

《リウマチ性疾患の皮膚症状を診る》

### 3 皮膚筋炎の皮膚症状

神人正寿\*  
じん にん まさ とし

ポイント

- 顔面・頭部にはヘリオトロープ疹や顔面紅斑が出現する
- 四肢に生じる皮疹としてはゴットロン徴候・丘疹, mechanic's hand, 爪上皮出血点, 爪囲紅斑, 潰瘍, 血管炎, レイノー現象がある。
- 体には scratch dermatitis, Vサイン, ショールサインが出現する。
- 個々の病理組織所見は皮膚筋炎に特異的ではないが, 他疾患との鑑別に役立つ。
- 抗MDA5抗体陽性例における皮膚潰瘍など, 特異自己抗体ごとに特徴的な皮疹が存在する。

キーワード ケブネル現象, ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候, 光線過敏, 爪上皮出血点

\*和歌山県立医科大学 皮膚科

皮膚筋炎は膠原病のなかでも特に多彩な皮疹を有する。たとえば、顔・手・体、その他と様々な場所に異なる皮疹を生じうる。さらに皮疹をケブネル現象によるもの、血管障害によるもの、さらに光線過敏によるものに分けることもできる<sup>1)</sup>。ケブネル現象とは正常な皮膚に搔破などの外的刺激を与えると皮疹が誘発されることを指す。さらには病勢に相関し治療に速やかに反応する急性型の経過をとる皮疹や、治療に対する反応性が悪い慢性型の皮疹という分け方もある。

#### ●顔面・頭部に生じる皮疹

##### 1. ヘリオトロープ疹

眼周囲の浮腫を伴う紅斑。比較的皮膚筋炎に特異性の高い皮膚症状で約半数の患者にみられるとされるため<sup>2,3)</sup>、Bohan & Peterの診断基準および厚生労働省の診断基準、さらにはEULAR/ACR基準の全てに含まれており、診断的価値が高い。ムラサキ科の植物であるヘリオトロープの薄紫色調を想起させるために命名された皮疹であるが、日本人では肌の色の関係で紫紅色あるいは暗紅色調に見える(図1)<sup>4)</sup>。上眼瞼に多いが、ときに下眼瞼にも出現しうる。まばたきによるケブネル現象が原因と考えられており、他の皮疹に比べて治療に反応しやすい急性の皮疹である<sup>5)</sup>。

前額、内眼角、鼻、さらには耳～側頸部に出現する紅斑である(図1)。エリテマトーデスで見られる蝶型紅斑に似ることもあるが、比較的不規則で鼻翼周囲や鼻唇溝にまで及ぶこともあるのが特徴である<sup>1,5)</sup>。日光に曝されやすい場所であるため光線過敏による影響が関与していると考えられるが、詳細な発生機序はいまだ不明である。

##### 2. 顔面紅斑

前額、内眼角、鼻、さらには耳～側頸部に出現する紅斑である(図1)。エリテマトーデスで見られる蝶型紅斑に似ることもあるが、比較的不規則で鼻翼周囲や鼻唇溝にまで及ぶこともあるのが特徴である<sup>1,5)</sup>。日光に曝されやすい場所であるため光線過敏による影響が関与していると考えられるが、詳細な発生機序はいまだ不明である。

#### ●四肢に生じる皮疹

##### 1. ゴットロン徴候・丘疹

ゴットロン徴候は関節伸側に生じる紅～紫紅色斑で、ヘリオトロープと同様非常に有名な皮疹である(図2)。一方、角化(皮膚の一番外側の角質が増加し厚くなった状態)を伴う丘疹(直径1

## Aセッション 1 2 3 4 5 6 7 8 9

# 膠原病における 自己抗体の臨床的意義と病源性



藤井 隆夫

**Key words** 全身性自己免疫疾患, 抗核抗体, 自己抗体

## はじめに

関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA) を含む膠原病は全身性自己免疫疾患と呼ばれるが, その理由の1つとして, 患者血清中に高頻度に見出される自己抗体の存在が挙げられる。膠原病診療において, 自己抗体の測定は臨床的に極めて重要である<sup>1)</sup>。これらの疾患が疑われた場合, 診断を確定させるために, 自己抗体や抗核抗体 (anti-nuclear antibody : ANA) の測定が必須となる。また, 自己抗体やANAの陽性を確認することは, その患者の病態を把握し, 治療方針を決めるためにも有用である。自己抗体研究の進歩により, それぞれの膠原病を自己抗体により細分化し, より適切な治療を行うことが可能になった。さらに, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) における抗DNA (deoxyribonucleic acid) 抗体や血管炎症候群における抗好中球細胞質抗体 (anti-neutrophil cytoplasmic antibody : ANCA) の

ように, 疾患活動性と並行する抗体もある。これらの抗体は, 診断確定後も定期的に測定すべき自己抗体である。しかし, 臨床的意義が明確になっている自己抗体でも, その病源性については不明な点が多い。本稿では, ANAを含む自己抗体の臨床的意義と病態との関わりについて紹介する。

## 1. 診断に重要な自己抗体

通常, ANAのスクリーニングは間接蛍光抗体法 (fluorescent ANA : FANA) により行う。FANAの結果のみで特異的な疾患の診断を確定することは不可能であるが, 高力価 ( $\geq \times 160$ ) 陽性であった場合には膠原病を疑う根拠となる。ANA測定に関する25項目のリコメンデーションが欧州リウマチ学会からも示されているため, 参考にされたい<sup>2)</sup>。FANAは, 本邦では健常人の26.8%が40倍希釈で陽性となるが, ほとんどが低力価 ( $< 160$ 倍) である<sup>3)</sup>。一方で, FANA

和歌山県立医科大学リウマチ・膠原病内科学講座

Programs for Continuing Medical Education : A session : 8. Clinical and pathological significances of autoantibodies in patients with systemic rheumatic diseases.

Takao Fujii : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Wakayama Medical University, Japan.

# 全身性エリテマトーデスの 臓器病変と治療



藤井 隆夫

**Key words** 全身性エリテマトーデス, ヒドロキシクロロキン, ミコフェノール酸モフェチル, ベリムマブ, 目標達成に向けた治療

## はじめに

全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) は, 多臓器を傷害する自己免疫疾患である。発症すると, ループス腎炎をはじめ, 神経精神症状, 血液障害等の重篤な臓器病変のみでなく, 多彩な皮膚症状を呈し, 好発する若年女性において, QOL (quality of life) が著しく低下する。高頻度に陽性となる血清中の抗核抗体 (anti-nuclear antibodies : ANA) が現在までのSLE研究に大きく寄与し<sup>1)</sup>, 且つ臨床的に重要なマーカーとなっている。現在提案されている米国リウマチ学会 (American College of Rheumatology : ACR)/欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism : EULAR) の新分類基準<sup>2)</sup>では, 間接蛍光抗体法 (indirect immunofluorescence : IIF) によるANAが80倍以上陽性であることがentry criteriaであり, 今後, ANA陰性例はSLEに分類できない。急性期の治療と

して, ほとんどの症例で副腎皮質ステロイドが使用されるが, その副作用で不可逆的な臓器障害を併発することも多い。SLEの10年生存率は改善しているが, 関節リウマチのように, 多くの患者で臨床的な寛解を達成しているとは言い難い。

本稿では, 2019年5月に公表されたSLEの診療ガイドライン (日本リウマチ学会/厚生労働省) の内容も含め, SLEの最新治療法とその注意点を概説する。

## 1. 本邦におけるSLEの診療ガイドライン

本ガイドラインは, 厚生労働省 自己免疫疾患に関する調査研究班と日本リウマチ学会が編集し, 日本臨床免疫学会, 日本腎臓学会, 日本皮膚科学会ならびに日本小児リウマチ学会の協力のもと, 作成された。SLEの病態に人種差があることはよく知られており, 他国作成のガイド

和歌山県立医科大学附属病院リウマチ・膠原病科

116<sup>th</sup> Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 15. Clinical manifestations and treatment in patients with systemic lupus erythematosus.

Takao Fujii : Department of Rheumatology and Clinical Immunology, Wakayama Medical University, Japan.

本講演は, 平成31年4月28日 (日) 名古屋・ポートメッセなごやにて行われた。

# 特集

## 小児リウマチ性疾患の Transition

—小児リウマチ医が内科/整形リウマチ医に繋げたいこと

# シェーグレン症候群の病態解明には 小児患者の適切な診断と長期フォロー が重要である

富板美奈子

TOMITA Minako

国立病院機構下志津病院小児アレルギー膠原病センター

## Key Words

▶▶▶▶ ■外分泌腺 ■耳下腺腫脹 ■腺外症状  
■小児期シェーグレン症候群診断の手引き ■レジストリ

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、小児でも決してまれな疾患ではなく、小児のリウマチ性疾患では 4 番目に患者が多い。小児 SS 患者は、免疫学的異常は成人と同じであるが、外分泌腺の障害が軽度であるため、分泌低下までは至らず、乾燥自覚症状を訴えない。しかし、重篤な腺外症状を突然発症する患者もあり、また腺障害は緩徐に進行するため、早期診断・長期フォローが重要である。SS の病態解明、今後の治療方法の開発のためには、「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」を用いて、SS の可能性のある患者を早期に捉え、レジストリを通じてのデータ集積が重要である。

## はじめに

シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome : SS) は、涙腺・唾液腺を主とした全身の外分泌腺の障害を特徴とする、全身性の炎症性疾患であり、炎症の機序は自己免疫と考えられている。好発年齢は 40~50 歳代とされ、永らく小児ではまれといわれてきたが、われわれ<sup>1)2)</sup>は、小児でも SS と考えられる症例が多いことを 1990 年代から主張してきた。本稿では小児期の SS の特徴、「小児期シェーグレン症候群診断の手引き」について解説し、慢性疾患である SS の長期フォローの重要性を強調したい。

## 1. 小児期の SS

### 1) 疫学

2000 年におこなわれた厚生労働省研究班による小児膠原病相談会の登録者数からの推定では、小児の SS 患

者は小児 10 万人あたり 0.71 人で、小児のリウマチ性疾患のなかでは若年性特発性関節炎 (juvenile idiopathic arthritis : JIA)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE)、若年性皮膚筋炎 (juvenile dermatomyositis : JDM) について 4 番目に有病率が高かった<sup>3)</sup>。2016 年におこなわれた日本小児科学会専門医研修施設を対象とした小児期膠原病患者数の全国調査では、これらの施設に通院中の SS 患者は 274 名であり、やはり JIA, SLE, JDM について 4 番目に患者数が多かった<sup>4)</sup>。後述のように小児期 SS 患者は診断されていない例が多いと思われ、小児期の SS は決してまれな疾患ではないと考えられる。

### 2) 臨床像

同一施設の小児科を 23 年間に受診し、厚生省シェーグレン症候群改訂診断基準 (1999) を満たした一次性 SS 患者 28 例の臨床像を示す<sup>5)</sup>。SS は慢性疾患のため、発症

## 小児シェーグレン症候群 vs. 成人シェーグレン症候群

富板美奈子

小児期のシェーグレン症候群(SS)患者は、成人患者と異なり、乾燥自覚症状を訴えるのは稀であり、初発症状としては腺外症状が多い。自己抗体の陽性率は成人と同様である。外分泌腺の異常としては、口唇小唾液腺生検、耳下腺シアログラフィ、唾液腺シンチグラフィの陽性率は高いが、サクソンテストやシルマーテストが陽性になるほどの機能低下は認めない。長期経過ではこれらの患者も乾燥自覚症状が出現することなどから、小児期SSはSSの早期病態であると考えられる。臓器障害は緩徐に進行して成人期に症状が顕性化する可能性が高く、適切な移行が必要である。症状が軽微な例、無治療で経過観察している症例も少なくなく、小児科、成人科間の線密な連携が重要である。

## はじめに

シェーグレン症候群(Sjögren syndrome: SS)は、涙腺・唾液腺を代表とした全身の外分泌腺の障害を特徴とする全身性の炎症性自己免疫性疾患である。一般に中年以降の女性に多く、小児では稀といわれてきたが、実際には小児期患者も稀でないことが明らかとなってきている。小児SSはSSの早期病態と考えられ、小児科から成人科への適切な移行が非常に重要な疾患である。本稿では、成人患者と比較した小児患者の特徴をまとめ、小児SS患者の transition の問題点について考察する。

## 1. 小児期 SS の特徴

## a) 疫学

厚生労働省研究班による2011年の調査では、2010年の1年間に医療機関を受診した成人SS患

[キーワード]  
腺外臓器障害  
小児期シェーグレン症候群診断の手引き  
疾患レジストリ

TOMIITA Minako/国立病院機構下志津病院小児アレルギー膠原病センター

者は約68,000人、有病率は0.05%(50人/10万人)と計算された。推定患者が60~100万人ともいわれる関節リウマチよりは桁少ないが、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)よりは若干多い。男女比は、研究班の二次調査では1:17.1と、圧倒的に女性に多かった<sup>1)</sup>。

小児については、1994年に日本小児リウマチ研究会(当時、現在の日本小児リウマチ学会)が、全国の100床以上を有し小児科医が常勤している1,290施設を対象に小児膠原病の全国調査をおこなったところ、837施設から回答があり(回答率64.9%)、過去10年間にこれらの施設で診療した小児SS患者は70例であった<sup>2)</sup>。一方2016年におこなわれた日本小児科学会専門医研修施設519施設を対象とした小児期膠原病患者数の全国調査では、90.1%の施設から回答があり、これらの施設に通院中の小児SS患者は274名であり、有病率は10万人あたり1.25人の計算となる。小児膠原病のなかでの有病率は、若年性特発性関節炎(JIA)、SLE、若年性皮膚筋炎(JDM)について4番目に高かった<sup>3)</sup>。男女比は1:6~8で、成人にくらべると男児の比率は高かった。



## 特集

## 腎泌尿器における膠原病最前線

## ループス膀胱炎\*

天野 浩文\*\*

**Key Words:** lupus cystitis, interstitial cystitis, systemic lupus erythematosus (SLE)

## はじめに

ループス膀胱炎は、間質性膀胱炎をベースとして、頻尿、排尿痛などの膀胱刺激症状で発症し、水腎・水尿管症や萎縮膀胱などを合併する特殊な病態である。1983年Orthら<sup>1)</sup>が全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)に間質性膀胱炎を合併した6例を報告し名づけたもので、膀胱炎症状、膀胱容量の減少、膀胱壁の肥厚と不整を呈し、膀胱炎症状はあっても尿培養では陰性であり、大量のステロイド療法により膀胱症状の改善が期待できるとしている。間質性膀胱炎を呈する疾患としては、SLEのほか関節リウマチやシェーグレン症候群でもみられるが、炎症性腸疾患、SLEに合併する頻度が多い<sup>2)</sup>(表1)。

## 臨床症状について

尿意切迫感や膀胱痛などが間質性膀胱炎の典型的な症状であり、頻尿、残尿感、排尿痛、切迫性尿失禁などもみられる。

1985年から2007年までに本邦で報告されたループス膀胱炎46例の検討<sup>3)</sup>では、平均年齢35.4歳で、男女比は13対87、自覚症状としては下痢、嘔吐といった消化器症状を93%で認

めた。SLEの初発症状として発症するケースは65%であり、皮疹(4%)や関節炎(9%)といったSLEに多くみられる症状の合併頻度は低い。すでにSLEと診断されていなくても胃腸炎や膀胱炎症状があり、無菌性の場合SLEをはじめとしてなんらかの自己免疫疾患の一症状である可能性を考慮する<sup>2)4)</sup>。しかしながら、その原因としては悪性腫瘍や結核、神経因性膀胱、女性であれば子宮筋腫や妊娠も鑑別しなくてはならないため注意を要する。発症頻度は、全SLE患者の1%弱と考えられ、低補体血症は63%で認めることから<sup>3)</sup>、SLEの活動期に一致して認める傾向がある。膀胱尿管開口部周囲の浮腫のため両側の水腎症が比較的早期から出現し、肉柱形成が進むと膀胱容量が減少して非可逆的な萎縮膀胱となりうるため、早期診断・治療が予後に大きく関与する<sup>5)~7)</sup>。湯川らは高頻度に認める腹部症状(A)と泌尿器症状(U)の出現時期について検討している<sup>3)</sup>。同時発症(U+A)は33%で最も多く、泌尿器症状の後、腹部症状が出現するケース(U→A)は9.3%(腹部症状出現までの平均期間は8か月)、腹部症状出現後泌尿器症状(A→U)は30%(泌尿器症状出現までの平均期間は8.8か月)、泌尿器症状のみ(U)は5%、腹部症状のみ(A)は21%、症状なし[A, U(-)]は2.7%であり、発現様式はさまざまであったとしている。

\* Lupus cystitis.

\*\* Hirofumi AMANO, M.D., Ph.D.: 順天堂大学医学部膠原病内科(〒113-8431 東京都文京区本郷3-1-3); Department of Internal Medicine and Rheumatology, Juntendo University School of Medicine, Tokyo 113-8431, JAPAN

# 関節リウマチ

藤井 隆夫

関節リウマチ (RA) は持続性・破壊性の関節症状を有する全身性自己免疫疾患である。患者は国内で80万人前後といわれ、1:4の比率で女性に多い。40~60歳代、すなわち育児や家事および家計を支えるための就業年齢に起こるためRA発症は労働生産性の低下につながり、国としても大きな問題となる。近年、生物学的製剤が普及しRA患者の労働生産性は向上したが、患者医療費を押し上げ社会経済的にも問題になりつつある。RAが身近な疾患であるがゆえに経済的観点は重要で、RA診療医には抗リウマチ薬を「適切な患者に」「適切なタイミングで」「適切な製剤 (および投与量) を」使用する技量が求められる。

薬剤の進歩に合わせてRA分類基準が改訂され、また「目標達成に向けた治療」戦略が公表された。さらに日本リウマチ学会 (JCR) より、2014年に「関節リウマチ診療ガイドライン」が、2016年には「関節リウマチ治療におけるメトトレキサート診療ガイドライン改訂版」が発刊された。わが国におけるさらなるエビデンス集積が求められるが、RA診療医にとってこれらのガイドラインを知っておくことは重要である。

II  
17

関節リウマチ

## 診断

2010年に米国リウマチ学会 (ACR) と欧州リウマチ学会 (EULAR) から共通の分類基準が発表されている (図1)。この基準のコンセプトとして、①1987年の旧基準は十分に受け入れられており、それを否定したり特異度において凌駕することを目的としたものではない、②2010年分類基準は早期の関節リウマチ (RA)、すなわち持続性・破壊性関節炎となるであろうハイリスク患者をピックアップするためのものである、③2010年分類基準を満たした患者は、メトトレキサート (MTX) などの抗リウマチ治療を必要とする患者である、が唱えられており、1987年の旧基準を満たすような典型的なRAをつくらないようにするための基準となっている。注目すべきは、血清反応 (リウマトイド因子 (RF) や抗環状シトルリ化ペプチド (CCP) 抗体) の比率が高く、これらがともに陰性であるとRAとして「分類」されにくくなる点である。すなわち世界的に、

RAはRFや抗CCP抗体 (ACPA) を特徴とする破壊性・持続性滑膜炎、と定義される。

RAの診断に関して留意すべきは、その鑑別疾患であろう。2010年分類基準が発表された後の2011年に日本リウマチ学会 (JCR) が注意を喚起している。特にRFと炎症反応が陽性となりやすい他の全身性結合組織病 (RA以外の膠原病) が問題となる。

## 管理・治療

### (1) 治療薬

MTX (リウマトレックス®など) が中心的薬剤であることには変わりがないが、RA治療に用いられる薬剤は近年著しく増加した (表1)。注目すべきは、分子標的型合成抗リウマチ薬 (tsDMARD) であるJAK阻害薬であろう。サイトカインカスケードを複数抑制し得るマルチターゲット治療薬であり、MTXとの併用で生物学的製剤 (bDMARD) よりも有効性が高い可能性も一部の報告で示唆されている。しか

な導入により、投与される GC が少なくなる傾向がみられる。

重症の中枢神経ループス、ループス腎炎で急速に腎機能が悪化する場合、あるいはその他の病態でも通常の上記 GC で寛解が得られない場合は、GC パルス療法を行う。

#### 免疫抑制薬

ループス腎炎の寛解導入に普及しているのがミコフェノール酸モフェチル (MMF) である。ループス腎炎のガイドラインでは第一選択の治療薬として記載された<sup>4,5)</sup>。わが国でもループス腎炎の III, IV および V 型に対して広く使用される。MMF には下痢、催奇形性 (投与中は厳格な避妊が必要) などの問題はあるが、活動期のループス腎炎に対して、MMF を 1.0 g/日 (500 mg, 1 日 2 回) から投与を開始し、2.0~3.0 g/日を目標に漸増され、寛解導入に有用である。

III 型あるいは IV 型のループス腎炎、あるいは重症中枢ループスに対しては、寛解導入に GC と並行してシクロホスファミド静注パルス療法 (IVCY) が行われる。シクロホスファミドは毒性の強い薬剤で、かつては SLE に対しても連日投与 (100 mg/日) が行われたが、IVCY は骨髄抑制や出血性膀胱炎など代表的なシクロホスファミドの副作用が圧倒的に少なく、シクロホスファミド投与の安全性が格段に高まった。一方、女性に IVCY を行うと年齢が高いほど性腺機能不全の頻度が高まり、また長期経過における安全性の問題は未解決である。

腎炎もしくは他の臨床症状の寛解が十分得られないときは、カルシニューリン阻害薬であるタクロリムスがよく併用される。

#### 生物学的製剤

抗 BAFF 抗体であるベリムマブがわが国でも承認され、点滴静注または皮下注による投与が可能である。非重篤な SLE のフレアに対して、GC や免疫抑制薬に併用することで効果を発揮し、GC の減量効果が示されている。

また、重篤な臓器病変の寛解導入 (特に NPSLE や難治性腎炎) に対して、抗 CD20 抗体であるリツキシマブが使用されることがある (保険適用外)。

#### 慢性期の治療 (寛解維持療法)

ヒドロキシクロロキン (HCQ) は長期にわたって維持療法のベースとして用いられる。

急性期に使用した GC は減量維持する。プレドニゾンで 10 mg/日未満での維持が望ましい。

免疫抑制薬も維持療法として用いられる。MMF は腎炎が寛解に至った場合、1.0 g/日として維持療法を行う。前述のタクロリムスのほか、ミゾリピンがルー

プス腎炎として、アザチオプリンが SLE として保険収載されており、通常の用量で維持療法に使用される。副作用の少ないベリムマブは寛解維持に優れると考えられる。

維持療法は、2~3 年ごとにその必要性を見直す必要がある。

(渥美達也)

#### ●文献

- 1) Hahn BH, et al : American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012 ; 64 : 797.
- 2) 渥美達也 : 全身性エリテマトーデス. 日本リウマチ財団教育研修委員会および日本リウマチ学会生涯教育委員会 (編), リウマチ病学テキスト. 東京 : 診断と治療社 ; 2016. p. 176.
- 3) 谷村 俊ほか : SLE : 新規治療薬 : belimumab, HCQ, MMF を含めて. *Mebio* 2016 ; 33 : 11.
- 4) Bertsias GK, et al : Joint European League Against Rheumatism and European Renal Association-European Dialysis and Transplant Association (EULAR/ERA-EDTA) recommendations for the management of adult and paediatric lupus nephritis. *Ann Rheum Dis* 2012 ; 71 : 1771.
- 5) Hahn BH, et al : American College of Rheumatology guidelines for screening, treatment, and management of lupus nephritis. American College of Rheumatology. *Arthritis Care Res* (Hoboken) 2012 ; 64 : 797.

## 混合性結合組織病

mixed connective tissue disease (MCTD)

#### 概念

- 混合性結合組織病 (MCTD) は 1972 年にアメリカの Gordon C. Sharp らによって提唱された疾患である<sup>1)</sup>。臨床的に全身性エリテマトーデス (SLE) 様、強皮症 (SSc) 様、多発性筋炎 (PM) 様の症状が混在し、血清学的に抗 U1-RNP (ribonucleoprotein) 抗体の高力価陽性を特徴とする。
- 厚生労働省 MCTD 調査研究班により、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH)、三叉神経障害、無菌性髄膜炎の合併頻度が高いことなど、他の膠原病に比して MCTD に比較的特有の病像が存在することが示されてきた。
- 治療はステロイド療法を基本とするが、一般には中等量で十分である。しかし PAH については生命予後不良因子であるため、進行期や重症例ではステロ



イド大量療法に免疫抑制薬か肺血管拡張薬を併用することが多い。

#### 疫学

1:13~16と女性が圧倒的に多い。好発年齢は30~40歳代であるが、小児から高齢者まであらゆる年齢層に発症する。2013(平成25)年の個人調査票による調査では、わが国で10,500人以上が登録されている。

#### 病因・病態

MCTDでは抗U1-RNP抗体高力価陽性であり、その臨床病態は抗U1-RNP抗体陽性と関連するものが多い。ただし、その直接的な病原性や詳細な病態発症機序については不明である。

#### 臨床症状

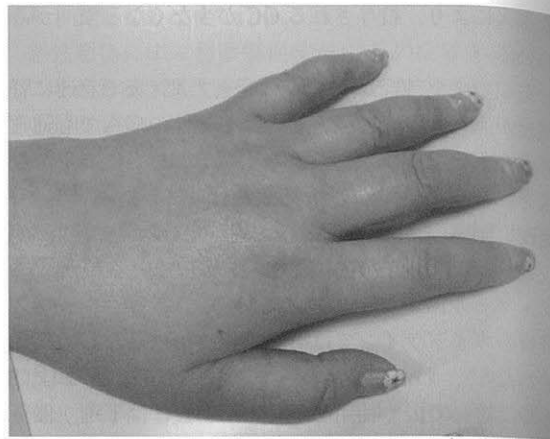
初発症状は、Raynaud現象と関節炎が大半を占める。身体所見上では指ないし手背の腫脹(27)、顔面紅斑、多発関節炎、手指に局限した皮膚硬化が、検査所見としては白血球減少、CK値の上昇、肺拡散能の低下などが高頻度である。また頻度は低いものの比較的特異的に認められる臨床症状として、PAH、無菌性髄膜炎、三叉神経障害がある。MCTDと診断されたにもかかわらず、経過中にループス腎炎など他の膠原病でみられる重篤な内臓病変を認めた場合、診断をMCTDのままとするかは議論が多い。なお、以下に注意すべき症候をあげた。

#### Raynaud現象

「寒冷刺激や精神的なストレスにより、手指や足趾が色調変化を起こす現象」である。青白くなり、紫色となって、最後に赤くなるという三相性変化が典型的であるが、一般には二相性以上の変化がある場合に陽性と考えられている。なお、SScやSLEでもRaynaud現象を有することは多く、MCTDに特異的な症状ではない。

#### 肺動脈性肺高血圧症(PAH)

肺高血圧症(pulmonary hypertension:PH)は、平均肺動脈圧が安静時の右心カテーテル検査で25mmHg以上の場合と定義されるが、MCTDでは、肺動脈楔入圧15mmHg以下であるPAHが特徴的である。(PAHの圧基準は今後変更になる可能性がある。)間質性肺疾患や慢性肺動脈血栓塞栓症、左心不全が関与することもある(28)。PAHの発症機序はいまだ不明な点が多いが、さまざまなストレスによって血管内皮細胞が傷害され肺動脈の血管攣縮と肺動脈周囲に炎症細胞の浸潤が起こることにより、外膜の線維化や内膜の閉塞性線維化やフィブリノイド壊死などが生じ、血管の伸展性が障害される(肺動脈リモデリング)。これらを誘発する経路として、プロスタグランジン<sub>2</sub>経路、一酸化窒素(NO)経路、エンドセリン



27 MCTDの初発症状

指や手背の腫脹を認める。

経路があり、これらを阻害する薬剤が単独あるいは併用で治療に用いられる。

#### 無菌性髄膜炎

頭痛や項部硬直に注意する。原疾患に伴う場合が多いが、非ステロイド性抗炎症薬など薬剤により誘発される場合もある。診断には髄液検査が必要である。膠原病患者で無菌性髄膜炎を発症した患者では血清中抗U1-RNP抗体陽性が高頻度であることが知られているが、無菌性髄膜炎における抗U1-RNP抗体の病原性はいまだ不明である。

#### 三叉神経障害

顔面のしびれやびりびり感を訴える場合がある。純粹な感覚障害であるが慢性化することが多い。無菌性髄膜炎とともに、MCTDに比較的高頻度に認められる(~10%)。強皮症で三叉神経障害が発症した場合、その45%が抗U1-RNP抗体陽性であったとする報告<sup>2)</sup>があることから抗U1-RNP抗体との関連が想定されるものの詳細は不明である。

#### 検査

血液検査では、白血球(リンパ球)減少が高頻度である。関節炎や漿膜炎を有する場合には、赤沈値の亢進に加えてCRPの高値が認められる。これらは活動性の指標となる。一方、抗U1-RNP抗体陽性が診断に必須であるため抗核抗体は全例で陽性となるが、その抗体価は疾患活動性とは必ずしも相関しない。抗dsDNA抗体や抗Scl-70(トポイソメラーゼI)抗体、抗Jo-1(ヒスチジルtRNA合成酵素)抗体のような疾患標識抗核抗体は通常陰性である。リウマトイド因子や高ガンマグロブリン血症を有する例も多い。抗U1-RNP抗体陽性あるいはMCTDの診断はPHのリスク因子となるため、症状がなくても胸部X線検査、心電図、心臓超音波検査を初診時に行う必要がある。

PHが疑われる場合には確定診断のため心臓カテーテル検査を行うべきで、BNP（またはNT-proBNP）などの心不全マーカーも参考になる。肺病変を有する場合には、胸部CTや肺機能検査が必要である。

#### 診断基準・鑑別診断

MCTDの診断を確定する際、わが国では厚生労働省基準<sup>29)</sup>が使用されることが多い(28)、現在、改訂作業中である)。抗U1-RNP抗体はMCTDに特異的な抗核抗体ではなく、SLEやSSc、多発性筋炎/皮膚筋炎、関節リウマチなど他の膠原病・リウマチ性疾患でも認められること、逆に混合所見があっても抗U1-RNP抗体が陰性のこともある点(28「重複症候群」p.238)に注意する。

#### 合併症

MCTDの診断が確定した場合、あるいは抗U1-

#### 28 MCTD 診断基準

(厚生労働省 MCTD 調査研究班 2004 年 再改訂版)

##### I. 共通所見

1. Raynaud 現象
2. 指ないし手背の腫脹
3. 肺高血圧症

##### II. 免疫学的所見

抗U1-RNP抗体陽性

##### III. 混合所見

##### A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎
2. リンパ節腫脹
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少(4,000/ $\mu$ L以下)  
または血小板減少(100,000/ $\mu$ L以下)

##### B. 強皮症様所見

1. 手指に限局した皮膚硬化
2. 肺線維症、肺拘束性換気障害(%VC=80%以下)または拡散能低下(%DL<sub>CO</sub>=70%以下)
3. 食道蠕動運動低下または拡張

##### C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素(CK)上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

#### 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

#### 付記

抗U1-RNP抗体の検出は、二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性でELISAの結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。

2018年12月現在、改訂作業中である。

RNP抗体が陽性でMCTDが疑われた場合には、PAH合併の確認(29)が必須である。PAHは初診時に認められるとは限らないため、定期的に関節超音波検査、肺機能検査(特にDL<sub>CO</sub>)、BNPをチェックすることが望ましい。また、Sjögren症候群や慢性甲状腺炎(橋本病)が高頻度に合併する。関節炎を有する場合には抗CCP抗体も確認し、破壊性関節炎にも注意する。

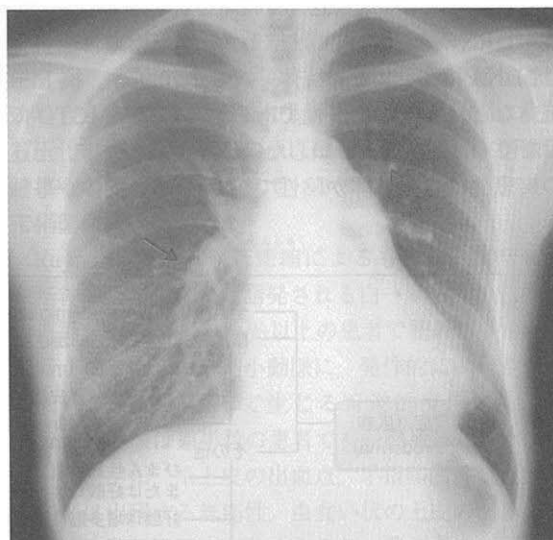
#### 治療

##### 日常生活指導

他の膠原病と同様、急性期は過労を避け、休養をとることは重要である。副腎皮質ステロイドをはじめ、対症療法薬を正しく使えば疾患のコントロールは可能であることをよく説明する。皮膚の保温と指先の外傷予防に注意する。MCTDのみで妊娠を禁止する必要はないが、PHを合併した場合には禁忌となる。

##### 薬物療法

SLE様症状とPM様症状にはステロイドが多量使用され、中等量(プレドニゾロン換算で40mg/日)以下で大多数の症例が反応する。しかし、中枢神経障害、血液障害、腎障害などを併発した場合にはステロイド大量療法および免疫抑制薬の併用が行われる。進行性のPAHに対しては、副腎皮質ステロイド(プレドニゾロン0.6~0.8mg/日)に加えてシクロホスファミド間欠静注療法の有効性が示唆されているが、治療反応性が乏しい場合には、肺血管拡張薬であるプロスタノイド(ベラプロストナトリウム徐放薬など)、エンドセリン受容体拮抗薬(マシテンタン、アンプリセンタンなど)、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬(cGMP刺激薬:シルデナフィル、タダラフィル)、選択的プ



29 MCTDで注意する肺動脈性肺高血圧症の胸部X線像。肺線維症を認めず、左第2弓の突出、肺動脈の拡張が著明である(矢印)。

ロスタグランジン I<sub>2</sub> 受容体作動薬（セレキシパグ）、可溶性グアニル酸シクラーゼ（sGC）刺激薬（リオシグアト）の追加、およびこれら肺血管拡張薬の併用がしばしば行われる。

#### 予後

5年生存率は約94%で、SLEと同等である。その予後を規定する病態は感染症とPHであるため、これらの管理はきわめて重要である。

#### 付 重複症候群

##### 概念

- 膠原病、特に全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症、多発性筋炎/皮膚筋炎患者ではその特徴的な臨床症状のみでなく、ほかの疾患の臨床症状も有する「重複現象」がしばしば認められる。
- 混合性結合組織病（MCTD）は、膠原病重複症候群（オーバーラップ〈overlap〉OL）症候群の一種型として分類される。
- OL症候群には、①上記3つの疾患のうち診断基準を満たす2つ以上の疾患が1人の患者に同時に重複して認められる場合（定型的OL症候群）、②異なる時期に上記の2疾患以上が移行ないし交差して認められる場合、③主たる疾患に他疾患の特徴ある病像が認められる場合、などがある。

##### 臨床症状・診断

定型的OL症候群の臨床症状は、疾患特異性の高い症状の重複が特徴である。大量ステロイド療法を要するようなループス腎炎や精神神経ループス（neuropsychiatric SLE：NPSLE）、肘を越えて広範囲に及ぶ皮膚硬化、あるいは多発性筋炎/皮膚筋炎の診断基準を明らかに満たす臨床所見を重複して有しており、かつ抗U1-RNP抗体が陰性か、ほかの疾患標識自己抗体（抗DNA抗体、抗Sm抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体など）とともに陽性である場合には、MCTDではなくOL症候群と分類したほうがよい。一方、上述の疾患標識自己抗体が陰性で抗U1-RNP抗体が単独

陽性である場合には、各疾患の診断基準を満たした場合もMCTDと診断されているケースがある。

##### 治療

MCTD、OL症候群の診断の違いによってその治療法は変わるわけではなく、その障害臓器と重症度によって決められる。ただし、抗U1-RNP抗体が単独陽性である症例では、一般的に中等量までのステロイドが有効である症例が多いと考えられている。

（藤井隆夫）

##### ◎文献

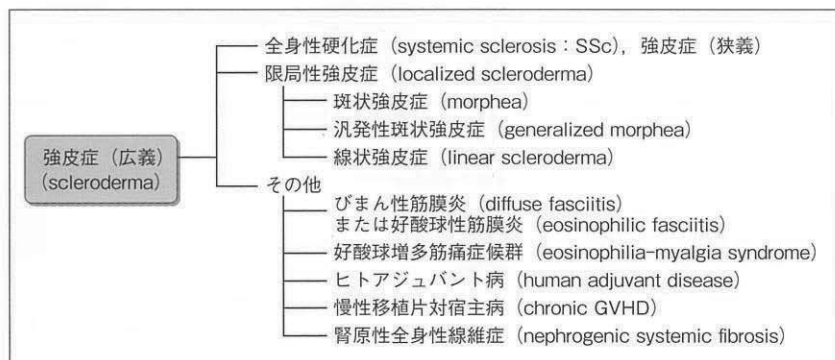
- 1) Sharp GC, et al: Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972; 52: 148.
- 2) Farrell DA, et al: Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. *Am J Med* 1982; 73: 57.
- 3) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班（代表：三森経世）：混合性結合組織病の診療ガイドライン（改訂第3版）。2011. p.4.

## 強皮症

scleroderma

##### 概念

- 強皮症は皮膚に硬化性局面を呈する疾患の総称で、⑩に示す多様な疾患を包括する疾患概念である。
- 皮膚や内臓諸臓器の線維化と末梢循環障害を特徴とする全身性硬化症または全身性强皮症（systemic sclerosis：SSc）と、一定の領域に限定して斑状や線状の皮膚硬化をきたす限局性强皮症（localized scleroderma）に大別される。
- SScを単に強皮症（狭義）と呼ぶことが多く、広義で使用した場合と区別を要する。
- SScは皮膚硬化範囲からびまん皮膚硬化型（diffuse



⑩ 強皮症の分類

脈瘤合併例は生命予後が悪いとする報告がある。  
(杉原毅彦)

## 19 原発性抗リン脂質抗体症候群 [指定難病 48]

**疾患概念** 抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid antibody syndrome: APS)は、種々のリン脂質あるいはリン脂質・血漿蛋白の複合体に結合する抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibody: aPL)と総称される抗体群が関連して血栓症および妊娠合併症を含む様々な病態を示す自己免疫疾患である。APSは単独で発症する場合を原発性と分類するが、約半数は全身性エリテマトーデス(SLE)に合併する。

**原因** APSの病態形成について、aPLの対応抗原であるリン脂質結合蛋白とその修飾、病原性の発現に関して、これまで多数の報告がある。近年では単球や血管内皮細胞、血小板などの向血栓細胞活性化が重要な役割を担うと考えられている。向血栓細胞の細胞表面受容体の病態への関与などもわかってきたが、まだ完全にはわかっていない。

**症候・検査所見** APSでは静脈のみならず動脈に血栓症を起こすことが特徴的であり、脳梗塞や一過性脳虚血発作(TIA)などの脳血管障害が多く、虚血性心疾患が比較的少ない。実際に脳血管障害が動脈血栓症の90%以上を占め、日本人患者の解析では動脈血栓症が静脈血栓症の約2倍の有病率であった。欧州白人ではその比率はほぼ等しいか静脈血栓症がやや多く、高頻度の動脈血栓症は日本人APS患者の特徴といえる。妊娠合併症は習慣流産や子宮内胎児発育不全、妊娠高血圧症がよく知られる。通常の流産は胎盤形成以前の妊娠初期に多いが、APS患者の流産はむしろ妊娠中・後期に好発する。そのほか、表在静脈血栓症、血小板減少症、aPL関連腎症、心弁膜症、網状皮斑、神経症状(特に舞蹈病)があげられる。

**治療** 急性期は通常の高凝血症の治療に準じて血栓溶解療法や抗凝固療法を行う。血栓既往患

者に対する再発予防が重要であり、静脈血栓症では通常の高凝血症より長期間にわたってワルファリンなどによる抗凝固療法を行う。動脈血栓症患者では動脈硬化やスパズムのような血管壁の変化によるずり応力による血小板の粘着、凝集、活性化が血栓形成を促すことから抗血小板薬が推奨されている。

(蜷川慶太、渥美達也)

## 20 若年性特発性関節炎 [指定難病 107]

**疾患概念** 若年性特発性関節炎(juvenile idiopathic arthritis: JIA)とは、16歳未満で発症した、6週間以上続く原因不明の慢性関節炎の総称である。国際リウマチ学会(ILAR)のJIAの分類では、(1)全身型、(2)少関節炎、(3)リウマトイド因子陰性多関節炎、(4)リウマトイド因子陽性多関節炎、(5)乾癬性関節炎、(6)付着部炎関連関節炎、(7)未分類関節炎の7病型に分類される。このうち(1)~(4)が指定難病である。発症から6か月以内の罹患関節数が4関節以下のものを少関節炎、5関節以上に及ぶものを多関節炎とする。少関節炎のうち、発症から6か月以降に罹患関節が5関節以上になった場合を進展型少関節炎、4関節以下で留まった場合は持続型少関節炎という。わが国の有病率は10~15人/10万人である。

**原因** 原因は不明であるが、何らかの遺伝的素因のある患者に環境要因が作用し、自己免疫反応、自己炎症反応が起こって発症する。全身型は自己炎症機序、関節型は自己免疫機序が主と考えられている。

**症候・検査所見** 全身型は、1か所以上の関節炎に2週間以上続く発熱(うち3日は連続)を伴い、紅斑、リンパ節腫脹、肝脾腫、漿膜炎などがみられ、白血球数増多、炎症反応高値、フェリチンの上昇、逸脱酵素の上昇を認める。急性期には致死的合併症であるマクロファージ活性化症候群(macrophage activating syndrome: MAS)を併発することがある。少関節炎で抗核

### III

個別の指定難病  
免疫系



抗体陽性は、合併症であるぶどう膜炎の発症リスクである。滑膜炎のマーカーとして血中マトリックスプロテイナーゼ3(MMP-3)値を用いる。

**治療** 全身型はグルココルチコイド、関節型[前述のILARの分類(2)~(4)]はメトトレキサートを中心薬剤とする。全身型のグルココルチコイドが減量困難な例、関節型でメトトレキサート抵抗例は生物学的製剤の適応となり、小児リウマチ専門医へコンサルトする。MAS合併が疑われる症例は、可及的速やかに専門施設へ紹介する。

**重症度** 全身型は、グルココルチコイドの減量・中止が困難で免疫抑制薬や生物学的製剤の併用が必要、MASを繰り返す、難治性・進行性の関節炎を合併する、のいずれかの場合、関節型は寛解基準を満たさず、JIAの活動性評価指数で中等度以上の疾患活動性のあるもの、またはmodified Rankin Scale(mRS)の評価スケールで3度以上を重症とする。

**予後** MAS合併例では死亡する例がある。無治療寛解を達成するのは全身型が最も多いが、一部症例では関節破壊が進行する。RF陽性の多関節炎は関節予後が悪い。ぶどう膜炎の難治例は失明のおそれがある。

(富板美奈子)

## 21 家族性地中海熱

[指定難病 266]

家族性地中海熱(familial Mediterranean fever: FMF)は、高熱とそれに伴う漿膜炎、関節炎などを周期的に反復する周期性発熱症候群である。自己炎症性疾患のなかでは最も頻度が高く、わが国では1,000人以上の患者がいることが推定されている。典型的な症状を示す患者(FMF典型例)のほとんどではコルヒチンが著効する。FMF典型例ではインフラマソーム構成分子であるpyrinをコードするMEFV遺伝子のエクソン10に変異を認める場合が多い。FMFは「地中海熱」の名の通り、地中海東部

の沿岸諸国の人々に多い。これらの国ではFMFの発症年齢は多くが10歳以下とされており、90%が20歳以下での発症である。一方、わが国では成人発症例が多い傾向があり、しばしば中年期以降の発症も認める。

典型例では、月に1回ほどの発熱を繰り返す。発熱期間は72時間以内であり、12時間以内の例もある。短期間の発熱とこれに伴う激しい腹痛や胸背部痛は、他の周期性発熱と異なるFMFの特徴である。発作時には血液検査で強い炎症反応(赤沈の亢進、CRPや血清アミロイドAの高値)が確認されるが、発作間欠期にはこれらすべての炎症指標は正常化する。発症早期には痛みが先行し、高熱に気づかない例も知られており、早期診断の際には留意する必要がある。運動、心理的なストレス、感染、手術、外傷などが発作の引き金になることが知られている。女性患者では約半数が生理時に一致する。

診断には、一般的にはTel-Hashomer criteriaが用いられることが多い。国際的に広く用いられ信頼性が高いが、わが国の実情を考えると解釈が難しい部分も存在する。このような事情をふまえて、わが国で報告されている症例の臨床的特徴をふまえた診断基準が「自己炎症性疾患とその類縁疾患の全国診療体制整備、重症度分類、診療ガイドライン確立に関する研究」班から公表されている。本ガイドラインにも記載されているが、症状が非典型的な症例(FMF非典型例)の診断や、エクソン10以外のMEFV遺伝子変異の意義についての解釈が難しく、今後解決すべき課題となっている。

(谷内江昭宏)

## 22 クリオピリン関連周期熱症候群

[指定難病 106]

**疾患概念** 発熱や皮疹、関節症、ぶどう膜炎、髄膜炎などの慢性の全身性の炎症を特徴とする疾患である。一部の患者はアミロイドーシスを合併する。患者数は国内に100人程度と稀な疾患である。