

平成23年5月22日、エル・おおさかで行われた第29回総会・医療講演会より

「膠原病の基礎」

(兵庫医科大学病院 リウマチ・膠原病科 東直人先生)



◆はじめに

兵庫医科大学病院リウマチ・膠原病科の東です。よろしくお願ひします。平成15年5月11日に初めて膠原病友の会大阪支部の講演会に参加させていただき、そのときは大阪南医療センターの片田先生と一緒に来ました。約10年ぶりに大阪支部でお話する機会をいただき、非常に光栄に思っています。和歌山の方でも診療を行っていますので、そのことも少し最後にお話ししたいと思います。

本日は「膠原病の基礎」というテーマですので、ご存じのこともあるかと思いますが、最近発症しどうしたらいいのか悩んでおられる方、身内や知り合いの方に患者さんがおられる方などもいらっし

やるかと思ひますので、広く浅くを目指してお話ししようと思ひています。「膠原病の基礎」と、主に副作用のことになりますますが少しステロイドについて、また最後に地域的な問題についてもお話ししたいと思います。では、本題に入らせていただきます。

◆膠原病とは（総論）

(表1) 膠原病(こうげんびょう)とは

「膠」(にかわ)

器物を接合させる接着剤

動物の皮や骨を煮つめてつくる。



「膠原」(英語ではコラーゲン)

膠原と細胞をくっつけている結合組織に含まれる代表的な成分です。

⇒ 結合組織は全身にあります。

例) 皮膚の真皮、骨と筋肉をつなぐ腱など

膠原病の「膠」という字は「にかわ」ともいい、土器など器物をくっつける接着剤として使われていて、動物の皮や骨を煮詰めて作られたものです。それを元にした「膠原」という言葉は、英語ではコラーゲンといわれ、細胞と細胞をくっつける結合組織に含まれる代表的な成分です。この結合組織は全身にあつて、皮膚の真皮や骨と筋肉をつなぐ腱など非常

に幅広くあります。

膠原病は1942年(昭和17年)にアメリカの病理学者のクレンペラーが提唱しました。当時、病気は特定の臓器が障害されて起こるものだと考えられており、SLEのように同時に複数の臓器が障害される疾患の理解は困難でした。クレンペラーは全身の「結合組織」に問題が起きていることに着目して、フィブリノイド変性という病理学的変化が共通に起きていることを発見しました。そして膠原病という病名を提唱しました。このことは、初めて病気が特定の臓器ではなく、結合組織という全身の系統に起きているものであると強調した概念でした。

その後、自己免疫疾患の概念が提唱されたことなどを踏まえて、膠原病は①結合組織疾患、②リウマチ性疾患、③自己免疫性疾患、これらの3つを満たす疾患とされています。結合組織疾患とはクレンペラーが提唱した病理学的な全身の結合組織に起きてくる病気であること、自己免疫性疾患とは自己抗体が病気に関わるということ、リウマチ性疾患とは関節に痛みが多いということで、この3つが重なったところが膠原病であると認識されています。ゆえに今日では、膠原病は“結合組織と血管を病変の主座として、自己抗体を高頻度に伴う多臓器性の慢性難治性疾患”と定義されています。

ただし、クレンペラーは「膠原病」を診断名として安易に使われているのでは

ないか、原因不明の病気に対してとりあえずの病名として「膠原病」が使われているのではないかと心配していました。膠原病はあくまで病気の成り立ちについて提唱した概念であり、診断名ではないということを警告しました。このような背景から欧米では膠原病(Collagen disease)という言い方を最近はあまりされず、結合組織病(connective tissue disease)やリウマチ性疾患(rheumatic disease)と呼ばれています。

次に膠原病が自己免疫疾患ということで「免疫」についてお話しします。免疫は疫病(流行病)から免れるために体に備わっている「防衛反応」のことで、麻疹や水ぼうそうなどのように1度かかった病気は2度とかからないという経験を言い表したものです。免疫をになうものとして、リンパ球・樹状細胞・マクロファージがあり、互いの連携で外から入ってくる異物(病原菌等)を追い出すように働いています。

少し横道にそれますが、エドワード・ジェンナーという方が「牛痘にかかると天然痘にかからない」という言い伝えの実験として、牛痘にかかった人の膿を少年に植え付けました。その後、少年は発熱などはありませんでしたが軽症で、6週間後、ジェンナーはその少年に天然痘を接種しましたが少年は発症しませんでした。これによって牛痘による天然痘予防法が成功したということです。この1度かかっ

た病気は2度とかからないという免疫システムを応用したものがインフルエンザなどの予防接種であり、このジェンナーの実験がスタートとなっています。

細菌やウイルスなどの異物が体に入ると、好中球やマクロファージがこの異物を食べて殺します（貪食）。そしてマクロファージは異物をやっつけた情報をリンパ球に伝えます。リンパ球にも種類があって、T-リンパ球がB-リンパ球に対して、次に同じ異物が入った時にやっつけるための抗体を作ってほしいと指令をだします。このようなネットワークが形成されています。それに加えて補体というたんぱく質がこのネットワークの中で指令が入ると、その病原体の表面に抗体と一緒に張り付いて死滅させるという働きがあります。

次に自己免疫性疾患についてです。免疫とは「自分（自己）と自分以外（非自己）を識別する機構」ですが、その免疫は本来なら異物を追い出すためのシステムであるにもかかわらず、システムエラーを起こして自分自身の正常な細胞や組織を過剰に攻撃してしまうことで起きてくる病気を自己免疫性疾患といいます。自分自身の正常な細胞や組織を過剰に攻撃してしまう抗体を自己抗体というのですが、それが肺にできると間質性肺炎などの肺病変を起こし、腎臓にできると腎炎を起こすこととなります。これが自己免疫疾患の考え方です。また自己免疫疾

患は、全身にわたり影響がおよぶ全身性自己免疫疾患と特定の臓器だけが影響を受ける臓器特異的疾患の2種類に分けることができますが、膠原病は全身性自己免疫疾患です。

自己抗体にもいろいろあります。特に抗核抗体（ANA）は「数値が高いので膠原病かもしれません」といわれて専門施設を受診された方もおられると思います。細胞の中の核にはDNAなど生きていくために必要な情報が詰まっているのですが、その核の成分に対してできてしまった抗体が抗核抗体です。核の中には様々な成分があるため、その成分によって抗体の名前はついています（表2参照）。

（表2）抗核抗体

- ・抗DNA抗体
- ・抗Sm抗体
- ・抗RNP抗体
- ・抗SSA抗体
- ・抗SSB抗体
- ・抗セントロメア抗体
- ・抗Scl70抗体
- ・抗Jo-1抗体

表3に示すように、抗核抗体は、細胞の核内のいろいろな成分に対する自己抗体をひっくるめた総称です。血液検査で検査できるものと、研究段階のものを含めて現在50種類以上の抗核抗体がわかってきていて、膠原病を含め自己免疫疾患で高頻度に検出されます。検出されても膠原病といえるわけではありませんが、その可能性を調べるためのスクリーニン

(表3) 抗核抗体と自己抗体

- ・抗核抗体 (ANA) は、細胞の核内のいろいろな成分に対する自己抗体をひっくるめた総称です。
(現在 50 種類以上の対応抗原が明らかになっている。)
- ・膠原病を含め自己免疫疾患で高頻度に検出されます。
(ただし特異度は高くない。(→後述))
- ・ANA 陽性は何らかの自己免疫異常の存在を意味します。
- ・膠原病のスクリーニング検査として不可欠です。
 - 1) MCTD・SLE・強皮症・シェーグレン症候群で高率に陽性となります。
 - 2) 筋炎・血管炎では陰性のこともあり得ます。
(抗核抗体が陰性でも膠原病でないとは言えない。)
- ・ANA 値は疾患活動性を反映しません。

グ検査としては欠かせないものです。筋炎や血管炎では陰性のこともあるので、抗核抗体が陰性でも膠原病でないとは言えません。また、抗核抗体の値は疾患の活動性を示す指標にはなりません。

抗核抗体は膠原病ではない健康な方や、別の病気を持たれている方でも出ることがあります。これは関節リウマチの方のリウマトイド因子にしても同じです。抗核抗体の検査結果として 40 倍未満が陰性と記されているのですが、国際抗核抗体標準委員会という研究機関のデータでは 40 倍くらいであれば健康な方でも約 30%は陽性で、80 倍なら 13%、160 倍でも 5%の方が陽性になります。よって

抗核抗体の数値が高いから膠原病というのは少し乱暴な言い方になります。

特に年齢が上がるにつれて陽性になる確率は高くなります。なぜかという、年齢が高くなるにつれて抗体を作る際にシステムエラーが起きやすいということと、病原体に暴露されている機会も多いので、偽陽性というものが増えてきます。また悪性腫瘍や結核、ウィルス性肝炎などの慢性感染症や、風邪をひいた後などに抗核抗体がでる場合があります。ただし、その場合は 160 倍以下の高くないレベルです。抗体検査は症状、病歴、診察所見などからリウマチ性疾患や膠原病などの自己免疫疾患が疑われる時に行うのが原則で、症状がないのに検診目的で測定することに意味はありません。

(表4) 抗核抗体が陽性となる疾患・状態

疾患	陽性率
混合性結合組織病 (MCTD)	100%
全身性エリテマトーデス (SLE)	95-98%
強皮症 (SSc)	80-90%
シェーグレン症候群 (SS)	60-70%
多発性筋炎 (PM) / 皮膚筋炎 (DM)	50-70%
関節リウマチ (RA)	50-60%
自己免疫性肝炎 (AIH)	30-50%
慢性甲状腺炎	20-30%
重症筋無力症	20-30%
その他: 特発性間質性肺炎 (IIP)、炎症性腸疾患、慢性肝疾患、伝染性単核球症、特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) など	
健康人 (特に 10 代女性、高齢者、妊婦)	10-15%

(平形道人. 臨床検査. 52, 504-510, 2008 を一部改変)

抗核抗体が陽性になる疾患を表4に挙げてみました。膠原病の方には軒並みできてきます。関節リウマチの方でも50～60%はできてきます。また慢性肝疾患や伝染性単核球症、炎症性腸疾患（クローン病）などにもでることがあります。

また、検査結果には40倍未満とありますが40倍で切ってしまうと偽陽性が増えてしまうので、膠原病診療では160倍以上を有意とするべきであると国際抗核抗体標準委員会ではいわれています。ただし、典型的な膠原病の方でも抗核抗体は40～160倍ということもありますし、陰性であっても核の外にある細胞質の成分に抗体ができれば、核の成分に対する抗体ではありませんので、抗核抗体は陽性にはなりません。特にシェーグレン症候群の抗SS-A抗体、筋炎の抗Jo-1抗体、

血管炎のANCAは核の外にある細胞質にある成分にできる抗体ですので、抗核抗体が陰性であっても代表的な膠原病であることは十分に考えられます。また、抗核抗体が高くても膠原病を含めた自己免疫疾患の可能性が高いというメッセージがあるだけで、抗核抗体が40倍の方と5120倍の方を比較して、5120倍の方が悪いとは限りません。よって抗核抗体は治療がうまくいっているかという治療効果の判定には使いません。極論をいえば診断の際に使えば良いぐらいのもので、毎回検査することはあまり意味がないかとも思います。

抗核抗体が陽性であれば、表5に示すような核の中の様々な成分に対する抗体や、核の外の細胞質の成分に対する抗体をさらに細かく検査し、診断の絞り込み

(表5) 代表的な疾患特異的抗体

疾患特異的抗体は特異度は高いが、感度が低く、スクリーニングには不向きです。各患者さんの病状に応じて、選択して測定しています。⇒ 診断の絞り込みに有用

抗体	疾患	(※印は活動性の指標にもなる抗体)
抗核抗体		
抗 ds-DNA 抗体 ※	全身性エリテマトーデス (SLE)	40-70%
抗 Sm 抗体	全身性エリテマトーデス (SLE)	15-30%
抗 Scl-70 抗体	全身性強皮症 (SSc)	15-30%
抗セントロメア抗体	限局型強皮症、CREST 症候群	20-30%
抗 RNP 抗体	混合性結合組織病 (MCTD)	100%
抗細胞質抗体		
抗 Jo-1 抗体	多発性筋炎、皮膚筋炎	20-30%
抗 SS-A 抗体	シェーグレン症候群	50-70%
抗 SS-B 抗体	シェーグレン症候群	20-30%
MPO-ANCA ※	顕微鏡的多発動脈炎	30-50%
PR3-ANCA ※	ウェゲナー肉芽腫症	50-90%

を行います。SLE にみられる抗 ds-DNA 抗体の陽性率は 40~70%、筋炎にみられる抗 Jo-1 抗体では 20~30%です。抗 Jo-1 抗体が陰性なので筋炎ではないとはいえないのですが、抗 Jo-1 抗体が陽性であれば筋炎である確率は高くなりますので指標にはなりません。

実際によくある膠原病と診断しない場合の例を説明します。1 例目は、抗核抗体は陽性ですが 160 倍未満で、疾患の特異的抗体はでておらず、症状もないという患者さんです。この場合は抗核抗体の数値が高いという理由で受診されていますが、病的意義は少なく、それ以上検査をする必要もありません。ひとまず 6 ヶ月後に診て、抗核抗体や症状の有無を確認しますが、症状がないのであれば病的意義はないので通院する必要がない旨を説明します。2 例目は、抗核抗体が 160 倍以上の方で、疾患の特異的抗体はなく、症状もないという患者さんです。この場合は 3~6 ヶ月あけて再度検査評価し、大きな変化がなければ問題はないということになります。3 例目は、抗核抗体が 160 倍以上の方で、疾患の特異的抗体が出ている患者さんです。この場合は症状がなくても膠原病が存在するか、将来的に膠原病に進展する可能性があるため、3~6 ヶ月ごとに経過観察をします。

◆膠原病とは（各論）

次に各論に入っていきます。クレンペ

ラーが唱えた古典的膠原病には、次の 6 つがあります。

（表 6）古典的膠原病

- ① 関節リウマチ（RA）
- ② 全身性エリテマトーデス（SLE）
- ③ 全身性硬化症（SSc）
- ④ 多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）
- ⑤ 結節性多発動脈炎（PN）

- ⑥ リウマチ熱（RF）

当時はリウマチ熱も入っていましたが、リウマチ熱は溶レン菌という細菌によっておこる感染症であることが分かっていますので、現在、膠原病といわれているのは①~⑤になります。

（表 7）膠原病とその類縁疾患

- ・全身性エリテマトーデス（SLE）
- ・強皮症（SSc）
- ・多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）
- ・混合性結合組織病（MCTD）
- ・シェーグレン症候群（SS）
- ・結節性動脈周囲炎（PN）
- ・顕微鏡的血管炎（mPA）
- ・ウェゲナー肉芽腫症（WG）
- ・アレルギー性肉芽腫性血管炎（AGA）
- ・側頭動脈炎
- ・高安大動脈炎（大動脈炎症候群）
- ・抗リン脂質抗体症候群（APS）
- ・ベーチェット病
- ・成人発症スティル病（AoSD）
- ・関節リウマチ（RA）
- ・悪性関節リウマチ（MRA）
- ・リウマチ性多発性筋痛症（PMR）
- ・RS₃PE症候群
- ・強直性脊椎炎（AS）
- ・反応性関節炎（ライター症候群）
- ・乾癬性関節炎（PsA）
- ・再発性多発性軟骨炎（RP）
- ・サルコイドーシス

など

ただし表7に示すように、シェーグレン症候群や混合性結合組織病などの膠原病類縁疾患といわれるものも増え、また結節性多発動脈炎も概念が変わったことにより顕微鏡的血管炎やウェグナー肉芽腫症などに枝分かれしています。その中には特定疾患に指定されている疾患が多数あります。

(表8) 膠原病の共通概念と特徴

- * 原因不明
- * 全身性炎症性疾患
 - ・発熱、体重減少、倦怠感、易疲労感など
- * 多臓器疾患
 - ・皮膚症状
 - ・関節、筋症状
 - ・肺、腎、心臓、消化器、神経、眼、血液、血管など
- * 慢性疾患
 - ・再燃と寛解を繰り返す。
- * 自己免疫疾患
 - ・自己の成分に対して攻撃
 - 抗核抗体
 - リウマトイド因子
 - 各種疾患特異的自己抗体
 - ・免疫抑制療法が有効
 - ステロイド薬
 - 免疫抑制剤
- * 結合組織病
 - ・結合組織のフィブリノイド変性

表8に示すように、膠原病の概念としては、原因不明の全身性炎症性疾患であり、多臓器にわたり、慢性的におこる自己免疫疾患で、結合組織病であるというのが共通の特徴です。

また表9に示すように、原因は不明ですが様々いわれています。SLEであれば日光を浴びると悪化するので紫外線では

ないか、薬剤ででないか、女性に多いので性ホルモンではないか、風邪をひいた後に悪化することもあるのでウイルスではないかなどの意見があります。

(表9) 膠原病の原因

現在のところ原因不明です。

<環境因子>

- ・紫外線
- ・薬剤
- ・性ホルモン
- ・ウイルス

<遺伝因子>

- ・HLA
- ・補体欠損症

※いろいろと原因として挙げられていますが、確固たる原因は不明です。

また、同一家系に膠原病や自己免疫疾患の人がおられる方は発症頻度が若干高いです。膠原病になりやすい体質は受け継がれると言われますが、はっきりとした遺伝性はありません。いろいろと原因として挙げられていますが、確固たる原因は不明です。

(表10) 膠原病の症状

<全身の症状と臓器症状>

- ◎ 発熱・倦怠感・易疲労感
- ◎ 関節・皮膚・筋肉・肺・腎臓・血管・神経など内臓症状

<治療の副作用による症状>

- 感染症・骨粗鬆症など

<その他>

- 慢性疾患なので精神的にストレスを感じている。

膠原病の症状については、膠原病にも様々な種類があり、その疾患によって症状は違います。また、同じ疾患といっても患者さんによって症状は違ってきます。

さらに同じ患者さんといっても、その時期によって出る症状は違ってきます。本に書いている症状のすべてが出るわけではありません。

次に診断についてですが、例えば胃がんであれば胃カメラなどで検査をして、組織を取ってがん細胞があれば胃がんであるという診断ができます。しかし膠原病の場合は1つの症状で膠原病と言えるわけではありません。例えば、SLEによって関節痛や腎炎を起こすことはありますが、関節痛や腎炎を起こしても膠原病であるとは限りません。膠原病だからこの症状というのではなく、様々な症状が一度に起こっているのだから、この膠原病ではないかと考えて診察します。そのために国際的診断基準があります。

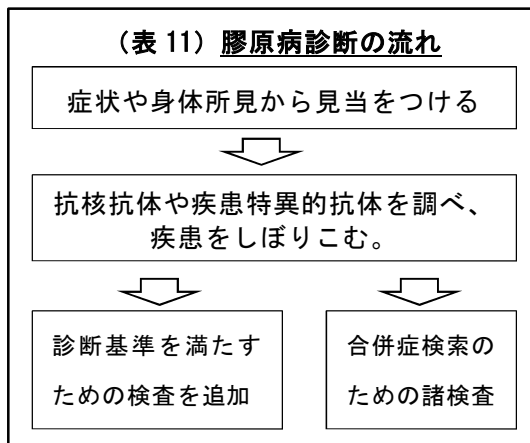


表 11 のように、症状や身体所見から病気の見当をつけ、血液検査をして抗核抗体や疾患特異的抗体を調べて疾患を絞り込み、診断基準を満たすための検査を追加し、さらに合併症についても調べていきます。

少し前までは1つの内科でいくつもの診療ができていましたが、日本全体の診療体制の方針として、臓器別に分かれていきました。よって膠原病についていえば、全身性の疾患であるので通常の臓器別の診療体制になじまないところがあります。そこで、膠原病専門医が必要となってきます。

◆全身性エリテマトーデス (SLE)

(表 12) 全身性エリテマトーデス
膠原病の代表的疾患

- * 多彩な自己抗体の出現をはじめとした免疫異常を呈する典型的な全身性自己免疫疾患
- * 20-30 才代の若い女性に好発
(男 : 女 = 1 : 10)
- * 近年、中・高年者の割合がやや増加傾向
- * 本邦の患者数は約 6 万人であり、関節リウマチ (70 万人) を除いた膠原病の中では最も多い。

まず膠原病の代表的疾患である全身性エリテマトーデス (SLE) です。典型的な自己免疫疾患で、20~30 歳代の若い女性に好発します。日本での患者数は約 6 万人で、関節リウマチを除けば膠原病の中で最も多い疾患です。

狼にかまれたような特徴的な顔面の紅斑から、狼を意味するラテン語のループスを用い「ループスエリテマトーデス」といわれるようになりました。同じ SLE でも個人によって症状は異なりますし、全身に多くの症状がでる可能性はありま

すが、ひとりの患者さんにすべての症状がでることはありません。

(表 13) SLE の主な臨床症状と出現頻度

症 状	頻 度	症 状	頻 度
発熱	73%	高血圧	17%
顔面紅斑	73%	精神症状	15%
関節痛	70%	胸膜炎	13%
顔面以外の紅斑	53%	心膜炎	12%
関節炎	39%	中枢神経症状	10%
脱毛	36%	末梢神経炎	6%
リンパ節腫脹	29%	脊髄炎	4%
口腔内潰瘍	21%	腹膜炎	2%
円板状皮疹	20%		

(厚生省研究班による 282 例の調査 (1984 年) より)

表 13 に示すように、SLE でも起きやすい症状があり、発熱、顔面の紅斑、関節痛は起きやすい症状で、腹膜炎や脊髄炎、神経の炎症などは、それほど頻度は高くありません。

表 14 に示すように、診断はアメリカのリウマチ学会が提唱した診断基準に基づいて診断しています。項目としては、顔面の紅斑、日光過敏、口腔内の潰瘍、関節破壊のない関節炎、胸に水がたまったり、腎炎を起こしたり、血液検査や免疫学的な異常などをふまえて診断します。観察期間中、経時的あるいは同時に 11 項目中 4 項目以上が存在すれば SLE と診断されます。

蝶形紅斑は SLE の初発症状として 20-40% でみられ、左右ほぼ対称性に、鼻唇溝を超えないで出現します。疾患活動性 (病気の勢い) と併行して衰えたり盛んになったりします。中・高年発症の場合には出現しないことも多いです。ある日突然出現するのではなく、小さな紅斑が増加・融合して蝶型になります。

(表 14) SLE 分類基準

(アメリカリウマチ学会 (ACR) (1997 年))

- | | |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> 1) 頬部紅斑 2) 円板状皮疹 3) 光線過敏症 4) 口腔内潰瘍 5) 関節破壊のない多関節炎 6) 漿膜炎 <ol style="list-style-type: none"> a) 胸膜炎 または b) 心膜炎 7) 腎障害 <ol style="list-style-type: none"> a) 1日 0.5g 以上の蛋白尿 または b) 細胞性円柱 8) 神経症状 <ol style="list-style-type: none"> (1) けいれん または (2) 精神障害 | <ol style="list-style-type: none"> 9) 血液学的異常 <ol style="list-style-type: none"> a) 溶血性貧血 b) 白血球減少 (<4000) c) リンパ球減少 (<1500) d) 血小板減少 (<100000) 10) 免疫学的異常 <ol style="list-style-type: none"> a) 抗 2 本鎖 DNA 抗体 高値 b) 抗 Sm 抗体 陽性 c) 抗リン脂質抗体 陽性 11) 抗核抗体陽性 |
|---|--|

観察期間中、経時的あるいは同時に 11 項目中 4 項目以上が存在すれば SLE と診断。

※診断に絶対的な所見がないため診断は複数の所見の組み合わせによって行う。

シェーグレン症候群の抗 SS-A 抗体を持つ SLE の方には環状紅斑がよくみられ、また顔面にできる円板状紅斑は SLE の全身症状を伴わず単独で出現することもあります。その他の皮膚症状として、脱毛を起こす方もおられます。これは SLE の活動性が高い時に生じ、病勢が改善すると回復します。また、口腔内(上あご)に痛くはない発赤(潰瘍)が起こる方もおられます。また、SLE に抗リン脂質抗体症候群を合併されている方では、背中や太ももに網状の皮疹ができることがあります。

次に内臓の症状としては、心臓の周りに水がたまる心外膜炎や肺に水がたまる胸膜炎があります。また SLE に合併することの多い内臓病変はループス腎炎です。腎炎の合併頻度は成人で約 50%とされていますが、小児ではさらに合併頻度が高いです。また血栓ができやすくなる抗リン脂質抗体症候群は単独での発症もありますが、SLE と合併することも多いです。

SLE と抗 SS - A 抗体を持つシェーグレン症候群とを合併されているお母さんから生まれた赤ちゃんに、新生児ループスという赤い斑点が出る場合があります。症状は一過性で新生児期に限られてすぐに治りますが、なかには不整脈を起こすことがあります回復しない場合があります。

SLE の症状の程度のカテゴリとしては、表 15 のようになります。

(表 15) SLE の重症度からみた病型分類

軽 症

皮膚・粘膜症状、関節炎、筋症、レイノー現象、漿膜炎(少量の貯留液)、尿沈渣異常/間欠的蛋白尿

中等症

持続性蛋白尿、溶血性貧血、血小板減少性紫斑病、CNS ループス(脳神経障害、脊髄障害、髄膜炎、機能的精神症状)、心筋炎、漿膜炎(多量の貯留液)

重 症

ネフローゼ症候群、腎不全(急速進行性、慢性)、CNS ループス(ケイレン重積、意識消失、器質的精神病)、間質性肺炎、肺高血圧症、全身性血管炎、血栓症

症状によって重症度を暫定的に分けていますが、重症度によってステロイドの使用量が変わってきます。例えば、関節炎のみの軽症の場合には、痛み止めなどの対症療法を行います。またケイレンを伴うような CNS ループス(中枢神経ループス)は重症ですので、多量のステロイドを用いることになります。

SLE は治療法の進歩により生命予後は向上し、近年の 5 年生存率は 95%以上に達しています。完全治癒は極めて稀ですが、寛解に至る例は増加しています。よって、要らない合併症を招かないようにすることが重要になります。

◆強皮症

次に強皮症です。病名は皮膚が硬くなること(硬化)に由来します。全身に起

こる場合と手先のみのおこる場合があります。

(表 16) 強皮症 (きょうひしょう)

病名は皮膚が硬くなること (硬化) に由来します

- ・ 強皮症 (全身性) SSc Systemic (全身性) Sclerosis (硬化症)
- ・ 強皮症 (限局型)
- ・ CREST (クレスト) 症候群

日本の患者数は約 20,000 人
性差は女性が男性の約 10 倍

手指が腫れて硬化し、握りこぶしがつかれなかったり、合掌が完全にできなくなったりします。硬化初期は「硬い」というより、「腫れぼったい」や「むくんだ」、「光沢がある」感じになります。皮膚が腫れているので、小さくつまみにくくなります。病理組織的には、病気が進行すると膠原 (コラーゲン) 線維が増えて密に太い束になって行き、正常な細胞が減ってしまいます。全身性強皮症では、内臓 (胃腸など) にも硬化が起こり、内臓の機能が障害されることがあります。

診断基準を表 17 に示しますが、皮膚が硬くなることや、血液検査、肺に炎症がないかなどで診断していきます。

症状は全身の様々なところに起きますが、もちろん一人の方にすべてが起こるわけではありません。例えば、強皮症腎というものもありますが、それほど多くはありません。

(表 17) 全身性硬化症の診断基準

(厚生労働省研究班診断基準: 2003 年)

大基準

手指あるいは足趾を超える皮膚硬化*

小基準

- ① 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- ② 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮**
- ③ 両側性肺基底部の線維症
- 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陽性

除外基準

*限局性強皮症 (いわゆるモルフィア) を除外する。

**手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

判定

大基準を満足するか、小基準の①および②~④のうち 1 項目以上を満足する

強皮症の代表的なものがレイノー症状です。1862 年にレイノーによって報告されています。一般的には寒い冬に外にでると起こりますが、温熱刺激や精神的緊張 (ストレス) などでも起こります。血管は温度変化によって広がったり縮んだりしますが、その機能がうまく働かないために起こります。よって冷たいだけではなく、急激な温度変化によっておこります。血流も悪いのですが、動脈硬化のように常に血行が悪いのではなく、レイノー症状は何かに反応して起こります。

レイノー現象 = 膠原病ではなく、引き起こす疾患や原因はたくさんあります。膠原病でもなく、職業病でもなく、原因

がよくわからない人（原発性）の割合が一番多いです。その次に多いのが膠原病で、中でも強皮症が多いです。表 18 のように、膠原病の中では強皮症や混合性結合組織病はほぼ 100%の頻度で起こりますが、どの膠原病でも起きてくる可能性があります。ただし、どの程度のレイノー症状であるかについて、統一された方法や評価はありません。

(表 18)

リウマチ性疾患におけるレイノー現象

疾患	頻度 (%)
混合性結合組織病 (MCTD)	98%
全身性強皮症	90%
全身性エリテマトーデス	40%
シェーグレン症候群	20%
多発性筋炎／皮膚筋炎	10%
関節リウマチ (RA)	5%

(後藤大輔. 診断と治療. 92(2), 205-208, 2004)

強皮症の方の手の変化としては、強皮症の特徴として爪のあまかわに小さな出血点（皮下出血）がみられます。レイノー症状に加えて、この症状がみられる方は強皮症を疑って診察します。全身性強皮症の比較的特徴的な症状と考えられています。また、指先に末梢循環（血のめぐり）が悪いために傷が付きやすくなったり、手指や手掌の紅潮が起こります。血流が悪いために考えられますが指先の骨が細くなったり、原因はわかりませんがカルシウムがくっついて石灰化なども起こります。

手以外の症状としては、舌の裏側の細

いひものような「舌小帯（ぜつしょうたい）」が白く厚ぼったくなり、舌が動かしくくなることがあります。また、顔には毛細血管が拡張して赤い斑点がみえることがあったり、口の周りが硬化して開きにくくなったりもします。

内臓に関しては、全員ではありませんが間質性肺炎を起こす方が他の膠原病の方より多いです。また、逆流性食道炎も起こります。食道の正常な細胞が線維化して拡張していき、本来の働きがなくなり胃酸が逆流してしまい、胸やけや胸の痛みが生じます。腸も動きが悪くなり、ガスがたまったり、腸閉塞を起こしたりすることもあります。全身性強皮症の約90%の方に何らかの消化管病変を認めます。これは腸を動かしている筋肉の萎縮と線維化のため腸の動きが低下し、「お腹が張る」などの自覚症状や便秘などが生じます。また、腎臓にも炎症を起こすこともあります。強皮症による腎病変には急速に腎機能が悪化し、腎不全に陥る「強皮症腎クリーゼ」が知られており、早期の治療が必要です。高度な高血圧（頭痛、吐気、視力低下などの症状を伴うことも多い）の場合が多いです。

表 19 に示すように、強皮症の治療は基本的には対症療法です。ステロイドや免疫抑制剤を使う場合は限られています。逆流性食道炎の一般的な注意点として、刺激物を避け、食べてすぐに横にならないようにして、胃酸を抑える薬を使いま

す。レイノー症状であれば保温、ケガをしない、血管拡張剤を使うといった対症療法になります。ステロイドを使ってこれらの症状がよくなる場合はありません。

(表 19) 強皮症の治療

- ・基本的に対症療法です。
- ・ステロイド薬や免疫抑制剤の適応は限られます。

逆流性食道炎

- (1) 生活指導：刺激物を避ける、食後すぐ横にならない、頭を高くして寝る など
- (2) 胃酸制御：H2 ブロッカー、PPI など

間質性肺炎：経時的な評価

- ・急速進行：強い免疫抑制療法
- ・緩徐進行：経過観察・在宅酸素療法

強皮症腎：降圧薬

レイノー・皮膚潰瘍

- ・保温（ぬるま湯）、ケガをしない
- 血管拡張剤、PG 製剤内服・外用

◆多発性筋炎・皮膚筋炎

(表 20) 多発性筋炎・皮膚筋炎

- ・診断基準
Bohan の基準
厚生労働省の基準
- ・全身の筋肉が炎症を起こし、脱力・筋力低下・筋肉痛を来す疾患。
- ・皮膚筋炎は特長的な皮膚症状を呈する。
- ・ステロイド治療、免疫抑制剤の併用

筋炎の診断はボーハンの基準や日本では厚生労働省の基準を用いて診断します。表 21 が厚労省の基準です。筋炎の症状に皮膚症状があれば皮膚筋炎ということ

になります。

(表 21) 多発性筋炎／皮膚筋炎診断基準

(厚生省研究班 1992 年)

<診断基準項目>

1. 皮膚症状
 - a) ヘリオトロープ疹：両側又は片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
 - b) ゴットロン徴候：手指関節背面の角質増殖や皮膚萎縮を伴う紫紅色斑または丘疹
 - c) 四肢伸側紅斑：肘・膝関節などの背面の軽度隆起性の紫紅色紅斑
2. 上肢又は下肢の近位筋の筋力低下
3. 筋肉の自発痛又は把握痛
4. 血清中筋原性酵素（クレアチンキナーゼ又はアルドラーゼ）の上昇
5. 筋電図の筋原性変化
6. 骨破壊を伴わない関節炎又は関節痛
7. 全身性炎症所見（発熱，CRP 上昇，又は赤沈亢進）
8. 抗 Jo-1 抗体陽性
9. 筋生検で筋炎の病理所見：筋線維の変性及び細胞浸潤

<診断基準>

皮膚筋炎：(1)の皮膚症状の(a)～(c)の1項目以上を満たし、かつ経過中に(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの
多発性筋炎：(2)～(9)の項目中4項目以上を満たすもの

筋炎の症状としては、特に体の中心に近い筋肉の筋力低下が起こります。腕であれば前腕より二の腕の方、脚であればふくらはぎより太ももの方の筋力低下が目立ってきます。しゃがみ立ちや肩が上らなかつたり、階段の昇り降りが難しくなつたり、便座に座ると立ち上がりにくくなつたりします。また、飲み込みにくくなつたり、症状が進むと呼吸困難にな

ったりします。さらに筋痛の症状として、筋肉を押さえたり動かすと痛みが出たり、安静にしているでも痛みがでるようになることもあります。

皮膚症状としては目の周りが赤紫になるヘリオトロープ疹（ヘリオトロープは花の名前です）、手のこぶしの部分や指の第2関節のところ赤紫になるゴットロン徴候、手のひら側に紅斑が出る逆ゴットロン徴候、肘や膝に紅斑ができることもあります。また、首から肩にかけて紅斑がでたり、背中や胸に紅斑がでるのが皮膚筋炎の特徴です。この皮膚症状はかゆみを伴うことがあります。

**(表 22) 多発性筋炎／皮膚筋炎
の注意すべき合併症**

肺病変

- ・急激に進行する間質性肺炎を生じることがある。
- ・特に筋炎症状に乏しい皮膚筋炎に多い。

悪性腫瘍

- ・成人の皮膚筋炎の約 30%に悪性腫瘍が合併する。

表 22 に示すように、皮膚筋炎の方で特に筋炎症状が少ない方に急激に進行する間質性肺炎を起こすことがあります。また、成人の皮膚筋炎の方に悪性腫瘍の合併が 30%ほどあります。では、その方が 15 年後に胃がんになったとすると、それは皮膚筋炎とは関連がありません。この合併率は皮膚筋炎と診断された前後 2 年以内のものです。悪性腫瘍を摘出したら皮膚筋炎がよくなったということも

あります。悪性腫瘍と関連して起きる可能性のある病気でもあります。

◆混合性結合組織病 (MCTD)

SLE と筋炎と強皮症の 3 つの要素を持ち合わせる病気です。それぞれ単独である症状より軽いことが多いです。また比較的少量のステロイドでよく効くことが多いです。

(表 23) MCTD 診断の手引き

(MCTD 調査研究班 (1996 年))

I 共通所見

- 1) レイノー現象
- 2) 指ないし手背の腫脹

II 免疫学的所見：抗 U1RNP 抗体 陽性

III 混合所見

A. SLE 様所見

- 1) 多発性関節炎
- 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 ($4000/\mu\text{l}$ 以下) または血小板減少 ($10\text{万}/\mu\text{l}$ 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、拘束性換気障害 (%VC 80%以下) または肺拡散能低下 (%DLco70%以下)
- 3) 食道蠕動低下または拡張

C. 多発性筋炎様所見

- 1) 筋力低下
- 2) CK 上昇
- 3) 筋電図で筋原性異常所見

診断

- 1) I の 1 所見以上陽性
- 2) II の所見が陽性
- 3) III の A, B, C のうち 2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上陽性
→以上の 3 項目を満たす場合を MCTD と診断する。

表 23 に示すように、SLE・筋炎・強皮症の症状を持っているかどうか、レイノー症状を持っているかどうか等で診断します。また、混合性結合組織病の方は肺高血圧症を起こしやすいので、定期的にチェックします。肺高血圧症は 5～10%の方に合併する重篤な合併症です。動悸、労作時息切れ、労作時の意識消失、足のむくみなどを起こします。

◆シェーグレン症候群

(表 24) シェーグレン症候群 (SS)

- ・ 原発性シェーグレン症候群
 - 1) 乾燥症状あり (約 45%)
 - 2) 全身性の臓器病変を伴う (約 50%)
 - リンパ球浸潤・増殖病変や自己抗体、高ガンマグロブリン血症などによる病変。
 - 3) 悪性リンパ腫などを発症 (約 5%)
- ・ 2次性シェーグレン症候群
 - 他の膠原病 (関節リウマチ、SLE 等) に合併。

表 24 のように、シェーグレン症候群には原発性と 2 次性があります。原発性はシェーグレン症候群単独の方で、2 次性は他の膠原病とシェーグレン症候群を併発している方です。現在、患者数は 2 万人くらいといわれていますが、アメリカのデータを当てはめると、日本では 10～20 万人いるのではないかと考えられています。SLE の方より多く、隠れたシェーグレン症候群の方がいるのも事実です。

症状としては、分泌腺 (唾液腺、涙腺) に自己免疫の異常で炎症を起こします。唾液腺の一つである耳下腺部が腫れて多少顔の輪郭が変わる方もいます。

(表 25) シェーグレン症候群改訂診断基準

1. 生検病理組織検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 口唇腺組織で 4 mm² あたり 1 focus 以上
 - B) 涙腺組織で 4 mm² あたり 1 focus 以上
 - (1 focus は導管周囲に 50 個以上のリンパ球浸潤)
2. 口腔検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) 唾液腺造影で Stage 1 (直径 1mm 未満の小点状陰影)
 - B) 唾液分泌量低下 (ガム試験で 10 分間に 10ml 以下またはサクソテストで 2 分間 2g 以上) があり、かつ唾液腺シンチグラフィーで機能低下の所見
3. 眼科検査で次のいずれかの陽性所見を認めること
 - A) シルマー試験で 5 分間に 5mm 以下で、かつローズベンガル試験で 3 以上
 - B) シルマー試験で 5 分間に 5mm 以下でかつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査で次のいずれかの陽性所見
 - A) 抗 Ro/SS-A 抗体陽性
 - B) 抗 La/SS-B 抗体陽性

<診断> 上の 4 項目のうちいずれか 2 項目以上を満たせば診断。

表 25 に診断基準を示します。現在の診断基準に基づく検査として、リトマス紙のような細かい紙を目に挟んで涙がどれだけでるかを評価します (シルマー試験: 涙液分泌機能を評価します。正常 10mm/5 分、異常 5mm 以下/5 分)。目

の表面の検査でドライアイによって目の表面に傷がついていないか検査します（蛍光色素試験：角結膜のびらん部が緑色の蛍光色にそまります）。

また、唾液腺シンチグラフィといって唾液腺に集まりやすい薬を注射して、そのあと梅干しやレモンなどを食べて唾液を出す検査をします。この検査によってシェーグレン症候群の場合は、唾液腺に薬が集まりにくく、梅干し刺激によって流れ出しにくいことを確認します。

口の中の症状としては、舌が赤くなってただれたり、口腔内が乾いて舌炎を繰り返すうちに舌の表面に溝ができたり、皮膚には環状紅斑ができたりします。環状紅斑は顔面、上肢、体幹に生じます。これは抗SS-B抗体陽性の方が多いです。

（表 26）シェーグレン症候群の治療

- * 対症療法が中心です。
 - ・点眼薬：防腐剤の入っていないもの
 - ・頻回の飲水・お茶
 - ・うがい・歯磨き
 - ・ガムを噛む（シュガーレス）
 - ・人口唾液の使用
- * 唾液分泌剤
 - サリグレン、エボザック、サラジェン
- * 臓器症状合併時はステロイド剤の使用。（肺、腎、肝など）

表 26 に示すように、シェーグレン症候群の治療は、基本的に対症療法が中心です。ステロイドは肝臓や腎臓、肺に炎症を起こした時には使用しますが、乾燥症状だけであれば対症療法になります。

点眼薬は目の表面に傷が入っていますので防腐剤の入っていないものを使用します。よくうがいをし、水分の補給、シュガーレスのガムをかむようにしたり、人工唾液のお薬や唾液を出すお薬を使ったりします。

◆血管炎症候群

（表 27）血管炎症候群

全身の血管が炎症を起こす病気です。

- * 結節性多発動脈炎（古典的 PN）
（polyarteritis nodosa; PN）
- * ANCA 関連血管炎
 - ・顕微鏡的多発血管炎
（microscopic polyangitis; PA）
 - ・Wegener（ウェゲナー）肉芽腫症
 - ・Churg-Strauss 症候群／
アレルギー性肉芽腫性血管炎
- ・発熱、多関節痛、四肢のしびれ・麻痺などの神経症状
- ・肺（間質性肺炎、肺胞出血）
- ・腎臓（腎炎：急速進行性糸球体腎炎）
- ・診断し難く、現在でも予後が悪い。
- ・早期に診断がつけば、ステロイド＋免疫抑制剤

表 27 に示すように、血管炎症候群は全身の血管に炎症を起こす病気です。クレンペラーが提唱した結節性多発動脈炎は古典的血管炎といわれています。その後、ANCA という抗体検査ができてから ANCA に関係している血管炎を ANCA 関連血管炎として結節性多発動脈炎から離して考えられています。顕微鏡的多発

血管炎、ウェゲナー肉芽腫症、チャーグストラウス症候群（アレルギー性肉芽腫性血管炎）などが ANCA 関連血管炎です。血管炎症候群は様々な種類があって、診断がしにくく、診断が遅れて経過が悪い場合がありますので、早く見つけたい病気の 1 つです。

血管炎は、血管のサイズによって分類されます。川崎病や高安病も血管炎の仲間ですが、川崎病は中血管に、高安病は大血管に起こる病気です。クレンペラーが提唱した結節性多発動脈炎、顕微鏡的多発血管炎などは毛細血管のレベルでの炎症を起こす血管炎です。毛細血管のレベルに起こる血管炎では、体の末梢の方に皮膚症状が強くなります。また、ウェゲナー肉芽腫症では、鼻中隔が破壊されて欠損するため、鼻の変形が生じることがあります。

◆ 膠原病の治療

膠原病の治療は、どの膠原病でも、どの時期でもみんな同じではありません。火事と同じで、火事の大きさや場所により消火方法が異なります。

(表 28) 膠原病の治療

- ・非ステロイド性消炎鎮痛剤 (NSAID)
- ・ステロイド
- ・免疫抑制剤
- ・対症療法
- ・薬の副作用を抑えるための薬

治療としては様々な選択肢があります。

代表的なものにロキソニンやボルタレンなどの非ステロイド性消炎鎮痛剤、ステロイド、免疫抑制剤があります。それぞれに程度の大小があっても、副作用や合併症がありますので、使用するメリットがデメリットより大きいときに使います。ステロイドなどはその代表です。膠原病の病態の解明や治療法の進歩は明らかですので、それに応じた対策・作戦を立てていくべきです。

(表 29) 非ステロイド性抗炎症鎮痛薬 (NSAIDs)

- ・商品名：ロキソニン、ボルタレン、クリノリル など
- ・鎮痛作用、解熱作用があります。

【副作用】

- (1) 胃粘膜障害：胃薬と一緒に服用
- (2) 腎障害

* 選択的 COX-2 阻害薬 (セレコックス)
⇒ 胃粘膜障害を軽度にする目的で作られた鎮痛剤です。

まず、非ステロイド性の消炎鎮痛剤(痛み止め)には、ロキソニンやボルタレンなどがあります。副作用としては、胃の粘膜障害や腎障害です。セレコックスという薬を使われている方もおられると思います。これは胃の粘膜障害を軽くする目的で作られたものですが、腎臓への負担はかかります。それを考えると連用は避けたいところですが、従来の胃の障害を考えると軽くなっています。

次にステロイドについてお話しします。ステロイドは強い抗炎症作用と免疫の異常を抑えることを期待して使う薬です。これらの薬理作用だけをもつステロイドがあれば理想的ですが、現在はなく、副作用も考慮しなければなりません。間違っただけで自分に向けて起きている免疫の異常だけを抑えてくれるステロイドがあればいいのですが、正しく働いている免疫までも抑えてしまいます。

人間の体は腎臓の上の副腎の皮質というところでステロイドを作っています。プレドニンでいえば毎日半錠分は作っています。そのステロイドが抽出されて合成できるようになったのは、終戦後の昭和 20 年ごろでコルチゾンとして市販され、昭和 24 年にコルチゾンが関節リウマチの治療に使われ、その後に結節性多発動脈炎にも使われ、昭和 30 年ごろからはプレドニンを始め合成されたステロイド剤が販売されるようになりました。1950 年にはステロイドを発見した方や、関節リウマチの治療に用いた方の 3 人にノーベル賞が送られています。

ステロイドは人間の生命維持に欠かせないホルモンで、糖・脂質・アミノ酸の代謝や骨など、様々なところに関わりがあります。次に膠原病におけるステロイドの使用について表 30 に示します。ステロイドの使用方法は、疾患や病状によって違い、それぞれの疾患によって治療ガイドライン（厚生労働省やアメリカリ

(表 30)

膠原病治療におけるステロイド薬使用

- * ステロイド薬による治療開始量は疾患によって、また病状によって違います。
- * 治療ガイドライン（厚生労働省やアメリカリウマチ学会）があり、それに基づき治療方針を立てます。
- * 初期投与量で効果がなければ、増量または免疫抑制剤の追加を考慮します。効果がなくてもステロイドの副作用は出るため、ただららと同じ量で治療を継続するべきではありません。
- * 効果が出てもすぐに減らすべきではなく、まして自己判断での中止や減量はしてはいけません。

ウマチ学会）があり、それに基づき治療方針を立てます。初期投与量で効果がなければ、増量または免疫抑制剤の追加を考慮します。効果がなくてもステロイドの副作用は出るため、ただららと同じ量で治療を継続するべきではなく、増量したり、免疫抑制剤を併用したりします。効果が出てもすぐに減らすべきではなく、まして自己判断での中止や減量をしてはいけません。効果があるかどうかの活動性の指標について表 31 に示します。

(表 31) **知っておきたい活動性の指標**

- ・ SLE ⇒ 抗 ds-DNA 抗体、補体価
 - ・ 筋炎 ⇒ CK (CPK)、CRP
 - ・ MCTD ⇒ CK (CPK)、CRP
 - ・ 顕微鏡的多発血管炎
⇒ MPO-ANCA (P-ANCA)、CRP
 - ・ ウェゲナー肉芽腫症
⇒ PR3-ANCA (C-ANCA)、CRP
 - ・ 関節リウマチ ⇒ CRP
- ※抗核抗体やリウマトイド因子は活動性の指標にはならない。

(表 32)

***勝手に減らしたらどんな事が起こりうるのか？**

1. 再発

2. 副腎不全

→たとえプレドニンが1錠まで減量できても、自己判断での中止・減量をしてはいけない！

→何らかの原因で経口服用ができなくても、決して中止してはいけない。経口が無理なら、点滴で投与します。

***飲み忘れた時はどうしたらいいの？**

※1 のみ忘れに気付いた場合は、すぐに服用すること。

※2 その日の分を服用する。

※3 次の日になっていれば、前日分を飲む必要はないが、その日の分はきっちりと服用する。

***抜歯や手術を受ける時はどうしたらいいの？**

※1 抜歯や外科手術のような大きなストレスが加わる場合は、体内でのステロイドの必要量が増え、相対的にステロイドが不足するため、一時的にステロイドを増量する必要がある。(ステロイドカバー)

※2 必ず主治医および執刀医に伝えること。

***最終的にステロイドは止められるの？**

※1 数年で中止できることもある。

※2 中止後数年経過して再発ということもあり、意見が分かれるところ。

勝手に減量したときは病気が再発することがあります。また、副腎不全といって、ステロイドを服用していると自分でホルモンを作る力が弱くなっているため、ステロイドを服用しないとホルモン不足

になってしまいます。経口が無理なら点滴でも投与することになります。もし、飲み忘れた時にはすぐに飲みましょう。また、抜歯や外科的な手術を受けるときは必ず主治医に伝えましょう。場合によっては、維持的にステロイドを増量する必要があるかもしれません。最終的にステロイドをやめられるかどうかについては、病気によってやめられる場合もありますが、時間がたって再発する場合がありますので意見の分かれるところです。ただし、ステロイドを最小限の量にまで持っていくことは、膠原病専門医の共通した考え方です。

(表 33) **ステロイドパルス療法**

1. 症状が重篤で、早急な対応が必要な場合

(例) 中枢神経系ループス、血管炎、間質性肺炎 など

2. 大量の内服ステロイドで効果不十分な場合

3. 内服ステロイドの総量を減らしたい場合

※1 パルス療法の優れた点は、効果出現までの早さである。通常1～2日で出現する。よって、ケイレン重積の危険がある中枢神経系ループス、血管炎、呼吸不全を呈する間質性肺炎で行う。

※2 これらの病態およびループス腎炎以外では、長期予後の点で明確な有効性はわかっていない。

ステロイドパルス療法を受けた方もいらっしゃるかと思います。どういうとき

に行うかという、急激に悪化した場合や早急な対応が必要な場合です。例えば、ケイレン発作の危険がある中枢神経系ループス、血管炎、呼吸不全を起こしている間質性肺炎、腎不全、大量の内服ステロイドで効果不十分な場合、内服ステロイドの総量を減らしたい場合などです。何より優れているのは効果が出るのが早いことです。よって、重篤な場合や緊急性がある場合は使います。

(表 34) ステロイド薬の代表的な副作用

- 1) 易感染性
- 2) 血糖上昇
ステロイド糖尿病
- 3) 高脂血症
- 4) 高血圧
- 5) 動脈硬化
- 6) 精神症状
- 7) 白内障
- 8) 緑内障
- 9) 消化管潰瘍
- 10) 電解質異常
- 11) 骨粗鬆症・骨折
- 12) 無菌性骨壊死
- 13) 月経異常
- 14) 性欲低下
- 15) 視床下部・下垂体抑制
- 16) 副腎不全
- 17) 2次クッシング症候群
- 18) 食欲亢進
- 19) 小児の発育抑制
- 20) 皮膚症状
- 21) ステロイド筋症
- 22) 急性膵炎
- 23) 胎児への影響 など

ステロイドの代表的な副作用を表 34 に示します。膠原病の治療におけるステロイドの長期間の使用は、少なからず副

作用が必ずあります。その副作用を上回る治療効果を期待してステロイド薬を使用するというを必ず患者さんおよび家族に理解していただき、また発生する副作用には適宜対応しなければなりません。副作用は様々ありますが、すべてが一人の方にでることはありません。また、事前に予防策を開始できるものもあります。

(表 35) ステロイドと感染症

膠原病治療では、一番やっかいな副作用！

- ・ステロイドは白血球（好中球やリンパ球）の働きを抑えます。治療上やむを得ませんが、生体防御に必要であり、感染しやすくなります。
- ・短期間のステロイド使用であれば、これらは早く回復しますが、膠原病治療のように長期間使用すると継続的に抵抗力が低下します。

日和見感染

- ・通常の（ありふれた）感染症（カゼ、胃腸炎、膀胱炎など）の他に、健常者であれば排除される病原体の感染が起こります。
- 一般細菌、真菌、カリニ原虫、結核
各種ウイルス：サイトメガロウイルス、帯状疱疹など

副作用の中で一番厄介なのが感染症です。ステロイド自体は白血球の働きを抑えます。膠原病の治療上、やむを得ないのですが、感染は起こりやすくなります。膠原病治療のように長期間ステロイドを使用すると抵抗力が落ちます。普通であれば体から排除されるようなカビ、カリ

ニ原虫、結核、サイトメガロウイルスにも感染しやすくなり、帯状疱疹が再発したり、膀胱炎や肺炎にもかかりやすくなります。

ステロイドを飲んでいると副作用は起こしやすいのですが、プレドニン 4錠 (20mg) を境に随分と変わってきます。多く長く飲めば副作用が起きやすいのは事実です。また、ステロイドをたくさん服用している時だけでなく、減量してきた時で「もうすぐ退院」となるステロイド 5~6錠の頃が、抵抗力が最も落ちて感染症が起こりやすいときになりますので注意が必要です。

(表 36) ステロイド治療中に熱が出たら

- 1 感染症
- 2 膠原病の再発・増悪

を考えます

※1 まず何よりも感染症の併発を考える

- 1) 症状は? : 咳、息切れ、胸痛などの呼吸器症状、頭痛、腹痛などは?
- 2) 採血、培養検査など
- 3) 局所症状に応じた検査: レントゲン、CT、エコー など

※2 膠原病の再燃はありえるが、ステロイド服用中でもあり、感染症を除外してから治療強化すれば良い。

→ 膠原病の治療強化は「免疫をさらに抑制する」ので、感染症を除外できていないと非常に危険!!!

表 36 に示すように、ステロイド治療中に発熱を起こすとまず感染症を考えます。あとは膠原病の再燃、悪化を考えま

す。感染症をしっかりと治療する、または感染症ではないことを確認してから、膠原病治療に移ります。

(表 37) ステロイドと感染症

どうやって予防したらいいの?

- ・イソジンでのうがいの励行
- ・手洗いの励行
- ・人ごみをさける: 駅などのターミナル、公共交通機関の使用、デパート・スーパー など
- ・同居している家族 (特に小児) にもうがい・手洗いを励行させる
- ・カリニ肺炎対策: バクタの予防的服用
- ・結核対策: イスコチンの予防的服用

表 37 に示すように、感染症の予防としては、うがいや手洗いをしっかりと、人ごみを避ける、一緒に住んでおられるご家族にもうがいや手洗いはしっかりしていただくということです。特に子どもがおられる方は、学校で病気をもらってくる可能性がありますので注意が必要です。カリニ肺炎の対策としてはバクタの予防的服用、結核の対策としてはイスコチンの予防的服用があります。

代表的なステロイドの副作用として、もう 1つ大事なものは骨粗鬆症です。骨粗鬆症患者の約 20%がステロイド性骨粗鬆症です。日本におけるステロイド性骨粗鬆症の患者数は約 100 万人とされており、続発性骨粗鬆症の中で最も多いです。欧米ではステロイド薬を内服している患者の約 30~50%で骨折を起こしているとされています。

(表 38) 骨粗鬆症・骨折

- * 脊椎（胸・腰椎の圧迫骨折）、大腿骨頸部骨折が多い。
- * ステロイドを「たくさん」「長いこと」使うほど起こりやすい。
 - ・ プレドニンで 7.5mg/日以下であれば影響は少ないと言われるが、5mg/日以下が良いとの意見もあり、確実に安全な量を求めるのは困難です。
- * ステロイド開始前にすでに骨量の低下している患者さんや、閉経後の女性は発症しやすい。
- * 関節リウマチでは動作制限のため、骨への負荷刺激が少なくなり、骨粗鬆症は進展しやすい。

表 38 に示すように、背骨の圧迫骨折や太ももの骨のつけ根の骨折が多く、ステロイドをたくさん長く使うほど起こりやすいです。特に女性の場合、閉経後は通常でも骨粗鬆症を起こしやすいので注意が必要です。

ステロイドによって骨粗鬆症が起こる理由には様々あります。骨は一度壊れないと新しい骨ができません。一度骨を壊すために破骨細胞という細胞が骨を壊して、次に骨芽細胞という細胞が新しい骨を作るようになっていきます。ステロイドはそのサイクルを壊してしまいます。破骨細胞は長生きできる細胞なので骨を壊し続けるのですが、骨芽細胞ができにくくなり、骨が壊れるけれども新しい骨を作れないということが起こります。

プレドニンで 1 日 7.5mg (1.5 錠) 以上使っていると、背骨では 5 倍、太もも

では 2 倍程度骨折のリスクは増えます。2.5mg (半錠) 以下でも背骨に関しては 1.5 倍のリスクがあるので注意が必要となります。特に 20mg (4 錠) 以上になると骨折のリスクは急に増えます。3 ヶ月以上、プレドニンで 1 日 7.5mg (1.5 錠) 服用する場合は注意する必要があります。

(表 39) 骨粗鬆症の予防・治療法は？

1. 薬物療法：他にもありますが、現在効果が明らかなもの
 - 1) ビスホスホネート：アクトネル、ボナロン、ベネット、ホサマックなど
 - 2) 活性型ビタミン D3：ワンアルファ、アルファロールなど
 - 3) カルシウム剤：乳酸 Ca、アスパラ Ca など
 - 4) カルシトニン：エルシトニン (疼痛時)
 - 5) 疼痛に対しては NSAIDs
2. 日常生活での工夫
 - 1) 長期臥床を避ける (急性期は安静)
 - 2) Ca 摂取：小魚より牛乳の方が吸収が良い
 - 3) 日光浴：体内のビタミン D を活性化
 - 4) 適度の運動：ウォーキングなど

骨粗鬆症の治療法で今一番いい方法はビスホスホネートを飲むことで、プラスして活性型ビタミン D3 を飲むようにします。また、骨密度を測りながら日常生活での工夫で対応します。

現在は「ステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004 年)」というものができています。ビスホスホネート製剤 (アクトネル、ベネット群) を飲

んでおられる方は、飲んでいない方に比べて 70%ほど骨折のリスクは減ります。非常に優れた薬なので、一定期間多くのステロイドを服用していた方は是非のんでいただきたいと思います。

(表 40) 副腎不全・離脱症候群

副腎が天然のステロイドの産生を再開するには数ヶ月かかる。

- 1) 長期服用中に急にステロイドを中止した時
- 2) 急速に減量した時
- 3) 長期服用中にストレス（感染症・外傷・手術・出産など）が加わり、体内のステロイドの必要性が高まった時

などでは、体自身は天然のステロイドを産生できないので、ステロイド不足が起こり副腎不全症状を起こします。

副腎不全症状

倦怠、易疲労感、関節痛、筋肉痛、発熱、頭痛、無気力、食欲不振、悪心、低血糖、低血圧、体重減少 など

先ほども少しお話ししましたが、副腎不全についてお話しします。ステロイドは通常は副腎皮質で作られますが、ステロイド薬が口から入ると、ステロイドが体の中に十分あるので、副腎皮質で作らなくなります。よって急にステロイドを飲まなくなると、体の中ではステロイドは作られず、体外からも入って来ないという状況になります。副腎が天然のステロイドの産生を再開するには数ヶ月かかります。

表 40 に示すように、急にステロイドをやめたり、急にステロイドを減量した場合や、長期服用中に肺炎などの重篤な感染症を起こしたり、手術を受ける場合などはステロイドが必要になってくるので、相対的にステロイド不足が起こり副腎不全症状を起こします。よって自分自身でステロイドの服用を中止することはしないで下さいということです。

(表 41) 2次性クッシング症候群

満月様顔貌（ムーンフェイス）
肩のコブ（野牛肩、バッファローハンブ）
中心性肥満（体幹が肥え、手足は細い）

- ・明確な理由は分かっていませんが、脂質代謝が体の部位によって違うから、などといわれます。
- ・ステロイドの累積投与量が増えるにつれ目立ってきます。
- ・これで体重が増えることはありません
- ・個人差はありますが、ステロイドの減量に連れ戻ります。

こういう美容上の変化は女性には非常に気になり、また他者から指摘されやすいため、より気になる副作用です。ただ、ステロイドの減量によって戻りますので、決して自己判断でステロイドの減量や中止をしないように。

ムーンフェイスなどのクッシング症候群について表 41 に説明します。顔が丸くなったり、体が太ったりします。理由はよくわかっていませんが、ステロイドが減ってくると戻ります。美容上の変化は女性には非常に気になる副作用ですが、

決して自己判断でステロイドの減量や中止をしないようにお願いします。ステロイドをやめたことによって病気が悪化すれば、結局はステロイドを増量することになり、副作用から抜け出せないこととなります。

また、ステロイドの服用によって血糖値や血圧、コレステロール、中性脂肪の値が上がりますが、ステロイドによって食欲も増加しますので、肥満やムーンフェイスの増悪につながります。よって食べ過ぎや間食には注意してください。

胃潰瘍などの消化管潰瘍に関して、ステロイドによる胃粘膜障害は古くより言われていますが、ステロイドそのものの副作用ではなく、次のような機序が想定されています。まず発熱や関節痛に対して消炎鎮痛剤を飲んでいるため胃が荒れているところに、ステロイドは傷の治りを遅らせる副作用もありますので、胃粘膜障害がなかなか治りにくいいため潰瘍になってしまうとも考えられています。ステロイドを服用している方は、他にもお薬を飲んでもらうことが多いですので、予防的に制酸剤（H2 ブロッカー、PPI）や粘膜保護剤（ムコスタなど）などの胃薬を服用したり、定期的に便潜血検査や必要に応じて胃カメラなどの検査を行います。

子どもへの影響について表 42 に示します。子どもさんがプレドニン1錠以上飲むと成長障害を起こしやすくなります。中止すれば成長は再開しますが、成長期

を通じて飲んでいると成長障害を起こすことがあります。

(表 42) 小児への影響

- ・プレドニン 3~5mg/日以上で成長障害を来すとされる
(N Engl J Med. 254, 636, 1956)
- ・中止すれば成長は再開しますが、成長期を通じて投与すると問題になる。
- ・授乳に関して
 1. プレドニン 10mg 内服後2時間(最も血中濃度が高くなる時間)に乳汁中濃度を測定したら $28.3 \mu\text{g/l}$ 。
1リットルの母乳を飲んでも影響がないとのこと。
 2. だいたい内服量の5~20%が乳汁中に移行する。
プレドニン 20mg/日以上では4時間以上おいて授乳するか、授乳を避ける。

授乳については、プレドニン2錠くらいであれば全く問題はありません。4錠以上になってくると乳汁に移行するので、服用後に時間の間隔をあけるようにするか、授乳を避けるようにします。

胎児への影響としては、ソルコーテフ（ヒドロコルチゾン）やプレドニンでは胎盤で多くが分解されるため、ほとんど影響はありません。程度にもよりますがステロイドを飲んでいるからダメということはありません。ただし、あまりステロイド服用量が多いと、妊娠中毒症などの合併症が起こりやすいので、注意が必要となります。

また、膠原病の治療に用いられる免疫

抑制剤の種類は以下ようになります。

(表 43) 免疫抑制剤

【古典的免疫抑制剤】

- * シクロホスファミド (エンドキサン)
 - ・ 効果は強い。
 - ・ 感染症の増加、不妊や発癌の可能性も
- * アザチオプリン (イムラン)
 - ・ 効果は弱め。
 - ・ 肝障害の可能性。

【その他】

- * ミコフェノール酸モフェチル (セルセプト)
 - ・ シクロホスファミドと効果が同等で、副作用発生率が低い。
 - ・ 注目はされているがまだ保険適応ではない。
- * ミゾリビン (ブレディニン)
- * シクロスポリン (ネオオーラル、サンディミュン)
- * タクロリムス (プログラフ)

- * リツキシマブ (抗 CD20 抗体)
ベリルマブ (抗 BlyS 抗体)

エンドキサンやイムランといった昔から使用されているものから、最近注目されているセルセプトやネオオーラル、プログラフなどがあります。保険適用はされていませんがリツキシマブ(リツキサン)や、SLEの新しい治療薬であるベリムマブなどもあります。

◆生活のコツ

最後に生活のコツについて表 44 にします。

(表 44) 生活のコツ

SLE：直射日光を避ける

- * 5 分間以上直射日光のもとで活動する時は SPF (Sun Protect Factor) 15 以上の日焼け止めクリームを使いましょう。
- * 2000m 級の山では紫外線が強く、5 分間で下界の 1 時間に相当する紫外線を浴びます。

関節が痛む時

- * お風呂などで温めるのが通常良い。
- * 急に痛みだしてから 3 6 時間以内であれば冷やすのも良い。

軽い運動を

- * 筋力の保持
- * 骨粗鬆症の予防
- * 血糖・血圧上昇、高脂血症への対策
 - ・ 散歩、ウォーキング
 - ・ 水泳
 - ・ サイクリング など

何でも良いですが、「しんどい運動であっても 1 日のみ」より「継続できる軽い運動を毎日」です。

(これが一番難しいですよ)

タバコは吸わない！

- * レイノー現象を悪くします。
- * 皮膚症状 (特に強皮症、MCTD) を悪くする恐れがあります。

寒冷刺激を避ける

- * レイノー現象がでないように。
- * 急激な温度変化を避ける。
- * 熱を奪われる例
 - 冬の冷たい水や気候、夏のクーラーの風、冷蔵庫、濡れた手を風にさらす 等
 - ぬるま湯につける、寝る時手袋や靴下を着用、水仕事はぬるま湯を使い、手をよく拭く 等
- * 指先への血流が悪く、傷が治りにくいので深爪をしないように注意！
- * 指先や手の保湿も有効です。

SLEで日光過敏の方は、5分間以上直射日光のもとで活動する時はSPF (Sun Protect Factor)15以上、できれば30以上の日焼け止めクリームを使いましょう。関節が痛むときは、通常はお風呂などで温めるのがいいです。急に痛みだして36時間以内であれば冷やすのも良いと思います。また筋力の保持や骨粗鬆症の予防、血糖・血圧・高脂血症への対策のために、難しいことですが継続できる軽い運動を毎日行ってください。たばこはレイノー症状を悪くしますし、間質性肺炎を起こしている方もいますのでやめてください。

また寒冷刺激を避けるために、水仕事はぬるま湯を使用し、寝るときに手袋や靴下を着用しましょう。ただし、ぴったりしたものではなく、しめつけないものを着用してください。水が蒸発したときに手の温度が下がってしまいますので、手をよく拭くことです。また傷が治りにくいので深爪をしないように注意し、傷がひどくならないように指先や手の保湿をよくすることも有効です。

表45に妊娠について示します。妊娠は可能ですが、妊娠時に注意が必要な膠原病に関連した病態として、抗SS-A抗体と抗リン脂質抗体症候群が挙げられます。ただし、これらがあっても「妊娠がダメ」ということではありません。多くの場合は、こまめな検診や適切な治療など産科との協力のもと、安全に出産できています。

(表45) 妊娠は可能です

*ステロイドで病気の活動性がコントロールできている。

*重度の臓器障害がない。

【妊娠時注意が必要な膠原病に関連した病態】

(1) 抗SS-A抗体

・新生児ループス

・不整脈(心ブロック)

(2) 抗リン脂質抗体症候群

・胎盤に血栓ができることによる流産

これらがあっても「妊娠がダメ」ではありません。こまめな検診や適切な治療など産科との協力のもと、安全に出産できています。

◆おわりに

最後に少しだけ和歌山県のお話をさせていただきます。和歌山県には日本リウマチ学会認定の教育施設が1施設(和歌山医大)だけで、これは全国最低です。和歌山医大は和歌山市にあり、和歌山県のすべての膠原病の方が通える状況ではありません。さらに和歌山全県で専門医といわれる方が24名で、そのうち内科医が7名という残念な状況にあります。

私は日赤和歌山医療センターで毎週金曜日だけ非常勤で診察していますが、スタッフの全員が非常勤なので入院診療はなかなか困難です。和歌山医大でも膠原病科がないため、患者さんが迷走してしまいます。今後は、何とか友の会などとの協力のもと、このような状況をよくできるようにしていきたいと思います。ご清聴どうもありがとうございました。