

膠原病またはその類縁疾患

Collagen Diseases

[要 旨] 膠原病は、結合組織と血管を炎症の主座とし、自己抗体の出現を伴う原因不明の慢性炎症性・難治性疾患である。膠原病には、関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、全身性硬化症(強皮症)(SSc)、多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)、リウマチ熱(RF)、結節性多発動脈炎(PN)の古典的6疾患に加え、混合性結合組織病(MCTD)やシェーグレン症候群(SjS)、ベーチェット病などの多くの類縁疾患がある。膠原病の診断手順としては、詳細な病歴聴取と身体所見から膠原病を疑い、基本的検査によるスクリーニングを行い、疑われる疾患を絞り込み、さらに、確定診断のための検査により確定診断を付け、活動性評価のための検査結果を加味して治療方針を立てるのが一般的である。膠原病の診療においては、特徴的な検査異常(炎症反応、免疫異常、臓器障害)の臨床的意義を理解して、適切な検査計画を立てることが重要である。

[キーワード] FANA(間接蛍光抗体法による抗核抗体)、抗 dsDNA 抗体(抗二本鎖 DNA 抗体)、ANCA(抗好中球細胞質抗体)

=====

疑うべき臨床症状

膠原病の臨床的特徴としては、全身性疾患であること、慢性炎症性疾患であること、多臓器障害をきたすこと、自己抗体が出現すること、そして遺伝的背景を持つことが挙げられる。したがって、膠原病を疑うべき症状としては、発熱(特に不明熱)、全身倦怠感、易疲労感、体重減少、リンパ節腫脹などの全身性・炎症性症状に加え、皮膚症状(紅斑、紫斑、皮膚硬化、レイノー現象など)、関節症状(朝のこわばり、関節痛、関節変形など)、筋症状(筋痛、筋力低下など)、神経症状(知覚・運動障害、精神症状など)、心血管病変(胸痛、高血圧、心不全症状など)、肺症状(呼吸困難、胸痛など)、消化器症状(腹痛、胸焼け、腹部膨満感など)、腎尿路系病変(浮腫など)、眼症状(乾燥感、視力障害など)などの臓器障害に基づく症状が挙げられる。膠原病患者の病歴聴取と診察においては、全身性の多彩な症状を呈すること、膠原病の各疾患が共通または類似した症状をきたすことを常に念頭に置く必要がある。

確定診断に要する検査

膠原病を疑わせる病歴と身体所見を認めた場合には、基本的(スクリーニング)検査を実施し、疑われる疾患の絞り込みを行う。さらに、診断確定のために有用な検査を実施して確定診断を下し、臨床症状と検査所見から活動性を評価し、これらの結果に基づいて治療計画を立案する(図1)。膠原病で認められる検査異常は、炎症病態に由来する炎症反応の亢進、自己免疫病態に由来する免疫異常、臓器病変に基づく検査異常の3種類に大別することができる。基本的検査の目的は、この3種類の検査異常の有無をスクリーニングすることにある。炎症反応のマーカーとしてはCRPや赤沈、血清アミロイドA蛋白(SAA)、血清蛋白分画などがある。臓器障害のスクリーニング検査としては、検尿、血算、凝固系検査、生化学検査、胸腹部・関節XPなどを行う。免疫異常のマーカーとしては、間接蛍光抗体法による抗核抗体(FANA)とリウマトイド因子、補体(CH50)の検査を行うのが一般的である。FANAはヒト喉

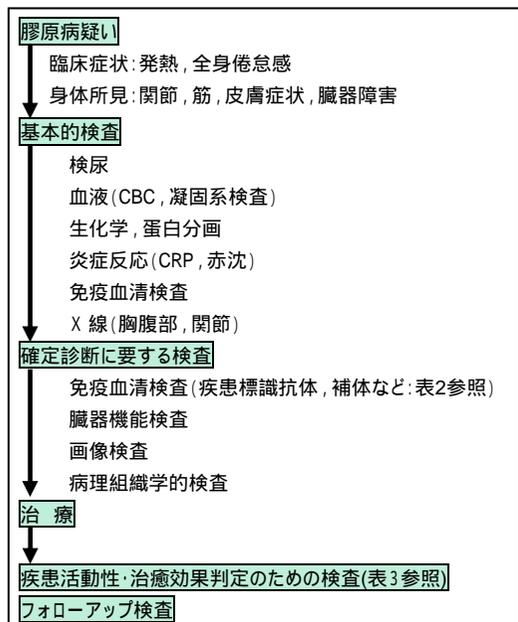


図1 膠原病が疑われた場合の検査フローチャート

頭癌由来の細胞株(HEp-2)が汎用されるようになってから、感度が上昇し、特異度が低下している。また、高齢者や女性では陽性率が高くなることから、適切な基準値を設定し、結果を判定すること

が重要である。したがって、FANAの検査に当たっては、定性検査ではなく定量検査を必ず行い、陽性倍率と染色型を確認することが求められる。FANAはSLEやSSc、SjS、PM/DM、MCTDなどのスクリーニングや診断のためには極めて有用であるが、RAや血管炎症候群などの診断には有用ではない¹⁾。RFはRAだけでなく、SLEやSjS、MCTDなどの膠原病疾患、さらには橋本病や自己免疫性肝炎などの臓器特異的自己免疫疾患でも陽性となることから、スクリーニング検査項目として利用される。

病歴、身体所見、基本的検査結果から疾患を絞り込んだ後に、確定診断のための検査として、疾患特異的な自己抗体(疾患標識抗体)の検索、臓器機能検査、画像検査、さらには病理学的検査などを行う。疑われる疾患を適切に絞り込むことは、引き続き検査を医学的・経済的に効率良く行うために極めて重要である。疾患標識抗体は、膠原病疾患における各抗体の感度と特異度に基づいて選択する(表1)。たとえば、FANAが陽性のSLE疑い症例では、抗dsDNA抗体、抗Sm抗体、抗カルジオリピン抗体などの検査を選択する²⁾。膠原病を疑う症例において、疾患標識抗体検査を単に網羅的に検査することは慎むべきである³⁾。

表1 膠原病が疑われた時に行う自己抗体検査項目

診断名	FANA	anti-dsDNA	anti-Sm	anti-U1RNP	anti-SS-A/SS-B	anti-Scl-70	anti-Centromere	anti-Jo-1	ANCA-IIF	MPO-ANCA	PR3-ANCA	anti-Cardiolipin	anti- α 2GPI	IgM RF
全身性エリテマトーデス														
原発性シェーグレン症候群														
全身性硬化症														
混合性結合組織病														
多発性筋炎・皮膚筋炎														
抗リン脂質抗体症候群														
関節リウマチ														
血管炎症候群														

必須, 必要, 適宜

表2-1 膠原病における診断確定，疾患活動性判定に必要な検査

	確定診断のための検査	活動性・治療効果判定のための検査
SLE	(免疫異常) FANA, 抗 dsDNA 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗リン脂質抗体 補体(CH50, C3, C4) (臓器障害) 検尿, 血算, 生化学検査, 凝固系検査, 髄液検査 画像検査(XP, CT, MRI) 心エコー, 神経筋電図, 脳波 病理学的検査(皮膚, 腎)	(免疫異常) 抗 dsDNA 抗体, 抗リン脂質抗体, 補体 免疫複合体, イムノグロブリン (臓器障害) 検尿, 血算, 生化学 画像検査 心エコー
SSc	(免疫異常) 抗 Scl-70 抗体, 抗セントロメア抗体 抗 U1-RNP 抗体 (臓器障害) 血清 BUN, Cr, LDH, 血漿レニン活性(PRA), KL-6 画像検査(XP, CT, 消化管造影) 腎機能検査 心電図, 心エコー 呼吸機能検査(%VC, DLco) 病理学的検査(皮膚)	(炎症反応) CRP, 赤沈 (臓器障害) 検尿 血清 BUN, Cr, LDH, KL-6, PRA 画像検査 心電図, 心エコー 呼吸機能検査
PM/DM	(免疫異常) 抗 Jo-1 抗体, 抗 SRP 抗体 (臓器障害) 血清 CK(分画), アルドラーゼ, LDH, AST 血清・尿ミオグロビン, 尿クレアチニン比 画像検査(XP, CT) 心電図, エコー 筋電図, 呼吸機能検査 悪性腫瘍検査(腫瘍マーカーなど) 病理学的検査(皮膚, 筋, TBLB)	(臓器障害) 血清 CK, アルドラーゼ, LDH, AST, KL-6 血清・尿ミオグロビン 画像検査(XP, CT) 呼吸機能検査 心電図
MCTD	(免疫異常) 抗 U1-RNP 抗体, 補体(CH50, C3, C4) (臓器障害) 検尿, 血算, 生化学検査(CK, LDH, Cr) 画像検査(XP, CT, MRI) 心電図, 心エコー 神経筋電図, 呼吸機能検査	(免疫異常) 抗 dsDNA 抗体, 補体, イムノグロブリン (臓器障害) 血清 CK, アルドラーゼ, LDH, KL-6 心電図, 心エコー 呼吸機能検査

膠原病における臓器障害の有無は，検尿，血算，生化学検査などの検体検査だけでなく，生理検査や画像検査，さらには生検材料を用いた病理学的検査などにより判定する(表2)。

疾患活動性・治療効果判定のための検査

膠原病の診療においては，疾患活動性の評価が治療計画の立案のために必要であり，治療を開始した後は，治療効果の評価が必要となる。疾患活動性・治療効果判定のための検査においても，

表2-2 膠原病における診断確定，疾患活動性判定に必要な検査

血管炎 症候群	(炎症反応) CRP, 赤沈 (免疫異常) p(MPO)-ANCA, c(PR-3)-ANCA 免疫複合体, クリオグロブリン (臓器障害) 尿沈渣 血清B UN, Cr, LDH, HBs 抗原, HCV 抗体 画像検査(XP, CT, MRI, 血管造影) 神経筋電図 病理学的検査(皮膚, 神経, 腎)	(炎症反応) CRP, 赤沈 (免疫異常) p(MPO)-ANCA, c(PR-3)-ANCA 免疫複合体, クリオグロブリン (臓器障害) 血尿, 血算, 生化学検査 画像検査(XP, CT)
シェー グレン 症候群	(免疫異常) 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体 血清蛋白分画, イムノグロブリン (臓器障害) 血清アマラーゼ 眼検査(シルマーテスト, 蛍光色素試験) 唾液腺シンチグラフィ 画像検査(XP) 病理学的検査(口唇小唾液腺)	(免疫異常) 血清蛋白分画, イムノグロブリン (臓器障害) 血清アマラーゼ, 検尿 呼吸機能検査
APS	(免疫異常) 抗 CL- ₂ GPI 抗体, ループスアンチコアグラント BFP (臓器障害) 血算, 凝固系検査 画像検査(XP, CT, MRI) 心エコー	(免疫異常) 抗 CL- ₂ GPI 抗体 (臓器障害) 凝固系検査

炎症反応，免疫反応，臓器障害の程度とその推移を評価しなければならない。膠原病において異常をきたす免疫マーカーのすべてが，疾患活動性の評価に適している訳ではない。FANA はスクリーニングや診断確定のための検査としては有用であるが，疾患活動性や治療効果の判定には有用ではない。疾患活動性や治療効果判定のための免疫マーカーとしては，抗 dsDNA 抗体や抗好中球細胞質抗体，抗リン脂質抗体，免疫複合体，補体，イムノグロブリンなどが有用である²⁾。

入院治療か外来治療かの判断

入院治療か外来治療かの判断は，疾患活動性評価のための検査結果から判断された疾患活動性・重症度と，計画された治療方針の内容により決定

される。

治療後の経過観察に必要な標準的検査

外来にて経過観察をする場合においても，炎症反応と免疫異常，臓器障害の有無・程度を評価する検査が必要である。選択されるべき標準的な検査項目を表3に示す。膠原病は寛解と再燃を繰り返す慢性疾患である。したがって，外来でのフォローアップ検査は再燃の早期発見または予知を目的として行われる。膠原病並びに類縁疾患はそれぞれ，障害される臓器の分布が異なるため，選択されるべき検査項目も疾患により異なることに注意が必要である。

表3 外来経過観察に最低限必要な検査

検査項目	頻度
検尿(蛋白, 潜血, 糖, 沈渣など)	1~2回/月
検便(潜血反応)	1回/6~12ヵ月
血液CBC, WBC 分画	1回/月
凝固系検査 (APTT, PT)	病状に応じて
炎症反応 (CRP)	1回/月
生化学検査 (TP, AST, ALT, LDH, BUN, Cr)	1回/月
免疫血清検査 : FANA, RF	1回/3~12ヵ月
疾患特異的な免疫マーカー	1回/6~12ヵ月
その他(胸腹部 XP, 心電図など)	1回/6~12ヵ月

治療による副作用チェックのための検査

膠原病並びに類縁疾患の治療には、非ステロイド系抗炎症薬、ステロイドホルモン、免疫抑制薬、そして最近では抗サイトカイン療法のための生物学的製剤などが用いられている。したがって、副作用チェックとして、感染症や骨髄抑制、骨粗鬆症、消化管障害、腎障害などの有無を評価することが必要である。

専門医に相談するポイント

膠原病・リウマチの専門医にコンサルテーションする場合には、膠原病を疑う身体所見と検査結果(基本的検査または確定診断のための検査)を示すことが必要であり、できれば重症度を規定する臓器障害に関する情報を提供することが重要である。

参考文献

- 1) Solomon DH, Kavanaugh AJ, Schur PH, et al : Evidence-based guidelines for the use of immunologic tests: antinuclear antibody testing. *Arthritis Rheum* 47 : 434 ~ 444, 2002
- 2) Kavanaugh AF, Solomon DH and the American College of Rheumatology ad hoc committee on immunologic testing guidelines. Guidelines for immunologic laboratory testing in the rheumatic diseases: anti-DNA antibody tests. *Arthritis Rheum* 47 : 546 ~ 555, 2002
- 3) Wilk AS, Gordon TP, Kavanaugh AF, et al : Cutting edge diagnostics in rheumatology: the role of patients, clinicians, and laboratory scientists in optimizing the use of autoimmune serology. *Arthritis Rheum* 51 : 291 ~ 298, 2004