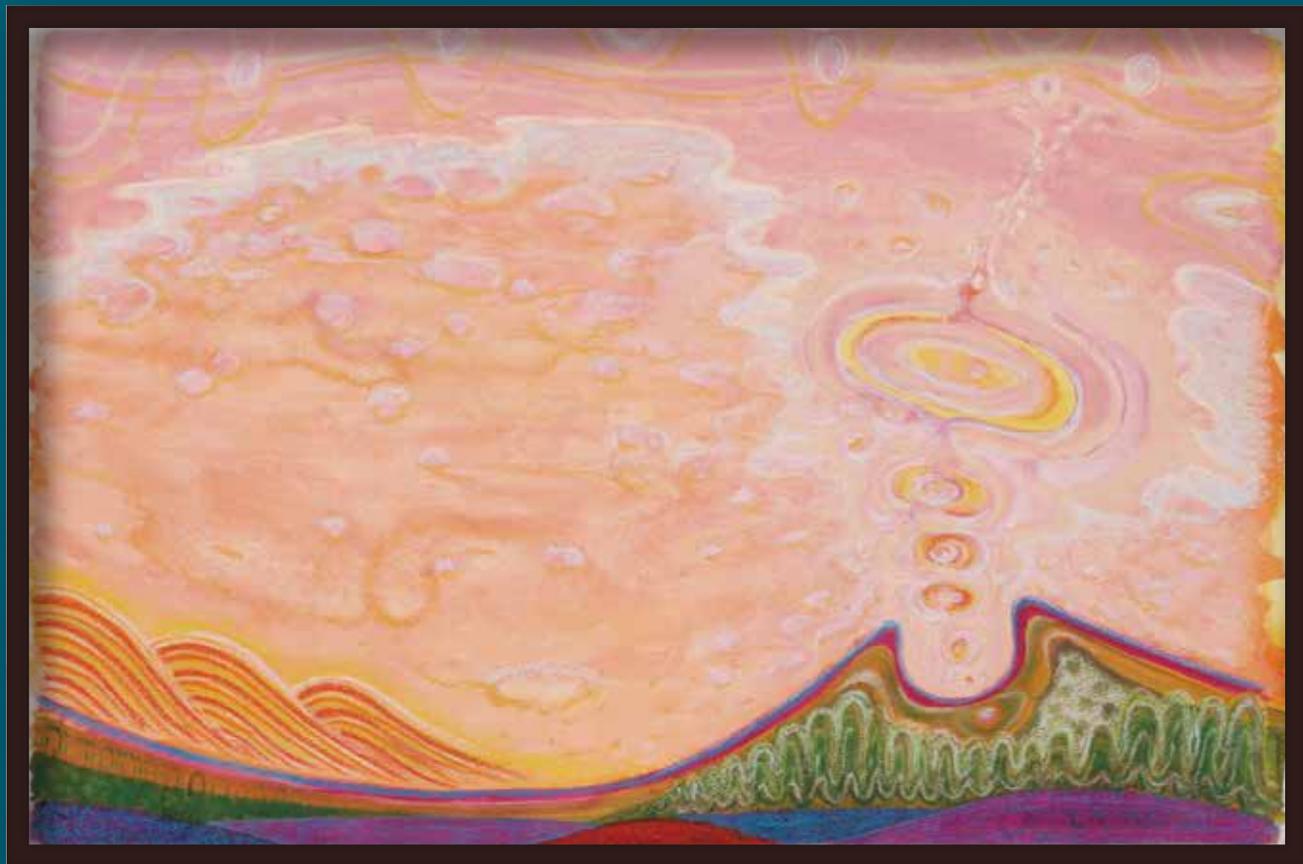
症例の分析 文献の考察 実践への手引き

第3版

国立国際医療研究センター副院長／膠原病科

三森明夫 著

Physician's Notes on Rheumatology; The Process of Clinical Consideration



強皮症 (全身性強皮症)

systemic sclerosis ; SSc

皮膚真皮, 消化管壁, 肺間質の, コラーゲン主体の結合組織増加 (線維化) で特徴づけられる。病理の基礎にある血管病変が, 一部の症例に重大な臓器障害をもたらす。内臓硬化 (線維化) もあるという意味で, 全身性強皮症 systemic sclerosis / SSc が一般名である。進行しない例も多いので progressive systemic sclerosis / PSS という用語は使われなくなった。

強皮症 (scleroderma) を広義にとれば, 局所性強皮症 / localized scleroderma も含む。本章で扱うのは SSc であるが, 簡単化のため SSc を強皮症とも略記する。

診療の要点は, 重症化する群を見分けてそれに応じた対応をすることと, 軽症群の患者に軽症という予測を告げることの2点である。指趾末端から始まる皮膚硬化という臨床像は, 特異的なので診断は容易だが, 硬化が目立たないか, ない場合もある。

●疫学

男:女比は, 1:3~9, 好発年齢の30-50歳で特に女性が多い。小児発症は稀, 日本の特定疾患申請 (2011年) では, 約1.5万人である。有病率は, 日本・ヨーロッパよりも米国で高く, 19-75人/10万の集計がある。職業的珪土曝露者にSScが多発した報告 (総数としては稀), SScの家系内発症が稀なことから, 環境因子の寄与が大きいと考えられる。地域医療の観点から, ある地域でSScの頻度が高いと思ったら, 環境問題を検討してみるとよいかもしれない。美容形成目的のsilicon埋め込みとSScの因果関係は否定的である。

有機溶剤やbleomycinはSSc類似症状をおこすが, SScをおこすのではない。

SScの家族発症は稀であり, 一卵性双生児の発症一致率5%とされる。一方, SSc発症率が一般頻度の20倍, 全発症例に抗Scl-70抗体陽性という北米部族がある。

CTGF (下記) やインターフェロン調節因子などの遺伝子多型, 特定のHLAが, SScまたは自己抗体と相関する諸報告もある。

●病理・病態生理

真皮・内臓間質の線維化, 毛細血管~小さい細動脈の増殖性閉塞病変が特徴である。血管内皮細胞傷害, 血管周囲の単核球浸潤がみられるが誘因は不明である。血管炎はなく, 免疫

複合体性障害とも異なる。真皮の浮腫は病初期にみられる。線維化は活性化線維芽細胞からのcollagen, fibronectin, glycosaminoglycan増加による。線維芽細胞の活性化に関与するものとして, 形質転換増殖因子 (TGF-β), 結合組織成長因子 (CTGF), 血小板由来増殖因子 (PDGF), 血管内皮細胞から過剰産生されたendothelin-1など複合要因が推定されているが, 病態生理は (進歩したというよりは, 依然) 未確定のままという観がある。

1. 初期診療に必要な総論とSScの分類

■対応しない患者への説明の仕方による分類

臨床的にSScが, ほかの膠原病と異なる点は;ステロイドが特効薬でない, 一方で悪化しない症例が少なくない。すなわちSScは非常に不均一だが, 病状が数年で予測できることが, SLEとの大きな違いである。

皮膚硬化は患者に不安を与えるが, 不可逆的でなく, 数年以内で軟化に転じることが多いことをまず説明する必要がある。内臓合併症と硬化範囲分類に集団としての相関はあものの, 各人の皮膚硬化の程度そのものは予後不良を意味しない。

重症病態は, “最初の4-5年以内におきる, または始まる”傾向がある。この期間内に強皮症腎がなく, 肺線維症が軽度症の例は, まず安心できる [びまん性皮膚硬化と強度のこわばりで入院臥床した時期を経験しながら, 軽症のRaynaud現象以外に何の痕跡を残さず寛解し, 20年以上経つ自験例もあり, めずらしい話ではない]。

肺高血圧症に関しては, より長期的に警戒するほうがよい。

以上を考慮して, 対応の仕方という点からSSc患者を分類すると;

- 1) 内臓障害を警戒すべき群;びまん性の皮膚硬化が, 急速進行か慢性経過であるかによらず, 臓器障害が4-5年を過ぎてから初発することは, ほとんどない。皮膚硬化が限局型 (指趾) の場合に, 肺高血圧症が遅発することがあるが, 高頻度ではない (監視して迅速に介入することは重要である)。
- 2) 心配ない群
- 3) 内臓障害の心配はないが, 末梢循環不全 (末端壊死) が日常生活を損なう群

●膠原病重複症候群

診断時に, 今後の治療の見通しを考えると, まず必要な要素は, SSc単独, ほかの膠原病重複 (SLE, 多発性筋炎, 皮膚筋炎との重複), およびMCTDの区別である。予想される病態, ステロイドの必要性が異なる。

MCTDのSSc症状と, 純粋な限局型SScの比較は10章「MCTD」に述べた。

筋炎:SSc自体の軽症筋炎,重複症候群ないしMCTDとしての筋炎では治療が異なる.

SScと原発性胆汁性肝硬変/PBCの合併もときにみられる. Sjögren症候群の共存例があることは,ほかの膠原病と同様である.ときにSSc+RAとみなすべき関節炎病態もある.

1) 初診時の検査で;血算・尿異常,血清CK上昇,抗ds-DNA抗体,抗Sm抗体陽性があれば,重複症候群を考える.重複のない強皮症単独の患者は,自己抗体以外の検査異常が皆無であり,血液・尿の一般データだけみたら,健常者と区別できない.

2) 抗RNP抗体陽性で,関節炎のある強皮症は,MCTDと似るが,(MCTDという疾患の臨床情報を正しく蓄積するために)はっきりと区別すべきである.

■SScにみられる臨床的問題の概略

●一般的な問題

皮膚硬化による可動制限, Raynaud現象による不快感,色素沈着という美容的問題.

肺線維症または肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension/PAHと血栓性PH):息切れ
食道蠕動低下による逆流性食道炎.

指の先細り・短縮(指節骨の融解),皮下石灰化,胸水,心嚢水.

●一部の症例におきる重大な病態

呼吸不全・心不全;間質性肺炎の亜急性進行,重症PAH,心外膜線維化,大量の液貯留による心タンポナーデ,重症不整脈.

腎不全;強皮症腎,すなわち急性尿細管壊死,またはthrombotic microangiopathy/TMA (血栓性微小血管障害).偶然でなく併発するらしい,ANCA関連血管炎によるRPGN.

栄養・全身状態不良;小腸の偽性閉塞ないし吸収不全.

四肢障害;高度の末梢循環不全・指趾の潰瘍~壊疽,RA合併とみなせる高度の関節炎とびまん性皮膚硬化.

SScの生命予後

日本の強皮症研究班の報告書(1988, p314)によると,84例の累積5年生存率は,77.5%だった(疾患の自然歴とみなせる).1998年までの自治医大病歴では,SScが原因の死亡者数/登録患者数の比は,24/87だった.同時期のSLE(24/250)に比べ,はるかに高い.

ただし,SScの重症群は初期数年で見分けやすいのだから,SSc一般を重症疾患というべきでない(一方,皮膚筋炎では発症時に,癌共存・間質性肺炎の有無で予後が二分される.SLEでは生命予後をまったく予測しにくい).

■自己抗体,およびSScの標準的な分類

●SScのBarnett分類 (Med J Aust 1978, 2:129)

type 1;指端硬化(sclerodactyly), type 2;硬化がMCP関節より近位に及ぶが,軀幹に及ばない, type 3;軀幹に及ぶ硬化.

現在, type 1とtype 2は内臓合併症と予後において同等とみなされ,下記の限局型/limited SSc(後述のCREST)に一括するのが普通である.

●SSc分類と病像の特徴 (Leroyら;J Rheumatol 1988, 15:202を改変)

〈びまん性/diffuse SSc〉

- ・末梢(下記定義)と軀幹の皮膚硬化
- ・Raynaud現象と皮膚硬化の出現間隔 \leq 1年
- ・抗topoisomerase I抗体(必発でない)
- ・爪郭部(nail fold)拡大鏡による毛細血管の拡張と途絶の混在
- ・間質性肺炎と消化管蠕動低下が早期・高率,強皮症腎あり

〈限局型/limited SSc〉(limited form of SSc)

- ・末梢硬化;手,顔,頸,足,前腕まで
- ・Raynaud現象の年余にわたる先行
- ・抗centromere抗体(必発でない)
- ・爪郭部拡大鏡による毛細血管の拡張あり,途絶なし
- ・手・顔の毛細血管拡張が早期,肺高血圧症が遅発,皮下石灰化,三叉神経痛

注釈)表の2群での随伴所見の差は,絶対的ではない.

硬化範囲の用語:MCP関節までを指端硬化=sclerodactylia,手関節までをacrosclerosisという.Leroy(表)の分類では,肘を境に,limited/限局型とびまん性を分けている.

爪郭部(nail fold)とは爪周囲.この部分は微小循環障害を示しやすい.

少数の症例にlimited/限局型からびまん性への進展はある.ある集計で(J Rheumatol 1991, 18:149),69例のびまん性SScのうち9例が,限局型の時期を経た後,びまん性に転じた.

SScの皮膚硬化は,必ず指趾末端に始まるが,ときには急速に浮腫と硬化が進展する症例で,末端よりむしろ四肢近位や背部に目立ってくる時期も経験される.

前述の重症合併症は,びまん性SScに多いが,PAHだけはlimited SScに多い.

肺線維症が進行する症例は,limited SScよりもやや多いが,大きな違いはない.

●SSc sine scleroderma

内臓病変と自己抗体がSScと一致し皮膚硬化がないときSSc sine sclerodermaと呼び,内臓病態の同等性からlimited SScに含める.SScの5-10%を占めるといわれるが,SScと診断集計されていない症例も多いかもしれない.

●未分類結合組織病 (undifferentiated connective tissue disease, UCTD)

Raynaud現象があり、爪郭部の拡大鏡でみた毛細血管拡張、抗centromere抗体、指の浮腫・虚血、のいずれかを示すものをこのように呼ぶことがある。Leroy & Medsgerは、これらの所見でSScの早期診断ができると述べている (J Rheumatol 2001, 28:1573,) が、これらの症例がすべてSScとなるのか、UCTDにとどまるかは不明確である。

●CREST症候群

Winterbauer (1964) は、calcinosis (皮下石灰沈着)、Raynaud現象、sclerodactylia (= sclerodactyly, 指の皮膚硬化)、telangiectasia (毛細血管拡張) をもつ症例をSScの軽症型としてCRST症候群と名付けた。

Rodnanら (Arthritis Rheum 18:423, 1975) はesophageal dysmotility, hypomotility (食道蠕動低下) を加えた5つのうち3項目以上を示す病態をCREST症候群と呼んだ。

現在CRESTは、項目数によらず、limited SScと同義語に使われる。C, R, E, Tは、びまん性SScにもみられるが、びまん性SScではCの頻度が少なく、発症以後にRが出ることもあるので、病初期には、CRESTはlimited SScの病像をよく表す言葉になっている。

●血清自己抗体

抗核抗体の陽性率は、90%と高く診断に役立つ。(RA初期にRF陽性率が30%、抗CCP抗体50%と低いのと対照的に)、SScの抗核抗体は、症状に先だて陽性なのはほぼ確かと考えられている (Clin Exp Immunol 1982, 48:43)。

以下の特異自己抗体は、1人のSSc患者にいずれか1つが出現する傾向がある(したがって、諸報告の集計率から単純和をとれば矛盾する)。

抗Scl-70 (topoisomerase I) 抗体は主にびまん性SScにみられる(例:33%, 14/43に陽性だった。J Rheumatol 1991, 18:1496)。

抗centromere抗体は、limited SSc症例に出現するので、型判定(したがってまた予後判定)の参考になる。陽性率は文献により、30-80%と幅広い。

抗核小体抗体、すなわち“RNA polymerase I, fibrillarin (U3RNPの蛋白成分)、PM-Scl”に対する抗体は総計で、SScでの陽性率30%以上という集計がある。抗RNA polymerase抗体はびまん性SSc、抗PM-Scl抗体は、筋炎+SSc重複例に特異性が高い。

抗Ku抗体は、SSc単独またはSLEで陽性例がある。

抗U1 snRNP抗体が陽性となる疾患は、SSc, MCTD, SLEである。sn; small nuclear

2. SScの診断と鑑別

診断は前記の知識から比較的容易であり、硬化がMCPまたは手関節よりも近位に及べばSScはほぼ確実(びまん性、限局型の境は肘だが)、指端硬化のみならほかの臨床所見も合わせて判断する。ときには、皮膚硬化があいまいな症例で、内臓病変がSScによるのかどうかを判定するために、皮膚生検(主に前腕伸側)が望ましい場合がある。

●診断基準

以下の基準は、SScの臨床診断の必須条件ではなく、疫学・治療試験において確実例のみを抽出集計するための分類基準である。日本の旧基準(1992)では、有用な臨床所見「爪上皮延長、全身の色素沈着、顆粒状角化、舌小帯短縮、食道蠕動低下」、および「皮膚生検」を含めていたが、国際基準に準じて単純化された。

全身性強皮症・診断基準 2003 (厚労省研究班, 2007年版治療指針から改変)

大基準	手指または足趾を越える皮膚硬化
	1 手指または足趾に限局する皮膚硬化
小基準	2 手指尖端の陥凹癬痕、または手指の萎縮
	3 両側肺底部の線維症
	4 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体
●大基準、または小基準1および2~4の1項目以上あれば、全身性強皮症と診断する	

ただし、localized sclerodermaを除外する(限局性強皮症と訳されているが、limited SScの訳語、限局型強皮症と紛らわしいので、本書ではlocalized = 局所性と呼ぶ)。

米国リウマチ学会の予備基準強皮症分類 (Arthritis Rheum 1980, 23:581) では、項目4(自己抗体)を含まず、他の項目は同じである。

■鑑別の考え方

SSc以外の疾患をSScと誤認する可能性は、ほとんどない。抗核抗体も役立つ。

むしろ皮膚硬化を欠くか乏しいSScをそれと正しく診断することに注意するが、これも皮膚以外の全体像と検査所見をみれば困難でない。食道蠕動低下は糖尿病の神経障害でもみられるから、特発性間質性肺炎+糖尿病のような症例で注意すべきだろうが、病歴の全体像から判断できるであろう。

広義の強皮症(scleroderma)は、臨床状況で明らかなGVHD (graft versus host disease)のほか、化学物質で誘発されたSSc様病態、遺伝性・代謝性疾患に伴う皮膚硬化も含むが、どれも全体像がSScと異なる。

■ SSc以外の広義の強皮症 (scleroderma)

指硬化があるもの (皮膚臨床 1972, 14:99) ; 病歴によって鑑別する.

振動病 (Raynaud現象あり), I型糖尿病児童, 骨髄移植に伴うGVHD (3カ月以後におきる慢性型; 抗核抗体, 血管病変あり, 病原性はT細胞とされる), アミロイドーシス (末梢からおきるとは限らない), 末端肥大症, 塩化ビニルモノマー・pentazocine・bleomycinによるSSc様症状 (Raynaud現象, 肺線維症あり), Werner症候群.

指硬化がないもの; Raynaud現象もなく, SScの鑑別対象になる機会は稀である.

局所性強皮症 (localized scleroderma) ; 線状 (linear), 斑状・びまん性 (morphea) がある. びまん性モルヘア (generalized morphea) とSScの重複にみえる症例で区分不明確なことはあるといわれる. 線状強皮症から, 肺高血圧症, 食道線維化, 肺線維症という典型的SScを続発した小児1例がある (J Rheumatol 1994, 21:1955) が, きわめて例外的な話で, 両者は別の疾患とみるのが普通である.

糖尿病性浮腫性硬化症 (diabetic scleroderma) ; ヒアルロン酸沈着を伴うcollagen増加で真皮が肥厚した局面は, SScに似るが, 首, 上背部, 肩に分布する (糖代謝異常によるらしく, 糖尿病患者の2.5%にみられるとの集計もある).

好酸球性筋膜炎 (eosinophilic fasciitis, Schulman症候群) ; 四肢の硬性浮腫, 手に浮腫, こわばり, 拘縮がありうることは, SScと共通するが, 急性発症, 疼痛あり, 指趾と顔に硬化はない. Raynaud現象もない.

好酸球増加筋痛症候群 (eosinophilia myalgia syndrome) ; L-tryptophan 食品調製時の異物混入で一時期発生した.

■ SScと共通の症状を示す病態

1) Raynaud現象があるもの

冷凍・振動作業, 動脈硬化, Buerger病, cryoglobulin血症, 粘稠症候群, 膠原病一般特にMCTD, 化学物質, 一般健常人の3-15%にもみる.

Raynaud現象が膠原病を示唆するのは, 抗核抗体陽性, 爪郭部毛細血管異常, 晩期発症, 指尖阻血, 高度攣縮があるときといわれる.

2) 爪郭部毛細血管異常 + Raynaud現象があるもの

稀にであるが, 結節性多発動脈炎, 皮膚筋炎.

3) 手の全体的腫脹

一部のSScの初期, MCTD, myxedemaにみられる.

4) 指節骨の融解

SScの独特の所見だが, 稀な職業病としての塩化ビニルモノマー中毒でもおきることが知られている. 職歴を聴取する.

3. SScの病態各論と評価法 (皮膚硬化, 肺線維症, 肺高血圧症, 消化器病変, 強皮症腎, その他の問題)

以下は初診時, および経過中にみられる.

■ 皮膚と関節

● 皮膚硬化

痒痒は, 硬化に先立つ早期に多く, 初発時または再燃時に認める (Mast細胞から放出されるhistamineによると考えられる). 四肢, 軀幹のつっぱり感も伴う. 指の腫脹がある場合, MCTDと同所見である. 浮腫期が月, 年単位に続くこともある (硬化の進行速度は, 患者によって相当異なるが, 発症2-3年でピークに達し, 以後自然に軟化に向かう傾向がある. 軟化の方向は硬化と正反対で, 中枢から末梢に向かって改善し, 指の硬化だけは残ることが多いが, 完全な軟化も稀でない).

皮膚硬化の程度は, 検者が指でつまみ上げて正常から高度硬化まで, 0から3にスコア化して, 部位毎に記録する (modified Rodnan total skin thickness score). 同一検者が記録すれば再現性がよいとみなされており, 臨床報告の方法としても認められている (硬度計がいろいろ工夫されたが普及していない). 日常診療において, 手指硬化は, 握り拳をつくるか合掌が完全にできるかどうかで, 一見して判定できる.

多くの場合, 早期のステロイド治療で, または無治療でも長い自然経過でこれが改善するが, 改善しないこともある.

● Raynaud現象 (37頁)

強皮症では, コラーゲン集積による動脈壁肥厚のため内腔が狭窄することも虚血がおきやすい原因になっている. 活性化血小板由来のthromboxane A₂, serotonin, 障害内皮由来のendothelin I (強力な血管収縮物質) も関与すると考えられている. この病態は, 肺動脈性肺高血圧/PAH, 強皮症腎と共通点をもつと想定されている. Raynaud現象が明らかなきに冷水誘発をすべきでない. サーモグラフィーは, 循環不良の範囲を記録し, 治療による改善効果を判定するのに役立つが, 正確な判定をしようと思えば (部屋の温度条件, 熱平衡に達するまでの待ち時間など) 非常に煩雑である.

● 硬化以外のSSc皮膚所見

* 手~四肢の腫脹・硬性浮腫, 紅斑, 色素沈着・脱失 (poikiloderma).

* 爪周囲の毛細血管の拡張・蛇行・途絶; 拡大鏡でみる. 早期症状になり, 初診時に認めることもある.

* 指尖の陥凹癬痕と軟部組織の消失; 虚血のためといわれ, 繰り返すRaynaud現象も関与