全身を診るI

2) 膠原病診療における身体診察の重要性～診断から予後予測まで～

桑名 正隆

Key words 関節炎, Raynaud現象, 不明熱, 紅斑

はじめに

膠原病は、1942年に米国の病理学者Paul Klempererにより提唱された疾患概念で、病変の主座が多臓器に存在するコラーゲン等結合組織の変性であることを特徴とする疾患群である。その後、病理学的特徴に加えて、自己抗体陽性等の免疫学的異常、筋骨格系のこわばりや痛み等リウマチ症状を併せ持つ疾患群を膠原病あるいは結合組織病と呼ぶようになった。膠原病に把握される疾患として、関節リウマチ (rheumatoid arthritis : RA), 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE), 全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc) ならびに多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis : PM/DM) に加えて、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD), Sjögren症候群 (Sjögren's syndrome : SS) ならびに各種血管炎症候群が挙げられる。また、免疫異常・炎症

を基盤とする全身性疾患の脊椎関節炎やBehçet病等は膠原病類縁疾患と呼ばれている。近年、膠原病の治療は飛躍的な進歩を遂げ、多くの疾患で生命・機能予後が改善している。RAやSLEでは、積極的な治療介入を導入することで、速やかに臨床的寛解を達成し、それを長期に亘って維持する治療戦略が定着した。その実践のためには、専門医による早期診断、治療介入の重要性が強調されている。本稿では、専門医に紹介すべき膠原病を疑うポイントについて、特に身体診察の重要性についてまとめた。

1. 膠原病の診断

膠原病は未だ原因不明であり、各疾患の病名は、特徴的な臨床徴候と病態、病理の組み合わせに基づく。例えば、SLEでは皮膚及び腎臓等多臓器の免疫複合体沈着によるIII型アレルギー、RAでは骨びらんを伴う多発滑膜炎が特異

日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野

The 47th Scientific Meeting : Perspectives of Internal Medicine ; Internal medicine, to grasp disorders systemically ; To grasp disorders systemically I ; 2) Importance of physical examination for early diagnosis and outcome prediction in patients suspected to have connective tissue diseases.

Masataka Kuwana : Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Japan.

徴候である。これら病名に分けることで、多様な膠原病をある程度均質な患者群に分けることができ、診療における主要な臓器障害や生命予後の予測、治療方針の決定に役立っている。しかし、膠原病には、病名の判断が難しいケースや複数の疾患を併せ持つオーバーラップがみられる。また、感染症、悪性腫瘍、幹細胞移植ならびに免疫チェックポイント阻害薬をはじめとした免疫システムを標的とした治療等により類似した病態が誘導され、それらの鑑別は極めて難しい。従って、米国リウマチ学会では、臨床判断の根拠となる膠原病の診断基準の作成は困難とするステートメントを出している¹⁾。研究や臨床試験で国際的に統一した症例を取り込む目的で分類基準 (classification criteria) が策定されているが、これらは専門医の使用、診断目的で使用しないことが前提で作成されている。我が国では「難病の患者に対する医療等に関する法律」に基づいて指定難病が策定され、公費での医療費給付の判断目的に診断基準が作成されている。これら基準は作成者の意図で変更可能であり、診療における診断と異なる用途で作成されている。あくまで診断のゴールドスタンダードは「経験豊富な専門医の診断」であることに留意する必要がある。

2. 専門医に紹介するポイント

膠原病では、疾患を問わず、早期診断、予後予測、寛解導入を目指した治療戦略ならびに分子標的薬の導入により、生命・機能予後が飛躍的に改善している。患者がこの恩恵を享受するために不可欠なことは、不可逆的なダメージが蓄積する前の早期に診断・治療介入することである。そのため、かかりつけ医をはじめとした非専門医の早期発見における役割の重要性が格段に増している。膠原病を疑う徴候があれば、速やかに専門医に紹介することが重要であることは言うまでもないが、現実的にはその判断が

難しい。膠原病を疑う徴候には、関節痛や発熱等非特異的な症状が多く、紹介すべき例をさらに絞り込みたい。その際にポイントとなるのは、①身体診察所見、②年齢・性等の背景因子、③自己抗体検査である。このなかで身体診察が最も重要であり、他の2つはあくまで補助的な役割である。

膠原病及び類縁疾患には、好発年齢や性差が明確なものが多い (図1)。多くは若年～中年女性に好発するが、リウマチ性多発筋痛症、巨細胞性動脈炎は高齢者にしかみられない。一方、高齢で発症するSLE、高安動脈炎ならびに強直性脊椎炎は極めて稀である。強直性脊椎炎を除けば、成人発症の膠原病は全て女性優位であるが、同じ疾患でも高齢で発症する場合は男女の差は縮まる。なお、最近の高齢化に伴って高齢発症のRAが増えており、時代背景によって発症年齢分布は変動する可能性がある。

自己抗体を含めた臨床検査は、あくまで診断の補助に過ぎない。RAの20%程度でリウマトイド因子、抗環状シトルリン化ペプチド抗体陰性であるが、高齢発症ではその頻度は高くなる。SLEでは、活動期にCRP (C-reactive protein) 上昇がみられないことが多い。このように、臨床検査を実施することがかえって誤った判断につながるリスクもある。臨床検査は、膠原病を疑う身体所見を認めた際の補助として活用すべきで、特異的徴候があれば、むしろ自己抗体検査は不要である。その前提として、個々の検査の測定原理、結果の解釈や意義を理解したうえで、効率的に検査を進めることが大切である。詳細については別稿を参考にしてほしい²⁾。

3. 膠原病を疑う主な症状・徴候

診療で遭遇することが多い膠原病を疑う主な症状・徴候を表1にまとめた。

図1 主な膠原病・類縁疾患の好発年齢及び男女比

表1 膠原病を疑う主な症状・徴候

関節痛・腫れ
朝のこわばり
筋痛
Raynaud現象
手指の腫脹
持続する発熱
筋力低下
皮疹（紅斑、紫斑、結節等）
繰り返す口内炎
眼乾燥症（ドライアイ）
口腔内乾燥症（ドライマウス）

1) 筋骨格系症状

関節や筋等の痛みやこわばり等リウマチ症状は頻度の高い訴えである。全ての膠原病及び類縁疾患、外傷や変性疾患等多くの疾患が鑑別に挙がる。膠原病のなかでRAの頻度が高いが、日本リウマチ学会新基準検証委員会からRAとの鑑別を要する疾患群が難易度別にまとめられている（表2）³⁾。問診では、持続期間、部位ならびに痛みの性状（安静時に痛むのか、運動時な

のか、その場合どのような動きで痛むのか等）等を聴取する。そのうえで、痛みを訴える関節領域だけでなく、全身の筋骨格系の診察を行う。ポイントは炎症性と非炎症性の鑑別で、炎症の場合は、発赤、熱感ならびに腫脹を伴うことが多い。非炎症性で多い疾患は、中～高齢者にみられる変形性関節症で、典型的には、遠位指節間関節に触診で「ゴツゴツした」骨性腫脹（Heberden結節）を触知する。炎症性であれば、炎症部位の特定が重要で、関節を構成する滑膜、腱、腱付着部ならびに滑液包等の解剖学的な位置を念頭に入念な診察を行う。滑膜炎を主体とするRAでは、手足の小関節を中心に滑膜増殖や周囲の浮腫を反映して「柔らかい」腫脹を対称性に多発性に認める。乾癬性関節炎は、腱付着部炎が主体のため、遠位指節間関節や指全体（指炎と呼ぶ）、アキレス腱等に炎症性の腫脹を認める。皮疹が明確でない場合もあり、その際には、爪の混濁、点状陥凹ならびに爪甲剥離等が参考になる。強直性脊椎炎に代表される脊椎関節炎では、疼痛が運動により軽快し、安静や就寝により増悪する「炎症性腰痛」を特徴とする。身体所見では、脊椎前屈、側屈の運動制

表2 関節リウマチとの鑑別を要する疾患群（日本リウマチ学会新基準検証委員会 報告書）

鑑別 難易度	疾患名
高	1. ウイルス感染に伴う関節炎（パルボウイルス、風疹ウイルスなど）
	2. 全身性結合組織病（シェーグレン症候群、全身性エリテマトーデス、混合性結合組織病、皮膚筋炎・多発性筋炎、強皮症）
	3. リウマチ性多発筋痛症
	4. 乾癬性関節炎
中	1. 変形性関節症
	2. 関節周囲の疾患（腱鞘炎、腱付着部炎、肩関節周囲炎、滑液包炎など）
	3. 結晶誘発性関節炎（痛風、偽痛風など）
	4. 血清反応陰性脊椎関節炎（反応性関節炎、掌蹠膿疱症性骨関節炎、強直性脊椎炎、炎症性腸疾患関連関節炎）
	5. 全身性結合組織病（ベーチェット病、血管炎症候群、成人スチル病、結節性紅斑）
	6. その他のリウマチ性疾患（回帰リウマチ、サルコイドーシス、RS3PEなど）
	7. その他の疾患（更年期障害、線維筋痛症）
低	1. 感染に伴う関節炎（細菌性関節炎、結核性関節炎など）
	2. 全身性結合組織病（リウマチ熱、再発性多発軟骨炎など）
	3. 悪性腫瘍（腫瘍随伴症候群）
	4. その他の疾患（アミロイドーシス、感染性心内膜炎、複合性局所疼痛症候群など）

鑑別難易度 高：頻度もスコア偽陽性になる可能性も比較的高い。

鑑別難易度 中：頻度は中等または高いが、スコア偽陽性の可能性は比較的低い。

鑑別難易度 低：頻度もスコア偽陽性になる可能性も低い。

RS3PE：remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema

限の検出が重要である。高齢者では、リウマチ性多発筋痛症がしばしばみられる。肩甲帯や骨盤帯の痛みやこわばりが主症状であるが、患者本人の訴えがはっきりせず、家族から「元気がなくなった」、「動かなくなった」等の申告で気付かれる場合もある。腱鞘炎、滑液包炎が主体で末梢関節炎を欠く。肩峰下滑液包炎を高頻度に認め、両上肢の挙上ができなくなる。リウマチ性多発筋痛症を疑った場合、側頭動脈の診察も不可欠である（図2A）。側頭動脈に圧痛、腫脹ならびに熱感があれば巨細胞性動脈炎を疑い、失明リスクがあるため、速やかに専門医に紹介する。筋骨格系の身体診察には、ある程度のトレーニングが必要であるが、上記の点を念頭にアプローチすることが大切である。最近、筋骨格系のエコーやMRI（magnetic resonance imaging）等画像検査が普及しているが、これら

検査は、身体診察所見の確認として実施することが基本で、その手技や結果の解釈には専門性を必要とする。

2) Raynaud現象、手指腫脹

これら徴候はSSc及びMCTDの早期診断に有用である。Raynaud現象は、寒冷曝露や精神的緊張により誘発される手指の3相性の色調変化のことで、典型的には白（虚血）→紫（チアノーゼ）→赤（再疎通）の変化を示す。臨床的には2相以上の色調変化があればRaynaud現象とみなす。冷感及びしびれを伴うこともあるが、無症状で患者自身が認識してないことが多い。動脈攣縮によるため、色調変化の境界が明瞭（図2B）、可逆性で、持続は通常30分以内である。しばしば更年期にみられる手指冷感と混同されるが、色調変化の有無で鑑別は容易であ

図2 膠原病の発見に役立つ身体所見

A：浅側頭動脈の怒張（矢印），B：Raynaud現象，C：手指腫脹及び手指硬化，D：爪上皮出血点（矢印），E：指尖陥凹性瘢痕（矢印），F：リウマトイド疹。

る。スマートフォンの普及により、患者自身に色調変化を画像として記録してもらうことが役立つ。SScの95%以上で観察され、初発症状として重要であるが、SSc以外の膠原病、Buerger病等末梢動脈疾患、多血症ならびに基礎疾患のない例（原発性Raynaud病と呼ばれる）でもみられるため、特異度は低い。手指腫脹は圧痕を伴わない手指全体の腫脹を指し、熱感や疼痛等炎症性の要素を伴わない（図2C）。手背まで広がる場合は手背腫脹と呼ぶ。病理組織では、真皮、腱を含めた皮下組織の広範な浮腫と結合組織の疎な増生を認める。患者が自覚してない場合もあるが、「指輪が入らなくなった」、「手が握りづらい」等と訴えることが多い。SScでは、Raynaud現象と同時または遅れて出現し、皮膚硬化の顕性化に先立つ。MCTDでは、経過を通じて高率にみられる。Raynaud現象、手指腫脹はSSc及びMCTDの早期発見に有用であるが、特異度は高くない。特異性を上げるために役立つ

身体所見として、爪上皮出血点（図2D）や指尖陥凹性瘢痕がある（図2E）。また、爪郭毛細血管異常やトポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体、抗RNA（ribonucleic acid）ポリメラーゼIII抗体等自己抗体検査も参考になるが、結果の解釈が難しいことから、専門施設での実施が望ましい。

3) 発熱

Petersdorfらにより1961年に定義された古典的な不明熱は、「口腔内38.3℃以上の発熱が3週間を超えて続き、1週間の入院精査にもかかわらず原因不明のもの」である。医療環境の変化から、現在は38℃以上が2週間以上持続し、入院精査で原因不明の場合を便宜的に不明熱とすることが多い。悪性腫瘍、感染症に加えて、膠原病及び類縁疾患が原因となる場合が30%程度を占める⁴⁾。実際には、身体診察で有意な所見が見逃されているケースが多く、リウマチ性

多発筋痛症、偽痛風は詳細な筋骨格系の診察により診断は容易である。成人Still病では関節炎を伴うことが多いが、明確でない場合は、不明熱の原因になり得る。その際には、リウマトイド疹の検出が役立つ（図2F）。白人ではサーモンピンク皮疹と表現されるが、日本人では蕁麻疹に類似した赤色の紅斑、膨疹を呈する。通常は掻痒を伴わず、また、出現と消退を繰り返すことから、患者自身が気付いていないことも多い。発熱に対して抗菌薬や解熱薬が投与されると、薬疹（中毒疹）と誤認される場合もある。身体診察で捉えることが困難な唯一の疾患は結節性多発動脈炎で、壊死性血管炎の証明のため、皮下脂肪織や睾丸等ランダムな部位の生検を要する場合もある。

4) 皮疹

膠原病では、全身に多彩な皮膚症状を呈する。そのなかには、SLEにおける頬部紅斑、SScにおける手指から前腕から体幹にかけての皮膚硬化、DMにおけるヘリオトロープ疹やGottron丘疹・徴候等の疾患特異徴候があり、典型的な場合は、そのみで診断が可能である。詳細は別稿に譲るが⁵⁾、要点を絞って以下に取り上げる。

全身に分布する皮疹を呈する代表的疾患としてSLEとDMがあるが、これら疾患では分布と性状が異なる。SLEの皮疹は、光線過敏症を反映して主に日光露光部に分布する。一方、DM皮疹は、機械的刺激等で誘発されるKöbner現象で説明され、関節面や着衣が擦れる首回り、背中等に出現する。病理組織学的には、両者共に真皮表皮接合部皮膚炎（interface dermatitis）を呈するが、SLEでは毛細血管レベルでの炎症から血流が増加することで鮮やかな赤色を呈する。DMでは炎症の程度は少なく、むしろ、萎縮やムチン沈着を伴うために暗赤色を呈する。

皮疹のなかでも予後不良と関連する徴候に遭遇した際には、早急な専門医への紹介が必要となる。例えば、DM皮疹のなかでは、手指関節伸

側、肘等の関節伸側（Gottron徴候の好発部位）の打ち抜き皮膚潰瘍、手掌側的手指紅斑が該当する（図3A）。これら皮疹は痛みを伴うことが多く、抗MDA5（melanoma differentiation-associated gene 5）抗体との関連が強い。抗MDA5抗体は、臨床的に筋炎を欠くDM（clinically amyopathic dermatomyositis：CADM）に検出される自己抗体として同定され、本抗体陽性例は治療抵抗性で予後不良の急速進行性の間質性肺疾患（interstitial lung disease：ILD）を高率に伴う。抗MDA5抗体は、小児から高齢者まで幅広い年齢層で検出され、90%以上がILDを伴う。ILDは、病初期に慢性～亜急性の経過をとるものの、経過中に急速進行性になると治療抵抗性で、ステロイド大量投与に免疫抑制薬を組み合わせた強力な治療を行っても40%程度が致死的な経過をたどる⁶⁾。急速進行性の経過をとる前の早期に強力な免疫抑制療法を導入することで生命予後の改善が得られる⁷⁾。特に筋症状を欠く例が多く、病初期には呼吸器症状がなく、有痛性の皮膚症状を主訴に来院するケースが多い。

SScの早期診断にRaynaud現象、手指腫脹の有用であるが、SScは、急速に皮膚、内臓諸臓器の線維化が進行するびまん皮膚硬化型及び経過がゆっくりで予後良好な限局皮膚硬化型に分類される。線維化病変は可逆性に乏しいことから、びまん皮膚硬化型では、早期の治療介入が重要である。びまん皮膚硬化型では、早期には手指腫脹に加え、手背から前腕にかけてびまん性の圧痕を伴わない高度の浮腫とそれに伴う手指、手関節の屈曲障害がみられる（図3B）。時にRaynaud現象を欠く場合もある。

血管炎症候群のなかで、筋性動脈の壊死性血管炎を主体とする中型血管炎の生命予後が悪い。結節性多発動脈炎が代表的であるが、時に小型血管炎に分類される抗好中球細胞質抗体関連血管炎に伴う場合がある。真皮-皮膚境界部の閉塞性循環障害による網状皮斑のうち、閉鎖性の盲目構造をとる青色網状皮斑（livedo reticu-

図3 予後不良を予測する身体所見

- A：急速進行性間質性肺疾患を伴う皮膚筋炎（Gottron領域の皮膚潰瘍，手掌側の有痛性手指紅斑）
 B：急速に皮膚硬化が進行するびまん性皮膚硬化型全身性強皮症（手背から前腕にかけての浮腫，手指屈曲拘縮）
 C：結節性多発動脈炎/中型血管炎（分枝状皮斑，結節や出血を伴う）

laris)は，毛細血管レベルでの血管炎や微小血栓による．一方，非閉鎖性の不規則な樹枝状構造を呈する分枝状皮斑（livedo racemosa）（図3C），特に皮下に結節を触れたり出血を伴ったりする場合は壊死性血管炎を示唆し，腹腔内臓器，腎，中枢神経ならびに末梢神経等多臓器に壊死性血管炎が存在する可能性を念頭に置く必要がある．

おわりに

膠原病の診断は，問診，身体所見，血液・画像

検査ならびに病理等の統合的判断に基づいて行われる．ただし，膠原病を最初に疑うきっかけは，詳細な問診と身体診察に依存する．膠原病のさらなる予後改善には，かかりつけ医による早期発見と適切なタイミングでの専門施設への紹介が不可欠である．

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：桑名正隆；特許使用料（医学生物学研究所），講演料（アクテリオンファーマシューティカルズ ジャパン，アステラス製薬，小野薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬），研究費・助成金（中外製薬，バイエル薬品，ベーリンガーインゲルハイム），寄附金（アステラス製薬，小野薬品工業，田辺三菱製薬，中外製薬）

文献

- Aggarwal R, et al : Distinctions between diagnostic and classification criteria? Arthritis Care Res 67 : 891-897, 2015.
- 桑名正隆：膠原病における自己抗体検査の活用．日内会誌 107 : 470-475, 2018.
- 日本リウマチ学会新基準検証委員会 報告書．2011. <https://www.ryumachi-jp.com/info/news110913.pdf>
- Naito T, et al : Diagnostic workup for fever of unknown origin : a multicenter collaborative retrospective study. BMJ Open 3 : e003971, 2013.
- 衛藤 光：皮膚所見から考える膠原病．Medicina 51 : 2026-2030, 2014.
- Sato S, et al : Initial predictors of poor survival in myositis-associated interstitial lung disease : a multicentre cohort of 497 patients. Rheumatology 57 : 1212-1221, 2018.
- Tsuji H, et al : A multicenter prospective study of the efficacy and safety of combined immunosuppressive therapy with high-dose glucocorticoid, tacrolimus, and cyclophosphamide in interstitial lung diseases accompanied by anti-melanoma differentiation-associated gene 5-positive dermatomyositis. Arthritis Rheumatol, 2019. doi : 10.1002/art.41105. [Epub ahead of print]