

処方薬解説

薬品名	主作用機序・薬理学的特徴	禁忌・薬物動態など	服薬説明
プレドニゾン	細胞内のステロイド受容体と結合して抗炎症タンパクであるリポコルチンを合成するとともに、炎症・免疫に関与する因子(サイトカイン)の合成を抑制して抗炎症作用、抗アレルギー作用、免疫抑制作用等を示す副腎皮質ステロイド製剤 本症例以外の臨床適応 他の膠原病、アレルギー性疾患、腎疾患、悪性腫瘍、神経疾患等、種々の疾患	禁忌 感染症、消化性潰瘍、憩室炎、精神病、緑内障、高血圧、血栓症、電解質異常、腎不全、結核性疾患、真菌症等 主な副作用 易感染症、糖尿病、消化性潰瘍、精神変調、骨粗鬆症、ミオパチー、緑内障、血栓症、うっ血性心不全等 主な相互作用 バルビツール酸、フェニトイン、リファンピシン(本剤の作用減弱)、サリチル酸(サリチル酸濃度減少)、抗凝血薬、経口糖尿病用薬(併用薬の作用減弱)、利尿薬(低カリウム血症) 薬物動態 経口投与後、 t_{max} は1-2時間、24時間後には血中より消失	医師の指示通りに服用すること。また、けが等に注意し、直射日光を避けること
インドメタシン ファンネル	生体内でインドメタシンに変換された後、シクロオキシゲナーゼを阻害することにより、プロスタグランジンの合成を抑制して抗炎症・鎮痛・解熱作用を示すインドール酢酸系抗炎症薬 本症例以外の臨床適応 変形性関節症、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群等	禁忌 消化性潰瘍、重篤な血液障害・肝障害・腎障害・心機能不全・高血圧・肺炎、アスピリン喘息、妊娠末期 主な副作用 ショック、溶血性貧血、発疹、腎障害、喘息発作、消化性潰瘍等 主な相互作用 ジフニサル(重篤な胃腸出血)、トリアムテレン(急性腎不全)、ワルファリンの作用増強、リチウム製剤、メトトレキサート、プロベネシド(併用薬の作用増強)、Ca拮抗薬、β遮断薬、ACE阻害薬、チアジド系利尿薬、フロセミド、アスピリン(併用薬の作用減弱) 薬物動態 200mg 食後投与で t_{max} は約5-6時間であり、24時間後には検出されない	空腹時投与では、吸収が著しく低下するので、食後に服用する
ブシラミン	サブレッサーT細胞機能を活性化し、リウマトイド因子、CRPの改善、免疫グロブリンの低下作用を示すSH基を有する免疫調節薬(DMARD)	禁忌 血液障害、骨髄機能低下、腎障害者 主な副作用 皮疹・痒痒感、蛋白尿、口内炎・口内異常感、悪心・嘔吐、味覚障害、汎血球減少、過敏性血管炎、間質性肺炎、ネフローゼ症候群、重症筋無力症、肝機能障害等 主な相互作用 金注射剤との併用で、副作用の増強、効果の減弱 薬物動態 200mg 投与後、 t_{max} は1時間、その後尿中に排泄	本薬服用後、咽頭痛、発熱、紫斑、呼吸困難、乾性咳等が生じたときは顆粒球減少を疑い、ただちに主治医に連絡する。効果が現れるまでに時間がかかる
メトトレキサート	核酸合成に必要な活性葉酸を産生させる転換酵素(DHFR)の働きを阻害することにより、細胞の増殖を抑制する葉酸代謝拮抗型の免疫抑制薬。リウマトイド因子産生の抑制、好中球のLTB4産生の抑制等による抗炎症作用 本症例以外の臨床適応 急性白血病、慢性リンパ性白血病、髄膜白血病、じゅう毛性疾患	禁忌 妊婦・授乳婦、骨髄抑制、慢性肝疾患、腎障害、胸水・腹水 主な副作用 ショック、骨髄抑制、感染症、劇症肝炎、急性腎不全、間質性肺炎、皮疹、出血性腸炎、肺炎、骨粗鬆症等 主な相互作用 尿酸性化利尿薬(チアジド等)(本薬の排泄が低下)、NSAID(本薬の毒性増強)、フェニトイン、バルビツール酸、テトラサイクリン、クロラムフェニコール、バクタ、スルファミン類(本薬の副作用増強) 薬物動態 服用後、 t_{max} は1時間、 $t_{1/2}$ は2時間で、6時間後には血中から消失する。大部分が尿中に排泄され、24時間で100%が尿中に排泄される	医師の指示通りに服用する。コーラ等の炭酸飲料は本薬の排泄を低下させるので服用しない。また直射日光は避ける

(類似薬) その他の副腎皮質ホルモン製剤: コルチゾン、ヒドロコルチゾン、メチルプレドニゾン、トリアムシロン、パラメタゾン、デキサメタゾン、ベタメタゾン
 その他のインドール酢酸系抗炎症薬: インドメタシン、アセメタシン、マレイン酸プログルメタシン
 その他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID): サリチル酸系薬、プロピオン酸系薬、アントラニル酸系薬、フェニル酢酸系薬、ヘテロアール酸系薬、ナフトレン系薬、ピラゾロン系薬、オキシカム系薬
 その他の免疫調節薬(DMARD): ペニシラミン、金チオリノゴ酸ナトリウム、オーラノフィン、サラゾスルファピリジン、ロベンザリット、アクタリット
 その他の免疫抑制薬: ミゾリピン、シクロスポリン、レフルノミド、タクロリムス

【処方】 プレドニゾロン錠(5 mg) 1/2錠 分1 朝食後
 インドメタシンファルネシルカプセル(100 mg) 4カプセル 分2 朝夕食後
 プシラミン錠(100 mg) 1錠 分1 朝食後
 [またはリウマトレックスカプセル®(2 mg) 2-4カプセル/週, 12時間ごと]

疾患の概説

a 定義・分類

RAは、関節滑膜に主座を持つ慢性の非化膿性の炎症性疾患であり、関節の骨・軟骨の破壊をきたす。胸膜炎、心膜炎、皮膚潰瘍、多発性単神経炎、上強膜炎などの関節外症状が前景に立ったものを、とくに悪性関節リウマチと呼んでいる。

b 病態生理

RAの病態形成にあたっては、種々の免疫担当細胞、炎症細胞、血管内皮細胞、滑膜細胞、およびこれらにより産生されるサイトカイン、免疫複合体などが重要な役割を果たすものと考えられている(図III-3)。関節滑膜における細胞増殖や組織破壊において、骨髄の異常が重要な役割を果たしていることが近年認識されており、各種抗リウマチ薬の作用機序と併せて研究が進められている。末梢血から滑膜の活性化血管内皮細胞を通じて、骨髄由来の細胞が滑膜内に進入すると考えられている。骨髄の間質細胞は、リンパ球の成熟・分化にも影響を及ぼす(ナース様作用)。

c 病因・危険因子

RAの病因はいまだ不明である。ただ、RA患者ではHLA-DR4, DR1の頻度が有意に高いことから、こうした遺伝的素因に加えて、なんらかの外因が加わって発症するものと考えられる。危険因子としては、過労、ストレス、感染、手術などが挙げられている。

d 症 状

RAは、長期にわたり寛解と増悪を繰り返す非化膿性の関節の炎症で、全身の関節の腫脹・疼痛を主症状とする。進行すると骨の破壊、関節の変形・拘縮をきたす。とくに手指の小関節(近位指節間関節・中手指節間関節)、手関節は、炎症の好発部位であり、両手の朝のこわばりが初発症状となることが多い。皮下結節は無痛性で硬く、肘関節前腕側の伸側に好発し、リウマチ結節とも呼ばれる。

e 検査・診断

血液検査においては、血沈の促進やCRP陽性などの炎症所見が重要で、とくに血沈値はRAの活動性をよく反映する。血清中にみられるリウマトイド因子は、IgGのFc部分に対する自己抗体で、主にIgMクラスである。リウマトイド因子はRA患者の約80%で陽性となる。一般に血清補体価はRAで上昇するが、悪性関節リウマチでは逆に低下するのが大きな特徴である。また、近年抗CCP抗体(抗環状シトルリン化ペプチド抗体)がRA診断の上で、感度と特異性の両面でリウマトイド因子にすぐれていることが明らかにされている。RAの診

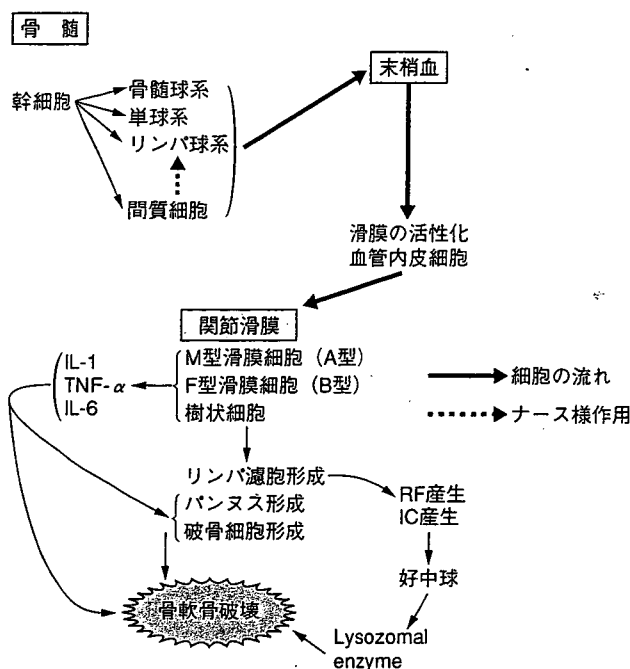


図 III-3 関節リウマチの病態

断は、1987年アメリカリウマチ協会の診断基準に基づいて行われる(表III-1)。

f 治療

RAの治療の目標は、炎症を鎮静化し、関節の破壊・変形・拘縮を予防することにつき、こうした治療の成功のためには、薬物療法だけでなく、患者と家族の教育を中心とした基礎療法、理学療法、手術療法をうまく組み合わせてゆくことが重要である。

1) 非薬物療法

患者・家族の教育、運動・休養などの生活習慣の改善、温熱療法などは、基礎療法として重要な役割を果たす。関節の変形・拘縮の予防と筋力の維持のためには、理学療法を行う。関節の破壊・変形が高度の場合には、手術療法が行われる。

2) 薬物療法

a) RAの治療薬

RAの治療薬としては、速効性で鎮痛効果の高いNSAID、遅効性であるが免疫調節作用を有し寛解導入を果たし得るDMARD、および副腎皮質ステロイドの三者が中心となる。いわゆる免疫抑制剤は、DMARDの中に位置づけられている。一般に、NSAIDはほとんどの患者に対して投与される。近年、抗TNF-α抗体・可溶性TNFレセプター・抗IL-6レセプター抗体などの抗サイトカイン療法がRAに有効であることが明らかになっており、目下わが国でも臨床試験が行われている。

表 III-1 関節リウマチ分類基準 (1987年改訂)

基準	定義
1. 朝のこわばり	関節およびその周辺の朝のこわばりが、最大寛解する前に少なくとも1時間続くこと
2. 3ヵ所以上での関節炎	少なくとも3ヵ所の関節で、同時に軟部組織の腫脹または液浸潤(骨の過成長のみであってはならない)が、医師により確認されること。部位は14ヵ所、すなわち左右のPIP(近位指節間)、MCP(中手指節間)、手関節、肘、膝、踝、MTP(中足趾関節)の関節とする
3. 手関節炎	手関節、MCP、またはPIPの関節の少なくとも1ヵ所で、腫脹(定義は上記に同じ)が確認されること
4. 対称性関節炎	体の左右の同じ関節部位が、同時に罹患していること(定義は上記2に同じ)。(ただし、PIP、MCP、MTPの両側性罹患については、対称性が完全でなくてもよい)
5. リウマトイド結節	骨突起部、伸筋筋表面、または傍関節部位に皮下結節が、医師により確認されること
6. 血清リウマトイド因子	血清リウマトイド因子レベルが、異常値を示すこと。測定法に限定はないが、正常な対照被験者での陽性率は、5%未満であること
7. X線異常所見	手または手関節の後前投影によるX線写真上で、関節リウマチの典型的な所見が認められること。こうした所見には、関節のびらんあるいは罹患関節に局在した、あるいはその関節周辺に最も顕著な、明確な骨の脱石灰化が含まれていること(変形性関節炎の所見のみではこれに該当しない)

分類上、これらの7項目のうち少なくとも4項目について該当している場合、関節リウマチ(RA)とみなす。基準1-4は少なくとも6週間継続していなければならない。二つの臨床診断を持つ患者であっても除外しない。「定型的な(classic)」、「確実な(definite)」、あるいは「おそらく(probable)」RA、といった表現は使わない。
[アメリカリウマチ学会、1987年]

b) DMARD 開始の基準とその選択

近年、RAの病態形成において、免疫学的異常が関与することが明らかにされつつある。これを受けて、RAの治療にあたっては、病初期よりその免疫異常を是正するために、DMARDの積極的使用が行われるようになってきている。DMARDの選択については、現在のところ一定の基準はない。一般的には、作用の比較的強力な注射金製剤やSH基剤(ペニシラミンまたはプシラミン)を、病初期から選択する機会が多い。免疫抑制剤であるメトトレキサートは少量で強力な抗リウマチ効果を示し、しかも長期連用が可能なることから、RAに対するDMARDとしての第一選択薬剤となっている。近年、抗TNF- α 療法キメラ型抗TNF- α モノクローナル抗体のインフリキシマブと可溶性TNFレセプター融合蛋白のエタネルセプトが、特にメトトレキサートとの併用においてRAに対して非常に有用性が高く、特に骨破壊抑制効果にすぐれていることが注目を集めている。

c) 副腎皮質ステロイド

副腎皮質ステロイドは、大量に用いた場合、RAの炎症に対して少なくとも一時的には劇的に奏功する。しかし、減量に伴って必ず炎症は再燃すること、また長期連用に伴って骨粗鬆症や動脈硬化等の副作用の発生が増加すること、さらに副腎皮質ステロイド単独ではRAの関節破壊を阻止し得ないことなどから、患者の日常生活・社会生活を維持するために必要最小限の量を使用すべきであると考えられている。一般的には、プレドニゾン2.5-7.5 mg/日を、患者の状態に応じて投与する。

d) 治療目標

前述したようにRAの治療の目標は、炎症を鎮静化し、関節の破壊・変形・拘縮を予防することにつきます。そのために薬物療法を長期間にわたり継続せねばならず、患者の負担ははかりしれない。同時に、こうした長期間にわたる薬物療法により生じ得る、諸々の副作用の発生を可及的に予防しなくてはならない。したがって、患者の経済的負担は増えるが、定期的に血液・尿検査などを施行し、重篤な副作用の発生を未然に防ぐよう努めなくてはならない。

3. 変形性関節症 osteoarthritis deformance

症例 変形性膝関節症

64歳，女性，主婦。数年前より両膝の歩行時の痛みが出現。最近，両膝の痛みが強くなるとともに，腫脹が出現するようになった。

身体所見

身長 152 cm，体重 58 kg，血圧 138/74 mmHg。

検査所見

血液生化学的所見：末梢血異常なし，総タンパク 6.7 g/dL，GOT 36 IU/L，GPT 28 IU/L，尿酸 5.3 mg/dL，CRP 0.3 mg/dL 以下，リウマトイド因子 10 IU/mL 以下。

膝関節 X 線 (図 III-4)：両膝関節内側の裂隙の狭小化・骨棘形成。



図 III-4 両側の変形性膝関節症の X 線所見

【病 因】 両膝の歩行時の痛み・腫脹より両膝関節炎が疑われる。本症例では肥満を伴っていること，高齢であること，CRP 陰性・リウマトイド因子陰性であること，および定型的な膝関節の X 線所見より変形性膝関節症が考えられる。

【診 断】 変形性膝関節症

【プロブレムリスト】

	アセスメント		プラン		
	診断	治療の必要性	薬物療法	薬剤選択時の留意点	治療目標
#1 両膝の歩行時の痛み	膝関節炎	理学療法、薬物療法	NSAID	とくになし	疼痛の軽減
#2 両膝の腫脹	膝関節炎	理学療法、薬物療法	NSAID		腫脹の軽減
#3 身長 152 cm, 体重 58 kg	肥満	食事療法			
#4 膝関節内側の裂隙狭小化・骨棘形成	変形性膝関節症	理学療法、薬物療法	NSAID		疼痛・腫脹の軽減

処方薬解説

薬品名	主作用機序・薬理学的特徴	禁忌・薬物動態など	服薬説明
ザルトプロフェン	シクロオキシゲナーゼを阻害することにより、プロスタグランジンの合成を抑制して抗炎症・鎮痛・解熱作用を示すプロピオン酸系抗炎症薬 本症例以外の臨床適応 関節リウマチ、腰痛症、肩関節周囲炎、頸肩腕症候群、手術後・外傷・抜歯後の疼痛	禁忌 消化性潰瘍、重篤な血液障害・肝障害・腎障害・心機能不全、アスピリン喘息 主な副作用 ショック、ネフローゼ症候群、肝機能障害、無顆粒球症、皮疹、溶血性貧血等 主な相互作用 キノロン系抗菌薬(痙攣)、クマリン系抗凝血薬、スルホニル尿素系糖尿病用薬(併用薬の作用増強)、チアジド系薬(併用薬の作用減弱)、リチウム(併用薬の作用増強) 薬物動態 80 mg 投与後、 t_{max} は約 1.2 時間、 $t_{1/2\beta}$ は 9 時間で、24 時間以内に約 82%が尿中に排泄される	胃障害を防ぐために食後に服用
インドメタシンパップ	シクロオキシゲナーゼを阻害することにより、プロスタグランジンの合成を抑制して抗炎症・鎮痛作用を示すインドール酢酸系の貼付型抗炎症薬で無臭の製剤 本症例以外の臨床適応 肩関節周囲炎、上腕骨上顆炎、腱・腱鞘炎、腱周囲炎、筋肉痛、外傷後の腫脹・疼痛	禁忌 アスピリン喘息 主な副作用 発赤、掻痒、発疹、ヒリヒリ感、腫脹等の皮膚症状 薬物動態 1日2回連続貼付において、貼付後、 t_{max} は1日後、そのまま C_{max} が持続し、薬剤除去後3日で1/4に低下する	粘膜や湿疹部位等に貼らない。汗等を拭き取って貼る。風呂等に入る場合には30分くらい前に剝がす

(類似薬) その他のプロピオン酸系抗炎症薬：前項の「2. 関節リウマチの項」を参照
 その他の非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)：前項の「2. 関節リウマチの項」を参照
 その他の貼付型抗炎症薬：サリチル酸含有製剤、ケトプロフェン製剤、フェルビナク製剤、フルルビプロフェン製剤等

【治療方針】 まずは非荷重性の運動療法を主体とした下肢の筋力増強訓練(とくに大腿四頭筋)・生活習慣の改善・薬物療法による保存的治療を試みる。しかし、本症例のようにX線上高度の関節の変化のみられるときは、一般的には、手術療法に頼らなくてはならないことが多い。手術としては、人工膝関節置換術が最も一般的である。

【処方】 ザルトプロフェン錠(80 mg) 3錠 分3 毎食後
 インドメタシンパップ 1日2回 局所貼付

疾患の概説

a 定義・分類

変形性関節症は、慢性の経過をたどりつつ進行する関節の変形により、疼痛・腫脹などの愁訴を引き起こす。原因により一次性・二次性に分類され、後者は外傷や先天性の形成異常に続発するものが多い。膝関節には一次性のものが多く、股関節には逆に二次性のものが多くみられる。こうした荷重関節以外にも、変形性関節症は脊椎骨(変形性脊椎症)を含めた全身のすべての関節に起こり得る。本症の一つの特徴としては、高齢者に多い点であり、60歳以上では約40%の人になんらかの病的X線像を認める。

b 病態生理

本症の病態上主要な役割を果たすのは、軟骨の変性である。これには長年にわたる強い物理的ストレスが原因となる。この物理的ストレスにより、軟骨細胞および軟骨基質に変化が生じ、まず黄色変性(Grade 1)をきたす。次に軟骨表面の不整と軟化(Grade 2)となり、さらに亀裂や摩耗がひろがり、線維化も著明となる(Grade 3)。さらに軟骨のびらん・潰瘍形成を起こし、軟骨は剥離・脱離し関節包へ遊離して骨膜炎を起こす(Grade 4)。非荷重部にも軟骨細胞が集合して基質を産生し、さらに骨化をきたし骨棘や骨縁堤を形成し、関節面では骨の摩耗もはじまり関節機能は廃絶する(Grade 5)。

c 病因・危険因子

本疾患においては、とくに原因となる疾患がないもの(一次性)と、過去に先天性の脱臼や亜脱臼、あるいは骨折などの外傷、感染性関節炎などの炎症性疾患の既往があり、それに続発的に起こったもの(二次性)とがある。わが国では、**変形性股関節症**は、先天性の臼蓋形成不全や股関節の亜脱臼に続発するものも多く、男女比は1:5以上と女性に多い。一方、**変形性膝関節症**は一次性のものが多いが、その危険因子としては、肥満、大腿四頭筋の筋力低下、膝の内反傾向(O脚)の三つが挙げられる。男女比は1:3とやはり女性に多く、女性の方が重症となりやすい。

d 症 状

変形性関節症の臨床症状は、関節の自発痛、圧痛、運動痛などの自覚症状と、関節の腫脹、水腫、熱感、可動域の制限などの他覚症状である。荷重関節の罹患は、歩行障害をきたし、日常生活に重大な影響を及ぼす。

e 検査・診断

X線検査は診断上重要で、最も典型的な所見は、骨棘形成および骨硬化像である。高度になれば骨破壊や嚢胞形成などもみられる。血液検査では異常を認めない。血沈値も正常で、CRPやリウマチ反応も陰性で、全身症状も良好である。こうした点がRAとの大きな鑑別点となる。変形性関節症で関節水腫がある場合、関節液は淡黄色透明で粘性が高く、この点でも細胞性成分が多く粘度の低いRAの関節液と大きく異なる。

RAとの鑑別は、罹患関節の分布の差異(RAでは近位指節間関節の罹患が多いのに対し

変形性関節症では遠位節間関節の罹患が多い), X線所見, 臨床検査所見(とくに血沈値, CRP, リウマチ反応)により行う。

f 治療

変形性関節症の治療としては, 生活習慣の改善, 筋力訓練, 薬物治療を中心とした保存的治療と手術療法に大別される。前者で十分に改善しない場合には, 手術療法が必要となる。薬物療法は, NSAIDを中心とした治療以外に, 軟骨の修復を目的とした治療が試みられている。

1) 薬物療法

a) 非ステロイド性抗炎症薬(NSAID)

変形性関節症においては, 運動痛, 圧痛などの鎮静化と, 関節症に随伴する二次性滑膜炎と関節周囲の軟部組織の炎症の抑制のために, NSAIDが用いられる。NSAIDは単なる消炎鎮痛作用のみならず, プロスタグランジンによる関節軟骨の変性の進展を抑制する効果があり, この点からも変形性関節症の治療薬として有用である。

変形性関節症の患者は, 一般に高齢である。したがって高血圧や糖尿病など, ほかの疾患を合併している場合も少なくない。こうした場合は, NSAIDと他剤の相互作用について, 十分熟知しておく必要がある。

b) 関節内注入療法(軟骨修復を目的として)

変形性関節症においては, 関節内局所の潤滑, 軟骨の変性防止, 軟骨の修復, 疼痛除去を目的として, ヒアルロン酸製剤関節内注入が行われる。ヒアルロン酸は関節液の構成成分であり, 人工関節液様の作用に加えて, 組織再生促進作用・拘縮防止作用などがあることが認められている。

2) 手術療法

関節部位により, いくつかの手術方法がある。高齢者の変形性膝関節症では, 一般に人工膝関節置換術が行われる。

参考書

- 1) 厚生省保健医療局疾病対策課：慢性関節リウマチの診察・治療マニュアル, 日本リウマチ財団, 1997
- 2) 塩川優一：リウマチ学, 同文書院, 1989
- 3) 柏崎禎夫, 岡崎 健：慢性関節リウマチの治療, 南江堂, 1988

4章 関節リウマチ

鑑別すべき膠原病

全身性エリテマトーデス

1. 基礎事項

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) は代表的な膠原病で、多臓器が非特異的に障害される。日本での患者数は推定で4~5万人で、90%が女性である。20~30歳代に好発する。多彩な臨床症状が出現するが、その病態の本質はB細胞の異常活性化による多彩な自己抗体の産生である¹⁾。病因は不明であるが、一卵性双生児でのSLEの一致率が70%であることから、遺伝的素因が重要であると考えられる²⁾。

2. 臨床症状

a. 関節炎以外の症状

全身の諸臓器にわたって実に多彩な症状を示す。

このなかでも、ループス腎炎と中枢神経ループスは2大難治性病態とされている。

b. SLEの関節炎

SLEの関節炎は、初発症状としては最も頻度が高い。まれにスワンネック変形や尺側偏位を示すが(Jaccoud関節炎)(図1)、X線所見では関節リウマチ(rheumatoid arthritis : RA)にみられるような骨破壊像はみられない。

c. 特殊な病態

●抗リン脂質抗体症候群

抗リン脂質抗体症候群では、血清中に抗カルジオリピン抗体、ループス抗凝血素などの抗リン脂質抗体を認め、習慣流産、動静脈系の血栓症、血小板減少、aPTTの延長を呈する。SLEの約10%に合併する。



図1 全身性エリテマトーデス(SLE)患者にみられたJaccoud関節炎
X線所見上、骨の破壊はみられない。

● 大腿骨頭無腐性壊死

大腿骨頭無腐性壊死は SLE 患者の 5~10% に起こる。副腎皮質ステロイドの大量使用後に生ずることが多いが、SLE そのもの（とくに Raynaud 現象）との関連も指摘されている。MRI 検査が早期診断に有用である。

● 薬剤誘発性ループス

抗不整脈薬（プロカインアミド）や抗痙攣薬（フェニトイン、プリミドン）などにより抗核抗体の陽性化と SLE 様の症状の出現が誘発されることがある。腎炎・中枢神経症状はまれである。薬剤の中止で軽快するが、副腎皮質ステロイド治療の必要な場合もある。

3. 検査

a. 一般検査

尿検査、血算から得られる情報はきわめて大きい。血算では必ず白血球像も検査し、リンパ球減少がないか確認する必要がある。

b. 抗核抗体検査

蛍光抗体法による抗核抗体検査は SLE の診断上不可欠である。染色型により、辺縁型 (peripheral)、均質型 (homogeneous)、斑紋型 (speckled)、核小体型 (nucleolar) の 4 型に分けられる。辺縁型は抗二本鎖 DNA 抗体に対応し、斑紋型は抗 Sm 抗体、抗 RNP 抗体などの抗 ENA (extractable nuclear antigen) 抗体に対応する。抗セントロメア抗体は、分裂期の細胞を用いた蛍光抗体法にて散在斑紋型 (discrete speckled) を示す。

c. 自己抗体、補体、免疫複合体

抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体は SLE に特異的に検出される自己抗体で、診断的価値が高い。補体 (CH50, C3, C4) の低下、血中免疫複合体の上昇は SLE に必ずしも特異的ではないが、抗二本鎖 DNA 抗体価とともに腎炎の活動性をよく反映し、治療効果の判定に有用である。抗リン脂質抗体 (抗カルジオリピン抗体、抗カルジオリピン・ β_2 GPI (β_2 -glycoprotein I) 複合体抗体、ループス抗凝血素、梅毒血清反応生物学的偽陽性) が認められる場合もある。

d. 腎生検

SLE においては、中枢神経症状 (中枢神経ループス) とともに糸球体腎炎 (ループス腎炎) は予後を決定する重要な合併症である。ループス腎炎は病

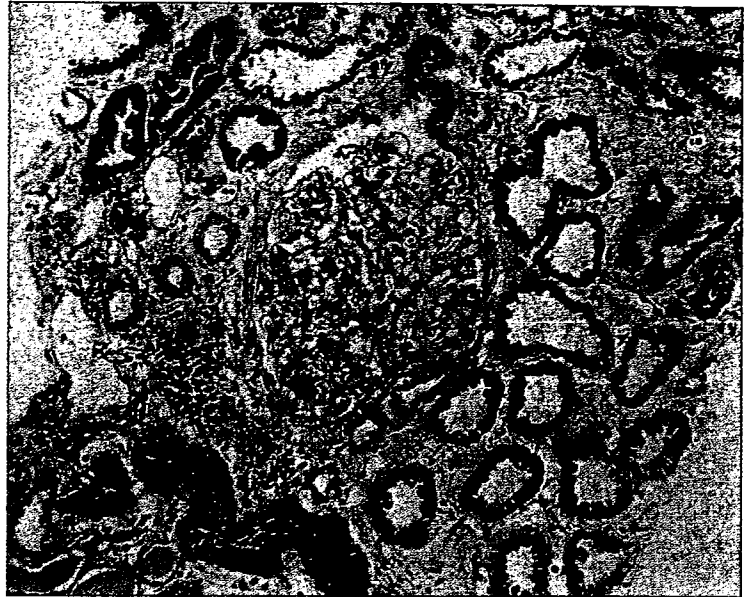


図2 全身性エリテマトーデス (SLE) 患者の腎生検病理組織像 (HE 染色, $\times 25$)

基底膜の肥厚と軽度の細胞浸潤を認める。

理組織学的にいくつかの型に分類され、各組織型により予後が異なることから、腎生検がしばしば行われる。

図2に示すように、免疫複合体の沈着に基づく糸球体基底膜の肥厚 (ワイヤーループ病変 (wire loop lesion)) がループス腎炎の基本的な変化である。

4. 診断

SLE の診断はアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) の 1982 年の分類基準に基づいて行われる (表1)²⁾。このなかで、光線過敏症はほとんどの場合、病歴聴取によって判別される。したがって、SLE の可能性を念頭において問診することが診断上最も重要である。

5. 治療

まず直射日光などの紫外線被曝などの増悪因子を避けるように指導する。

治療の基本は副腎皮質ステロイドである。重症度に応じて初期投与量をプレドニゾロン換算で 30~60 mg/日に設定する。ループス腎炎や中枢神経ループスなどの難治例においては、ステロイドパルス療法や免疫抑制薬 (アザチオプリン、シクロホスファミド、ミゾリピン、シクロスポリン) の内服の併用が行われる。1986年に、シクロホスファミドパルス療法のループス腎炎に対する有用性が指摘されて以来³⁾、経口の免疫抑制薬よりもこのパルス療法のほうが頻用されている。近年、抗 CD20 モノ

表1 全身性エリテマトーデスの分類基準 (アメリカリウマチ学会, 1982年 (1997年一部改訂))

1. 顔面紅斑
2. 円板状皮疹
3. 光線過敏症
4. 口腔内鼻粘膜無痛性潰瘍
5. 非破壊性の関節炎 (2か所以上)
6. 漿膜炎 (胸膜炎または心膜炎)
7. 腎病変 (0.5 g/日以上持続性蛋白尿または細胞性円柱の出現)
8. 神経病変 (痙攣発作または精神症状)
9. 血液学的異常 (a~dのいずれか)
 - a. 溶血性貧血 (Coombs 試験陽性)
 - b. 白血球減少 (4,000/mm³以下)
 - c. リンパ球減少 (1,500/mm³以下)
 - d. 血小板減少 (10万/mm³以下)
10. 免疫学的異常 (a~eのいずれか)
 - a. 抗二本鎖DNA抗体陽性
 - b. 抗Sm抗体陽性
 - c. 抗カルジオリピン抗体
 - d. ループス抗凝固素
 - e. 梅毒血清反応生物学的偽陽性
11. 抗核抗体陽性

以上11項目中4項目存在するとき, SLEと分類する.
(Tan EM, et al. Arthritis Rheum 1982; 25: 1271-7.⁹⁾を改変)

表2 進行性全身性硬化症 (強皮症) の臨床症状

1. 皮膚	浮腫→硬化→萎縮, しわの喪失, 屈曲性拘縮, 皮膚の色素沈着・脱失, 毛細血管の拡張 (顔, 頸, 手掌など), 指尖潰瘍・癬痕, 硬化性指 (sclerodactyly)
2. 関節	多発性関節炎
3. 肺	両側下肺野線維症, 肺高血圧症 (息ぎれ)
4. 腎臓	腎性高血圧症
5. 消化器	食道収縮不全 (嚥下困難, 逆流性食道炎), 下部消化管異常 (下痢, 便秘, まれにイレウス)
6. 心臓	線維症→房室ブロック, 心嚢炎
7. その他	開口障害, 舌小体短縮

クローナル抗体 (リツキシマブ) の有用性が注目を集めている。

全身性硬化症 (強皮症)

1. 基礎事項

全身性硬化症 (systemic sclerosis: SSc, 強皮症 (scleroderma)) は全身の結合組織に起こる原因不明の慢性進行性炎症で, 小血管の閉塞性障害と全身の線維症が基本的変化で, 抗核抗体の出現などの免疫

異常を伴う。男女比は1:3で女性に多く, 30~60歳に好発し, 日本での患者数は約6,000人といわれている。病因は不明である。

2. 臨床症状

Raynaud現象はほぼ必発で, 約60%の患者では初発症状である。SScでは, 表2に示すように全身の諸臓器に病変が及ぶ。皮膚の硬化, 色素異常や指尖の陥凹性癬痕がよくみられる (図3)。逆流性食道炎も高頻度にみられ, 胸やけを訴える。

SScの関節症状は, 多発性の関節痛が主で炎症所見に乏しいが, 時に手指の骨の破壊を伴ったRAと考えざるをえない関節炎を合併する場合がみられる。また, 皮下の石灰化や末節骨の吸収に伴うクローバー状の変形はSScに特徴的な変化である (図4)。

3. 検査

a. 抗核抗体

抗核抗体は80%で陽性で, 斑紋型か核小体型を示す。斑紋型を示す抗Scl-70抗体 (抗DNAトポイソメラーゼI抗体) は進行性全身性硬化症 (progressive systemic sclerosis: PSS) に対する特異性が高く, 診断的価値がある。散在斑紋型 (discrete speckled) といわれる特異な斑紋型を示す抗セントロメア抗体はSScの良性型であるCREST症候群 (calcinosis cutis, Raynaud phenomenon, esophageal motility disorder, sclerodactyly, telangiectasia) に高頻度に認められる。

b. その他の検査

骨X線検査では, 手指末節骨の吸収像, 皮下の石灰沈着を認める。呼吸機能検査では肺拡散能の低下が認められる。上部消化管造影X線検査では食道の拡張像を呈する。

4. 診断

アメリカリウマチ学会 (現ACR) の分類予備基準が感度, 特異性ともに優れており, かつ簡単で, 診断上有用である⁴⁾。限局性强皮症が除外でき, 手指, 足趾よりも近位部の皮膚硬化を認めればSScと診断してよい。

5. 治療

根治療法はなく, 対症療法が主である⁹⁾。関節炎に対しては非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) や少量の副腎皮質ステロイドを用いる。



図3 強皮症患者の手指

Raynaud 現象と指尖の陥凹性癬痕を認める。

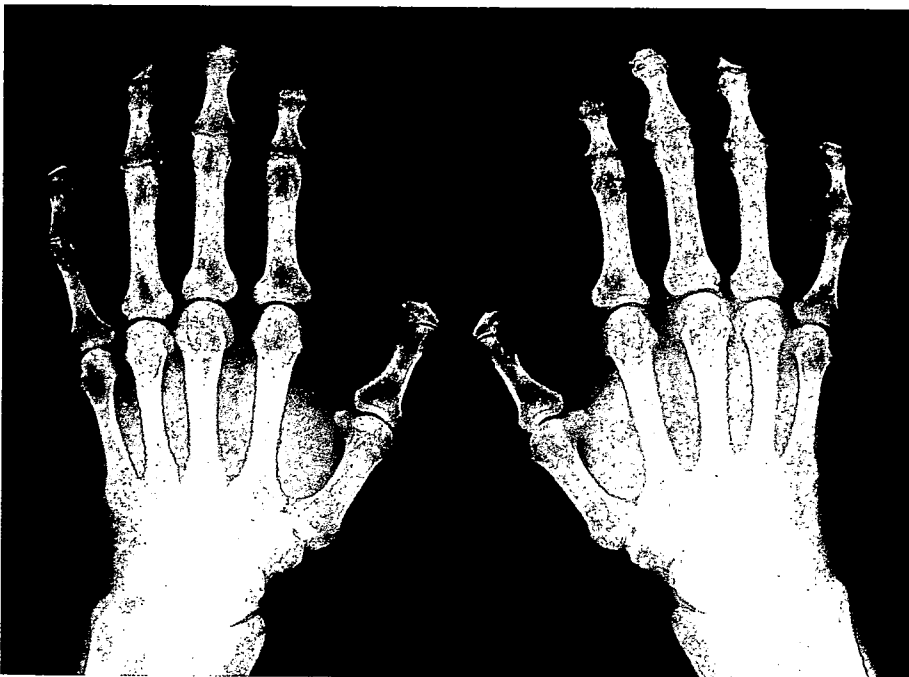


図4 強皮症患者の手指 X 線像

末節骨の吸収によるクローバー状の変形を認める。

多発筋炎/皮膚筋炎

1. 基礎事項

多発筋炎 (polymyositis : PM) は対称性の近位筋の筋痛、筋力低下を主徴とする原因不明の炎症性筋疾患であり、皮膚筋炎 (dermatomyositis : DM) はそれに皮膚症状の合併したものである。男女比は 1 : 2~3 で、発症は 10 歳未満と 30~50 歳に 2 つのピークを有し、日本での患者数は約 6,000 人と推定されている。

2. 臨床症状

a. 筋症状

近位筋優位の対称性の筋力低下、筋肉痛、筋萎縮が特徴的である。咽頭筋が侵されると嚥下困難や発声障害がみられる。

b. 皮膚症状

上眼瞼部の紫紅色の浮腫性紅斑 (ヘリオトロープ疹)、関節伸側の落屑性紅斑 (Gottron 徴候) (図 5) が特徴的である。爪周囲の紅斑を認めることも多い。

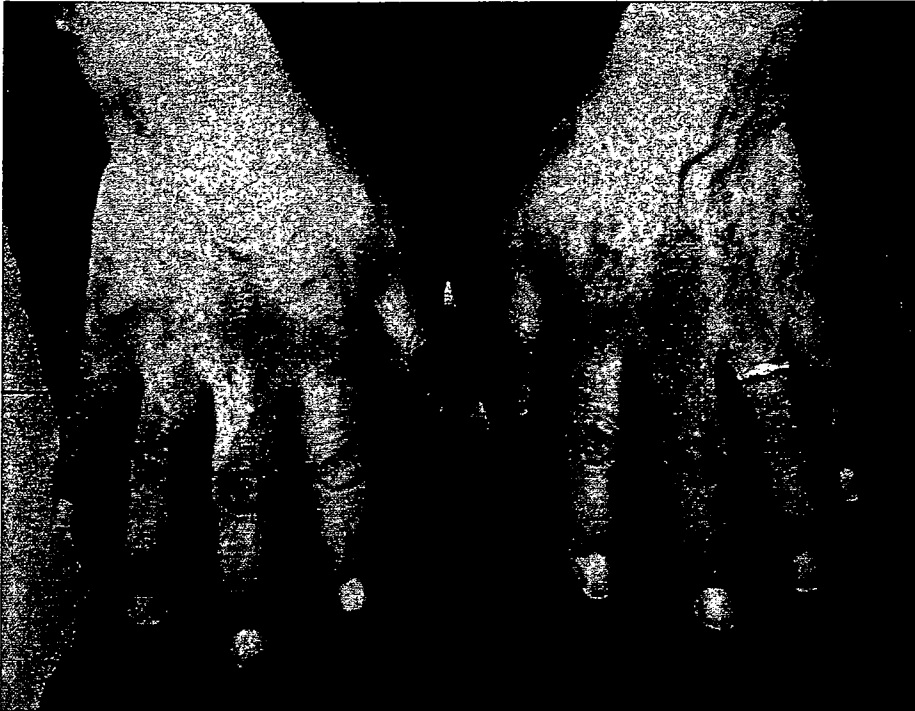


図5 皮膚筋炎 (DM) 患者の Gottron 徴候

両手指 MCP 伸側に紅斑を認める (Gottron 徴候)。爪周囲の紅斑もみられる。



図6 皮膚筋炎 (DM) 患者の筋生検病理組織像 (HE 染色, $\times 25$)
間質から筋周囲への細胞浸潤を認める。

c. その他の症状

急性期に一過性の関節炎を示す例がある。間質性肺炎は時として重篤な場合があり、とくにびまん性肺胞障害を示す急性間質性肺炎の致命率は 50% 以上である。

3. 検査

a. 血液・尿検査

血清筋酵素 (CK, GOT (AST), アルドラーゼ, LDH) が上昇する。また、尿中クレアチン/クレア

チニン比が上昇する。赤沈は促進し、CRP は陽性化する。

b. 筋電図

筋電図では筋原性変化を示すとともに、安静時自発電もみられる。

c. 筋生検

筋線維の変性・壊死と再生像、間質または血管周囲の細胞浸潤を認める (図 6)。

4. 診断

Bohan らの診断基準⁹⁾が用いられてきたが、近年は難病認定のための厚生 (労働) 省の診断基準 (1992 年) がよく用いられる。

PM/DM には悪性腫瘍の合併 (とくに 40 歳以上の男性 DM 例) が多い点に留意する必要がある。高齢者では、リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica : PMR) との鑑別が問題となる場合があるが、PMR では筋酵素の上昇がみられないのが一つの鑑別のポイントである。

5. 治療

早期に副腎皮質ステロイド大量投与 (プレドニン 60 mg/日) を行う。反応が不十分な場合は、ステロイドパルス療法あるいは免疫抑制薬 (メトトレキサート、シクロスポリン) が併用される。

混合性結合組織病

1. 基礎事項

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease: MCTD) は SLE, SSc, PM などの病像が混在し、血清中の抗 RNP 抗体が高値を示すことを特徴とする。Raynaud 現象またはソーセージ様的手指の腫脹も必発である。日本で約 7,000 人の患者数があり、90% 以上が女性で、発病のピークは 30 歳代である。肺高血圧の合併が予後を左右する。

2. 診断

表 3 に厚生 (労働) 省研究班の MCTD の診断基準を示す。表にはあげられていないが、労作時呼吸困難は、本症の予後を左右する肺高血圧の初発症状として注意する必要がある。SLE 様の所見のなかで、リンパ節腫脹は SLE の分類基準に含まれないので、注意が必要である。MCTD のなかには RA との鑑別がきわめて困難なものが少なからず存在する。この場合、抗 CCP 抗体が RA との鑑別に有用であると考えられる。

3. 治療

治療は副腎皮質ステロイドが中心となる。用量は病態に応じて増減される。難治性症例に対しては免疫抑制薬も用いられる。肺高血圧症に対しては、対症療法としてカルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬などの投与や酸素吸入療法が行われる⁷⁾。

4. 合併症

MCTD の合併症としては、肺高血圧症が重要で、膠原病のなかで最も合併頻度が高い。労作時呼吸困難は、本症の予後を左右する肺高血圧症の初発症状として注意する必要がある。肺高血圧症の診断には心臓カテーテル検査、心エコー (ドプラ法) が有用である⁷⁾。

結節性多発動脈炎

1. 基礎事項

結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PN) は全身の中小の筋型動脈の全層にフィブリノイド壊死

表 3 混合性結合組織病診断の手引き (厚生省混合性結合組織病調査研究班, 1984 年)

I. 共通所見	
1. Raynaud 現象	(98)
2. 指ないし手背の腫脹	(77)
II. 抗 RNP 抗体陽性	(100)
III. 混合所見	
A. 全身性エリテマトーデス様所見	
1. 多発関節痛	(79)
2. リンパ節腫脹	(30)
3. 顔面紅斑	(33)
4. 心膜炎または胸膜炎	(11)
5. 白血球減少症 (4,000/mm ³ 以下) または血小板減少症 (100,000/mm ³ 以下)	(47)
B. 強皮症様所見	
1. 手指に限局した皮膚硬化	(47)
2. 肺線維症, 肺拘束性障害 (% VC 80 % 以下) または肺拡散能低下 (DLco 70 % 以下)	(28)
3. 食道の蠕動低下または拡張	(37)
C. 多発筋炎様所見	
1. 筋力低下	(41)
2. 筋原性酵素 (CK) の上昇	(35)
3. 筋電図における筋原性異常所見	(40)

[診断]

- I の 1 所見以上が陽性
- II の所見が陽性
- III の A, B, C 項のうち、2 項目以上につきそれぞれ 1 所見以上が陽性

以上の3項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

() 中の数字は出現頻度 (%)

を伴う原因不明の炎症を生じる疾患である⁸⁾。中年以降の男性に好発し (男女比 3:1)、日本の患者数は 1,500~3,000 人といわれている。病因として B 型肝炎ウイルスの関与が報告されているが⁸⁾、日本では必ずしも多くはない。

2. 臨床症状

発熱・体重減少 (ほぼ必発)、関節痛・筋肉痛 (約 50% にみられる)、高血圧症 (約 50% でみられる)、腎障害 (腎炎)、急性腹症、多発性単神経炎などで初発する。そのほかに、動脈の走行に沿った有痛性の皮下結節、皮膚潰瘍、精巣痛や腫脹、脳梗塞、心筋梗塞などがみられる。

3. 病理所見

筋肉、末梢神経、皮膚、腎、精巣などの生検により、筋型動脈の壊死性炎症などの変化がみられる (図 7)。



図7 古典的結節性多発動脈炎 (PN) 患者の筋生検病理組織像 (HE 染色, ×25)

間質の小動脈に内膜のフィブリノイド変性を伴う炎症像を認める。

4. 検査

a. 一般検査

白血球数増加, 血小板数増加, 赤沈促進, CRP 強陽性がみられる。

b. 血管造影検査

血管造影検査では, 障害臓器に多発性動脈瘤を認める。

c. 病理組織学的検査

診断の決め手として重要である。

d. 抗好中球細胞質抗体

抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody: ANCA) は蛍光染色パターンにより cytoplasmic (C)-ANCA と peripheral (P)-ANCA に分類される。前者はプロテイナーゼ-3 (PR3) に対する抗体で Wegener 肉芽腫症に特異的である。後者はミエロペルオキシダーゼ (MPO) に対する抗体で, 壊死性半月体形成腎炎や PN の亜型である顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis: MPA) で高率に出現する⁹⁾。古典的 PN では一般的に ANCA は陰性である。

5. 診断

厚生 (労働) 省研究班の改定診断基準により診断される¹⁰⁾。顕微鏡的多発血管炎の多くは, 従来 PN と診断されていたが, ANCA の発見により独立し

た疾患として PN から分離された。それに伴い, 従来からの PN は古典的 PN としてよばれるようになった。

6. 治療

強力な免疫抑制療法 (大量の副腎皮質ステロイドとシクロホスファミドを中心とした免疫抑制薬の併用) を基本とする。これに加えて, 閉塞性血管病変に対する抗凝固療法 (ワルファリン), 抗血小板療法 (アスピリン), 血管拡張療法 (プロスタグランジン製剤) が行われる。

リウマチ性多発筋痛症

1. 基礎事項

リウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica: PMR) は頸・肩 (上肢帯) や腰・大腿 (下肢帯) の痛みやこわばりを主徴とする疾患で, 発熱や体重減少を伴うこともある。60 歳以上の高齢者に多い。時に滑膜炎を合併し, RA との鑑別が問題となることがある。日本での有病率は明らかではないが, アメリカでの有病率は 50 歳以上で人口 10 万人あたり約 500 人 (0.5%) といわれている。男女比は 1:2 で女性に多いとされている¹¹⁾。

2. 臨床症状

a. 全身症状

発熱が約 80% の症例にみられ, 弛張熱を示すことが多い。食欲不振, 朝のこわばり, 全身倦怠感も多くみられる。注目すべきものとして, うつ状態を示す患者が約 20% にみられる。

b. 筋痛

筋痛の部位としては, 大腿部, 肩甲帯, 上腕, 頸部, 項部などが多い。

c. 関節痛

膝, 肩, 手などに関節炎, 関節痛を認めることが多い。RS₃PE 症候群 (remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema) の臨床像を呈する症例も散見される。

d. 側頭動脈炎

PMR に側頭動脈炎を合併しやすいことが従来から指摘されてきたが, 頻度はそれほど高くないよう

である。

3. 検査

a. 一般検査

赤沈の促進, CRP 強陽性, 白血球増加 (好中球増加), 貧血などがみられる。CK などの筋酵素は正常範囲であり, PM との大きな鑑別点である。

b. 血清学的検査

原則としてリウマトイド因子, 抗核抗体, 抗 CCP 抗体などの自己抗体は陰性である。血清補体価の上昇が多くみられる。

4. 診断

a. 診断基準

Bird らの診断基準がよく用いられる¹²⁾。少量のプレドニゾロン (10 mg/日程度) が劇的に奏効する

ので, 診断に迷った場合は試みる価値がある。

b. 鑑別診断

高齢者 (とくに 60 歳以上) の不明熱, 上肢帯・下肢帯の痛み・こわばりをみた際には PMR の存在を疑う必要がある。悪性腫瘍, 感染症, RA を含めた膠原病などとの鑑別診断が重要である。

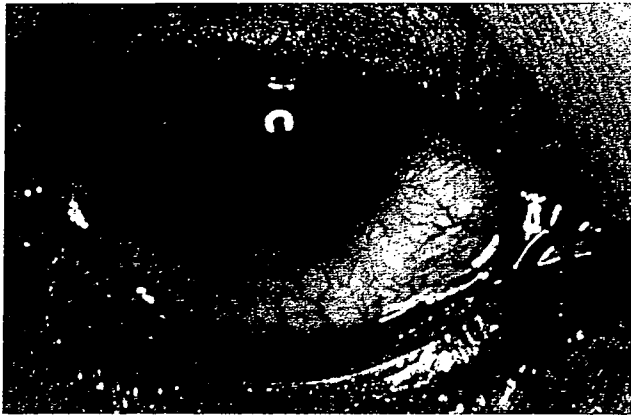
5. 治療

少量のステロイド (プレドニゾロン 10~20 mg/日) に劇的に反応する。急速な減量は再燃をきたしやすいので, 2~4 週間ごとに投与量の 10% を超えない範囲で減量していくのが無難である。側頭動脈炎を合併した場合は, 中等量から大量のステロイド (プレドニゾロン 40~60 mg/日) が必要である。

(廣畑俊成)

文献

- Wallace DJ, Hahn BH. Dubois' Lupus Erythematosus. 4th edition. Philadelphia : Lea & Febiger ; 1993.
- Tan EM, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. Arthritis Rheum 1982 ; 25 : 1271-7.
- Austin HA III, et al. Therapy of lupus nephritis. Controlled trial of prednisone and cytotoxic drugs. N Engl J Med 1986 ; 314 : 614-9.
- Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980 ; 23 : 581-90.
- 近藤啓文. 膠原病治療の現状と進歩—強皮症の治療. 内科 1994 ; 73 : 673-7.
- Bohan A, et al. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. Medicine (Baltimore) 1977 ; 56 : 255-86.
- 西間木友衛. 膠原病治療の現状と進歩—混合性結合組織病の治療. 内科 1994 ; 73 : 678-81.
- Lightfoot RW Jr, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of polyarteritis nodosa. Arthritis Rheum 1990 ; 33 : 1088-93.
- 吉田雅治. 血管炎・腎疾患と抗好中球細胞質抗体. Medical Practice 1995 ; 12 : 1315-7.
- 橋本博史. 難治性血管炎の診療マニュアル. 厚生科学研究特定疾患・対策研究事業 難治性血管炎に関する調査研究班. 2002 年 3 月.
- 西岡淳一ほか. わが国におけるリウマチ性多発筋痛症 (polymyalgia rheumatica) の病態調査と日本人における診断基準設立の必要性への示唆. リウマチ 1985 ; 25 : 265-73.
- Bird HA, et al. An evaluation of criteria for polymyalgia rheumatica. Ann Rheum Dis 1979 ; 38 : 434-9.



〈図 10-35〉前房蓄膿 (hypopyon)
毛様充血を伴っている。

の亢進が中心的役割を果たすと考えられている。

【臨床症状】

Behçet 病の臨床症状は、診断の決め手として重要な主症状と、重篤な臓器障害をきたしうる副症状に集約される。発症当初からすべての症状がそろふことはまれであり、慎重な病歴の聴取と、経過の観察が重要となる。

1) 主症状：

a) 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍：口腔粘膜のアフタ性潰瘍はほぼ必発で、初発症状であることが多い。発赤を伴う境界鮮明で白苔を付着する円形または楕円形の小潰瘍である。痛みを伴い、口唇・歯肉・頬粘膜・舌・咽頭にみられる。通常は約 1 週間程度で治癒する。

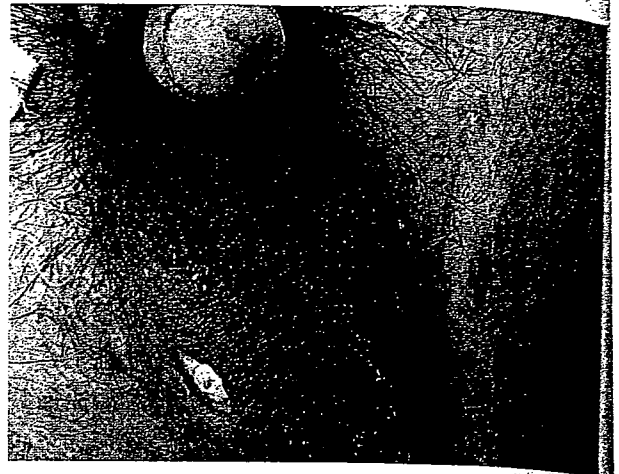
b) 皮膚症状：結節性紅斑と毛嚢炎様皮疹が最も多くみられる。皮下の血栓性静脈炎は下肢に好発する索状の皮下硬結で、結節性紅斑を合併することが多い。また、皮膚の被刺刺激性が亢進しており、虫刺され・外傷などにより容易に化膿する傾向がある。これは針反応と同等の現象である。

c) 眼症状：炎症が前眼部のみに起こる虹彩毛様体炎型と、眼底の病変を伴った網膜ブドウ膜炎型に大別される。前者では、視力低下（水中で目を開いた感じ）・羞明感を自覚し、前房中に炎症細胞を認め、ときには前房蓄膿 (hypopyon) を生じる (図 10-35)。一方、後者では霧視・飛蚊症をきたし、視力低下の程度が強く、発作を繰り返した場合は視力予後を左右する。

d) 外陰部潰瘍：一般に発症初期に多くみられ、陰茎・陰囊・小陰唇・膣壁などに口腔内アフタに似た境界鮮明の潰瘍を生じる (図 10-36)。ときに鼠径部の皮膚にも潰瘍形成が及ぶことがある。

2) 副症状：

a) 関節炎：一般に四肢の大小関節に非対称の腫脹・疼痛（ときに発赤）をきたし、約 1~2 週で消失し、関節の変形・強直や骨破壊をきたすことはまれで



〈図 10-36〉外陰部潰瘍
鼠径部の皮膚にも潰瘍が及んでいる。

ある。

b) 副睾丸炎：一過性の睾丸部の腫脹と疼痛をきたす。本症に特異的だが、頻度はあまり高くない。

c) 消化器病変 (腸管 Behçet 病)：食道から直腸までのすべての部位に潰瘍性病変を生じうる。食道では比較的発症早期よりみられ、嚥下痛・嚥下困難をきたす。腸管では、定型的には回盲部に深い潰瘍を生じ、腹痛・下血・腹部腫瘤を示し、発熱を伴うことがある。腸管潰瘍は穿孔をきたしやすいので注意が必要である。

d) 血管病変 (血管 Behçet 病)：動脈系より静脈系が侵されやすく (約 95% が静脈病変)、大動脈主幹分枝の血栓性閉塞が典型的で、特に下肢動脈に好発し、下肢の腫脹・疼痛・浮腫をきたす。静脈血栓より二次的に肺塞栓を生じる場合もみられる。胸腹部大動脈・股動脈での動脈瘤形成や動脈の血栓性閉塞も認められる。肺動脈瘤・心内膜病変・冠動脈病変などもまれにみられる。

e) 神経病変 (神経 Behçet 病)：神経病変は約 50% の患者に出現する。定型的には、脳幹・脊髄・小脳を好発部位として比較的急性に発症し、発熱・頭痛などの髄膜炎様症状を伴うことがある。検査では細胞数・蛋白濃度の上昇を示す。病変部位が T₂ 強調画像あるいは FLAIR 強調画像領域として描出される。多彩な神経症状をきたすことから、ときに多発性硬化症と鑑別問題となる。

【検査成績】

皮膚の被刺刺激性の亢進を反映する皮膚アレルギーテスト (skin test) は本症に特異性が高い。無菌の生理食塩水を皮膚に刺入し、24~48 時間後に膿疱の形成を認めれば陽性である。活動期には白血球増加・赤沈の促進・血清 CRP 値の上昇などがみられる。リウマトイド因子などの自己抗体は通常陰性である。

【補遺】
 主要鑑別対象疾患
 1. 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患
 多形滲出性紅斑、急性薬物中毒、Reiter 病
 2. Behçet 病の主症状の 1 つをもつ疾患
 口腔粘膜症状
 慢性再発性アフタ症、Lipschutz 病 (陰部潰瘍もある)
 皮膚症状
 化膿性毛嚢炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、Sweet 病
 眼症状
 転移性眼内炎、敗血症網膜炎、レプトスピロシス、サルコイドーシス、強直性脊椎炎、中心性網膜炎、青年再発性網膜硝子体出血、網膜静脈血栓症
 3. Behçet 病の副症状とまぎらわしい疾患
 関節炎症状
 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症などの膠原病、痛風
 消化器症状
 急性虫垂炎、Crohn 病、潰瘍性大腸炎、急性・慢性脾炎
 副睾丸炎
 結核
 血管系症状
 高安病、Buerger 病、動脈硬化性動脈瘤、深部静脈血栓症
 中枢神経症状
 感染性・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発硬化症、精神病、サルコイドーシス

【診断基準】
 1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
 皮膚症状
 (1) 結節性紅斑
 (2) 皮下の血栓性静脈炎
 (3) 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹
 眼症状
 (1) 虹彩毛様体炎
 (2) 網膜ブドウ膜炎 (網脈絡膜炎)
 (3) (1)、(2) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼瞼下垂
 陰部潰瘍
 手足や強直を伴わない関節炎
 副睾丸炎
 口頭部潰瘍で代表される消化器病変
 血管病変
 中等以上の中樞神経病変
 【基準】
 1. 主症状 4 つ
 2. 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ)
 3. 眼症状 + 主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)
 4. 主症状の一部が出没
 【分類】
 (1) 腸管 (型) Behçet 病
 (2) 血管 (型) Behçet 病
 (3) 神経 (型) Behçet 病
 【検査所見】
 【検査法】
 血清 CRP の陽性化、末梢血白血球数の増加
 血清 IgA (B5) の陽性

【補遺】
 主要鑑別対象疾患
 1. 粘膜、皮膚、眼を侵す疾患
 多形滲出性紅斑、急性薬物中毒、Reiter 病
 2. Behçet 病の主症状の 1 つをもつ疾患
 口腔粘膜症状
 慢性再発性アフタ症、Lipschutz 病 (陰部潰瘍もある)
 皮膚症状
 化膿性毛嚢炎、尋常性痤瘡、結節性紅斑、遊走性血栓性静脈炎、単発性血栓性静脈炎、Sweet 病
 眼症状
 転移性眼内炎、敗血症網膜炎、レプトスピロシス、サルコイドーシス、強直性脊椎炎、中心性網膜炎、青年再発性網膜硝子体出血、網膜静脈血栓症
 3. Behçet 病の副症状とまぎらわしい疾患
 関節炎症状
 関節リウマチ、全身性エリテマトーデス、全身性強皮症などの膠原病、痛風
 消化器症状
 急性虫垂炎、Crohn 病、潰瘍性大腸炎、急性・慢性脾炎
 副睾丸炎
 結核
 血管系症状
 高安病、Buerger 病、動脈硬化性動脈瘤、深部静脈血栓症
 中枢神経症状
 感染性・アレルギー性の髄膜・脳・脊髄炎、全身性エリテマトーデス、脳・脊髄の腫瘍、血管障害、梅毒、多発硬化症、精神病、サルコイドーシス

改訂された厚生省 (現厚生労働省) 特定疾患調査研究班の診断基準 (表 10-50) および 1990 年 WHO 国際診断基準のうち、わが国では前者が採用されている。

【診断基準】
 1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
 皮膚症状
 (1) 結節性紅斑
 (2) 皮下の血栓性静脈炎
 (3) 毛嚢炎様皮疹、痤瘡様皮疹
 眼症状
 (1) 虹彩毛様体炎
 (2) 網膜ブドウ膜炎 (網脈絡膜炎)
 (3) (1)、(2) を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼瞼下垂
 陰部潰瘍
 手足や強直を伴わない関節炎
 副睾丸炎
 口頭部潰瘍で代表される消化器病変
 血管病変
 中等以上の中樞神経病変
 【基準】
 1. 主症状 4 つ
 2. 主症状 3 つ (あるいは主症状 2 つと副症状 2 つ)
 3. 眼症状 + 主症状 1 つ (あるいは副症状 2 つ)
 4. 主症状の一部が出没
 【分類】
 (1) 腸管 (型) Behçet 病
 (2) 血管 (型) Behçet 病
 (3) 神経 (型) Behçet 病
 【検査所見】
 【検査法】
 血清 CRP の陽性化、末梢血白血球数の増加
 血清 IgA (B5) の陽性

て出現することが多い。
 眼病変は視力障害を残し患者の QOL を著しく阻害する。生命的予後に影響を及ぼすのは、神経・血管・腸管の特殊病型である。
 【治療】
 1) 治療の基本方針： 視力障害を残す眼病変、生命予後に影響を及ぼす特殊病型 (神経・血管・腸管) に対しては積極的な薬物療法を行うが、口腔内アフタ、外陰部潰瘍、皮膚病変に対してはステロイドの外用を中心とした局所療法で対応する。コルヒチンは好中球機能を抑制することから、Behçet 病の治療薬としては頻用されるが、副作用として下痢・乏精子症・月経異常・催奇性・筋症状に注意する必要がある。
 2) 病態に応じた治療の実際：
 a) 眼病変：眼病変に対しては、散瞳薬の点眼、副腎皮質ステロイドの点眼や結膜下注射などに加えて、発作予防として薬物の全身投与を行う。この際、コルヒチンで効果が不十分な場合は、シクロスポリンに切り換える。シクロスポリンは、血中トラフレベル (服薬直前の最低値) を 100~200 ng/ml に保つように投与量を調節する。
 b) 神経・血管・腸管病変への対応：コルヒチンに加えて、ステロイドの全身投与が行われる。症状が軽

快し安定したらステロイドを減量するが、急激な減量は眼病変の増悪を誘発するので注意が必要である。慢性進行型の神経 Behçet 病に対してはメトトレキサートの少量パルス療法が有効である。

さらに、血管病変に対しては抗凝固療法や抗血小板療法を行う。また腸管病変に対してはサラゾスルファピリジンやメサラジンの投与が有効な場合が多い。血管病変や腸管病変においては外科的治療の適応となる場合がある。

3) 日常生活の管理： 本症の増悪因子である気象条件・感染・手術・外傷・月経・ストレスをなるべく避けるよう指導する。また、う歯やその他の感染巣がある場合は必ずその治療を行わせる。さらに、毎食後必ず歯磨きと口腔内の洗浄を欠かさないで行うよう指導する。 [廣畑俊成]

■文 献

Behçet 病—病因の解明と難治性病態の克服に向けて。医学のあゆみ, 215(1), 2005.

International Study Group for Behçet's Disease: Criteria for diagnosis of Behçet's disease. *Lancet*, 335: 1070-1080, 1990.

10-12 再発性多発軟骨炎 relapsing polycondritis

【定義・概念】

再発性多発軟骨炎は、1923年に Jacksh-Wartenhorst が polychondropathia として最初に報告したが、1960年に Pearson らによって relapsing polycondritis と命名された。耳介、鼻、喉頭、気管支などの軟骨に慢性炎症を起こす原因不明の疾患である。また、これらの臓器以外にも内耳、眼球、血管、心臓、腎臓などのプロテオグリカン含有器官にも炎症を起こし、寛解再発を繰り返す。

【原因・病因】

再発性多発軟骨炎は現在ところ原因・病因は不明であるが、いくつかの免疫学的機序が考えられている。

collagen type II に対する抗体が急性期の約 20% に陽性であるが、関節リウマチでも陽性であることから、特異性はないと考えられている。Matrilin-1 は耳介、鼻、喉頭などに特異的に存在する軟骨のマトリックス蛋白であり、この蛋白に対する抗体が報告されている。免疫蛍光抗体法で IgG, IgA, IgM と補体の免疫複合体の沈着が炎症を発症している軟骨にみられている。これら免疫学的証拠以外に免疫抑制薬やプレドニゾロンなどの薬剤が効果あることから、また最近では抗サイトカイン療法特に抗 TNF- α 抗体 (インフリキシマブ) が著効することからも、免疫学的機序に

より発症していることが示唆されている。

【統計的事項】

333 例の症例を検討した報告があり、診断に至るまでに約 2.9 年を要し、男女比は 1:3 で女性に多く 50 歳代に発症し、47 歳が平均値であった (Trentham ら, 1998)。一方、性差については差がないという報告もある。診断までに時間がかかる理由に、耳介などの外部からの診察に気づきやすい臓器の場合は、診断は容易であるが、眼、喉頭、気管支、大動脈弁などが侵された場合、診断に苦慮する。Trentham らによると、5 年生存率は 74% で、10 年生存率は 55% されている。この諸書のなかで 4 年生存率が 70% あったり、8 年生存率が 94% とも報告されている。母集団の数や罹患臓器の相違があり、一概にとれにくいとはいえない。また年代が違い、治療法も変わってきており、特に最近の分子標的療法の開発により、予後は格段に改善することが考えられる。

【病 理】

線維軟骨接合部における炎症による軟骨器質の壊死、線維染色の消失と毛細血管内細胞の増殖、その周囲に炎症性細胞の浸潤が特徴である。軟骨細胞の空胞化、死滅し線維化がみられる。強膜の毛細血管に炎症細胞、形質細胞の浸潤がみられた報告や、再発性多発軟骨炎性症例において弁は正常であるが、大動脈基部に炎症を認めたり、冠動脈炎を合併していることがあり、ときに肉芽形成を認め、最終的には石灰化、線維素ラチン様物質に置き換わる。

【臨床症状】

1) 自覚症状： 全身倦怠感、熱感 (発熱)、体重減少などの全身症状を伴うが、発病早期で最も高いのは耳介の疼痛である。しかし、軟骨が小さい、耳下垂部には疼痛を感じないのが特徴である。耳症状としては、耳鳴、難聴、回転性のめまいがある。鼻の自覚症状では鼻根部の疼痛や耳閉感がある。

眼症状としては特に疼痛はないが、結膜が充血、まばたき時の違和感を訴える。気管支自覚症状としては嘔声、咳、喘鳴がある。側頭下顎軟骨、胸肋軟骨、胸鎖関節の部位に自発痛とともに圧痛を認める。

2) 他覚症状： 最も特徴的なものは発赤、腫脹である。上述したように、耳介部は発赤、腫脹を認めず、同部の体積測定は重要である。外耳道は狭窄し、伝音障害を繰り返す。再発を繰り返す進行すると耳介軟骨が下垂する。鼻の他覚症状として鼻根の腫脹、Wegener 肉芽腫においても認められる。必要である。

気管軟骨炎はやはり気管の狭窄を