

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

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

JCHO 東京山手メディカルセンター膠原病科顧問

三森明夫 著

第5版



2013 

日本医事新報社

ANA低値(40-80倍希釈の陽性)は、膠原病の可能性をまったく低めない。

膠原病の特異所見がないとき、ANA高値は膠原病の可能性を少しも高めない(ANAが何らかの疾患に起因する可能性は十分ある。後述、癌によるANA高値など)。

●索引：自己抗体の各論は、以下に記述した

- 3章の1 SLEの診断と抗核抗体の解釈(抗ds-DNA, 抗Sm, 抗RNP, 抗SS-A抗体, 抗ribosomal P抗体)
ANA陰性のSLE, SLE発症前のANA陽性率
- 4章 抗リン脂質抗体症候群(β_2 -GPI依存性抗cardiolipin/CL, 抗CL, 抗PS/PT抗体, lupus anticoagulant)
- 7章 Sjögren症候群(抗SS-B抗体, 抗SS-A抗体)
- 8章 多発性筋炎と皮膚筋炎(抗ARS, 抗MDA5, 抗TIF1- γ , 抗Mi2, 抗SRP, 抗HMGCRCR抗体)
抗Jo-1抗体は, 抗ARS/aminoacyl tRNA synthetase抗体のひとつである
- 9章 強皮症(抗Scl-70, 抗centromere, 抗RNP, 抗核小体抗体/抗RNA-polymerase III抗体)
- 10章 混合性結合組織病(抗RNP抗体)
- 11章 ANCA関連血管炎(MPO-ANCA/抗myeloperoxidase, Pr3-ANCA/抗proteinase 3)
- 16章 関節リウマチ(リウマトイド因子/RF, 抗CCP抗体)

●初診時のスクリーニング：自己抗体測定が役立つ臨床状況→測るべき抗体

フローチャートの示す。各抗体を選択する理由は、上記の各章を参照。

ANA(蛍光抗体法)は、癌でも陽性になりうることを念頭におく。

▶ SLEの可能性があるとき→ANA, 抗リン脂質抗体, 抗SSA

ANA陽性のとき→抗ds-DNA, 抗Sm, 抗RNP

ANA陰性のとき→抗SS-A, 抗ds-DNA, (SLEではない可能性も考え) ANCA

注) ANA陰性で, 抗dsDNA抗体陽性ということは, SLEでときどきみられる。

抗SSA抗体の抗原は, 細胞質にも含まれるのでANA陰性でも陽性になる。

▶ 強皮症の可能性→ANA

ANA陽性のとき→抗Scl-70, 抗centromere, 抗RNA-polymerase III, 抗RNP抗体

ANA discrete speckled patternなら, 抗centromere陽性である。

ANA nucleolar patternなら, 抗RNA-polymerase III抗体が陽性の可能性がある。

▶ MCTDらしい臨床像→ANA

ANA陽性なら, 前述したSLE特異抗体陽性ならSLE, 強皮症特異抗体陽性なら強皮症, 筋

炎特異抗体が陽性なら多発性筋炎と考える（抗RNP抗体は、SLEと強皮症の特異抗体とは呼ばない）。以上の特異抗体が陰性で、抗RNP陽性なら、または抗RNPと抗SSAないし抗SSBが陽性なら、MCTDとみなす。

- ▶ Sjögren症候群/SjSの疑い→ ANA, 抗SSA, 抗SSB抗体（抗SSB陽性者は、殆どが抗SSA陽性であるが、例外もあるからA, Bとも測るとよい）

疑いとは；乾燥症状, 低K血症, 高 γ グロブリン血症, 尿正常の血清Cr上昇, 末梢神経障害, 自律神経障害, いずれでもよい。

「何となく具合の悪い患者（倦怠, 食思不振, 曖昧な神経所見, 味覚異常）が, ANA陽性」のとき, 膠原病で説明できるとしたら, SjSの可能性が残る。

- ▶ Raynaud現象→ ANA → 陽性なら上記のSLE・強皮症・MCTD項目

ANA陰性なら, cryoglobulin, RF, C型肝炎ウイルス抗体

- ▶ 多関節痛→ ANA, RF, 抗CCP, 抗ARS抗体
- ▶ 尿蛋白→上記SLE項目, MPO-ANCA, Pr3-ANCA
- ▶ RPGN疑い→ MPO-ANCA, Pr3-ANCA, 抗GBM抗体, 上記SLE項目
- ▶ 好酸球増加→ MPO-ANCA, CRP
- ▶ 複合性単神経炎→ MPO-ANCA (念のためPR3-ANCA), SLE項目, SjS項目
- ▶ 間質性肺炎→ ANA, RF, 抗CCP, 抗ARS, MPO-ANCA, 抗SS-A, 抗MDA5
- ▶ 皮膚筋炎の皮疹→抗ARS, 抗MDA5, 抗TIF1- γ , 抗Mi2抗体
- ▶ 習慣性流産, 若年者の脳梗塞→抗リン脂質抗体(上述)
- ▶ 膠原病患者が妊娠したとき→抗リン脂質抗体, 抗SS-A抗体

● 診断価値の高い自己抗体

抗CCP抗体→ RA 抗Sm, 抗dsDNA抗体→ SLE Coombs抗体→溶血性貧血

抗SS-A抗体→ SLE, Sjögren症候群 抗SS-B抗体→ Sjögren症候群

抗RNP抗体→ SLE, 強皮症, MCTD

抗centromere抗体, 抗Scl-70抗体, 抗RNA polymerase抗体→ 強皮症

抗ARS抗体→多発性筋炎・皮膚筋炎；症状が曖昧（脱力不明瞭, 間質性肺炎のみ, 筋罹患の分布が非定型的）なときでも, 陽性なら抗ARS抗体症候群の可能性が高い。

以上, それぞれの抗体が陽性でも, 完全な疾患表現型を示さず, 曖昧な症状のままにとどまることがある。

〈疾患特異抗体における注意点〉

抗ds-DNA抗体は, SLEに特異性が高いが, 絶対的ではない。正常上限の数倍値を示した非SLEの自験例には, 悪性リンパ腫, 胸腺腫, 尿路感染/菌血症がある。

薬剤性ループスで, 抗histone抗体は特徴的と言われるが, 日常検査できないから, 投与薬

AIHA, RPGN, クリオグロブリン血症など)に保険適用があり(民間の保険で企業毎にカバーする範囲は異なるが), 適用の条件として有効性の判定がなされている。

●日本の保険適用疾患名

SLE, 悪性関節リウマチ, 川崎病, 天疱瘡, 類天疱瘡, TTP, マクログロブリン血症, 多発性骨髄腫, ギランバレー症候群, 重症筋無力症, 巣状糸球体硬化症, アミロイドーシス, 家族性高コレステロール血症, 抗GBM抗体型RPGN, ANCA関連RPGN, 閉塞性動脈硬化症, ABO不適合腎移植, 術後肝不全, 劇症肝炎, 重度血液型不適合妊娠

膠原病領域で, 確実な有効性が認定されているのは, 「血栓性血小板減少性紫斑病(TTP), Goodpasture症候群」に対する血漿交換である。

対照研究はないものの, 有効とみなされたのは,

1) エンドキサン[®]と併用するシンクロナイズ法-SLE, 重症筋無力症, 尋常性天疱瘡, Goodpasture症候群に試みられた。

2) クリオグロブリン血管炎では, クリオフィルトレーションを行うことがある。免疫複合体(IC)性の半月体形成性糸球体腎炎で, 免疫抑制薬と併用した血漿交換が, 血中ICを除くことにより治療効果を示すと考えられている。

3) 強皮症の皮膚を軟化させ, 皮膚潰瘍を治すのに, ステロイド+血漿浄化法/DFPPが試みられてきたが, MMFの有効性が勝る可能性がある(「強皮症」の章)。

血管炎を伴う関節リウマチに二重膜濾過(DFPP)の有効性があると言われるが, 明確ではない。皮膚潰瘍に対する治療効果はあると思われる。血漿浄化法で軽快はしても, 血管炎の再燃は多い(Arthritis Rheum 1979, 22:1146)。

●血漿交換(plasma exchange)

2-3Lの新鮮凍結血漿(FFP)と交換する。肝炎を主としたウイルス感染のリスクが否定できないので, 重症かつ適応がある場合に限り, 本人の同意を得て行う。FFP 30-40単位を用いることになるが, 時にアレルギー反応を起こすロットがあるので, 5単位ずつに分割しておくのがよい。

4 or 5%アルブミン製剤を用いれば, 感染の危惧がないが, 高価なため通常は使用されない。γグロブリン, 凝固因子は当然補充されない。

●二重膜濾過(double filtration plasmapheresis, DFPP)

大分子(膠原病領域では免疫複合体)を想定して, 除去しようとするもの。実際は分子ふるいの目づまりにより, アルブミンなどの小分子量蛋白も喪失し, 膠質浸透圧低下による循環動態の不安定をまねくことがある(自験非膠原病例; J Clin Apheresis 1987, 3:209)。これを防止するためアルブミン製剤の補充がいる。

●吸着カラム

現在のところ、病因分子の除去として、膠原病領域では抗リン脂質抗体、抗DNA抗体の吸着の試みがある。ループス腎炎において、抗DNA抗体の除去が明確に有効と認定されていない。

●デキストラン硫酸カラムによる免疫吸着；抗DNA抗体、抗カルジオリピン抗体の除去

デキストラン硫酸カラムは、高コレステロール血症患者のLDLコレステロールを吸着除去する体外循環治療に用いるために開発された(リボソーパー；鐘淵化学工業)が、陰性荷電分子と結合する蛋白を吸着するので、抗DNA抗体、抗カルジオリピン抗体の除去にも利用されている(セレソープ)。ACE阻害薬服用者には使用できない。病因分子除去の選択性は高く、血漿製剤も必要ない。注意すべきは、このカラムがプラスミノゲンも吸着しうること、抗リン脂質抗体症候群において、施行による血栓誘発のリスクを考慮する必要がある。

●シンクロナイズ法(エンドキサン[®]/cyclophosphamide+血漿交換+ステロイド)

現在実行されないと思うが、考え方が興味深いので文献から引用する。

Eulerら(Arthritis Rheum 1994, 37:1784)のプロトコルを示す。従来法のステロイド治療で効果不十分だったSLEに著効した。

あらかじめ、感染症、骨髄抑制がないことを確認する。

①3週前から免疫抑制薬は中止する—リンパ球の増殖能を保持するため。病勢が強い症例では、この間ステロイド増量(0.5–2mg/kg/day)。

②2日前からステロイドを中止する。副腎不全が危惧される症例では、プレドニン[®] 20mg/dayを補充する。

③第1, 2, 3日に血漿交換；4%アルブミン製剤, 60mL/kgを用いる。免疫グロブリン注入を避けるため、FFPは用いない(フィブリノーゲン100mg/dL以下の症例には用いた)。

④第3, 4, 5日にエンドキサン[®]パルス/IVCY 12mg/kg/day(計36mg/kg)。初回は血漿交換終了6時間後に行う(白血球が著減したらG-CSF剤使用)。

⑤第5, 6, 7日にプレドニン[®] 静注2mg/kg/day。初回はIVCY終了6時間後に行う。

⑥第6日より、CP内服1mg/kg/day開始。パルスによって減少した白血球が、2000/ μ Lに回復したら、2–5mg/kg/dayに増量して、6カ月継続。この間、白血球を2000–4000/ μ Lに保つ。

⑦第8日より、プレドニン[®] 内服1mg/kg/day開始。以後、病勢をみながら毎週漸減。

成績：腎炎を含む重症な諸病態のSLE 14例すべてに有効で、8例は6年間の観察で無治療での寛解が続く、という好結果だった。3例は再燃し、同プロトコルを反復、1例は他の理由で死亡。抗核抗体価の中央値は、前値2560倍から、1年後に80倍に低下し、一部の症例で陰性化した。

●血液悪性疾患と癌

好酸球性白血病(急性, 時に慢性の骨髄性白血病)は極めて稀で(日常診療では鑑別候補とならず), 骨髄検査と染色体分析から診断される. 皮膚の痒疹に始まって好酸球性の多臓器障害に至り, 染色体分析から診断された症例報告では, 末血 eosinophilia は軽度, IgE 高値だった (Acta Haematol 2002, 107:108). しかし異型性が常に明確ではなく, HES と区別しにくいこともあると言われる.

悪性リンパ腫 (Hodgkin, non-Hodgkin, T細胞リンパ腫)では, 主に IL-5 刺激を介した反応性 eosinophilia なので好酸球自体に異型性はなく, 浸潤病巣・骨髄・リンパ節から(少数かもしれない)リンパ系悪性細胞を見つけ出さねばならない. T cell receptor の単クローン性が, 皮膚 eosinophilia 症例の半数にみられたことが悪性を示唆した, という報告がある. thymidine kinase 活性(細胞増殖マーカー), soluble IL-2 receptor は悪性リンパ腫以外でも上昇し, 特異性がない. 最近の症例報告をみると; 皮膚の好酸球性障害による血管閉塞と壊死から, 脳梗塞・心筋梗塞に至って死亡し HES とみなされたが, T細胞リンパ腫だった例 (J Am Acad Dermatol 2002, 46:S133), T細胞リンパ腫が, 慢性の好酸球性肺炎の2年後に診断された例 (Int J Oral Maxillofac Surg 2002, 31:112)がある.

様々な固形癌にも, 血液悪性疾患のように有意な頻度の集計はないが, 末血 eosinophilia を伴った記載がある. HES とみなされてから3年後に, 転移癌が見つかり原発巣不明だった症例もある (Med Oncol 2001, 18:285). このような癌は HES と無関係に一般にしばしばみられる.

● HIV 感染者

様々な二次的理由で末血 eosinophilia が生じるとされる.

●慢性副鼻腔炎

副鼻腔炎は, とくとき不明熱の原因候補になり, 実際に膠原病科で出会うが, 末血 eosinophilia を伴う報告があるから注意すべきだろう (JAMA 1994, 271:363/J Allergy Clin Immunol 1997, 100:185); 100人以上の検索で全例に好気性菌陽性, 広汎な副鼻腔病巣の症例が eos > 200/ μ L と相関し, 末血 eosinophilia の存在は喘息・アトピーの存在と相関しなかった. この観察は, 「細菌感染症のとき好酸球が抑制される」という前述した一般則の例外になる.

●副腎不全 (Addison 病)

軽度の末血 eosinophilia がありうる. 電解質を検査する.

2) 特定臓器の好酸球浸潤性障害

下記の疾患概念は、障害臓器が限局していればそれと分類できるが、基礎に血液疾患が隠れている場合も前述した。一方で全身性の好酸球性障害の部分症状にもなりうる。他の病態が共存するなら、1)を検索し、3)も考える。

●肺疾患と末血 eosinophilia, または末血 eosinophilia のない好酸球性の肺障害

- ▶喘息のない好酸球性気管支炎に、または慢性肺疾患(慢性気管支炎, 肺気腫, 肺線維症)にも末血 eosinophilia が伴うことがある。
- ▶膠原病による急性間質性肺炎の一部にも好酸球障害が寄与する。HESと好酸球性肉芽腫性血管炎/EGPA (eosinophilic granulomatosis with polyangiitis, 旧名 Churg-Strauss 症候群)の部分症状としての肺障害もある。
- ▶上記を除いた好酸球障害性の肺疾患は、pulmonary infiltration with eosinophilia, PIE 症候群として以下に分類され、いずれも原因が不均一とされている；
 - ① simple pulmonary eosinophilia (Löffler 症候群とも言う。寄生虫感染が主因とされるが、薬剤性、特発性も含めた概念になっている。末血 eosinophilia はないこともある。胸部陰影は移動性、一過性)。
 - ② pulmonary eosinophilia with asthma (アレルギー性気管支肺アスペルギルス症/allergic bronchopulmonary aspergillosis, ABPA が代表的である)。
 - ③ prolonged pulmonary eosinophilia (重症例があり半数に末血 eosinophilia を伴う；類似した概念である chronic eosinophilic pneumonia は、この病態と ABPA の重複に相当するとされる)。
 - ④ acute eosinophilic pneumonia (特発性で重症呼吸不全になりうる。diffuse alveolar damage と間質の好酸球浸潤を認める)。
 - ⑤ tropical eosinophilia (寄生虫による。日本では稀)。

●好酸球性胃腸炎, eosinophilic gastroenteritis

食道から大腸までの粘膜、食道から小腸(稀に大腸)までの筋層に好酸球が浸潤する。生検で、寄生虫のない好酸球浸潤を確認すれば、この分類になる。

粘膜浸潤では；腹痛、悪心嘔吐、下痢(20%には末血 eosinophilia が無いとの集計がある)。症状反復から過敏性大腸炎に似ることもあり、体重減少もありうる。蛋白漏出、便潜血もある。胆管にも浸潤し肝胆道酵素、Bil 上昇がありうる。IgE 上昇は小児に多いと言われる。

筋層～漿膜下層への浸潤では；上記症状に加えて、腸管の肥厚、腫瘍様所見、食道・胃の通過障害、イレウスがありうる。喘息、鼻炎、食物アレルギー、皮疹というアレルギー症状が半数にあると言われる。

治療；自然軽快からステロイドを要する例までである。プレドニン® 20-40mg/day, 2週で

れたときは(下流の下腿,または上腕に)発赤,腫脹,疼痛を示し,蜂窩織炎とも誤解される。
PIP所見;RA以外にも様々な末梢関節炎で腫脹をみる。変形性関節症/OAの骨棘(Bouchard
ブシャール結節)とは触診, X線で区別できる。

DIP所見;RAにはふつう起こらない。DIP関節の腫脹は,乾癬性関節炎の好発部位であり,
SLEにもみられる。OAでは骨棘による変形(Heberden結節)をみる。

手根骨;RAで早期から骨びらんが出やすい。RA進行例の骨性強直も,手根骨にみる頻度
が高い。小関節の骨びらんは,CRPが0でも進行しうる。

関節面;RAの骨破壊は関節面から起きていることが, X線でわかる。痛風では,痛風結
節(tophus)の圧迫による骨萎縮,関節面からの波及ではない指趾の打ち抜き像が,RAと
大いに異なる。

●進行したRA所見;関節変形と周囲の所見

ふつう年余を経て,時には月単位で生じる。関節変形は,骨破壊のほかに,筋拘縮,腱の断
裂,緩みによっても起こる。X線上,RAでは関節面から始まる骨変化を伴っている。

関節変形は,RAに最もよくみられるが,他のリウマチ性疾患にもみる。変形の発生が,
RAへの移行あるいは合併を意味するのではない。

RA関節炎の終末像は,骨性強直が高頻度,一部の症例にムチランス破壊をみる。ムチラン
ス型の患者には,しばしば骨性強直した関節も混在する。

骨性強直;関節が消失し骨が癒合する。RAの手根骨に高頻度に見る。他の関節が軽症な例
でもみられる。手根骨以外の強直は,進行したRAにみる。

スワンネック変形, ボタンホール変形, 尺側偏位, 垂脱臼;RAで典型的だが,低頻度に
Still病, MCTD, Sjögren症候群, SLEでも生じる。

スワンネック変形:MCPとDIP屈曲,PIP過伸展で,指機能を大きく損なう。

ボタンホール変形:PIP屈曲,DIP過伸展で,ボタンが,かける途中にボタン穴から顔を出す
のに似て,PIP部の骨が索状組織の間から突出する様を言う。指伸筋腱正中索の断裂を伴っ
ている。手術修復を考慮することもあるが,スワンネックよりも機能障害は少ない。

尺側偏位:腱の不均一な緩みに起因し,疼痛なし・CRP 0でも進行しうる。

オペラグラス変形:ムチランス破壊で指骨端が短縮し,緩んだ皮膚に包まれて伸縮する状態。
RAにおける最大の機能障害をもたらす。乾癬性関節炎の特徴でもある。

指伸筋腱の断裂;手関節部分で切断され,指は随意的進展運動ができず屈側に垂れる。発症
から間もないうちは手術修復できるので,放置してはならない。急発症するが,小指(5指)
の伸展運動がやや不自由なことで発症を予知しうるので,その時期に整形外科に紹介する。

末梢神経の圧迫症状;正中神経(手根管症候群),尺骨神経,腓骨神経に起こる。未治療RA

で手全体に強度の絞扼・シビレを感じる例もある。

リウマトイド結節；RAに特異的な皮下ないし腱鞘の肉芽腫性結節で、ふつう柔～軟性硬、時に軟骨様。関節部によくみられ伸側面に限られるが、後頭部、時に肺、胸膜、心臓にも出現する。肺では腫瘍陰影と紛らわしい。米粒大からウズラ卵大まで、単発から多発までであるが、活動性の高い時期に現れ、また自然消退する。methotrexate/MTXの開始後に皮下結節が多発し増加する場合は、MTXを別の従来型DMARDに変えるほうがよい。

痛風結節 (tophus)は、尿酸結晶を取り巻く肉芽腫で、趾、耳介(軟骨部)に好発する。

膝、股関節の変形；RAによるか、併発したOAか区別しにくいこともある。特別な荷重がかかる事情があったか(農業、スポーツなど)を問診する。膝X線の関節裂隙は、RAでは内側と外側が均等に狭小化し、OAでは内側面が狭小化する傾向があるが、常にそうとは言えない。膝が屈曲したまま拘縮すると、歩行が非常に困難になる。(疼痛を避けようとして)屈曲したまま臥床するのが習慣化しないよう、注意する(膝と逆に、肘関節は、もし伸展拘縮したら機能不全になるが、RAにみられる屈曲拘縮では機能が保たれる)。

膝窩の関節包突出とその破れ；膝のRA関節炎では、前腔だけでなく後腔にも液が貯留し、膨隆してシストを形成する。シストが破れると、好中球に富んだ炎症性の液が、腓腹筋下に沿って流れ、下腿の発赤腫脹、疼痛が急発症することがある。一見感染症に似る。保存的にみて自然吸収される(のを待つしかない)が、破れる前に関節腔の穿刺排液、ステロイド注入を要する。

肩関節炎でも同様の破れが生じ、突然上腕が腫れ上がって痛くて動かない、ということが起こる。肩が主に罹患するRAもあり、RAの全体的活動性が低いときに、このようなことが起こると、感染と間違えやすい。RA関節包の膨隆は手関節にもみられる。

〈滑液包炎(bursitis)との関係〉大関節の周囲の骨の上(腱、筋の下)には、関節滑膜に似た、滑液包(synovial bursa)という閉じた袋がある。擦過、外傷、感染で液が貯留し、滑液包炎を起こすことがあり、膝、肘、股関節に好発、肩甲骨部にも生じる。膝窩嚢腫(popliteal cyst)というのは、本来RAと関係なく、粘液が貯留・膨隆し、時に切除の対象になる(このうち関節包と交通して液貯留した滑液包をBaker嚢腫と呼び、交通しないものと性状は同じとされる)。

RAの炎症関節包が膝窩に膨隆したのも、**Baker嚢腫**と呼ばれている。RA(または痛風)で関節包と交通して炎症が波及し、本来の意味のbursitisを生じることもある。

肘頭に大きなcystをつくることもある。液貯留があるので、実質性のリウマトイド結節と区別できる(痛風での液はチョーク様白色の尿酸塩を含む)。

頸椎の垂脱臼；項部痛があるとき、必ずX線撮影(後述)を行う。ズレが明瞭ならMRIで頸髄圧迫の有無を評価する。圧迫によるシビレ感の新規発生に注目するが、よく起こる末梢性