

1 膠原病について



膠原病, 自己免疫, 自己炎症, 分類基準

膠原病の疾患概念は米国病理学者の Paul Klemperer が 1942 年に提唱した「collagen vascular disease」の表記に始まった。具体的には、血管・結合組織にフィブリノイド壊死とコラーゲン増生を認める全身疾患を指しており、表 1 の左に示す古典的な膠原病が含まれた。その後、この病理学的な特徴に加え、自己抗体による免疫学的な異常を持ち、こわばりや痛みなどの筋骨格系症状を含めた多彩な臨床像を有する疾患群を膠原病あるいは結合組織病とまとめられた¹⁾。本書でも取り上げる主な疾患を表 1 にまとめる¹⁾。

最近では自己炎症という概念も普及するようになってきた。B 細胞や T 細胞を中心とした獲得免疫系が関与し自己抗体を産生した「自己免疫」に対して、マクロファージ、好中球や樹状細胞が中心に自然免疫系が関与する病態を「自己炎症」と分けられた。この「自己免疫」と「自己炎症」の違いで膠原病とその類縁疾患は図 1 のように分類されている²⁾。代表的な膠原病は単一遺伝子疾患でなく、「自己免疫」と「自己炎症」の混ざった病態である

表 1 代表的な膠原病と類縁疾患

古典的膠原病	代表的な膠原病 (左以外)
<ul style="list-style-type: none"> 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus: SLE) 関節リウマチ (rheumatoid arthritis: RA) 強皮症 (systemic sclerosis: SSc) 多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis: PM/DM) 結節性多発動脈炎 (polyarteritis nodosa: PN) リウマチ熱 (rheumatic fever: RF) 	<ul style="list-style-type: none"> シェーグレン症候群 (SjS) IgG4 関連疾患 (IgGRD) 混合性結合組織病 (MCTD) 血管炎症候群 ベーチェット病 (BD) リウマチ性多発筋痛症 (PMR) 成人発症 Still 病 (AOSD) 脊椎関節炎 (SpA) 結晶誘発性関節炎 自己炎症症候群 その他

(竹内 勤. 日本内科学雑誌. 2020; 109: 486-95¹⁾ より改変)

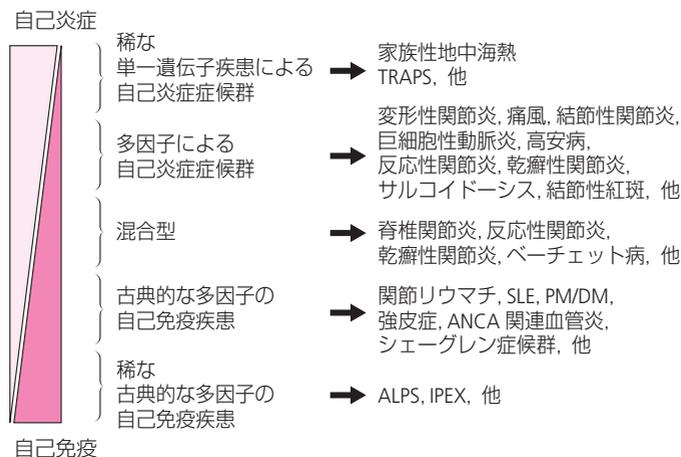


図1 自己免疫と自己炎症の違いによる疾患分布
(McGonagle D, et al. PLoS Med. 2016; 3: e297: 1242-8²⁾ より改変)

ことがうかがえる。

このような位置づけである各膠原病は多彩な臨床像を呈しており、明白な診断基準が定めにくいことが米国リウマチ学会でも指摘されている³⁾。実際に存在するのは分類基準 (classification criteria) であり、研究や臨床試験で国際的に統一した症例を絞る目的で作成されており、診断時にはチェック box のように使用する前に的確な除外診断が重要となる。これに対し、本邦に存在する診断基準は医療費給付の公費対象とすべきかどうかの判断材料を目的に作成された。以上の観点を考慮すると、診断基準に該当しなかったとしても膠原病を除外したことにはならなくなる。実際に特定の膠原病に該当しないが、「膠原病類似病態」を呈す症例は約 25% 程度に存在すると言われている⁴⁾。

このような記載をすると、「膠原病はとつきにくい、理解しにくい、診断しにくい」と思われかねないが、具体的な膠原病診療がスムーズに行えるべく、以下のような章立てで本書をまとめようと思う。

1) 診療の実践

- | | |
|----------------|----------|
| ①初期対応・診療のポイント | →本章第2～3項 |
| ②どのようなツールを使うか? | →第II章 |

- ③具体的な徴候・臨床像？ →第三章，第VI章
- 2) どのような疾患があるか？
- ①どのように病勢評価をするか？ →第四章，第V章
- ②治療目標をどうするか？ →第四章，第V章
- ③具体的な治療戦略は？ →第四章，第V章
- ④各科との連携ポイントは？ →第VI章
- 3) 追加項目（今後の課題など） →第七章

【参考文献】

- 1) 竹内 勤. リウマチ・膠原病：最新の診断と治療. 日本内科学雑誌. 2020; 109: 486-95.
- 2) McGonagle D, McDermott MF. A proposed classification of the immunological disease. PLoS Med. 2016; 3: e297: 1242-8.
- 3) Aggarwal R, Ringold S, Khanna D, et al. Distinctions between diagnostic and classification criteria? Arthritis Care Res. 2015; 67: 891-7.
- 4) Kelly A, Panush RS. Diagnostic uncertainty and epistemologic humility. Clin Rheumatol. 2017; 36: 1211-4.

〈清水英樹 岸本暢将〉

2 初診時診療

ここが重要!

- ① 膠原病診療には単一のマーカーはなく、自覚症状と客観的な所見を総合的に判断し、病態を評価する。
- ② この実現に、4つのステップ: 「疑う」「迫る」「除外」「経過観察」を繰り返して膠原病診療を行う。
- ③ 病歴聴取のためには、オープンクエスションとクローズドクエスションをとりまぜ review of system (ROS) を作成する。
- ④ 適切な治療時期を逃してはならないが、安易な診断と治療は避けることが望ましく、治療介入前の十分な評価が必要である。



ROS, 炎症, 自己抗体, 免疫異常, 臓器障害,
ステロイド薬, 免疫抑制療法

はじめに

前項にまとめたように膠原病には国際的な標準となる診断基準は存在しない¹⁾。

しかも、疾患活動性の評価に他疾患では用いられるような単一マーカーは存在しない。例えば心不全診療でのBNP、糖尿病診療でのHbA1c、CKD診療に用いるCrやeGFRのような明白な指標は存在しない。関節リウマチ診療に用いられるDAS-28も、関節腫脹・圧痛の程度、患者VAS、CRPまたは赤沈を総合的に判断したものである。他の膠原病でも疾患活動性を表す指標は存在するものもあるが、複数の因子を総合的に判断することには変わらない。実臨床では複数のマーカーとともに主観的な評価と客観的な評価とを組み合わせ、病勢を評価する。

本項では膠原病の実際の診断・治療プロセスをまとめた。

1 膠原病診療の4つのステップ

膠原病は発熱や筋骨格系の全身症状（第III章）に加え、皮膚や呼吸器などのような臓器特有の症状（第VI章）を持ちやすい。障害臓器の中には、自覚症状が乏しくても汎血球減少症や腎機能障害のような臨床検査結果が中心となる症例も含まれる。このような症状と検査所見を含め多彩な臨床像が特徴的である。

一方で、関節痛、レイノー症状、間質性肺炎、皮膚疾患のような膠原病を示唆しやすい臨床像を有しても特定の分類基準に当てはまらず、膠原病様と判断される症例も約25%程度該当すると報告されている²⁾。

さらに、初期に膠原病を疑われても、その後の経過で他疾患が判明する症例も存在する。例えば、感染性心内膜炎、結核、悪性リンパ腫などのような疾患が間違えられやすい。

そこで、膠原病を見定める4ステップの利用が実践的な診療に有用と思われる³⁾。

すなわち、

- ①疑う (suspect)：ある症状がある特定の膠原病の可能性を示唆しているか
- ②迫る (pursue)：その膠原病に特異的な検査所見を探す。可能なら組織評価も行う。
- ③除外 (rule out)：その膠原病に似た症状を呈する他疾患の可能性を検索・除外する。
- ④経過観察 (follow up)：治療過程でその膠原病の臨床経過に矛盾ないか、観察・フォローする。

からなる。

2 情報収集のポイント

1. 問診・身体所見のポイント

膠原病を疑う患者診療でも他疾患診療と同様に緊急度に応じて初期対応が変わる。緊急性の高い病態の場合には速やかな救命医療が必要となるが、そうでない場合には他疾患と比べてより詳細な病歴聴取が必要となる。実際の病歴聴取はオープンエンドの質問にとどまらず、クローズドクエスチョンを