

膠原病入門

大島久二 松本弘俊 牛窪真理 秋谷久美子

IRYO Vol. 65 No. 1 (43-50) 2011

キーワード：リウマチ性疾患，結合組織疾患，自己免疫疾患，ステロイド，生物学的製剤

要旨

膠原病は、関節リウマチ、全身性エリテマトーデス等を総称して呼ぶ名称であり正確な診断名ではない。リウマチ性疾患、結合組織疾患とはほぼ同義語であり、自己免疫異常により発症する。政策的に特定疾患として関節リウマチ以外の膠原病は医療費の補助がある。膠原病各疾患の診断には、特徴的な診察所見と検査異常が役立つが、抗核抗体等の自己抗体の出現が特徴的である。治療にはステロイド薬、免疫抑制薬が使用される。近年生物学的製剤の登場により、関節リウマチの治療は劇的に改善した。

はじめに

「膠原病」と聞くと何か得体の知れない疾患と一般には思われていることが多い。それは、患者のみならず医師や看護師でも同様である。膠原病という医学的な診断名はなく、いくつかの病名をもつ疾患の集まりを総称した呼び名である。

その中で唯一関節リウマチが広く知られた病名であるが、その他の膠原病は専門医あるいは専門診療科が少なく、医療人として接することが少ないと思われるのが実情である。しかし、実際の医療の現場では診断に迷う症例の中にしばしば膠原病が含まれており、膠原病患者に接することはよくある。

今回の図説シリーズでは、専門家でない医師、看護師等コメディカルを対象にし、臨床の機会で膠原病の診断と治療の概要を知っていただくよう解説を加えることとする。

膠原病とは

膠原病 (collagen disease) は、ほかにリウマチ性疾患、結合組織疾患、自己免疫疾患等とも呼ばれることがある¹⁾。リウマチの語源は rheuma とされ、紀元前より「流れる物質」という意味として、頭から粘液が流れてきて関節にうっ滞し腫れて痛む場合に用いられていた²⁾。その後痛風、多発関節炎、関節リウマチ、変形性関節炎、リウマチ熱等近代医学により正しい診断名が確立されてきた。現在では膠原病のほとんどを関節病変等臨床症状に着目してリウマチ性疾患という言葉が用いられている。単純にリウマチといえば、医学的には関節リウマチをさすことが多いが、一般人あるいは非専門家のなかでは関節が痛むことを指すことが多く、使用する状況に応じて対応する必要がある。欧米では、膠原病のみならず変形性関節症を含めて広く体が痛む疾患を扱う領域として Rheumatology (リウマチ学) を用いることが多い。

膠原病という名は、1942年に Klemperer により提唱された疾患概念であり、それまでの各臓器に病

国立病院機構東京医療センター 膠原病内科 副院長

別刷請求先：大島久二 大島久二 国立病院機構東京医療センター 副院長 膠原病内科

〒152-8902 目黒区東が丘2-5-1

(平成23年1月10日受付、平成23年1月14日受理)

Introduction for Collagen Diseases

Hisaji Oshima, Hirotohi Matsumoto, Mari Ushikubo and Kumiko Akiya, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: rheumatic disease, connective tissue disease, autoimmune disease, corticosteroid, biologic agent

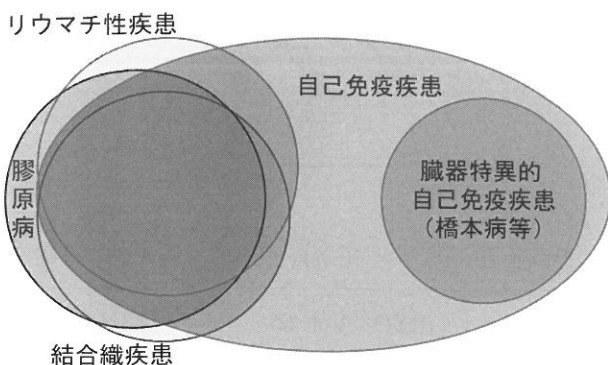


図1 膠原病に関連する名称とその広がり

変の主座がある疾患とは異なり、体全体の多臓器にわたる結合組織全般に変化（フィブリノイド壊死）がみられる疾患を病理学的に総称して定義された¹⁾。それまでは臓器病理学が主流であり、臓器を超えた疾患概念の提唱は画期的であった。結合組織が病理学的病変の主座であるという観点から、結合組織疾患（結合組織疾患；connective tissue disease）という言葉が欧米ではよく用いられている。

一方、自己免疫疾患という言葉は、その名が指すように通常は外敵から自分を守るはずの免疫機序が、自分（免疫の分野では自己という）に向かってしまい障害をおこす疾患である。膠原病で初めて自己免疫現象が発見され、そのため自己免疫疾患の代表と考えられている³⁾。しかし、自己免疫により引き起こされる疾患はその後数多く確認され、現在では自己免疫疾患の一部、あるいは臓器非特異的に起こる自己免疫疾患が膠原病と考えられている。

以上より、膠原病あるいは結合組織疾患は病理学的な側面、リウマチ性疾患は臨床的な側面、自己免疫疾患は病因的な側面からの名前であり、すべて上記に示す個々の疾患をまとめて表す総称といえる（図1）。

膠原病の種類

当初 Klemperer により提唱された膠原病は6疾患、すなわち関節リウマチ（rheumatoid arthritis；RA）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus；SLE）、全身性硬化症（または強皮症）（systemic sclerosis；SSc）、皮膚筋炎（dermatomyositis；DM）・多発性筋炎（polymyositis；PM）、結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa；PN）とリウマチ熱（rheumatic fever；RF）であり、古典的膠原病と呼ばれている。

現在では、これに加えて数多くの疾患を膠原病としてとらえるようになってきている。近年は表1に示すような疾患を広く膠原病としてとらえているが、多臓器にわたる病変を呈する疾患を含むようになってきている。

難病としての膠原病

膠原病というと、よく難病ですかという質問がある。本邦では、難病という言葉は政策的に規定されているものがあり、日本語の単純な意味での難しい病気とは異なる使い方がされている。

旧厚生省により政策的に規定された難病は、昭和47年の難病対策要綱において、(1)原因不明、治療方針未確定であり、かつ、後遺症を残すおそれが少ない疾病、(2)経過が慢性にわたり、単に経済的な問題のみならず介護等に著しく人手を要するために家族の負担が重く、また精神的にも負担の大きい疾病」と定義されている。その中に、調査研究の推進として難治性疾患克服研究事業における臨床調査研究対象疾患130疾患が含まれる。さらに、「診断基準が一応確立し、かつ難治度、重症度が高く、患者数が比較的少ないため、公費負担の方法をとらないと原因の究明、治療法の開発などに困難をきたすおそ

表1 膠原病とその類縁疾患
古典的膠原病

関節リウマチ（rheumatoid arthritis；RA）
全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus；SLE）
全身性硬化症（または強皮症）（systemic sclerosis；SSc）
皮膚筋炎・多発性筋炎（dermatomyositis；DM, polymyositis；PM）
結節性多発動脈炎（polyarteritis nodosa；PN）
リウマチ熱（rheumatic fever；RF）

その他の膠原病

シェーグレン症候群	アレルギー性
混合性結合組織病	肉芽腫性血管炎
重複症候群	悪性関節リウマチ
抗リン脂質抗体症候群	成人スティル病
血管炎症候群	リウマチ性多発筋痛症
大動脈炎症候群	強直性脊椎炎
側頭動脈炎	血清反応陰性関節炎
ウェゲナー肉芽腫症	乾癬性関節炎

れのある疾患」として特定疾患治療研究事業56疾患については医療費の自己負担の軽減（特定疾患治療研究事業）がされている。都道府県により若干の対象疾患の違いはあるが、膠原病の代表疾患はこの特定疾患治療研究事業に含まれており、事業開始以降認定患者数は年々増加している（難病情報センター、難治性疾患克服研究事業、http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kenkyu_121.htm、参照）（図2）。しかし、膠原病で最も患者数の多い関節リウマチ、患者数は少ないが治療法が確立していない再発性多発軟骨炎等、医療費の自己負担軽減となっていない膠原病も多い。

膠原病の病因

膠原病の病因、原因は依然不明である。しかし、自己免疫異常が認められ、それにより病像が形成されていることはほぼ確認されている³⁾。なぜ自己免疫異常が生じるのかは不明な点が多いが、一卵性双生児でも約1/4に膠原病が認められること、ヒト白血球型抗原（Human Leukocyte Antigen: HLA）の類似性が示されていることから、何らかの遺伝背景があることが推定されている。しかし、厳密な意味での遺伝病ではなく、糖尿病等一般的疾患と同じく複数の遺伝背景が関与していることが考えられている。一方、感染症等後天的要素の関与も指摘されている。その代表はリウマチ熱であり、本症は溶血連鎖球菌感染に引き続く自己免疫異常により引き起こされる疾患である。その他関節リウマチでの腸内細菌による自己免疫異常の発症等が一部で確認されているが、多くの症例で後天的病因は不明である。

膠原病の範疇に入る疾患

ベーチェット病
サルコイドーシス
原発性胆汁性肝硬変症

自己免疫異常

1948年LE細胞（lupus erythematosus cell）という変性した核を貪食した細胞が発見され、それが細胞内核成分に対する自己抗体（自己に対する抗体）、すなわち抗核抗体（図3）であることが間もなく明らかとなり、自己免疫疾患としての理解が始まった。その後核成分以外に対する自己抗体の解析も進み、現在では膠原病に関連する多くの自己抗体が確認されている（表2）。

抗核抗体が発見されてから、抗核抗体と膠原病の発症（病因）との関連に着目して研究がなされてきた。しかし抗核抗体とその対応抗原の分析が進むにつれ、抗核抗体と膠原病の発症ならびに病態とは必ずしも一致しないことが多くなってきた。近年は一部の自己抗体（抗dsDNA抗体と抗好中球細胞質抗体）を除き、膠原病の病像と予後を推測する疾患標識抗体としての意義が強くなってきている。この数年では、リウマトイド因子（rheumatoid factor; RF）に替わる関節リウマチの診断に抗CCP（anti-cyclic citrullinated peptide antibodies）抗体が臨床応用可能となり、RFの早期診断に有用とされている。また、自己抗体は膠原病以外の臓器特異的自己免疫疾患でも確認されるようになった。

臨床症状

膠原病に共通する臨床症状の特徴を示す（図4、5）。

1. 発熱、全身倦怠感、易疲労感、体重減少

膠原病は、全身性非感染性の慢性炎症性疾患であるため、これらの全身消耗所見が現れやすい。個々の症状は特定の疾患に特徴的ではないが、全身症状があるときには膠原病を鑑別疾患にあげることが必要となる。

2. 関節炎（痛）

関節局所に、発赤・腫脹・圧痛・運動痛のいずれ

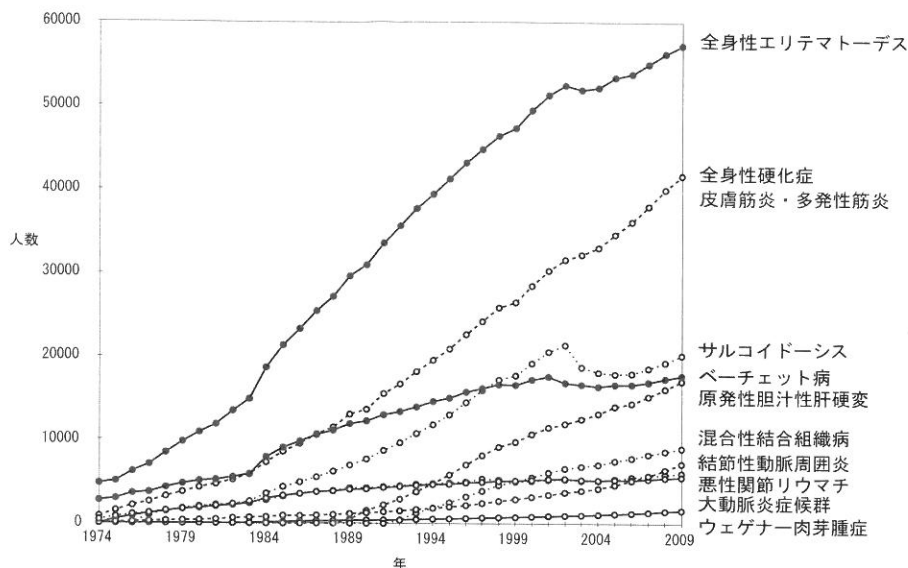


図2 特定疾患治療研究事業における代表的疾患登録患者数の年次推移

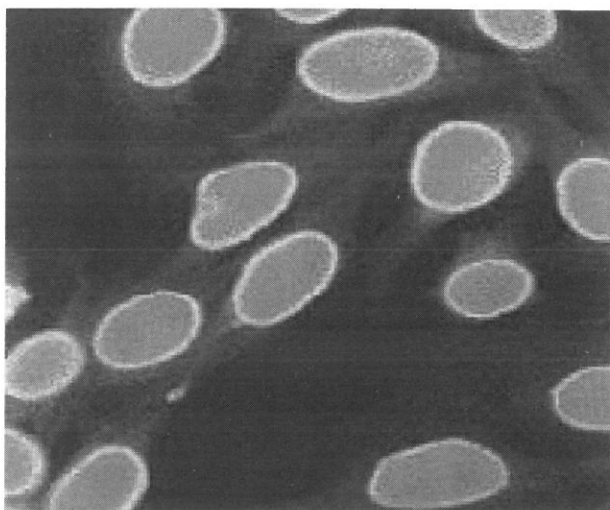


図3 抗核抗体（蛍光抗体法により観察されたもの）

かが診察でみつかる場合に関節炎と判断する。これらの診察所見がなく関節の痛みを訴えるときは関節痛とする。膠原病の診断においては、関節炎と関節痛を区別することが重要である。

3. 皮疹・皮膚変化

手、手指、足趾、下腿、顔面、関節、躯幹の皮膚には膠原病に特徴的な皮疹を認めることが多い。

SLEでは顔面の蝶型紅斑に加え、手・手指・耳の紅斑、爪周囲の紅斑を認める。全身性硬化症では、手、腕、顔に皮膚硬化を認める。皮膚硬化は、手指でつかんで皮膚がつまみ上げられるかで判定する。浮腫期では圧痕を残さない浮腫を呈し、進行すると皮膚は光沢を呈する。手指の腫脹がみられることも

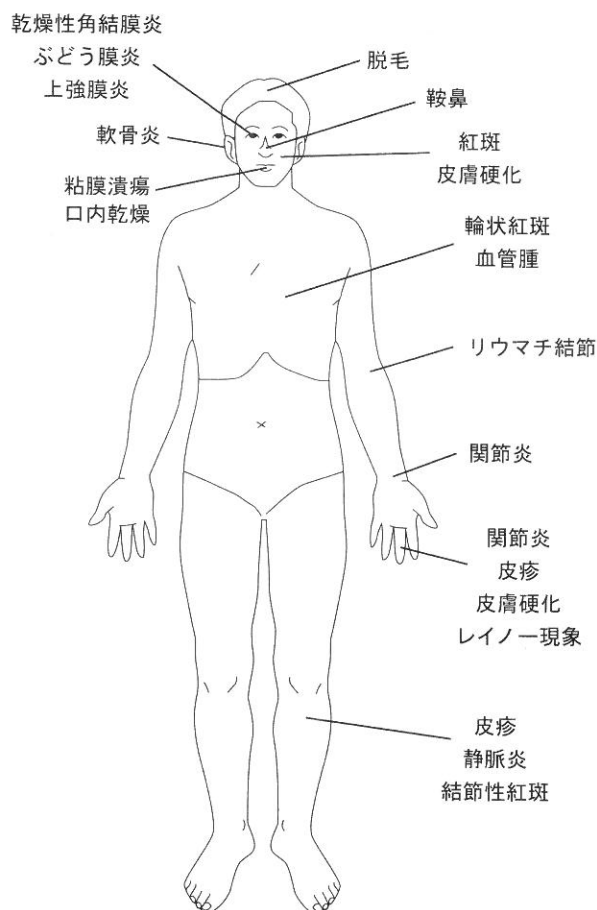


図4 膠原病によくみられる身体所見（体表から観察可能なもの）

ある。皮膚筋炎では、関節伸側に暗赤色の皮疹（ゴットロン兆候）を認める。

その他、下腿の疼痛性紅斑である結節性紅斑、脂肪織炎、脱毛、血管腫、環状紅斑、盤状ループス皮

表2 膠原病でみられる自己抗体とその特徴

種 類	名 称	関連症状
SLE の疾患標識抗体	抗二本鎖 DNA 抗体 抗 Sm 抗体 抗リボゾーム P 抗体	ループス腎炎, 活動期 SLE 遅発性腎症 中枢神経症状
全身性硬化症の疾患標識抗体	抗 Scl-70抗体 抗セントロメア抗体	びまん性強皮症 限局型強皮症 (CREST 症候群)
皮膚筋炎・多発性筋炎の疾患標識抗体	抗 Jo-1 抗体	間質性肺炎合併
重複膠原病疾患の疾患標識抗体	抗 U1 RNP 抗体 抗 Ku 抗体	混合性結合組織病 強皮症多発性筋炎重複症候群
シェーグレン症候群の疾患標識抗体	抗 SS-B 抗体 抗 SS-A 抗体	再発性環状紅斑 新生児ループス
血管炎症候群の疾患標識抗体	PR3-ANCA MPO-ANCA	ウェゲナー肉芽腫症 顕微鏡的多発血管炎, アレルギー性肉芽腫性血管炎
抗リン脂質抗体症候群の疾患標識抗体	抗 β 2-GPI 抗体	反復性血栓症, 習慣性流産

疹, 血栓性静脈炎, 指尖壊死, 粘膜潰瘍, 耳介軟骨炎, 鞍鼻, リウマチ皮下結節, 紫斑を認めることがあり, 膠原病の診断に有用となる。

4. レイノー現象

主に手指末梢が寒冷により蒼白になる現象である。その後暖めることにより赤くなることが特徴的である。

5. 眼・口腔

眼にはぶどう膜炎のほか, 乾燥性角結膜炎, 上強膜炎, 網膜病変があり得る。シェーグレン症候群による角結膜炎, SLE による網膜病変が疑われるときは眼科での診察が必要となる。

また, シェーグレン症候群では唾液分泌低下による口内乾燥があり口腔内観察が必要である。

6. 他の臓器症状

神経・筋, 心肺, 腎, 消化器, 泌尿器等多臓器にわたり病変を呈することがある。たとえば SLE では, ループス腹膜炎, ループス膀胱炎などほぼすべての臓器病変をおこし得る。

検査の進め方¹⁾

1. 基本的検査

膠原病を疑った場合, まず一般的検査が必要である。これは診断のみならず, 臓器障害の有無, 治療薬選択のためにも必要である。

具体的には, 一般検尿, 血液学的検査 (凝固系を含む), 炎症反応, 免疫学的検査 (抗核抗体, リウマトイド因子), 単純 X 線検査 (胸部, 腹部, 関節) (図 6) である。

2. 診断確定に要する検査

診断確定には, 免疫学的検査として特異的自己抗体, 補体等がある。また, 罹患臓器の詳細な検査として, 画像検査 (CT, MR, シンチ, PET (図 7) 等), 機能検査, 病理検査がある。特別な検査として関節液検査があり, とくに感染性ならびに結晶性関節炎を鑑別するために有用である。

3. 疾患活動性・治療効果判定に必要な検査

膠原病の種類, 罹患臓器により検査項目は異なるが, 少なくとも初期に異常を呈した項目については治療開始早期 (1-3 カ月後) には再度確認する。その他, 疾患活動性ならびに治療効果と密に関連している免疫学的検査として, 二本鎖 DNA 抗体, 抗好中球細胞質抗体, 抗リン脂質抗体, 免疫複合体,

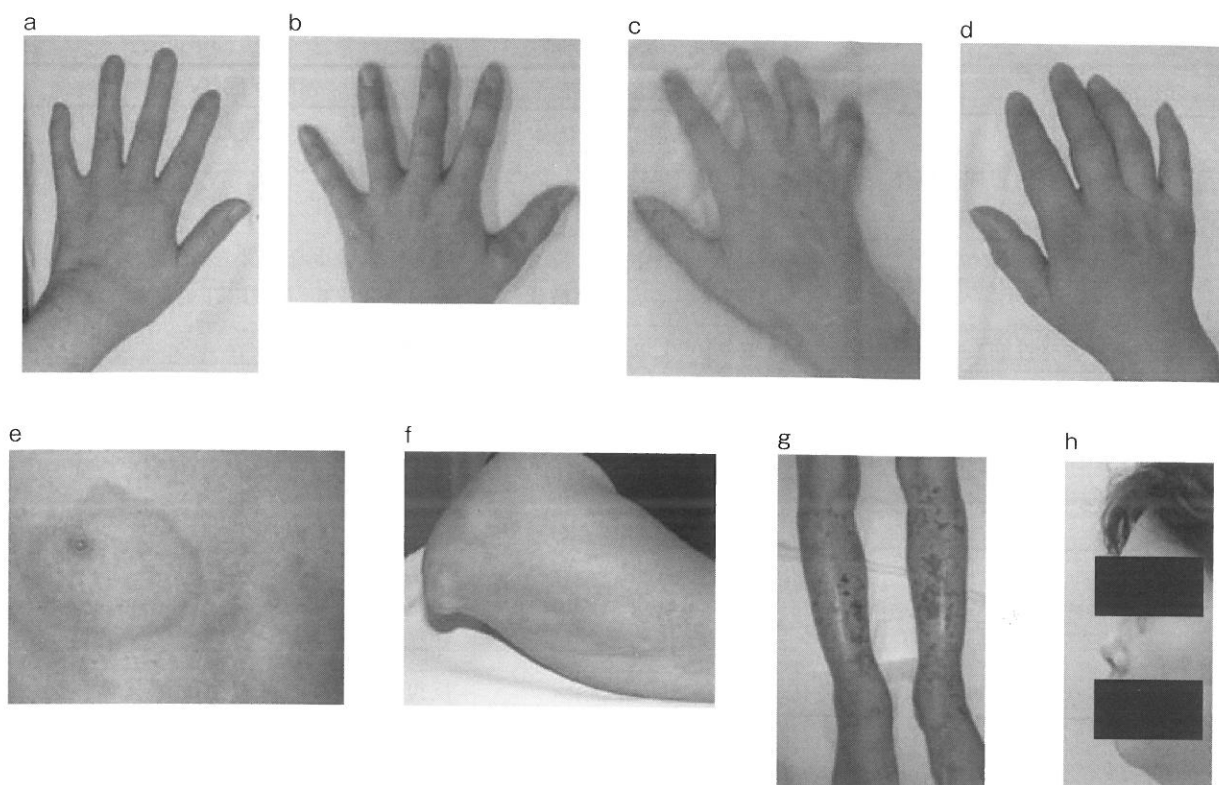


図5 膠原病にみられる特徴的体身所見

a: 手首の関節炎による腫脹 b: SLE による手指の紅斑 c: 全身性硬化症（強皮症）による皮膚硬化
d: 皮膚筋炎での関節伸側部の紅斑 e: 輪状紅斑 f: リウマチ結節 g: 紫斑 h: 鞍鼻

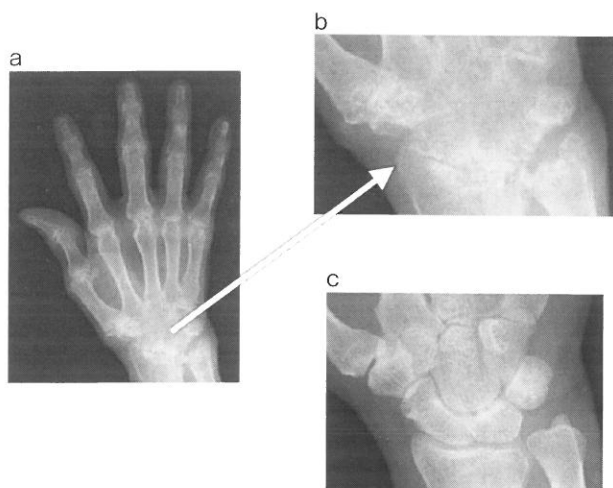


図6 関節リウマチでの単純X線での骨変化

a: 正面像 b: 手根骨での骨癒合 c: 正常のX線写真

補体、免疫グロブリンがあり、CRPと赤沈も一般的炎症所見として役立つ。これらは1カ月から6カ月に一度行うが、間隔は治療開始からの期間による。

治療の基本

膠原病の治療には、薬物療法、局所療法、手術療法、リハビリテーションがある。

1. 薬物療法

(1) 非ステロイド性抗炎症薬 (nonsteroidal anti-inflammatory drugs; NSAIDs)

軽い病勢あるいは初期にはNSAIDsを用いる⁵⁾。しかし、NSAIDsのみで治療できることはまれである。また、長期投与となるので、消化管出血の予防、腎機能障害の出現には注意を要する。

(2) 抗リウマチ薬 (disease-modifying anti-rheumatic drugs; DMARDs)

関節リウマチに用いる。メトトレキサート (methotrexate; MTX) が主流であるが、その他サラズルスファピリジン、ブシラミン、注射用金製剤がある。なるべく早期から使用することで関節の破壊進行を抑制することができる。

表3 ステロイドの副作用と対処法

重篤なもの	モニターの仕方	対処法
感染症誘発・増悪 骨粗鬆症 糖尿病 脂質異常症・動脈硬化 無菌性骨壊死 精神障害 消化性潰瘍 高血圧 下垂体・副腎不全 緑内障・白内障 ステロイド筋症	予防投与，早期発見 骨塩量測定，骨代謝マーカー 血糖，尿糖，HbA1c 血中脂質測定，頸動脈エコー MRI，単純X線 日常観察 便潜血，抗潰瘍剤予防投与 血圧測定 全身体所見，好酸球増多 定期的眼圧測定・眼科診察 筋力テスト	適正な抗菌剤の使用 ビス製剤，ビタミンD-K，テリパラチド 食事療法，インスリン使用 食事療法，HMG-CoA還元酵素阻害剤 安静，免荷，外科的治療 抗精神薬，抗不安薬，抗うつ薬 胃粘膜保護剤，抗潰瘍剤 塩分制限，降圧剤 ステロイド補充，服薬指導 点眼薬，外科的処置 ステロイド減量
軽症なもの		
ニキビ様発疹，多毛症，満月様顔貌，食欲亢進，体重増加，月経異常， 皮下出血，紫斑，多尿，多汗，不眠，浮腫，低カリウム血症		

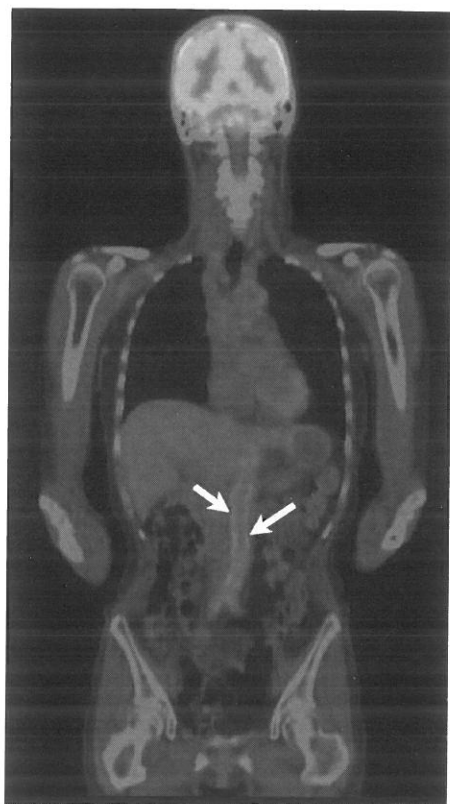


図7 大動脈炎症候群における腹部大動脈壁の炎症所見（PET-CT検査）

罹患臓器により使用量が大きく異なることである。関節症状に対する少量（プレドニゾロンで5 mg/日程度）からパルス療法（プレドニゾロン換算1,000 mg/日）まで幅広く用いる。重篤な副作用の予防，治療も同時に必要であり（表3），必要最小限を用いるようにすることが原則である⁶⁾。

(4) 免疫抑制薬

ステロイド薬が十分な効果を発現しないときに用いる。古典的なエンドキサン，アザチオプリンのほか，最近ではシクロスポリン，タクロリムスも用いられる。

(5) 生物学的製剤

近年の医学界における最大の進歩は生物学的製剤の使用であろう。現時点では関節リウマチに対して用いられるが，関節炎の鎮静化のみならず骨関節破壊の進展防止に劇的効果がある。詳細は関節リウマチの稿で述べられるが，副作用にも注意しなければならず感染症は重要な観察項目である。

2. 局所療法

関節局所へのステロイド薬の注入は，一時的であるが関節症状を緩和するのに役立つ。

3. 手術療法

主に関節リウマチに対する関節滑膜切除術，人工

(3) ステロイド薬

膠原病治療の主要薬剤である。強力な抗炎症・免疫抑制作用があり，急性期には他に替わる薬剤が無い場合使用する。他の薬剤との大きな相違は，疾患，

関節置換術、関節固定術などがある。手術は、関節の疼痛緩和と機能障害是正を主な目的としているが、関節変形を修正する美容的側面もある。

その他、大動脈炎症候群における狭窄大血管の置換術等、臓器病変に応じて手術が行われることがあるが、原則として病勢が収まった時点で行う。

4. リハビリテーション

膠原病におけるリハビリテーションは、関節リウマチとステロイド大量治療中の2つの側面がある。

関節リウマチでは、痛みの緩和のため関節を動かさないでよくと早期に拘縮をおこす。1日数回でよいので、関節可動域ぎりぎりまで関節を動かすことにより拘縮を予防する。長期的には等尺運動により、関節に過度の負担をかけないように筋力強化を行う。

ステロイド大量療法中（プレドニゾロンで40mg/日以上）では、ステロイド薬の副作用として必ず筋力低下がおこる。これはステロイドの異化作用によるもので、この時期に筋力強化のための運動、リハビリテーションをしても筋力強化は期待できない。むしろ、骨への加重を増加させて脊椎圧迫骨折を誘発する可能性もある。この時期は最低限の体動をする程度のリハビリテーションを行う。

5. 補助的治療

膠原病を治療する場合には、治療薬による合併症の予防・治療が重要である⁷⁾。NSAIDs使用時には、消化性潰瘍既往者にはプロトンポンプインヒビターの予防投与が必要である。また、ステロイド治療時には続発性骨粗鬆症の予防と治療にビスフォスフォネート製剤ならびに近年では副甲状腺ホルモン製剤であるテリパラチド等強力な対処が必要である。

まとめ

膠原病は一見とっつきにくい疾患と思われている。

確かにまれな疾患も扱うが、診断に苦慮する症例のなかで実は膠原病であったということも多く、基礎的知識をもっておくと大変有用である。

次回より各膠原病について述べることにする。実際の外来、病棟での治療・看護に役立てていただければ幸いである。

[文献]

- 1) 山本一彦. リウマチ性疾患の概念・分類・疫学. In: 日本リウマチ財団教育研修委員会. リウマチ基本テキスト. 東京: 日本リウマチ財団; 2005: p 13-7.
- 2) West SG. Classification and health impact of the rheumatic diseases. In: West SG ed. Rheumatology secrets. 2ed. Philadelphia: Hanley & Belfus; 2002: p 1-3.
- 3) Siegel RM, PE. Lipsky. Autoimmunity. In: Firestein GS and Kelley, WN ed. Kelley's textbook of rheumatology. 8th ed. Philadelphia: Saunders Elsevier; 2009: p259-76.
- 4) 日本臨床検査医学会ガイドライン作成委員会. 膠原病またはその類縁疾患. In 川合陽子 ed. 臨床検査のガイドライン. 東京: 日本臨床検査医学会; 2009: p294-7.
- 5) 牛窪真理, 松本弘俊, 秋谷久美子ほか. NSAIDとステロイドの使い方. JIM 2010; 20: 770-2.
- 6) 大島久二, 秋谷久美子, 田中郁子. 副作用とその予防. In: 山本一彦, 鈴木洋司編. 薬剤ごとの違いがわかるステロイドの使い分け. 東京: 羊土社; 2010: p33-43.
- 7) 大島久二. ステロイドの副作用と対策. In: 山口徹, 北原光男, 福井次夫編. 今日の治療指針. 東京: 医学書院; 2009: p637-8.

図3, 5, 7は下記ホームページにカラー版掲載予定
<https://www.nhocrc.jp/iryo/>