

リウマチ・膠原病の診断のコツ

京都大学臨床免疫学教授

三 森 経 世

（聞き手 大西 真）

大西 三森先生、「リウマチ・膠原病の診断のコツ」について教えてください。リウマチ・膠原病とは全身の臓器を障害する疾患で、いろいろな症状が出るかと思うのですが、そのあたりについてまず教えていただけますか。

三森 今おっしゃったように、リウマチ疾患・膠原病は様々な病気を含み、全身のいろいろな臓器を障害する炎症性疾患です。そのため、ありとあらゆる症状が起こりうると言っても過言ではありません。しかし、共通して起こりやすい症状や、疾患ごとに特徴的な症状がありますので、それらを見逃さないことが肝心だと思います。

また、いずれの疾患においても、単一の症状や検査所見のみで診断を下すことは不可能ですので、様々な症状や検査の組み合わせで初めて診断することになります。特に臓器病変の有無はリウマチ・膠原病の治療方針とともに生命予後に大きく影響することがあるので、診断の際には特に詳細に検索する必要があります。

大西 それでは、実際に現場でリウマチ・膠原病を疑う臨床症状についてうかがいたいのですが、まず全身症状についてはどういう点に注目したらよいでしょうか。

三森 原因不明熱と呼ばれる病態があり、膠原病・リウマチ疾患は悪性腫瘍と感染症とともに不明熱の三大疾患の一つに数えられています。発熱で発症することがたいへん多いのです。しかし、最近は様々な診断技術が進歩していますので、発熱患者で膠原病を診断することは昔に比べればさほど難しくはなくなってきているかと思います。しかし、それでも特定の症状がそろわないうちには難しいことがあるので、発熱を見たら、膠原病も一つの鑑別に入れることが大切です。

大西 次にリウマチ性疾患の鑑別では、関節症状が有名かと思うのですが、そのあたりの問診はどういった点に注意したらよいでしょうか。

三森 リウマチ性疾患は広い意味では関節が痛む病気をすべて含むので、

表1 罹患関節の数と経過からみた関節炎の分類

	急性関節炎	慢性関節炎
単(少)関節炎	痛風 偽痛風 感染性(細菌性)関節炎 出血性関節炎 外傷性関節炎 回帰性リウマチ	変形性関節症 結核性・真菌性関節炎 神経性関節症 無菌性骨壊死 色素性絨毛結節性滑膜炎 離断性骨軟骨症
多発関節炎	リウマチ熱 淋菌性関節炎 反応性関節炎 ウイルス性関節炎 HBV、風疹、パルボB19	関節リウマチ 膠原病(SLE、強皮症、PM/DM、MCTD、 シェーグレン症候群、血管炎症候群) 強直性脊椎炎 乾癬性関節炎 変形性関節症 慢性痛風性関節炎

非常に多くの病気があります。しかし、病気によって、発症の仕方、関節症状の性質などが異なるので、それを念頭に置いて問診・診察をすると、比較的わかりやすいことがあります(表1)。

まず、急性発症か、慢性発症かがたいへん重要です。急に発症して数日のうちに完成するような場合と、数週間から数カ月にわたって徐々に起こる場合があります。それから、1つ2つの関節に限局するか、多数の関節が同時に障害されるかも鑑別することが大切です。ざっくりと急性・慢性関節炎と、単関節・多発関節炎ということで4分割すると、ほとんどのリウマチ性疾患はそのどこかに分類されます。

例えば、単関節で急性発症ですと痛風や偽痛風、細菌性などの化膿性関節

炎が含まれます。急性で多発関節炎の場合には、例えばウイルス感染性に伴う関節炎、有名なものにパルボウイルスや風疹、一部のHBウイルスなどがあり、感染後の反応性関節炎もここに含まれます。

慢性の単関節炎で、最も多いのは変形性関節症です。感染による関節炎の中でも、結核や真菌の場合には急性発症ではなくて、慢性に来自る場合があるので、注意が必要です。

病気として多いのは慢性の多発関節炎で、代表的なものは関節リウマチです。しかし、しばしば間違われやすい病気が多く、膠原病にみられる関節炎、尋常性乾癬に合併する乾癬性関節炎、一部の変形性関節症などが全身の関節を障害する場合があります。

表2 膠原病の皮膚症状

SLE	強皮症	皮膚筋炎	RA	シェーグレン症候群	血管炎症候群	ベーチェット病
頬部紅斑	皮膚硬化	ヘリオトロープ疹	皮下結節	環状紅斑	紅斑、紫斑	結節性紅斑
ディスクロイド疹	毛細血管拡張	Gottron徴候			皮膚潰瘍	毛嚢炎
光線過敏症	色素沈着脱失	V-neck疹			青色網状皮斑	針反応
非癩痕性脱毛	皮膚潰瘍	ショールサイン			皮下結節	

※太字は診断上特に重要な症候

このように、発症様式と罹患関節の数によって4分割するとわかりやすいです。

大西 非常にわかりやすいですね。そのあたりは診断のコツになりますね。

三森 それから、関節の変形とか、罹患関節の部位が病気によっては重要だと思えます。

大西 部位ですと、例えばどういったところがありますか。

三森 関節リウマチは全身関節が障害されますが、特に手に好発します。PIP関節、MP関節、手関節が好発部位ですが、DIP関節はスぺアされます。逆に、DIP関節が障害されるのは変形性関節症や乾癩性関節炎が多いといわれています。

大西 関節の変形はどのような点に着目されますか。

三森 関節リウマチの場合には特徴的な変形があります。例えば、スワンネック変形やボタン穴変形、尺側偏位などの変形があれば診断をすることは

簡単です。しかし、最近は早く診断して早く治療しようという風潮があり、初期には変形はなかなか見つけられないのに、変形をきたす前に診断することが求められています。

大西 膠原病では皮膚症状も随分診断の取っかかりになると思いますが、そのあたりを教えてくださいませんか。

三森 膠原病には様々な病気があり、様々な皮膚症状が見られます。しかし、特定の病気に特徴的な症状と、膠原病に共通して広く見られる症状に分けることができるかと思えます。例えば、レイノー現象、寒いときに指先が白くなったり紫になったりという症状は、比較的いろいろな膠原病によく見られる共通した症状です。

特異的な皮疹は診断をするのに非常に重要です(表2)。全身性エリテマトーデス(SLE)であれば、頬部紅斑(顔面紅斑、蝶形紅斑とも呼ばれます)が特徴的です。それから、ディスクロイド疹または円板状ループスと呼ばれる

表3 膠原病に見られる疾患特異的自己抗体（本邦健康保険適応検査）

疾患	自己抗体	頻度	関連病型・病態
全身性エリテマトーデス (SLE)	抗dsDNA抗体 抗Sm抗体 抗リン脂質抗体	50~70% 15~25% 10~20%	ループス腎炎、活動期 中枢神経症状、遅発腎症 動静脈血栓症、習慣性流産
強皮症 (全身性硬化症：SSc)	抗Scl-70抗体 抗セントロメア抗体 抗RNA-pol III抗体	20~30% 20~30% 5~10%	びまん型SSc 限局型SSc びまん型SSc、腎クリーゼ
多発性筋炎・皮膚筋炎 (PM/DM)	抗ARS抗体 抗Mi-2抗体 抗MDA5抗体 抗TIF-1 γ 抗体	30~40% 10~20% (DM) 50~70% (CADM) 20~30% (DM)	間質性肺炎合併筋炎 DM、光線過敏症 CADM、急性間質性肺炎 DM、悪性腫瘍合併
膠原病重複症候群	抗UIRNP抗体	~100% (MCTD)	レイノー現象、肺高血圧症
シェーグレン症候群	抗SS-B/La抗体 抗SS-A/Ro抗体	20~30% 50~70%	再発性環状紅斑 新生児ループス、SCLE
血管炎症候群	PR3-ANCA MPO-ANCA	50~90% (GPA) 30~80%	GPA (ウェゲナー肉芽腫症) 顕微鏡的多発血管炎、EGPA
関節リウマチ	抗CCP抗体	60~80%	RA特異的、関節破壊の進行

DM：皮膚筋炎、CADM：無筋症性皮膚筋炎、GPA：多発血管炎性肉芽腫症、EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症、SCLE：亜急性性皮膚ループスエリテマトーデス

頑固な、中心の落屑を伴う境界明瞭な紅斑が見られます。それから、皮膚筋炎という病気も特徴的な症状があり、ヘリオトロープ疹という上眼瞼の紅斑とか、Gottron徴候という手指関節の伸側に見られる紅斑などが特徴です。強皮症では皮膚硬化が特徴的な皮膚症状です。これらを診察のときに見逃さないことがたいへん重要と思います。

大西 臓器病変の有無も非常に重要ということですが、膠原病を疑う臓器病変というのはどういったものがあるのでしょうか。

三森 これは非常に多いので、一言で言いがたいのですが、例えば肺の病変であれば、間質性肺炎は様々な膠原病に広く見られ、生命予後にもかかわる大きな臓器病変です。それから、腎病変も膠原病では多く見られ、蛋白尿や腎機能低下がしばしば認められます。また、目の病気としてぶどう膜炎や強膜炎も比較的多いと思われますし、神経筋症状、心血管病変、肝臓・消化器病変、血球減少症などの病気に特徴的な症状を、幅広く見逃さないことが重要だと思います。

大西 実際、スクリーニング検査で何か注意しなければいけない点がありますか。

三森 膠原病・リウマチ疾患では病気に特徴的な疾患特異的自己抗体と呼ばれる抗体検査が20種類近く保険適用が通っています。ただ、これらすべての検査を全部、膠原病が疑われるだけで最初から一度に診ることはすすめられません。スクリーニング検査として抗核抗体とリウマトイド因子をまず行っていただきたいと思います。

ただ、抗核抗体は40倍がカットオフ値とされていますが、これだと健常人での陽性率がかなり増えるので、私は160倍陽性をカットオフ値とすべきと考えています。抗核抗体が陽性になれば、様々な特異的自己抗体の検査に進みますし、リウマトイド因子が関節疾患のスクリーニングで行われます。ただし、関節リウマチでの陽性率は7～8割と高いのですが、他疾患にもしばしば出現し、特異性はそれほど高くありません。また健康な人でも数%が陽

性となります。人間ドックでリウマトイド因子を検査項目に入れることがあり、陽性になるとリウマチではないかと紹介されることがありますが、健康で関節症状がない人にスクリーニング検査としてリウマトイド因子を広く行うのは全くすすめられません。

大西 あと、疾患特異的な自己抗体で何か代表的なものがあれば教えてください。

三森 表3に代表的な自己抗体をまとめました。SLEであれば抗dsDNA抗体や抗Sm抗体が、強皮症では抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体が重要です。皮膚筋炎、多発性筋炎では、昔は抗Jo-1抗体しか測定できませんでしたが、最近、保険適用が通った新しい自己抗体があります。関節リウマチは、リウマトイド因子だけではなく、抗CCP抗体という特異性が高い抗体があり、関節リウマチの早期診断には非常に重要です。

大西 どうもありがとうございます。