

疾患別検査ガイド 膠原病2017

学術講演会報告

- 日時 平成29年12月12日(火) 19:00~20:45
- 会場 広島医師会館 2階大講堂
- 座長 大久保 雅通 先生 (広島市医師会臨床検査センター運営委員会 委員長)
- 演者 前田 裕行 先生 (県立広島病院 リウマチ科 主任部長)
- 共催 一般社団法人 広島市医師会臨床検査センター
MBL株式会社 医学生物学研究所

講演会収録 DVD の貸出受付中
コールセンターまでご連絡ください。
お問い合わせ：☎代表 0120-14-7191(フリーダイヤル)

一般医のための膠原病診断 ～鑑別とアプローチ～

県立広島病院 リウマチ科 主任部長 前田 裕行 先生



膠原病診断の注意点

- 問診と身体所見が重要であり臨床検査は補助診断ツール
- 不明熱の診断には ANA 以外にも ANCA やフェリチンが有用
- 自己抗体が陰性でも膠原病の否定にはならない (MCTD は除く)

1. 膠原病とは？

膠原病は1942年に米国の病理学者クレンペラー博士が提唱した疾患概念で、関節リウマチ (RA)、全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症 (SSc) など6疾患が含まれました。自己免疫により結合組織と血管にフィブリノイド変性 (膠原線維の変性と考えられた) が生じ同時多発的に複数臓器が冒されるということであり、臓器単位の疾患概念や研究が全盛の当

時にこういう概念を提唱した事はまさに慧眼といえます。当初は6疾患でしたが、現在では臨床症状や経過、病理的特長、異常免疫の機序、検査所見などからさらに細分化されています。

2. 膠原病の診断手順と基本的検査

膠原病の診断において最も重要なのは問診と全身の身体所見を詳細にとることですが、補助診断ツールとしての臨床検査は有用であり、多くの膠原病の診断・分類基準に臨床検査が取り入れられています。蝶型紅斑など特徴的な所見がある場合は、診断基準に沿って検査計画を立てることが可能であり、また間質性肺炎など臓器特異的な症状がある場合もCTなどの画像診

断を用いて診断を進めていく事ができます。

一方、発熱や関節痛、体重減少など非特異的な症状・所見が主体の場合は好発年齢や性別を考慮に入れ、基本的検査を組み合わせて、最終的に診断に結びつく検査を選びます(図1、2)。

著作権によりホームページでは掲載不可

図1

著作権によりホームページでは掲載不可

図2

3. 膠原病の初発症状

レイノー現象、皮疹、関節炎、間質性肺炎など比較的膠原病を疑いやすい症状や、診断に結びつきやすい臓器症状で発症することもあります。発熱や体重減少など非特異的な症状のみのときは感染や腫瘍との鑑別が大切です。不明熱は「38度以上の発熱を繰り返して3週間以上続き一般的な評価では診断不可能な熱」と定義される事が多く、膠原病関連疾患の中でこれに該当するものは血管炎や成人スチル病、SLEなどありますが、SLEは特異的皮疹を伴ったりするので、あまり悩むことはありません。一方、血管炎やスチル病では抗核抗体

(ANA) やリウマチ因子 (RF) が陰性のことが多く、これらの検査は不明熱の診断にはあまり役立たないという落とし穴があります。また、感染症を完全に除外せずに、膠原病として免疫抑制薬やステロイドを使うことはどうしても避けたいことです。結節性紅斑からベーチェット病を考え、ステロイドを使用した後に結核と判明したら…最悪です。感染症がないか? という事を常に念頭に置いておく必要があります。

4. 特徴的な身体所見

教科書にも記載されている特徴的な身体所見は診断の助けになります (図3)。

著作権によりホームページでは掲載不可

図3

5. 関節症状と関節の診察

関節痛と関節近傍痛の鑑別が必要です。腱や靭帯が骨に付着する付着部には応力がかかり疼痛が生じ、その場合圧痛はごく一部に限局しています。一方、関節痛の痛みは限局せず、関節裂隙に沿った圧痛や、関節炎の場合は関節滑膜全体に圧痛を生じます。

関節痛の場合、さらに炎症性か機械性が鑑別します。RA など炎症性の場合、30分以上のこわばりを伴い、痛みは運動で改善し安静で悪化します。変形性関節症など機械性の場合、運動で悪化し安静で改善しこわばりも短く関節裂隙に沿って圧痛があります。よくいわれる「関節の対称性」は、例えば、右手の第2 MCP 関節と左の第3 MCP 関節に腫脹があるときは同じ MCP 関節であり対称性の関節症状とみなします。両手の示指で、右は PIP 関節で左は DIP 関節なら示指同士でも対称性なしとします。対称性の場合、RA である可能性が非対称性に比べ、7～8倍高くなるといわれます。

関節痛を単関節か多関節かで診ていきます (図4)。単発性は整形外科疾患のことが多く、多発性の慢性関節痛の場合は内科疾患のことが多いのですが、急性単関節炎での偽痛風が化膿性関節炎を疑われて紹介される事が

著作権によりホームページでは掲載不可

図4

多いです。偽痛風は、ピロリン酸カルシウムの沈着による関節炎で発熱を伴います。関節軟骨の石灰化は非特異的ですが良く見られる所見です。関節液の中にピロリン酸カルシウムの結晶を検出したら診断確定です。

慢性単発性関節痛の代表的なものに変形性関節症 (OA) があります。OA といえば DIP の Heberden 結節や PIP 関節の Bouchard 結節が有名で RA と異なり硬く触れます。

一方、多発の慢性関節炎である RA では、軟性の腫れを触れます。ただし腫れが分からない事もあり、そういう時は患者さんの MTP 関節がゴツゴツした感じがする、といった訴えなどが参考になります。

6. 手の診察は重要

RA では侵されやすい関節を知っておくべきです (図 5)。RA の関節罹患率を調べると PIP/MCP 関節は、発症から 2 年で侵される可能性が 85%、手関節が侵される可能性が 68% ですから、RA で両方とも侵されない可能性は 5% 以下になります。

RA 以外でも手の診察は大切です (図 6)。手は短時間で診ることができ習慣づけたいです。爪に線条や dip があれば乾癬か? とか爪上皮延長があれば末梢循環障害で病気が絞られる事があります。皮膚ではゴットロン徴候など有名な所見があります。次に手掌側では例えば手掌管症候群なら、小指を除く指の痛みや圧痛を誘発できます。また、腱鞘炎では、腱鞘の所を押さえて痛みを誘発できます。混合性結合組織病 (MCTD) の診断基準に手の腫脹がありますが、指先は腫れないので指が尖った感じの印象です。

レイノー現象は膠原病の中でも SSc と MCTD などで高率に出現します。ただし疾患特異的ではなく、寒冷や精神状態にも影響を受けます。レイノー現象に加えて、抗核抗体の高値陽性や末梢の循環不全を疑わせる爪上皮の変化がある場合は、膠原病が疑われ要精査となります。

著作権によりホームページでは掲載不可

図 5

著作権によりホームページでは掲載不可

図 6

7. 脊椎関節炎 Spondyloarthritis(SpA) について

RF が陰性なので、以前は血清陰性関節炎と一括りにまとめられていました。強直性脊椎炎、乾癬性関節炎、炎症性の腸疾患に関連した関節炎などが含まれ、重要です (図7)。炎症性腰痛、DIP 関節の炎症、付着部炎、指自体が腫れる、爪病変、ぶどう膜炎、皮膚の所見を伴う事が多いです。炎症性腰痛は、3ヶ月以上続く腰痛で、(1)40歳以下発症、(2)発症進行が緩徐、(3)体動でやや改善、(4)安静で改善しない、(5)夜間痛く起きたら少し良い、のうち4項目認める場合、感度77%、特異度91.7%といわれます。これがあると単なる機械性腰痛ではなく、仙腸関節や脊椎関節の炎症が疑われます。

著作権によりホームページでは掲載不可

図7

乾癬性関節炎では CASPAR の分類があり、これは非常に感度・特異度良好な分類基準です (図8)。

著作権によりホームページでは掲載不可

図8

関節炎がある場合、特に DIP 関節や腰が痛いなど、そういった関節炎がある場合にどこを診たら良いのか。ミネソタ州ロチェスターの住民コホートによるデータから、頭部の病変、会陰部の病変、それから爪の病変、

これらがある場合は関節炎が非常に多いという事がわかっています。服を脱がずに頭部の皮膚も爪もすぐに診察でき簡便です。DIP 関節に痛みがあった場合、頭皮と爪のチェックは大切です。

反応性関節炎は以前ライター症候群といわれていました。クラミジア、サルモネラなどの腸炎や尿路感染症などの後、数週間で発症してくる事が多い病気です。非感染性の結膜炎、尿道炎 (初期の尿路感染とは違う無菌性のもの) です。また、関節炎もリウマチ因子が陰性です。四肢、仙腸関節炎と脊椎炎、症状としては下肢の方が上肢より強いです。典型例では環状亀頭炎を伴います。

8. 基本的な検査の考え方

同じ発熱・関節痛を呈する患者さんに対して、末梢血、CRP、血沈などの基本的検査により炎症性疾患と全身性免疫異常のように大まかに分ける事が可能です(図9)。図9中の左側では血管炎やスチル病など炎症性疾患が疑われ追加検査を選択します。フェリチンは鉄代謝を見る検査ですが、高サイトカインを反映し炎症の強い時に有用です。右は自己免疫に関連する疾患が考えられ、抗核抗体

著作権によりホームページでは掲載不可

図9

などの自己抗体を検討します。炎症が強い疾患、血管炎やスチル病などでは白血球数が増多することがあり、一方、自己免疫的な要素が強いシェーグレン(SjS)やSLEでは白血球数が少なく、病勢が強い時はさらに減少する場合があります。CRP、SAAや血沈は炎症のマーカーで、CRPとSAAは挙動が非常によく似ており同時測定では保険で査定されます。血沈ではCRPでは分からない事、例えばCRPが陰性でも赤沈が亢進していたら癌や結核があった場合や、高γグロブリン血症だった場合、そういった発見の端緒にもなります。MMP-3はRAの骨関節破壊に関与する酵素で、病勢や治療効果を判定するのに有用ですが、ステロイド使用によって上昇する事があります。MMP-3はリウマチ性多発筋痛症や関節症性乾癬の時にも上昇します。

9. リウマトイド因子(RF)と抗CCP抗体

RAでのRF陽性率は70~80%で、SjSでは90%と高く、SLEでは20%です。慢性の感染症や癌でもしばしば陽性になり特異性は低く健常者でもある程度陽性になり、加齢により陽性率が上昇します。関節炎がある場合に有用な検査です。検診でRF陽性を指摘され受診される方が多く、「今後どうなるのですか?」とよく聞かれると思います。1980年代にデンマークで約1万人のRFを測定し経過をみたところ187,654人年で、183人がRAを発症したという事です。特にRF高値陽性者でRA発症率が高く、これを踏まえてRA発症のリスクに関して禁煙や口腔衛生の指導は出来るかもしれないと思います。

抗CCP抗体の感度はRFと同等ですが特異度が高く、RA発症前でもかなり陽性率が高い事が分かっています。抗CCP抗体発生メカニズムは色々あるそうですが、歯周炎や喫煙の関与も考えられています。また、抗CCP抗体の高値陽性例は疾患活動性が高くなる事も知られています。保険の算定要件はRAが疑われますが確定診断がつかない場合に限り、

また陰性時には確定診断まで3ヶ月に1回測定できる、となっています。治療方針を変更する時にRA既確定患者さんに対しても認められる場合があります(要詳記)。薬剤変更の参考に出来るという事です。

10. 抗核抗体 ANA

ANAは健常人でも陽性になることがあり、その場合ほとんどが低力価(<160倍)です。一方、ANA抗体価と膠原病の疾患活動性の関連は高くありません。膠原病診断で抗核抗体が有用なのはSLE、MCTD、SjSなどANA陽性率が高い疾患に限られ、不明熱の診断においてはその有用性は限定的です。た

だ、高熱を呈する膠原病にはSLEがありますから、陰性ならSLEの可能性は低い(完全否定はできない)という使い方はできます。不明熱の場合SLEが疑われる時か、あるいは成人発症スチル(ANA陰性)を否定したいときにANAは有用です。無症候性のANA陽性に遭遇したら160倍未満かつ疾患標識抗体が陰性なら放置可、また160倍以上でも症状がなくて疾患標識抗体が陰性なら3~6か月後に再検という方法が一般的です(図10)。ただし抗ss-A抗体や抗Jo-1抗体の単独陽性の場合、抗原の細胞内局在などからANAが陰性であることがあり、注意が必要です。ANA陽性の場合、間接蛍光抗体法による染色パターンによって次のステップの疾患標識抗体を見ていくのがよいと思います(図11、12)。

著作権によりホームページでは掲載不可

図10

著作権によりホームページでは掲載不可

図11

著作権によりホームページでは掲載不可

図12

11. 抗リン脂質抗体

抗リン脂質抗体・ループスアンチコアグラントは in vitro でリン脂質依存性の血液の凝固反応を阻害するため、APTT が延長するからむしろ凝固を抑えるように思えるのですが、人間の体の中では逆に血栓を作っていくものです。また、抗カルジオリピン抗体というのは、カルジオリピンと $\beta 2$ グリコプロテイン 1 の複合体に結合して、これらはオーバーラップしている場合もあります。SLE、血小板減少、習慣性流産、こういう時に特に測る意義があります。

12. 抗好中球細胞質抗体 (ANCA)

ANCA 関連血管炎の診断に有用です。顕微鏡的血管炎 (MPA)、多発血管炎性肉芽腫 (GPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) で陽性率は60~80%です。c-ANCA と p-ANCA に分けられ、c-ANCA の抗原は protainase3 というものですが、p-ANCA の方は myeloperoxidase です。ラクトフェリン、カテプシン、ライソゾーム、こういうものが抗原として認識されているものもあり

著作権によりホームページでは掲載不可

図13

ます。ANCA 関連血管炎の診断には有用ですが、大動脈の高安動脈炎や中等動脈の古典的結節性動脈炎には有用な抗体がありません。また病理組織的に ANCA 血管炎と同等な症例でも、ANCA が陰性の場合もあります。蛋白尿の推移などを診断の参考にする必要がある

と思います。どんな時 ANCA を測ったら良いのか? という事ですが、ANCA は不明熱の検査においては抗核抗体より有用です。ANCA 関連血管炎は高熱を伴う事が多いですし、腎障害、蛋白尿、肺に影が出る場合、多発性単神経炎がある場合など、このような兆候がある時に ANCA を測る意義があると思います (図13)。

13. RA の診断

2010年に提唱された ACR/EULAR の RA 分類基準です。長期罹患患者で以前基準を満たしていた患者は RA と分類し、記録がない場合はレントゲンを見て骨びらんがあれば RA と分類可能です (図14)。新規患者で腫脹関節があり、かつベーチェット病や SLE など RA 以外の病気は考えにくい場合にこの分類基準を使い関節の腫脹の数、部位、

著作権によりホームページでは掲載不可

図14

著作権によりホームページでは掲載不可

図15

RF や抗 CCP 抗体、そして血沈や CRP、それから疾患の持続期間によってスコアリングして合計 6 点以上になったら、一応 RA と分類可能であるということです (図15)。感度は高いため早期 RA 発見には有利ですが、特異度は50%くらいであり、他の疾患の混入が多いということで鑑別診断が重要です (図16)。また、6 点以下でも RA と診断して治療が勧められる場合も当然あります。

著作権によりホームページでは掲載不可

図16

14. SLE の診断

SLE の分類・診断基準を示します (図17)。この紅斑や関節痛、漿膜炎、腎障害、この11項目の内の 4 項目が認められれば分類可能です。これは感度85%、特異度95%と非常に優れた診断基準だと思います。病勢を見るには抗 ds-DNA 抗体、血清補体価を調べます。

著作権によりホームページでは掲載不可

図17

まとめ

ここまで駆け足で来ましたけれども、以上の事をひとつのフローチャートに押し込んだのが右図です (図18)。

臨床症状、それから基本的検査、そして ANA を測定した場合に結果によって次に進む道筋が示してあります。RF・抗 CCP 抗体陰性のリウマチもたくさんあるという事も知っておかなければなりません。血管炎では ANCA 関連血管炎には ANCA が有用です。また、ANA も RF も ANCA も全く異常の無い高安病などもあるのでそれも忘れてはいけません。少し戻りますが、疾患標識抗体の中で (図12)、これら抗体が全部陰性でも対応疾患の診断はつくわけです。ただ MCTD だけは、抗 RNP 抗体陽性自体が疾患定義にありますので別ですが、それ以外は自己抗体が全く陰性でも診断は可能です。

Take Home Message です。

検査というのはあくまで補助であるので、病歴・症状・身体所見が大切です。

関節の辺りが痛いというのは、関節痛か？それとも関節の炎症か？機械性か？というのを見極める事が必要です。

膠原病のスクリーニングは決して ANA の測定ではありません。ANA 陰性でも膠原病の除外にはなりません。ただ、SLE や MCTD じゃないだろう、という事は言えると思います。

ANCA も血管炎のスクリーニングにはなりません。ANCA は陰性でも血管炎の除外にはなりません。

そして検査のオーダーは順を追って合理的に。ANA の染色パターンをみて、それからマーカーのオーダーを出しましょう。それが保険診療を守り、医療経済を守る為になると思います。

著作権によりホームページでは掲載不可

図18
(疾患別検査ガイド 膠原病2017参照)

疾患別検査ガイド 膠原病2017学術講演会報告 ラウンドテーブルディスカッション

事前に頂戴したご質問に対して、前田先生にご回答いただきました。

Q 抗核抗体高値 (1,280以上)、血清補体価正常、膠原病の臨床症状がみられない患者さんへの生活指導についてご教示ください。

A 症状がなければ半年から1年毎の経過観察でよいと思いますが、レイノー現象や爪上皮の異常・抗RNP抗体や抗セントロメア抗体陽性などあれば1年に1回の心エコー実施が望ましいと思います。これは膠原病に合併しうる肺高血圧早期発見のスクリーニングのためです。初発症状は易疲労性が多いです。

Q 皮膚筋炎の長期治療法はステロイド以外にありますか。

A ステロイド以外に免疫抑制薬として保険適応のあるアザチオプリン、間質性肺炎合併例で保険適応のあるタクロリムス、保険適応はありませんがメトトレキサート、タクロリムスと同じカルシニューリン阻害薬のシクロスポリンAも使用されることがあります。特に抗MDA5抗体が陽性の場合、急速進行性の重症難治性間質性を合併することが多く、その時はステロイドとタクロリムスに加えてシクロフォスファミドを併用します。免疫グロブリン大量療法は即効性があることが多いですがこれ単独で長期間維持することは困難なことが多いです。

Q 関節リウマチの患者さんの関節の診方について教えてください。

A 関節の軟性腫脹がないか調べます。MTP関節ではわかりにくいことがあり、そういう時は患者さんのMTP関節がゴツゴツした感じがする、といった訴えなどが参考になります。診察に際してはさきほどお示ししたRAで侵されやすい関節を知っておくと効率よく調べられます。リウマチでは、PIP/MCP関節は発症から2年で侵される可能性が85%、手関節が侵される可能性が約68%ですから、リウマチで両方とも侵されない可能性は $0.15 \times 0.32 = 0.048$ で5%以下になります。

ただし、高齢発症リウマチ Elderly onset RA (EORA) では通常のリウマチと異なる病変分布 (図19) があり、注意が必要です。

著作権によりホームページでは掲載不可

図19

Q 関節リウマチの関節痛は、主に動作時の痛みでしょうか、安静時にもみられるのでしょうか。

A RA の関節痛は炎症性疼痛であり、30分以上のこわばりを伴い、痛みは運動で改善し安静で悪化します。動き始めが痛いということです。変形性関節症など機械性の場合、運動で悪化し安静で改善してこわばりも短いです。

Q SLE の皮膚症状 (皮疹) の特徴を教えてください。

A SLE で見られる皮疹には特異的な皮疹と非特異的な皮疹があります。特異的皮疹の環状紅斑はシェーグレン症候群でも出ることがあります。非特異的皮疹は他の膠原病でもよく見られる所見です (図20)。

著作権によりホームページでは掲載不可

図20