

# 基礎研 レポート

## 膠原(こうげん)病の医療を知ろう

長期に及ぶ薬剤療法をいかに進めるか?

保険研究部 主席研究員 篠原 拓也

(03)3512-1823 tshino@nli-research.co.jp

### はじめに

「膠原病」について、どういうイメージを持っているだろうか?

医療関係者ではなく、膠原病の患者でもない場合、

「そもそも、膠原病という病気がどういうものをよく知らないので、何もイメージはわからない」という人が、相当数いるだろう。

その他に、

「家族が関節リウマチ(RA)<sup>1</sup>を患って、ずっと薬を飲み続けている。関節リウマチが、膠原病の1つということは知っているけど、それ以上のことはよくわからない。」

という人もいるかもしれない。

日本では、100万人規模で膠原病の患者がいるとみられている。そのうち、多くの割合を関節リウマチの患者が占めている。膠原病には、概して、女性の患者が多いという特徴もある。

ただ、筆者もこれまで、膠原病について、あまりよく知らなかった。

今回、いくつかの書籍、資料(巻末に掲げている参考文献)を通読することによって、おおまかに、そのイメージを持つことができた。

本稿では、膠原病の最も基礎的な部分を、概観していくこととする。ただ、筆者は医師などの医療関係者ではない。そこで、膠原病について学んだ内容を整理して記していくこととしたい。

本稿が、膠原病について、読者の関心を高める一助となれば幸いである。

<sup>1</sup> RAは、Rheumatoid Arthritisの略。膠原病では、病気や医薬品などの名称を英字2、3文字程度の略語で表すことが多い。その一覧を巻末に付けるので、気になったときには、ご参照いただきたい。

## [目次]

はじめに.....	1
<b>1—膠原病とは.....</b>	<b>3</b>
1   膠原病が認められたのは、第2次世界大戦後.....	3
2   膠原病は、自己免疫疾患であり、結合組織疾患であり、リウマチ性疾患でもある.....	3
3   膠原病は、遺伝要因と環境要因により発症する、との見方が一般的.....	4
4   膠原病は、難病の要件に当てはまるものが多い.....	4
5   膠原病は、治療が長期に及ぶ.....	4
<b>2—膠原病の診断.....</b>	<b>5</b>
1   膠原病は病気の分別診断がカギ.....	5
2   膠原病の診断は、除外診断で進められる.....	6
<b>3—膠原病の治療.....</b>	<b>6</b>
1   膠原病の治療は目標を定めて行われる.....	6
2   薬剤療法では、生物学的製剤など、有効性の高い医薬品が導入されている.....	7
3   関節リウマチでは、関節手術が行われることもある.....	9
<b>4—膠原病の代表的な病気.....</b>	<b>11</b>
1   膠原病と類縁疾患には100種類以上ある.....	11
2   関節リウマチ(RA)は、早期発見、治療開始により、手指等の関節の変形を抑えられるようになった.....	12
3   全身性エリテマトーデス(SLE)は、光線過敏症を生じることがある.....	13
4   多発性筋炎(PM)や皮膚筋炎(DM)では、筋肉痛で重いものの持ち上げに支障が生じることもある.....	15
5   全身性強皮症(SSc)は、皮膚の症状が浮腫期、硬化期、委縮期の3つに分けられる.....	16
6   混合性結合組織病(MCTD)は、SLE、PM、SScの症状を併せ持つ.....	17
7   シェーグレン症候群(SS)は、ドライアイとドライマウスが特徴的.....	18
8   結節性多発動脈炎(PN)では、ステロイド・パルス療法が行われることもある.....	18
9   ベーチェット病(BD)は、口腔内、皮膚、外陰部、眼に症状が出やすい.....	19
<b>5—膠原病の外来診療.....</b>	<b>20</b>
1   検査、問診、診察の結果を総合的にみて診断される.....	21
2   患者は医師の指示通りの服薬と感染症対策が不可欠.....	22
<b>6—指定難病と医療費助成.....</b>	<b>23</b>
1   指定難病には、稀少性など6つの条件がある.....	23
2   指定難病には医療費助成が行われる.....	24
<b>7—家族による患者のサポート.....</b>	<b>25</b>
1   膠原病の患者はさまざまな精神的な苦しみを負う.....	25
2   膠原病の患者は朝がつらい.....	25
3   患者の外来診療に付き添うことで理解が深まる.....	25
<b>8—おわりに（私見）.....</b>	<b>26</b>
(参考) 英字略語一覧.....	27

## 1—膠原病とは

まず、膠原病とはどういうものか？ その定義からみていくこととしよう。

### 1 | 膠原病が認められたのは、第2次世界大戦後

そもそも「膠原(こうげん)病」の「膠原」とは、何のことだろうか？<sup>2</sup>

実は、これは膠原繊維、いわゆるコラーゲンのことを意味している<sup>3</sup>。コラーゲンといえば、日本では、医療よりも美容の関係でつかわれることが多い用語かもしれない。膠原病は、英語の“Collagen Disease”を和訳したものとされている。

膠原病は、1942年、アメリカの病理学者ポール・クレンペラーによって提唱された新しい病気の考え方<sup>4</sup>。彼は、顕微鏡を使って、複数の臓器に原因不明の炎症が発生して死亡した患者の病理標本を見ていた。そのときに、血管や結合組織に薄赤く染まる部分があることに気づいたという<sup>5</sup>。そして、これは膠原繊維が変化したために起こる病気だ、として、膠原病と名付けた。だが当時、医学の研究では、病気は胃や肺などの特定の臓器に起こるもの、という考え方が一般的であり、複数の臓器に同時多発的に炎症が起こる膠原病の考え方は、なかなか受け入れられなかったようだ。この考え方が認められるようになったのは、第2次世界大戦が終わった後であった。

### 2 | 膠原病は、自己免疫疾患であり、結合組織疾患であり、リウマチ性疾患でもある

膠原病は、いくつかの病気の総称としてとらえられる<sup>6</sup>。現在までに、医学上の研究を通じて、さまざまな知見が集積されており、膠原病の特徴はいくつかのものに整理されている。

#### 1. 自己免疫疾患

人間の身体は、外部から侵入してくる病原体を、異物として攻撃する「免疫機構」を備えている。免疫機構は、自己と異物を見分けて、異物だけを攻撃する。これが、いわゆる、「免疫反応」である。ところが、膠原病では、何らかの原因により、この免疫反応がうまく行われず、自己の組織を異物と認識して攻撃してしまう。このため、膠原病は「自己免疫疾患」と呼ばれる<sup>7</sup>。

#### 2. 結合組織疾患

膠原病は、血管や結合組織に炎症などの病変を起こす点が特徴的である。結合組織は、栄養補給をはじめ、さまざまな組織の土台となって働くもので、全身に広く分布している。血管も、そのなかを含めて考えることができる。そのため、膠原病は、「結合組織疾患」ということができる。

<sup>2</sup> 「膠」という漢字は、訓読みで「にかわ」と発音する。常用漢字にも、人名用漢字にも含まれていない。

<sup>3</sup> コラーゲンはタンパク質の1種。タンパク質は炭水化物・脂質とともに、三大栄養素と呼ばれ、人体を構成する重要な成分の1つ。人間の身体をつくっているタンパク質のうち、約30%がコラーゲンとされている。

<sup>4</sup> これは膠原病という病気の考え方が新たに提唱されたということであり、それ以前にも膠原病の症状はあった。有名なところでは、画家のルーベンス(1577-1640)が、手指の関節が腫脹している関節リウマチとみられる人物像を描いている。彼は自画像で、左手関節の腫脹や手指の変形を描いており、彼自身が関節リウマチを患っていた可能性があると考えられる。また、画家のルノワール(1841-1919)は、晩年、関節リウマチで変形した指に画笔をくくりつけて絵を描いていたといわれている。

<sup>5</sup> 血液中のフィブリンなどの血漿成分が膠原繊維に染み込んで形成される病変であるため、「フィブリノイド変性」と呼ばれる。

<sup>6</sup> 膠原病は、感染症や心臓病などと同様、多くの病気の総称である。

<sup>7</sup> 血液中に自己抗体が出現するなど、獲得免疫の異常から生じる自己免疫疾患のほかに、病原微生物に非特異的に応答する自然免疫の異常によって炎症反応が起こる「自己炎症性疾患」もある。本稿では、この自己炎症性疾患も、膠原病としてみていく。

### 3. リウマチ性疾患

膠原病の患者の多くは、関節の腫れや痛みを訴える。関節は、骨、軟骨、筋肉、滑膜(かつまく)、靭帯(じんたい)などからなり、それらのどこかに炎症が起こる。こうした腫れや痛みは、体のあちこちに流れ動くように発生する。このため、ギリシア語で「流れ」を意味する“rheuma”という語を用いて、膠原病は「リウマチ性疾患」と呼ばれる<sup>8</sup>。

ただし、膠原病について、厳密な医学的基準があるわけではない。このため、分類をする人によっては、ある病気が膠原病とされたり、膠原病類縁疾患とされたりする。また、医学の進歩により、病気の原因が解明されてくると、新たに膠原病に含まれたり、逆に外れたりすることも出てくる<sup>9</sup>。

### 3 | 膠原病は、遺伝要因と環境要因により発症する、との見方が一般的

膠原病は、発生原因となる遺伝子が判明しているわけではない。ただし、遺伝要因を示す証拠はあげられている<sup>10</sup>。たとえば、膠原病の患者には、家族内に患者が多発する傾向がある。また、膠原病には、感染症や、薬物、喫煙、寒冷刺激、ストレス、外傷、紫外線、美容整形、妊娠・出産など、さまざまな環境要因があるとされる。現在では、膠原病は遺伝要因と環境要因により発症する、との見方が一般的となっている。

### 4 | 膠原病は、難病の要件に当てはまるものが多い

膠原病は、原因不明のまま、血管や結合組織が侵され、病気が全身に広がりやすい。通常、完治のための治療法は、まだ確立されておらず、寛解<sup>11</sup>を達成してそれを維持することが治療の目的となる。また、病気によっては患者の数が極めて少ない。

このように、発病の機構が明らかでない、治療方法が確立していない、稀少な疾病である、などの難病の要件に当てはまるものが多い。このため、難病対策上、指定難病として、患者の医療費負担を助成する制度が設けられているものが多い。(指定難病と医療費助成については、第6章参照。)

### 5 | 膠原病は、治療が長期に及ぶ

膠原病の治療は、薬剤療法が中心となる。薬剤には、効果があらわれるまでに時間がかかるものもある。また、免疫を抑制するために、感染症にかかりやすくなるなどの副作用が生じることもある。したがって、患者が日常の生活をおくりながら、医師の指示に従い、長期に渡って薬を服用し続けることが、治療の成否につながる。

そのためには、患者が自分の病気の状態や、薬剤療法の内容をよく理解し、服薬を着実に実践することが重要となる。そこで、その前提として、医師と患者、家族のコミュニケーションが不可欠となる。患者やその家族は、膠原病について、基礎的な知識を身に付けておくことが必要となる。

<sup>8</sup> リウマチ性疾患は、膠原病の他にもいろいろある。たとえば感染症の一種である「細菌性関節炎」、内分泌・代謝異常による「痛風」、関節軟骨の老化などに伴う「変形性関節症」など。

<sup>9</sup> クレンペラーが提唱した膠原病のなかには、全身性エリテマトーデス(SLE)、関節リウマチ(RA)、全身性強皮症(SSc)、多発性筋炎(PM)/皮膚筋炎(DM)、結節性多発動脈炎(PN)、リウマチ熱(RF)の6つの病気が含まれていた。これらは、「古典的膠原病」と呼ばれるが、そのなかのRFは、溶血連鎖球菌という細菌に感染することによって発症する溶連菌感染症であることが判明した。このため、現在は、通常、膠原病には含めない。

<sup>10</sup> 1つの遺伝子で病気が起こる単因子遺伝ではなく、複数の遺伝子が揃った場合に病気が起こる多因子遺伝とみられている。

<sup>11</sup> [医](remission)病気そのものは完全に治癒していないが、症状が一時的あるいは永続的に軽減または消失すること。(「広辞苑第7版」(岩波書店)より)

## 2—膠原病の診断

膠原病は、自己免疫疾患などの特徴を持つ、いくつかの病気の総称であると述べた。それでは、患者は、一体どの病気にかかっているのか？ 実は、その診断にこそ、膠原病の医療の難しさがある。

### 1 | 膠原病は病気の分別診断がカギ

膠原病は、患者がどの病気にかかっているかを医師が診断することが困難なことが多い。その理由は、ある病気を疑ったとしても、それと類似の症状を示す病気が他にもあって、両者を分別する決め手がなかなか得られないからといわれる。

通常、医師は、どの病気かを診断するために、さまざまな要素を考慮する。

#### (1) 症状観察

膠原病に限った話ではないが、患者の症状を観察することは、診断の基本となる。膠原病の患者に、よくみられる症状として、次のようなものがある。ただし、これらは特定の病気だけにみられる症状というわけではない。ある症状がみられたとしても、複数の病気の可能性が残ることになる。

発熱、関節炎・腱鞘炎・関節痛、筋肉痛・筋力低下、発疹、貧血、体重減少(食欲低下)、リンパ腺の腫れ、指の血行障害(レイノー現象)

また、症状観察の際には、触診が行われることが一般的である。身体内の様子をみるために患者の手指、手首、肘(ひじ)、肩、股、膝(ひざ)、足首、足趾などの関節に触れたり、適度な圧をかけたりして、腫脹や圧痛の有無、程度を確認する。

#### (2) 問診

診断においては、問診も重要な要素となる。「症状はいつから出ているのか」、「思い当たる発症のきっかけはあるか」、「痛みや腫れの朝夕の変化はどうか」など、問診から症状を補足する情報が得られる。なお、問診では、「喫煙はするか」、「最近、虫歯になったか」、「いま便秘気味か」といった症状とは直接関係なさそうな情報も重要となる。診断の検討要素となったり、治療での副作用を考慮したりするためである。また、遺伝要因の検討のため、「家族に膠原病の患者がいないか」を聞くこともある。

#### (3) 年齢・性別の確認

膠原病は、病気によって発症時の年齢や、有病者の男女比が異なる。このため、年齢や性別を確認することは、病気を分類する上で有効な材料となる。特に、同一の病気でも、発症時の年齢によって病状が異なることがある。治療を進める際に、予後<sup>12</sup>を予測する上で、役に立つこともあるとされる。

#### (4) 画像検査

関節の状況を見るために、X線レントゲン、MRI、CT、関節エコーといった画像検査が用いられることも多い。身体内部の骨、軟骨、筋肉、滑膜、靭帯の様子をみて、炎症、腫脹(しゅちょう)、骨糜爛(こ

<sup>12</sup> [医] (Prognose ドイツ)罹病した場合、その病気のたどる経過についての医学上の見通し(「広辞苑第7版」(岩波書店)より)

つびらん)<sup>13</sup>の有無や程度を確認する。

## (5) 血液検査

患者の血液を採取して、その中に含まれる物質をみる。検査には、免疫血清学的検査や急性期反応検査がある。

免疫血清学的検査：免疫機構が抗原に対してつくる抗体の様子を確認するもの。病気に応じた抗体の有無や抗体価(抗原と反応する強さ)によって、診断がつくことがある<sup>14</sup>。

急性期反応検査：免疫機構が働いた場合に体内にできる蛋白(たんぱく)などを確認するもの。抗体のような病気に応じた特異性はないが、免疫機構の活動の有無を確認できる<sup>15</sup>。

## 2 | 膠原病の診断は、除外診断で進められる

膠原病では、ある症状を示している患者に対して、「ずばり『〇〇病』である」とダイレクトに診断をくだすことは難しいとされる。症状が類似している、別の病気である可能性が残るためだ。

そこで、病気の診断時には、「『◇◇病』ではない」という形で、類似の病気の可能性を除外していく「除外診断」が基本となる<sup>16</sup>。ただし、除外診断には、豊富な診療経験をもつ専門医などの知見が必要な場合が多い。専門医以外は、診断のために、適宜、専門医に相談することが推奨されている。

また、治療を開始した後に、診断内容の修正が必要となるケースもあるとされる。膠原病の診療においては、常に試行錯誤的な対処が必要といえる。

第4章で概観していくとおり、膠原病では、病気ごとに、診断のための分類基準や、治療の効果などを評価するための疾患活動性評価基準が設けられている。これらの基準も、医学の進歩に伴って、見直されることがある。

## 3——膠原病の治療

通常、膠原病は、関節や血管、皮膚、複数の臓器など全身で起こる。このため、手術などの外科的療法の余地は限られ、治療の中心は薬剤療法となる。ただ一般に、膠原病では、完治に至る治療法は確立していない。薬剤療法は、寛解の達成や維持を目的として、長期に渡って行われることとなる。

### 1 | 膠原病の治療は目標を定めて行われる

代表的な膠原病である、関節リウマチの治療では、2010年に、「目標(Target)達成に向けた治療(Treat)を行う」という“Treat to Target (T2T)”の考え方が、世界共通のガイドラインとして提唱された。これは、糖尿病や高血圧症などの診療で行われている「目標を定めた治療」を、関節リウマチにも導入しようというものであった。T2Tは、4つの基本原則と、10の推奨方法からなっている。

<sup>13</sup> 腫れあがった滑膜が、軟骨や靭帯を破壊し、さらに進行して軟骨以外の骨まで破壊してしまうこと。

<sup>14</sup> 抗体には、自己の細胞核の構成成分を抗原とする抗核抗体と、細胞質に対する抗細胞質抗体がある。膠原病のさまざまな病気に応じて、多くの抗体が検査に用いられている。

<sup>15</sup> 直近の炎症を反映する血清CRP(C反応性蛋白)や、長期間の炎症の指標となるESR(赤血球沈降速度、赤沈)を検査項目として用いることが多い。

<sup>16</sup> これは、数理統計学でいう仮説検定(母数や確率分布について、示したい仮説(対立仮説)に対して、それと反対の帰無仮説を立てる。データから得られた検定統計量をもとに、この帰無仮説を棄却することで、対立仮説の統計的な妥当性を示そうという手法。)の考え方に近いといえるかもしれない。

図表 1. T2T の基本原則

- A. 関節リウマチの治療は、患者とリウマチ医の合意に基づいて行われるべきである
- B. 関節リウマチの主要な治療ゴールは、症状のコントロール、関節破壊などの構造的変化の抑制、身体機能の正常化、社会活動への参加を通じて、患者の長期的 QOL を最大限まで改善することである
- C. 炎症を取り除くことが、治療ゴールを達成するために最も重要である
- D. 疾患活動性の評価とそれに基づく治療の適正化による「目標達成に向けた治療 D. (Treat to Target; T2T)」は、関節リウマチのアウトカム改善に最も効果的である

※ 「こんな対応は NG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂, 2020 年)をもとに、筆者作成

図表 2. T2T の推奨方法

1. 関節リウマチ治療の目標はまず臨牀的寛解を達成することである
2. 臨牀的寛解とは、疾患活動性による臨床症状・徴候が消失した状態と定義する
3. 寛解を明確な治療目標とすべきであるが、現時点では、進行した患者や長期罹患患者は、低疾患活動性が当面の目標となり得る
4. 治療目標が達成されるまで、薬物治療は少なくとも 3 ヶ月ごとに見直すべきである
5. 疾患活動性の評価は、中～高疾患活動性の患者では毎月、低疾患活動性または寛解が維持されている患者では 3～6 ヶ月ごとに、定期的実施し記録しなければならない
6. 日常診療における治療方針の決定には関節所見を含む総合的疾患活動性指標を用いて評価する必要がある
7. 治療方針の決定には、総合的疾患活動性の評価に加えて関節破壊などの構造的変化及び身体機能障害もあわせて考慮すべきである
8. 設定した治療目標は、疾病の全経過を通じて維持すべきである
9. 疾患活動性指標の選択や治療目標値の設定には、合併症、患者要因、薬剤関連リスクなどを考慮する
10. 患者は、リウマチ医の指導のもとに、「目標達成に向けた治療 (T2T)」について適切に説明を受けるべきである

※ 「こんな対応は NG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂, 2020 年)をもとに、筆者作成

## 2 | 薬剤療法では、生物学的製剤など、有効性の高い医薬品が導入されている

膠原病の薬剤療法で用いられる薬は、大きく「ステロイド薬」「免疫抑制薬」「分子標的薬」「免疫調整薬」の 4 つに分けられる。近年登場した、有効性の高い生物学的製剤は、分子標的薬に含まれる。なお、筆者が目にした書籍では、【免疫反応を家の火事に例えた】上で、薬剤療法の差異を消火活動の違いに見立てて紹介するものがみられた。わかりやすいので、本稿でも【 】書きで紹介する。(また、具体的な医薬品については、10 ページの図表 4 を、ご参照いただきたい。)

### (1) ステロイド薬 【放水での消火活動に相当。消火の効果は大きいですが、放水を続けると家を傷める。】

ステロイド薬は、免疫抑制、抗炎症、疼痛改善などの働きを持つ。さまざまな病気に対して、よく効くため、最も頼りになる薬とされる。投与量が多いほど、効果が高くなる。

ステロイド薬は、副腎皮質<sup>17</sup>で作られるホルモンを製剤化したもの。1935年に、アメリカの化学者エドワード・カルビン・ケンダル氏らによって抽出された。1948年に、アメリカのリウマチ医フィリップ・ショウォルター・ヘンチ氏により、初めて女性リウマチ患者に投与され、顕著な効果を示した<sup>18</sup>。

しかし、その後、ステロイド薬には多くの副作用があることが示された。感染症にかかりやすくなる「易感染(いかんせん)」をはじめ、不眠、浮腫、肥満<sup>19</sup>、脂質異常、筋萎縮といった症状や、糖尿病、高血圧症、骨粗鬆症、血栓症、緑内障、白内障などの病気を引き起こすことがわかった。

このため、現在は、関節リウマチ等の薬剤療法では、ステロイド薬は、できるだけ早期に減量すべき薬剤とされている。

## (2) 免疫抑制薬 【消火剤での消火活動に相当。火元の種類によって、有効な消火剤は異なる。】

免疫抑制薬は、膠原病の特定の病気に対して、有効性を発揮する。病気の種類が異なると、全く効かないこともある。効果の有無は患者によっても異なるため、効くかどうかは実際に投与してみないとわからない。臨床では、しばらくの間投与してみて効果がみられないようなら、別の薬剤に切り替えるといった試行錯誤的な投与策がとられるという。

通常、免疫抑制薬は、服用を始めてから効果があらわれるまでに1~3ヵ月程度を要する。効果があらわれるまでの間に、患者が薬効に疑いを持ち、自己判断で服用を中止してしまうケースがあるとされる。こうしたことを避けるために、免疫抑制薬の投与にあたり、医師からの事前説明が重要となる。

なお、ステロイド薬ほどではないが、免疫抑制薬にも副作用があるとされる。投与後の状態の推移をウォッチしていく必要がある。

## (3) 分子標的薬 【ガスの元栓を閉めるなど、火元を断つ消火活動に相当。コストがかかることも。】

分子標的薬は、2000年代以降、本格的に用いられるようになった新しい薬剤である。免疫反応に関する特定の細胞や物質だけにピンポイントに作用して、免疫を抑制する。適切な分子標的薬を使用すると、症状が劇的に改善することもある。ただし、免疫抑制薬と同様、即効性は乏しい。副作用には、易感染以外のものは少ないとされる。

分子標的薬の中心的な存在である、生物学的製剤は、微生物や細胞の培養や発酵といった作用を通じて作られる。生物学的製剤は、化学合成薬に比べて大きな分子であり、内服すると胃や腸で分解・消化されてしまう。このため、注射や点滴で、直接血管内に投与するものが一般的となる。

生物学的製剤の製造には、培養棟などの大きな設備と、温度や湿度の管理システムなどが必要となり、コストがかかる。加えて、劇的な薬効を示していることもあり、薬価が高額に設定されている。近年、生物学的製剤の後続薬であるバイオシミラーが一部で登場しているが、薬価は、先発薬の7割水準と、やや高めに設定されている<sup>20</sup>。このように、使用にあたり、医療経済面の問題が生じている<sup>21</sup>。なお、基礎疾患を持つ患者の場合には使用できないことがある、などの制約もある。

<sup>17</sup> 腎臓の上内端に接する重量7グラム前後の内分泌器官。髄質と皮質に分けられ、それぞれホルモンを分泌。生命の維持(恒常性の維持)に重要な役割を持つステロイドホルモンは、副腎皮質から分泌される。

<sup>18</sup> ケンダル氏、ヘンチ氏と、ステロイド薬製造に関わったポーランド出身の化学者タデウシュ・ライヒシュタイン氏の3氏は、その功績により、1950年にノーベル生理学・医学賞を受賞している。

<sup>19</sup> ステロイド服用により顔が太って丸くなる「満月様顔貌(ムーンフェイス)」があらわれることもある。

<sup>20</sup> 従来型の医薬品においては、原則として、ジェネリック医薬品の薬価は、先発薬の5割水準に設定される。

<sup>21</sup> 化学合成で作られる分子標的薬も作られている。内服が可能だが、薬価は、生物学的製剤と同様にやや高額となっている。

#### (4) 免疫調整薬

免疫を抑制することなく、異常な免疫反応を調整して効果を発揮する薬剤。主に、関節リウマチの治療に用いられる。ステロイド薬や免疫抑制薬などに比べると効果は弱いものの、複数の免疫調整薬を組み合わせることで、効果が出るケースもある。

免疫調整薬は、免疫を抑制しないため、感染症の危険性はないとされる。副作用が全くないというわけではないが、免疫抑制薬などに比べると安全性は高いとされている<sup>22</sup>。

これらの4つの薬剤のカテゴリーについて、それぞれ特徴をまとめると、つぎのとおりとなる。

図表 3. 膠原病治療薬の特徴比較

関節リウマチ	薬剤カテゴリー	効果	即効性	価格	副作用
	ステロイド薬	○	◎	◎	×
	免疫抑制薬	○	△	△	△
	分子標的薬	◎	○	×	△
	免疫調整薬	△	△	○	○

上記以外の膠原病	薬剤カテゴリー	効果	即効性	価格	副作用
	ステロイド薬	◎	◎	◎	×
	免疫抑制薬	○	△	△	△
	分子標的薬	○	△	×	△

\* 各記号の意味は、◎:とても好ましい ○:好ましい △:ほどほど ×:好ましくない

※「リウマチ・膠原病患者さんとそのご家族のための外来通院学」前島圭佑著(日本医学出版, 2019年)の「表3 膠原病治療薬の特性(私見)」を参考に、筆者作成

### 3 | 関節リウマチでは、関節手術が行われることもある

代表的な膠原病である関節リウマチでは、かつては、患者が「痛みに耐えがたい」、「関節障害のため日常生活に支障がある」などと訴えて、関節手術が行われていたことがある。しかし、近年、生物学的製剤など有効な薬剤による治療が進み、手術は、関節機能の維持・向上を目的とするものになってきた。

具体的には、手指の関節破壊を防ぐために、炎症が生じた関節の滑膜を切除する「滑膜切除術」。破壊が進行した場合に行う「関節再建術」がある。また、肩、肘、股、膝の大関節については、「人工関節置換術」が行われている。

関節手術は、術後の関節の「安定性」と「可動性」という相反する機能をどのように両立させるか、が課題となる。関節の部位に応じて、求められる安定性と可動性のバランスは異なる。このため、医師による、現在の病状や機能<sup>23</sup>を踏まえた手術計画に基づいて行われる必要がある。

<sup>22</sup> 免疫調整薬の副作用として、皮疹、胃腸障害、肝障害、血球減少、薬疹が代表的とされている。

<sup>23</sup> 手指の関節や手関節であれば、把握や巧緻運動の機能がポイントとなる。たとえば、箸やスプーンを使用できるか、茶碗を持てるか、衣服のボタンを留められるか、などをチェックする必要があると考えられる。

図表 4. 主な膠原病治療薬

	一般名	商品名		保険診療で使用が認められている病気 (免疫疾患)
		先発薬	後発薬	
ステロイド薬	プレドニゾロン	プレドニン(内・注)、プレドニゾロン(内)	[内服薬はなし]	多くの自己免疫疾患
	メチルプレドニゾロン	メドロール(内)、ソル・メドロール(注)	[内服薬はなし]	多くの自己免疫疾患
	ベタメタゾン	リンデロン(内・注)	ベタメタゾン、リネステロン(内など)	多くの自己免疫疾患
	デキサメタゾン	デカドロン(内・注)、リメタゾン(注)など	デキサメタゾン(内)など	多くの自己免疫疾患 (リメタゾンは関節のみ)
	トリアムシノロンアセトニド	ケナコルト-A(注)	[なし]	多くの自己免疫疾患
免疫抑制薬	メトトレキサート	リウマトレックス(内)	メトトレキサート、メトレート(内)	関節リウマチ、若年性特発性関節炎、乾癬
	アザチオプリン	アザニン、イムラン(内)	[なし]	膠原病全般、潰瘍性大腸炎、クローン病
	ミコフェノール酸モフェチル	セルセプト(内)	ミコフェノール酸モフェチル(内)	ループス腎炎
	シクロスポリン	ネオーラル(内)	シクロスポリン(内)	ベーチェット病、乾癬、ネフローゼ症候群、重症筋無力症など
	タクロリムス	プロGRAF(内)	タクロリムス(内)	関節リウマチ、ループス腎炎、筋炎による間質性肺炎、重症筋無力症、潰瘍性大腸炎
	シクロホスファミド	エンドキサン(内・注)	[なし]	多くの膠原病
	ミゾリビン	ブレディニン(内)	ミゾリビン(内)	関節リウマチ、ループス腎炎、ネフローゼ症候群
	レフルノミド	アラバ(内)	[なし]	関節リウマチ
分子標的薬	インフリキシマブ	レミケード(注)	インフリキシマブ BS(注)	関節リウマチ、乾癬、ベーチェット病、強直性脊椎炎、潰瘍性大腸炎、クローン病
	エタネルセプト	エンブレル(注)	エタネルセプト BS(注)	関節リウマチ
	アダリムマブ	ヒュミラ(注)	[なし]	関節リウマチ、乾癬、腸管型ベーチェット病、強直性脊椎炎、若年性特発性関節炎、潰瘍性大腸炎、クローン病、ぶどう膜炎
	ゴリムマブ	シンポニー(注)	[なし]	関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
	セルトリズマブペゴル	シムジア(注)	[なし]	関節リウマチ
	トシリズマブ	アクテムラ(注)	[なし]	関節リウマチ、若年性特発性関節炎、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、成人スティル病
	サリルマブ	ケブザラ(注)	[なし]	関節リウマチ
	アバタセプト	オレンシア(注)	[なし]	関節リウマチ
	トファシチニブ	ゼルヤンツ(内)	[なし]	関節リウマチ、潰瘍性大腸炎
	バリシチニブ	オルミエント(内)	[なし]	関節リウマチ
	ペフィシチニブ	スマイラフ(内)	[なし]	関節リウマチ
	ベリムマブ	ベンリスタ(注)	[なし]	全身性エリテマトーデス
	リツキシマブ	リツキサン(注)	リツキシマブ BS(注)	顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症
	ウステキヌマブ	ステラーラ(注)	[なし]	乾癬、クローン病
	セクキヌマブ	コセンティクス(注)	[なし]	乾癬、強直性脊椎炎
	プロダルマブ	ルミセフ(注)	[なし]	乾癬
	イクセキズマブ	トルツ(注)	[なし]	乾癬
	グセルクマブ	トレムフィア(注)	[なし]	乾癬、掌蹠膿疱症
	リサンキズマブ	スキリージ(注)	[なし]	乾癬
	免疫調整薬	ブシラミン	リマチル(内)	ブシラント、ブシラミン、レマルク(内)
サラゾスルファピリジン		アザルフィジン EN(内)	サラゾスルファピリジン(内)	関節リウマチ
イグラチモド		ケアラム、コルベット(内)	[なし]	関節リウマチ
金チオリンゴ酸ナトリウム		シオゾール(注)	[なし]	関節リウマチ
ペニシラミン		メタルカプターゼ(内)	[なし]	関節リウマチ
コルヒチン		コルヒチン(内)	[なし]	家族性地中海熱
ヒドロキシクロロキン		プラケニル(内)	[なし]	全身性エリテマトーデス、皮膚エリテマトーデス

\* 「内」は内服薬、「注」は注射薬を表す。

※ 「リウマチ・膠原病患者さんとそのご家族のための外来通院学」前島圭祐著(日本医学出版, 2019年)の「表2 主な膠原病治療薬の一覧」を参考に、筆者作成

## 4—膠原病の代表的な病気

第1章で、膠原病は、自己免疫性疾患、結合組織疾患、リウマチ性疾患という特徴を持つ、いくつかの病気の総称としてとらえられると述べた。そして、前章までに、膠原病の一般的な特徴、診断、治療などについて概観していった。ただ、膠原病の内容をさらに知るには、ある程度、具体的な病気の中身に入っていく必要がある<sup>24</sup>。

そこで、本章では、代表的な膠原病について病気の特徴を述べていく。ただし、本稿は、医師や患者に向けたものではなく、あくまで一般の人の理解を深めることが目的である。このため、医学的な精緻さや、例外事象を含む詳細の説明よりも、大まかに病気の特徴を把握することを目指していく。

### 1 | 膠原病と類縁疾患には100種類以上ある

代表的な膠原病について病気の特徴を述べていく、といったが、そもそも膠原病にはどれだけの種類があるのだろうか？ これには、いろいろな説があるが、膠原病とその類縁疾患には100種類以上あるとの見方もある<sup>25</sup>。なお、難病情報センターのサイトによると、333の指定難病のうち、膠原病及びその類縁疾患として20の病気が掲げられている。(指定難病については、第6章で概観する。)

膠原病のなかで、おそらく最もよく知られている関節リウマチは、患者数が多いために、稀少性の基準(人口の約1%程度に達しないこと)を満たしていない。その結果、指定難病には含まれていない。関節リウマチを含めて、主な膠原病をあげると、つぎのとおりとなる。このうち、「代表的な病気」の欄に掲げている8つの病気について、次節以降でみていくこととしたい。

図表5. 膠原病の主な病気 (膠原病の類縁疾患を含む)

カテゴリー	代表的な病気	その他
関節リウマチ	関節リウマチ (RA)	悪性関節リウマチ (MRA) 成人スティル病 (ASD) 若年性特発性関節炎 (JIA)
抗核抗体関連疾患	全身性エリテマトーデス (SLE) 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) 全身性強皮症 (SSc) 混合性結合組織病 (MCTD) シェーグレン症候群 (SS)	
血管炎	結節性多発動脈炎 (PN)	顕微鏡的多発血管炎 (MPA) 好酸球性多発血管炎性肉芽腫症 (EGPA) 多発血管炎性肉芽腫症 (GPA) 高安動脈炎 (TAK) 巨細胞性動脈炎 (GCA) バージャー病 (TAO)
その他	ベーチェット病 (BD)	原発性抗リン脂質抗体症候群 (PAPS) 再発性多発軟骨炎 (RP) IgG4 関連疾患 (IgG4-RD) 強直(きょうちよく)性脊椎炎 (AS)

\* 「カテゴリー」や「代表的な病気」は、筆者の判断で便宜的に分けたもの。医学的な観点からの厳密な分類ではない。

( )内は、略称。関節リウマチ以外は、指定難病。PAPSは、SLEを合併しない抗リン脂質抗体症候群。

※ 「FAQ 代表的な質問と回答例」(難病情報センターHP) <https://www.nanbyou.or.jp/entry/1383> より、筆者作成

<sup>24</sup> たとえば、感染症について一般的な特徴、治療法、予防法を述べたとしても、結核、コレラ、インフルエンザ等の具体的な病気について触れなければ、具体的な内容がわからないのと同様。

<sup>25</sup> 「むかしの頭で診ていませんか? 膠原病診療をスッキリまとめましたーリウマチ、アレルギーも載ってます!ー」三村俊英編(南江堂、2019年)の「3 膠原病を疑ったときにはどの検査をする?」より。

## 2 | 関節リウマチ(RA)は、早期発見、治療開始により、手指等の関節の変形を抑えられるようになった

### (1) 特徴的な症状

関節リウマチでは、関節を覆う滑膜(かつまく)に炎症が起こる。進行すると、骨などを破壊して関節の変形が生じる。手首や手指の第二関節<sup>26</sup>等の小関節に、左右対称に炎症が多発し、炎症が関節間を移り変わるのが特徴。朝、関節周囲に「朝のこわばり」が生じることが多い。その他、肘や膝にこぶ状のできもの(リウマトイド結節)が出たり、間質性肺炎や肺線維症などを呈したりすることがある。

### (2) 有病者

70~100万人の患者がいる。年齢30~60歳代、女性割合70%とされる<sup>27</sup>。

### (3) 診療

診断には、2010年ACR/EULAR分類基準。疾患活動性の評価には、DAS28-ESRなどが用いられる<sup>28</sup>。

図表 6. RA の分類基準 (2010 年 ACR/EULAR 分類基準)

項目		スコア
罹患関節数と分布 (腫脹関節または圧痛関節、 画像検査による滑膜炎)	大関節の1ヵ所	0点
	大関節の2~10ヵ所	1点
	小関節の1~3ヵ所	2点
	小関節の4~10ヵ所	3点
	最低1つの小関節を含む11ヵ所以上	5点
血清学的検査 (リウマトイド因子(RF)、 抗CCP抗体)	両方とも陰性	0点
	少なくとも1つが低値陽性	2点
	少なくとも1つが高値陽性	3点
急性期反応物質	CRP、ESRの両方が正常	0点
	CRPもしくはESRのいずれが高値	1点
滑膜炎症状(疼痛、腫脹、 圧痛)の持続期間	6週間未満	0点
	6週間以上	1点

スコアの合計が6点以上であれば、関節リウマチと診断

- \* 腫脹または圧痛のある関節数において、大関節：肩関節、肘関節、膝関節、股関節、足関節 小関節：中手指節(MCP)関節、近位指節間(PIP)関節、第2~5中足趾節(MTP)関節、母指指節間(IP)関節、手関節  
血清反応において、低値陽性：正常上限~正常上限の3倍まで 高値陽性：正常上限の3倍超  
罹患期間は、評価時に腫脹または圧痛関節のうちで、患者が申告する罹患期間をいう。  
※「むかしの頭で診ていませんか? 膠原病診療をスッキリまとめました -リウマチ, アレルギーも載ってます!-」三村俊英編(南江堂, 2019年)をもとに、筆者作成

図表 7. 疾患活動性の評価基準(その1) (DAS28-ESR と DAS28-CRP)

評価項目	計算式
TJC 圧痛関節数	$\text{DAS28-ESR} = 0.555 \times (\text{TJC})^{0.5} + 0.284 \times (\text{SJC})^{0.5} + 0.7 \times \text{Ln}(\text{ESR}) + 0.0142 \times (\text{VAS})$ $\text{DAS28-CRP} = 0.555 \times (\text{TJC})^{0.5} + 0.284 \times (\text{SJC})^{0.5} + 0.36 \times \text{Ln}((\text{CRP}) \times 10 + 1) + 0.0142 \times (\text{VAS}) + 0.96$
SJC 腫脹関節数	
ESR 赤血球沈降速度(赤沈)	
CRP C反応性蛋白	
VAS 患者による全般評価(0~100mm) <sup>29</sup>	

基準値		
疾患活動性	DAS28-ESR	DAS28-CRP
高	>5.1	>4.1
中等度	≤5.1	≤4.1
低	<3.2	<2.7
寛解	<2.6	<2.3

\* 圧痛関節数と腫脹関節数は、所定の28の関節のうち該当する関節の数。Lnは自然対数。

※「こんな対応はNG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂, 2020年)をもとに、筆者作成

<sup>26</sup> RAでは、通常、手指の第一関節(人差し指から小指の爪のすぐ下の関節)には、炎症は生じない。ここに炎症が生じた場合、変形性関節症(OA)など、別の病気が疑われる。

<sup>27</sup> 本稿に掲げる患者数、好発年齢、性差は、「最新版 膠原病・リウマチがわかる本」宮坂信之著(法研, 2016年)等による。

<sup>28</sup> 本節以降、各病気の分類基準等を掲げるが、これは、基準が詳細に設定されていることを確認するという目的を有する。

<sup>29</sup> VAS(Visual Analog Scale)とは、長さ100mm(10cm)の黒い線(左端が「症状なし」、右端が「想像できる最大の症状」)を見せて、現在の症状がどの程度かを、患者や医師に指し示してもらった視覚的なスケールのこと。

図表 8. 疾患活動性の評価基準(その 2) (CDAI と SDAI)

評価項目		計算式	
TJC	圧痛関節数	CDAI = (TJC) + (SJC) + (患者 VAS) + (医師 VAS)	SDAI = (TJC) + (SJC) + (患者 VAS) + (医師 VAS) + (CRP)
SJC	腫脹関節数		
患者 VAS	患者による全般評価 (0~10cm)		
医師 VAS	医師による全般評価 (0~10cm)		
CRP	C 反応性蛋白		

基準値		
疾患活動性	CDAI	SDAI
高	>22	>26
中等度	≤22	≤26
低	≤10	≤11
寛解	≤2.8	≤3.3

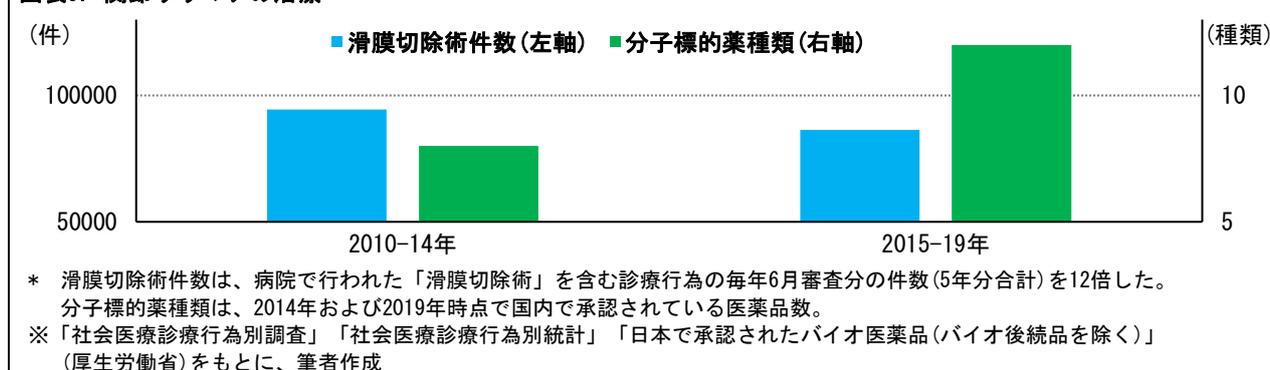
\* 圧痛関節数と腫脹関節数は、所定の 28 の関節のうち該当する関節の数。

※ 「こんな対応は NG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂, 2020 年)をもとに、筆者作成

治療の中心は、薬剤療法。免疫抑制薬のメトトレキサート (MTX) をまず投与<sup>30</sup>する。効かない場合は、生物学的製剤が用いられる。MTX が効くまでは、プレドニゾロン (PDZ) などのステロイド薬を用いて、寛解到達後に減薬することも行われる。

近年、効果の大きい生物学的製剤などの分子標的薬が開発され、これらが治療に用いられるようになってきている。その結果、滑膜切除術による手術治療は減少傾向にある。関節リウマチは、早期に発見し、治療を開始することで、手指等の関節の変形を抑えられるようになってきている<sup>31</sup>。

図表 9. 関節リウマチの治療



### 3 | 全身性エリテマトーデス(SLE)は、光線過敏症を生じることがある

#### (1) 特徴的な症状

全身性エリテマトーデスでは、両側の頬(ほお)に、「蝶形紅斑(ちょうけいこうはん)」と呼ばれる発疹が出ることが多い。また、紫外線に当たると紅色の皮疹、発熱、脱毛などの「光線過敏症」を生じることがある。皮膚・粘膜、筋・関節、内臓(腎臓等<sup>32</sup>)、神経・精神などに、発熱、関節痛をはじめ、多彩な症状が出る。なお、症状の出方には、個人差がある。

<sup>30</sup> MTX には催奇形性があるため、妊婦は妊娠の 3 ヶ月前から産後の授乳中まで、禁忌とされている。

<sup>31</sup> 悪性関節リウマチ (MRA) は、リウマチが血管に起こり、心筋梗塞や神経炎などを引き起こす。肺繊維症を起こすような場合は、大量のステロイド薬投与が必要となる。成人スティル病 (ASD) は、一日のうち主に夕方から夜にかけて 39 度以上の高熱が出て、その後自然に平熱に解熱する。発熱時には、サーモンピンク疹が出ることが多いとされる。

<sup>32</sup> SLE は腎障害を合併しやすく、発生した腎炎は「ループス腎炎」といわれる。ループスは、ラテン語で狼(おおかみ)の意。皮膚にできる発疹が、狼に噛まれた痕のような赤い紅斑であるため、このように呼ばれる。

(2) 有病者

5~6万人の患者がいる。年齢20~40歳代、女性割合95%と、患者は女性が多い。

(3) 診療

診断には、1997年改訂ACR分類基準や、2012年SLICC分類基準が用いられる。

図表 10. SLE の分類基準 (1997 年改訂 ACR 分類基準)

項目	内容
1	頬部皮疹 頬部の紅斑。鼻唇溝より下には及ばない。鼻根部を含めば「蝶形紅斑」という。
2	円板上皮疹 頭頸部、四肢の丘疹(紅斑性、角化鱗屑(りんせつ)、毛嚢塞栓、萎縮)
3	日光過敏 紫外線曝露による異常反応としての皮疹。ときに発熱、関節痛を伴う。
4	口腔潰瘍 口腔、鼻咽喉に生じ、無痛性のことが多い。
5	関節炎 2領域以上の末梢関節の圧痛、腫脹。関節非破壊性。
6	漿膜炎 a. 胸膜炎、b. 心外膜炎 のいずれか
7	腎障害 a. 0.5g/日以上または3+以上の持続性蛋白尿、b. 細胞性円柱 のいずれか
8	神経障害 a. 痙攣、b. 精神症状 のいずれか(他の誘因がないもの)
9	血液異常 a. 溶血性貧血、b. 白血球<4000/ $\mu$ Lが2回以上、c. リンパ球<1500/ $\mu$ Lが2回以上、d. 血小板<10万/ $\mu$ L(薬剤によらない)のいずれか
10	免疫異常 a. 抗DNA抗体(二本鎖DNAに対する抗体)の異常高値、b. 抗Sm抗体の存在、c. 抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体陽性、ループスアンチコアグラント陽性、梅毒血清反応偽陽性)のいずれか
11	抗核抗体 蛍光抗体法による。どの時点で陽性でもよい。

上記11項目中、4項目以上陽性ならSLEと分類する。出現時期は一致しなくてよい。

※「むかしの頭で診ていませんか? 膠原病診療をスッキリまとめましたーリウマチ, アレルギーも載ってます!ー」三村俊英編(南江堂, 2019年)をもとに、筆者作成

図表 11. SLE の分類基準 (2012 年 SLICC 分類基準)

項目	内容
臨床的項目	1 急性皮膚ループス 頬部紅斑、中毒性表皮壊死、斑点状丘疹、光線過敏
	2 慢性皮膚ループス 古典的円板状ループス、増殖性ループス、深在性ループス、粘膜ループス、腫瘍性紅斑性ループス、凍瘡様ループス、円板状ループス/扁平苔癬重複
	3 口内潰瘍または鼻咽喉潰瘍
	4 非瘢痕性脱毛
	5 2カ所以上の関節炎 滑膜炎;腫脹、または圧痛+30分以上の朝のこわばり
	6 胸膜炎、心外膜炎
	7 尿所見異常 蛋白>0.5g/日以上(尿蛋白/尿Cr比または24時間蓄尿むによる)、または赤血球円柱
	8 神経学的異常 痙攣、精神症状、精神病(psychosis)、複合性単神経炎、脊髄炎末梢神経または脳神経障害、急性錯乱
	9 溶血性貧血
	10 白血球減少症 a. 抗DNA抗体(二本鎖DNAに対する抗体)の異常高値、b. 抗Sm抗体の存在、c. 抗リン脂質抗体(抗カルジオリピン抗体陽性、ループスアンチコアグラント陽性、梅毒血清反応偽陽性)のいずれか
	11 血小板減少症 <4000/ $\mu$ L、または リンパ球<1000/ $\mu$ L
免疫学的項目	1 抗核抗体陽性
	2 抗DNA抗体陽性
	3 抗Sm抗体陽性
	4 抗リン脂質抗体陽性 ループスアンチコアグラント陽性、梅毒反応偽陽性、抗カルジオリピンIgA/G/M陽性、抗 $\beta_2$ GP1-IgA/G/M陽性
	5 低補体値
	6 直接Coombs試験陽性 (溶血性貧血と重複算定しない)

臨床的項目、免疫学的項目ともに1項目以上陽性かつ合計4項目以上陽性をSLEと分類する。出現時期は一致しなくてよい。腎病理で証明されたループス腎炎かつ抗核抗体もしくは抗DNA抗体陽性の際にもSLEと分類する。

※「むかしの頭で診ていませんか? 膠原病診療をスッキリまとめましたーリウマチ, アレルギーも載ってます!ー」三村俊英編(南江堂, 2019年)をもとに、筆者作成

従来、治療にはステロイド薬が用いられてきた。2016年より、免疫調整薬のヒドロキシクロロキン(HCQ)がSLEに、免疫抑制薬のミコフェノール酸モフェチル(MMF)がSLEによる腎障害(ループス腎炎)に使用可能となった<sup>33</sup>。2017年には、従来の治療法が効かない場合に、生物学的製剤のベリムマブを使用することが承認された。今後、さらに治療に用いる薬剤の選択肢が広がっていくものとみられる。

#### 4 | 多発性筋炎(PM)や皮膚筋炎(DM)では、筋肉痛で重いものの持ち上げに支障が生じることもある

##### (1) 特徴的な症状

多発性筋炎、皮膚筋炎とも、筋肉に軽いかゆみを伴う炎症が生じる。Vネックのセーターを着たときに、日光に当たる前胸部に紅色の発疹が出る「Vネック徴候」がみられることがある。また、後頸部から肩にかけて紅色の発疹が出る「ショール徴候」が生じることもある。さらに、手の指先の皮膚に亀裂やささくれが生じる症状が出ることもあり、「機械工の手」と呼ばれる。

DMでは、上まぶたに紫紅色の発疹が出る「ヘリオトロープ疹」<sup>34</sup>、手の甲側の指関節に隆起性の発疹が出る「ゴットロン丘疹」、隆起はしないが紅色の発疹が出る「ゴットロン徴候」<sup>35</sup>のうち、少なくとも1つが認められる。

筋肉痛や、重いものの持ち上げ、階段の上り下りなどの動作に支障が生じることもある。また、DMの場合、間質性肺炎<sup>36</sup>や悪性腫瘍が起こると、重篤な症状となることもある。

##### (2) 有病者

1.7万人の患者がいる。PMは年齢30～50歳代、DMは10～70歳代。女性割合66%と、患者は女性のほうが多い。

##### (3) 診療

診断には、2015年厚生労働省診断基準が用いられる。

図表 12. PM/DMの診断基準 (2015年厚生労働省診断基準)

項目(内容)	
① 皮膚症状	
a. ヘリオトロープ疹	両側または片側の眼瞼部の紫紅色浮腫性紅斑
b. ゴットロン丘疹	手指関節背面の丘疹
c. ゴットロン徴候	手指関節背面および四肢関節背面の紅斑
② 上肢または下肢の近位筋の筋力低下	
③ 筋肉の自発痛または把握痛	
④ 血清中筋原性酵素(クレアチンキナーゼまたはアルドラーゼ)の上昇	
⑤ 筋炎を示す筋電図変化	
⑥ 骨破壊を伴わない関節炎または関節痛	
⑦ 全身性炎症所見(発熱、CRP上昇、または赤沈亢進)	
⑧ 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体(抗Jo-1抗体を含む)陽性	
⑨ 筋生検で筋炎の病理所見 筋線維の変性および細胞浸潤	
多発性筋炎(PM)	上記②～⑨の項目中、4項目以上を満たすもの
皮膚筋炎(DM)	①の皮膚症状のa～cの1項目以上を満たし、かつ、経過中に②～⑨の項目中、4項目以上を満たすもの なお、皮膚症状のみで皮膚病理学的所見が皮膚筋炎に合致するものは、無筋症性皮膚筋炎として皮膚筋炎に含む。

※ 「こんな対応はNG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂、2020年)をもとに、筆者作成

<sup>33</sup> MMFには催奇形性があるため、妊婦は妊娠の6週間前から産後の授乳中まで、禁忌とされている。

<sup>34</sup> ヘリオトロープは、紫色の花を付ける香りのよいハーブの植物の名前。

<sup>35</sup> ゴットロンは、ドイツの皮膚科医の名前。

<sup>36</sup> 肺の間質(肺胞の薄い膜)に炎症が起こるもので、進行すると、間質が厚く硬くなる。初期には、空咳(からせき)や、運動時の息切れがみられる。

ステロイド薬を用いた治療が行われる。筋炎の炎症を抑えるために、治療初期には、大量のステロイド薬を点滴で投与する「ステロイド・パルス療法」が行われることもある。筋原性酵素の正常化後は、ステロイド薬を減量。通常、炎症がおさまったら運動療法などのリハビリテーションを始める。

## 5 | 全身性強皮症(SSc)は、皮膚の症状が浮腫期、硬化期、委縮期の3つに分けられる

### (1) 特徴的な症状

全身性強皮症では、レイノー現象<sup>37</sup>や皮膚硬化がよくみられる。レイノー現象では、手指などの動脈で収縮・弛緩が起こる。虚血により白色になった後、チアノーゼ<sup>38</sup>により紫色になり、血液の再灌流により赤色になる、といった三相性の色調の変化がみられる。

皮膚の硬化<sup>39</sup>は、症状が3つの期に分けられる。浮腫期には、指先がソーセージのようにむくんで腫れあがる。硬化期には、皮膚が硬くなり、皮下脂肪がなくなる。委縮期には、皮下組織がなくなるため、指先が細くなり、指が曲がったまま伸ばせなくなる。顔面の皮膚も硬化し、口を大きく開けられないなどの症状が出る。

消化器官、肺・心臓・腎臓などの臓器にも、筋肉の硬化が生じる。間質性肺炎が起きて症状が重篤化することもある。

### (2) 有病者

1万人の患者がいる。年齢30～40歳代。女性割合66%。

### (3) 診療

診断には、2010年厚生労働省診断基準が用いられる。

図表 13. SScの診断基準 (2010年厚生労働省診断基準)

項目	内容
大基準	手指あるいは足指を超える皮膚硬化
小基準	① 手指あるいは足指に局限する皮膚硬化
	② 手指先端の陥凹性瘢痕あるいは指腹の萎縮
	③ 肺基底部の線維症(両側性)
	④ 抗トポイソメラーゼⅠ抗体(抗Sc170抗体)または抗セントロメア抗体または抗RNAポリメラーゼⅢ抗体 陽性
大基準を満たす場合、あるいは、小基準の①および②～④の1項目を満たす場合、全身性強皮症と診断する。	

\* 限局性強皮症(モルフィア)を除外する。

\* 手指の所見は循環障害による、外傷などによるものを除く

※ 「こんな対応はNG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂, 2020年)をもとに、筆者作成

皮膚の硬化に対して、浮腫期や硬化期の早期にはステロイド薬を用いた治療が有効。ただし、委縮期になると、通常、効果はないとされる。なお、内臓の硬化に対しても、ステロイド薬は使用される。

現在、SScの治療には有効な薬が限られており、対症的治療が行われることが多い。末梢血管の循環をよくするために、血管拡張薬や血小板凝集抑制薬などが用いられる。なお、患者には、手指を冷やさないよう、冬季には手袋の着用や、使い捨てカイロの携帯が求められる。

<sup>37</sup> 1862年に、フランスの医師モーリス・レイノーが、論文中でこの現象を記述したことから、このように呼ばれている。

<sup>38</sup> 局所的・全身的に血液中の酸素が欠乏して鮮紅色を失い、皮膚や粘膜が青色になること。血行障害や呼吸障害などで起こる。(「広辞苑第7版」(岩波書店)より)

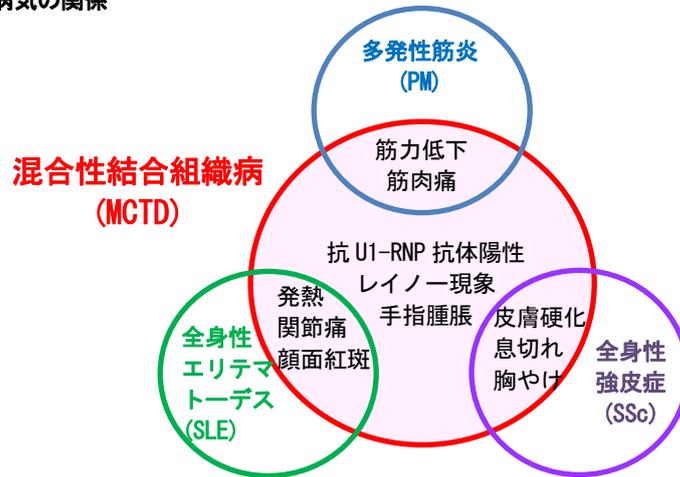
<sup>39</sup> 膠原線維(コラーゲン)などの細胞外基質と呼ばれる物質が増加し、その結果、皮膚や内臓が硬くなる。この現象を「硬化」あるいは「線維化」という。

6 | 混合性結合組織病(MCTD)は、SLE、PM、SSc の症状を併せ持つ。

(1) 特徴的な症状

混合性結合組織病は、全身性エリテマトーデス(SLE)、多発性筋炎(PM)、全身性強皮症(SSc)の症状を併せ持つ。具体的には、発熱、関節痛、顔面紅斑、筋肉痛、レイノー現象、皮膚硬化などが生じる。また、低頻度ながら、心臓から肺に血液を送り出す肺動脈の圧が上がる肺高血圧症が出て、動悸、息切れ、胸痛、失神から、重篤化すると死に至る場合もある<sup>40</sup>。

図表 14. MCTD と 3 つの病気の関係



※ 「患者さんから浴びせられる 見逃すと怖い膠原病 100 の質問」中島衡編(メディカルレビュー社, 2014 年)をもとに、筆者作成

(2) 有病者

1 万人の患者がいる。年齢 20~40 歳代。女性割合 90%。

(3) 診療

診断には、2004 年に改訂された厚生労働省の診断基準が広く用いられている。

図表 15. MCTD の診断基準 (2004 年改訂厚生労働省診断基準)

項目(内容)		
中核所見	① レイノー現象	
	② 指ないし手背の腫脹	
	③ 肺高血圧症	
免疫学的所見	抗 U1-RNP 抗体陽性	
混合所見	A. 全身性エリテマトーデス様所見 (SLE 様所見)	① 多発関節炎
		② リンパ節腫脹
		③ 顔面紅斑
		④ 心膜炎または胸膜炎
		⑤ 白血球減少(4000/ $\mu$ L 以下)または血小板減少(10 万/ $\mu$ L 以下)
	B. 強皮症様所見 (SSc 様所見)	① 手指に局限した皮膚硬化
		② 肺線維症、拘束性換気障害(%VC=80%以下)または肺拡散能力低下(%DLco=70%以下)
		③ 食道蠕動低下または拡張
	C. 多発性筋炎様所見 (PM 様所見)	① 筋力低下
		② 筋原性酵素(CK)上昇
		③ 筋電図における筋原性異常所見
	右の 3 つを満たす場合に、混合性結合組織病と診断する。	
1. 中核所見の 3 項目のうち、1 所見以上が陽性		
2. 免疫学的所見が陽性		
3. 混合所見の A、B、C のうち、2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性		

※ 「混合性結合組織病」(順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病・リウマチ内科ホームページ [https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02\\_22.html](https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02_22.html))をもとに、筆者作成

<sup>40</sup> 抗 U1-RNP 抗体という特殊な抗体が出現することが MCTD の特徴。

ステロイド薬を用いた治療が有効とされる。ただし、SScのような症状や肺高血圧症が出た場合は、血管拡張薬や血小板凝集抑制薬などが用いられる。

## 7 | シェーグレン症候群(SS)は、ドライアイとドライマウスが特徴的<sup>41</sup>

### (1) 特徴的な症状

シェーグレン症候群では、外分泌腺に炎症が起こり、分泌液が減少して乾燥する症状が多い。特に、涙腺の炎症による目の乾燥(ドライアイ)と、唾液腺の炎症による口腔の乾燥(ドライマウス)が特徴的。

### (2) 有病者

2万人の患者がいる。年齢40～50歳代。女性割合90%。

### (3) 診療

診断には、厚生労働省が1999年に示した改訂診断基準が用いられている。

図表 16. SSの診断基準 (1999年改訂厚生労働省診断基準)

項目(内容)		
1. 生検病理組織検査	右記のいずれか	口唇腺組織で4mm <sup>2</sup> 辺り 1focus (導管周囲に50個以上のリンパ球浸潤) 以上 涙腺組織で4mm <sup>2</sup> 辺り 1focus 以上
2. 口腔検査	右記のいずれか	唾液腺造影で stage I (直径1mm未満の小点状陰影) 以上の異常所見 唾液分泌量低下(ガム試験にて10分間で10ml以下またはSaxonテストで2分間で2g以下)があり、かつ唾液腺シンチグラフィーにて機能低下の所見
3. 眼科検査	右記のいずれか	Schirmer 試験で5分間に5mm以下で、かつローズベンガル試験(Van Bijsterveldスコア)で3以上 Schirmer 試験で5分間に5mm以下で、かつ蛍光色素試験で陽性
4. 血清検査	右記のいずれか	抗Ro/SS-A抗体陽性 抗La/SS-B抗体陽性
上記4項目のうち、2項目以上を満たす場合に、シェーグレン症候群と診断する		

\* 参考となる検査所見：白血球増加(10000/ $\mu$ L以上)、血小板増加(40万/ $\mu$ L以上)、赤沈亢進、CRP強陽性

\* 鑑別：顕微鏡的多発血管炎、肉芽腫性多発血管炎(ウエゲナー肉芽腫症)、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(アレルギー性肉芽腫性血管炎)、川崎病、膠原病(SLE、RAなど)、紫斑病血管炎

※ 「むかしの頭で診ていませんか? 膠原病診療をスッキリまとめましたーリウマチ、アレルギーも載ってます!ー」三村俊英編(南江堂、2019年)をもとに、筆者作成

乾燥症状に対する対症療法が中心となる。ドライアイに関しては、人工涙液の点眼、涙の流出を防ぐ涙点プラグ挿入術などが行われる。ドライマウスに関しては、人工唾液や、唾液の分泌を促す内服薬の投与が行われる。

なお、間質性肺炎などの腺外症状がある場合は、少量のステロイド薬が用いられることもある。

## 8 | 結節性多発動脈炎(PN)では、ステロイド・パルス療法が行われることもある

### (1) 特徴的な症状

膠原病のうち、血管に炎症が起こる病気の一群を「血管炎症候群」という。発熱、倦怠感などの症状が出て、重篤化すると、腎不全、脳梗塞、心筋梗塞、胸膜炎などを起こすこともある。

結節性多発動脈炎は、血管炎症候群の1つで、中くらいの太さの血管に炎症が起こる中型血管炎<sup>42</sup>。

<sup>41</sup> シェーグレン症候群は、1933年に、スウェーデンの眼科医ヘンリック・シェーグレンが眼の乾燥症状について発表した論文にちなんで、このように呼ばれるようになった。

<sup>42</sup> 大動脈、頸動脈子、上腕動脈、大腿動脈などに生じる大型血管炎として、高安動脈炎(TAK)、巨細胞性動脈炎(GCA)があげられる。冠動脈、腎動脈、葉間動脈などの臓器に向かう血管に生じる中型血管炎には、PNの他に、川崎病(KD)などがある。臓器内動脈、細動脈、毛細血管などに生じる小型血管炎には、顕微鏡的多発血管炎(MPA)、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)、多発血管炎性肉芽腫症(GPA)がある。

炎症部が、こぶのような結節となるため、このような名前では呼ばれている。

(2) 有病者

2000 人の患者がいる。年齢 50～60 歳代。男女比はほぼ等しい<sup>43</sup>。

(3) 診療

診断には、厚生労働省特定疾患難治性血管炎分科会が、2006 年に示した認定基準などが用いられる。

図表 17. PN の認定基準 (2006 年厚生労働省認定基準)

項目(内容)	
主要徴候	① 発熱(38℃以上、2週以上)と体重減少(6ヵ月以内に6kg以上)
	② 高血圧
	③ 急速に進行する腎不全、腎梗塞
	④ 脳出血、脳梗塞
	⑤ 心筋梗塞、虚血性心疾患、心膜炎、心不全
	⑥ 胸膜炎
	⑦ 消化管出血、腸梗塞
	⑧ 多発性単神経炎
	⑨ 皮下結節、皮膚潰瘍、壊疽、紫斑
	⑩ 多関節痛(炎)、筋痛(炎)、筋力低下
組織所見	中・小動脈のフィブリノイド壊死性血管炎の存在
血管造影所見	腹部大動脈分枝(特に腎内小動脈)の多発小動脈瘤と狭窄・閉塞
結節性多発動脈炎確定：主要症候 2 項目以上と組織所見	
結節性多発動脈炎疑い：主要症候 2 項目以上と血管造影所見、または、主要症候のうち①を含む 6 項目以上	

\* 参考となる検査所見：白血球増加(10000/μL以上)、血小板増加(40万/μL以上)、赤沈亢進、CRP強陽性

\* 鑑別：顕微鏡的多発血管炎、肉芽腫性多発血管炎(ウェゲナー肉芽腫症)、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(アレルギー性肉芽腫性血管炎)、川崎病、膠原病(SLE、RAなど)、紫斑病血管炎

※ 「結節性多発動脈炎」(順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病・リウマチ内科ホームページ [https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02\\_12.html](https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02_12.html))をもとに、筆者作成

治療にはステロイド薬が用いられる。あわせて、免疫抑制薬も用いられることが多い。ステロイド薬は経口で用いられることがある。経口での投与の効果が不十分な場合は、「ステロイド・パルス療法」で点滴による大量投与が行われることもある。それでも効果が不十分な場合は、免疫抑制薬のシクロホスファミド(CPA)(商品名エンドキサン)を点滴で大量投与する「エンドキサン・パルス療法」が行われる場合もある。薬剤の大量投与によって、炎症を抑え、寛解に持ち込む狙いがある。

9 | ベーチェット病(BD)は、口腔内、皮膚、外陰部、眼に症状が出やすい<sup>44</sup>

(1) 特徴的な症状

ベーチェット病の主症状は、4つある。(I)口腔内にアフタ<sup>45</sup>という潰瘍が繰り返しできる。(II)皮膚症状として、手足に丸い紅斑ができたり、顔・首・胸・背中にニキビのような発疹ができたりする<sup>46</sup>。(III)外陰部潰瘍として、男性では陰囊や陰茎、女性では陰唇や膣に潰瘍ができる。(IV)眼症状として、眼の様々な場所に炎症が起こり、重篤な場合には失明することもある<sup>47</sup>。

また、副症状として、①関節炎、②(男性の場合)副睾丸炎、③小腸と大腸のつなぎ目である回腸に

<sup>43</sup> 男女比は3:1で、男性のほうが多いとする調査結果もある。

<sup>44</sup> ベーチェット病は、1937年に、トルコの皮膚科医フルス・ベーチェットが初めて報告したことから、このように呼ばれるようになった。

<sup>45</sup> (もとギリシア語)口内炎の一つで、口腔粘膜の円形白色の偽膜性潰瘍。周囲が充血・発赤し、痛みがある。慢性・再発性のものの多くは原因不明。(「広辞苑第7版」(岩波書店)より)

<sup>46</sup> 皮膚が過敏になって、注射後や髭剃り後に腫れたり、発疹が出たりすることもある。

<sup>47</sup> 炎症が急激に起こると、角膜と水晶体の間に膿(うみ)が生じて、黒目の下のほうに白いものがたまる「前房蓄膿」がみられることもある。

潰瘍ができる消化管病変、④血管病変、⑤中枢神経病変などが起こる。

(2) 有病者

2万人の患者がいる。年齢20～40歳代。男女比は、ほぼ等しい。

(3) 診療

診断は、主症状や副症状などの出現状況をもとに、診断される。診断に際しては、血液検査、遺伝子検査、針反応<sup>48</sup>、髄液検査、MRIなどの画像検査が参照される。現在は、2016年に小改訂された厚生労働省の基準が用いられることが一般的。

図表 18. BDの診断基準 (2016年改訂厚生労働省診断基準)

項目(内容)	
(1) 主症状	1. 口腔粘膜の再発性アフタ性潰瘍
	2. 皮膚症状
	結節性紅斑様皮疹
	皮下の血栓性静脈炎
	毛嚢炎様皮疹、瘡瘍様皮疹 (参考所見：皮膚の被刺激性亢進)
3. 眼症状	虹彩毛様体炎
	網膜ぶどう膜炎 (網脈絡膜炎)
	次の所見があれば(a)(b)に準じる (a)(b)を経過したと思われる虹彩後癒着、水晶体上色素沈着、網脈絡膜萎縮、視神経萎縮、併発白内障、続発緑内障、眼球癆
4. 外陰部潰瘍	
(2) 副症状	1. 変形や硬直を伴わない関節炎
	2. 精巣上体炎 (副睾丸炎)
	3. 回盲部潰瘍で代表される消化器病変
	4. 血管病変
	5. 中等度以上の中枢神経病変
経過中に4主症状が出現したもの：完全型と診断	
経過中に3主症状、あるいは2主症状と2副症状が出現したもの 経過中に定型的眼症状とその他の1主症状、あるいは2副症状が出現したもの：不全型と診断	
主症状の一部が出現するが、不全型の条件を満たさないもの、及び定型的な副症状が反復あるいは増悪するもの：疑いと診断	
特殊病変：完全型または不全型の基準を満たし、下のいずれかの病変を伴う場合を特殊型と定義し、以下のように分類する。 腸管(型) ベーチェット病—内視鏡で病変(部位を含む)を確認する。 血管(型) ベーチェット病—動脈瘤、動脈閉塞、深部静脈血栓症、肺塞栓のいずれかを確認する。 神経(型) ベーチェット病—髄膜炎、脳幹脳炎など急激な炎症性病態を呈する急性型と体幹失調、精神症状が緩徐に進行する慢性進行型のいずれかを確認する。	

\* 参考となる検査所見：白血球増加(10000/ $\mu$ L以上)、血小板増加(40万/ $\mu$ L以上)、赤沈亢進、CRP強陽性

\* 鑑別：顕微鏡的多発血管炎、肉芽腫性多発血管炎(ウエゲナー肉芽腫症)、好酸球性肉芽腫性多発血管炎(アレルギー性肉芽腫性血管炎)、川崎病、膠原病(SLE、RAなど)、紫斑病血管炎

※ 「ベーチェット病」(順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病・リウマチ内科ホームページ [https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02\\_11.html](https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02_11.html))をもとに、筆者作成

治療には、口内炎や皮膚症状にはステロイド薬の軟膏が用いられる。眼症状には、免疫抑制薬やステロイド薬の点眼薬などが用いられる。腸管などの炎症には、ステロイド薬が用いられることが一般的とされる。

## 5—膠原病の外来診療

関節リウマチの患者を含めて、膠原病の患者は、100万人以上いるとみられる。一方、リウマチ専

<sup>48</sup> ツベルクリン反応の要領で、生理食塩水を前腕の内側に接種したときに、注射したところに発赤ができ、真ん中に膿がたまる反応。BDに特有の反応といわれる。ただ、最近は、針反応で陽性を示す患者が少なくなっており、あまり行われなくなっている模様。

門医の数は、2019年10月現在で4,878人<sup>49</sup>。単純計算でも、専門医1人に対して、200人以上の患者が存在することとなる。すなわち、専門医だけで、膠原病の患者に対処することは不可能である。そこで、患者を日常的に診療する、かかりつけ医の存在が重要となる。

ただ、膠原病は、病気の診断により治療方針が異なる。同じ病気でも、症状の個人差が大きく、治療内容が同じとは限らない。治療期間は、数ヵ月～数十年に及び、完治ではなく寛解の維持が治療の目標となる。また、治療中の疾患活動性の評価も難しい。薬剤療法では、処方に注意を要するステロイド薬が用いられることもある。このように膠原病の医療は、さまざまな点で難易度が高いとされる。

こうした難しい医療を進める際には、患者とかかりつけ医の間の情報のやり取り、すなわちコミュニケーションが重要となる<sup>50</sup>。ここでは、入院治療を経て寛解に達し、現在は定期的に通院しているという患者について、外来診療時のコミュニケーションのポイントをみていきたい。

## 1 | 検査、問診、診察の結果を総合的にみて診断される

膠原病の外来診療では、さまざまな確認が行われる。外来診療の流れは、他の病気とそれほど異なるわけではない。(必要な場合)検査を受ける、患者から話を聞く、診察をする、検査結果を説明する、治療内容を決める、次回の診療の予約を入れる、処方箋を発行する、という流れだ。

### (1) 検査を受ける

血液検査やCT・MRIなどの画像検査の結果は、疾患活動性を評価する際の判断要素となる。一般に、患者は、医師の指示に従って、必要な検査を受けることが求められる。

### (2) 患者から話を聞く(問診)

医師にとって、患者の日常生活での症状の経過は、診断の重要な要素となる。検査結果や診察内容を解釈する上で、症状がどう推移しているかが大切である。一般に、患者は薬剤療法を行っている。医薬品の効果がどのように出ているか。どのような副作用が出ているか。これまでに行った診断内容と現在の症状は符合しているか。といった点が、問診のポイントとなる。

なお、一見、膠原病とは直接関係ないと思われる情報であっても、重要な場合がある。たとえば、「最近よく眠れない」「ころんで足にケガをした」「同居の家族が風邪をひいた」といった話があげられる。これらは、医師が、薬剤療法に伴う易感染のリスクなどを知る際に有益な情報となる。

### (3) 診察をする

当然、患者の身体所見も大切な判断要素となる。特に、検査結果の解釈に、身体所見の情報が影響を及ぼすことが考えられる。たとえば、関節リウマチの患者で、CRP(C-Reactive Protein, C反応性蛋白)の検査値が上昇しているとする。診察の結果、関節に腫脹や熱感があれば、病状が悪化していることが考えられる。一方、関節に異常がなければ、感染症に罹患しているためと考えることができる。このように、診察時の身体所見により、検査結果の解釈が変わる場合もある。

### (4) 検査結果を説明する

<sup>49</sup> 「日本専門医制度概報 令和元年度版」(一般社団法人 日本専門医機構)より。

<sup>50</sup> もちろん、かかりつけ医と専門医間のコミュニケーションや、医師と医療関係者(看護師や理学療法士・作業療法士、薬剤師等)間のコミュニケーションも重要である。これらは、本稿では触れない。

検査結果を医師と患者で共有する。

#### (5) 治療内容を決める

患者への問診、診察での身体所見、検査結果をもとに、医師が治療内容を示す。医師と患者が治療の意義、目標、注意点などを共有したうえで、治療内容を決定する。なお、薬剤療法の処方内容などに変更がある場合、その意義やメリット・デメリットについても共有する。

#### (6) 次回の診療の予約を入れる

薬剤の処方日数とともに、次回の診療予約を入れる。症状が不安定な場合は、医師の提案に従って短期間で、次回の診療が設定されることもある。

#### (7) 処方箋を発行する

薬剤の処方日数をもとに、処方箋を発行する。

## 2 | 患者は医師の指示通りの服薬と感染症対策が不可欠

膠原病は、患者の症状などによって、治療内容が異なることが特徴といえる。したがって、薬剤の服用などを通じた日常生活も患者によって異なる。ここでは、患者が日頃から心がけるべきとされる点を、3つみていく。

#### (1) 薬の服用は医師の指示に従って正しく行う

膠原病の治療の主役は、薬剤療法である。一般に、医師からは、ステロイド薬、免疫抑制薬、分子標的薬、免疫調整薬など、いくつかの医薬品が処方される。医薬品ごとに、服用する量やタイミングの指示は異なる。そこで、医師の指示に従って、正しく服用することが薬剤療法の基本となる<sup>51</sup>。

何ヵ月にも渡る治療期間中に、治療薬が変更となることがある。使用していた医薬品が効かなかったり、副作用が強かったりしたために、別の薬に変更する判断を医師が行ったケースだ。変更があった場合は、外来診療の際に、医師に質問してみることで、患者の理解が高まるものと考えられる。

患者は、もし、薬を飲み忘れたときは、医師にそのことを報告する必要がある。飲み忘れの報告がないと、医師は、使用した(はずの)医薬品に効果がなかったと判断して、治療薬の変更をしてしまいかねないためだ。

また、患者が自己判断で服薬を中止したり、量やタイミングを変えたりしてはいけない。治療薬のなかには、免疫抑制薬のように、服用を始めてから効果があらわれるまでに1~3ヵ月程度を要するものもある。量やタイミングを変えると、治療薬の効果が出なかったり、副作用が出てしまったりすることもある。医師の指示に従って、しっかりと服薬することが、治療の基本である。

#### (2) 感染症対策をとる

膠原病は、自己免疫疾患である。免疫を抑えることが、治療の手段となる。免疫抑制薬等により、免疫機能を抑制すれば、それだけ感染症にかかりやすくなる(易感染)。したがって、治療にあたって、感染症に注意することが必要となる。

<sup>51</sup> 治療歴を整理するために、いつどういう薬を飲んだかをノート等にまとめておくことも有効とされる。

具体的には、うがい、手洗い、マスク着用により、鼻や口を通じたウイルス感染等を防ぐ。ケガをしたときには、傷口からの病原体の侵入を抑えるために、洗浄や消毒をしたうえで、絆創膏などで傷口を覆う。食中毒予防として、食品の冷蔵保存や加熱処理を徹底する。といったことがあげられる。

また、インフルエンザワクチンや肺炎球菌ワクチンなど、ワクチンがある感染症については、積極的に、その予防接種を受けることも大切とされる<sup>52</sup>。

### (3) 健康診断とがん検診・歯科検診を受ける

通常、膠原病の患者は、外来診療時にさまざまな検査を受ける。したがって、改めて健康診断を受ける必要はないのでは? と考える患者も出てくる。しかし、健康診断で全身の状態をチェックすることで、外来診療時の見落としのリスクを減らすことが可能となる。健康診断は、受けるべきといえる。

特に、胸部レントゲン撮影や、便潜血・大腸内視鏡検査、胃内視鏡検査、マンモグラフィなどの、がん検診は、定期的に受けておくことが求められる。

また、膠原病の治療では、骨粗鬆症治療薬を併用することがあるが、それに伴って顎の骨が壊れていく顎骨(がっこつ)壊死が生じることもある。このため、歯科検診を受けて、虫歯や歯周病を予防することも必要となる<sup>53</sup>。

## 6— 指定難病と医療費助成

日本では、稀少性などの条件を満たす病気を難病に指定し(指定された難病は「指定難病」と呼ばれる)、医療費助成の対象としている。その内容を概観しておこう。

### 1 | 指定難病には、稀少性など6つの条件がある

指定難病は、2014年に制定された「難病の患者に対する医療等に関する法律」(難病法)が、その根拠法となっている。第4章でみたように、指定難病には、多くの膠原病の病気が含まれている。

指定難病は、6つの条件を満たす病気が対象で、2020年12月現在、333の病気が指定難病とされている。下記の(1)~(4)は、1972年に制定された難病対策要綱で難病の定義として示されていたもの。これに、2014年制定の難病法で、(5)と(6)が追加された。

図表 19. 指定難病の条件

- |     |                                |
|-----|--------------------------------|
| (1) | 発病の機構が明らかでないこと                 |
| (2) | 治療方法が確立していないこと                 |
| (3) | 稀少な疾病であること                     |
| (4) | 長期の療養を必要とすること                  |
| (5) | 患者数がわが国で一定の人数(人口の約1%程度)に達しないこと |
| (6) | 客観的な診断基準があること                  |

※ 「最新版 膠原病・リウマチがわかる本」 宮坂信之著(法研, 2016年)をもとに、筆者作成

<sup>52</sup> ただし、投与中の膠原病治療薬によっては、接種するタイミングに配慮が必要な場合もある。このため、外来診療時に、医師に確認しておくとういとされる。

<sup>53</sup> その他、シェーグレン症候群(SS)では、口腔の乾燥(ドライマウス)により、口腔内の感染リスクが高まるため、定期的な歯科検診が必要とされる。

## 2 | 指定難病には医療費助成が行われる

指定難病に対する医療<sup>54</sup>に関する費用については、医療保険等適用後の自己負担額<sup>55</sup>に対して、助成が行われる。具体的には、医療費等の3割を自己負担する患者については、自己負担割合が2割となる<sup>56</sup>。また、月内の医療等に係る費用<sup>57</sup>について、自己負担上限額が、区市町村民税の課税状況等に基づいて設定され、その上限額を超えた自己負担額は全額助成される(下表参照)。

このように、指定難病の医療費助成がなされたとしても、患者の負担がゼロになるわけではないが<sup>58</sup>、経済面で一定の負担軽減が図られる仕組みとなっている。

図表 20. 医療費助成における自己負担上限額 (外来+入院) [月額(円)]

階層区分	階層区分の基準		一般	高額かつ長期*	人工呼吸器等 装着者
					0
生活保護	—		0	0	0
低所得 I	区市町村民税 非課税(世帯)	本人年収 80 万円まで	2,500	2,500	1,000
低所得 II		〃 80 万円超	5,000	5,000	
一般所得 I	区市町村民税 7.1 万円未満	(約 160~370 万円)	10,000	5,000	
一般所得 II	〃 7.1 万円以上 25.1 万円未満	(約 370~810 万円)	20,000	10,000	
上位所得	〃 25.1 万円以上	(約 810 万円~)	30,000	20,000	

\* 「高額かつ長期」とは、難病の医療費助成を受け始めてから後、月ごとの医療費総額(10割)が5万円を超える月が年6回以上ある人。  
( )内の金額は、夫婦2人世帯の場合の年収の目安。

※ 「最新版 膠原病・リウマチがわかる本」宮坂信之著(法研, 2016年)をもとに、筆者作成

指定難病の医療費助成を受けるためには、都道府県から「医療受給者証」を発行してもらう必要がある。具体的には、指定難病の病気の診断を受けた場合、診断書<sup>59</sup>と必要な書類を都道府県・政令指定都市の窓口提出して、医療費助成の申請をする。申請に必要な書類は、特定医療費受給認定申請書、住民票、区市町村民税課税証明書、健康保険証の写しなどとなる。

申請内容が指定難病に該当する病気で、一定の重症度があれば、医療受給者証が交付される。医療受給者証の有効期間は1年であり、1年ごとに更新の手続きが必要となる。

<sup>54</sup> 都道府県の指定した医療機関(「指定医療機関」という)で受けた医療に限られる。

<sup>55</sup> 医療保険等適用後の自己負担額のうち、高額療養費に相当する金額は、健康保険から支給される。

<sup>56</sup> もとものの負担割合が1割または2割の患者は、変更なし。

<sup>57</sup> 複数の医療機関、薬局等で受けた費用を合算する。

<sup>58</sup> ただし、生活保護の医療扶助受給者の場合は、ゼロとなる。

<sup>59</sup> 指定難病の制度では、都道府県・政令指定都市から指定を受けた指定医に限り、医療費助成の申請に必要な診断書を作成することができる。指定医には、新規申請と更新申請に必要な診断書の作成ができる「難病指定医」と、更新申請に必要な書類のみを作成できる「協力難病指定医」の2種類がある。

## 7—家族による患者のサポート

膠原病の治療は、主に寛解後、患者が日常生活をおくるなかで進められる。そのため、家族による患者のサポートが大切になる。本章では、家族の支援について、ポイントをみていこう。

### 1 | 膠原病の患者はさまざまな精神的な苦しみを負う

膠原病の患者は、病気により、痛みや体調不良などの身体的な苦しみを味わっている。薬剤療法で、病状が安定していることもあるが、紫外線などの天候状態や、仕事上のストレスといったさまざまな環境要因により、病状が変化する。

そればかりではない。患者は、長期間に渡る治療のなかで、病気が完治しないことの絶望感や自棄感、体調が安定しないために仕事や勉強が手につかないことの焦燥感、周囲の人に闘病の苦しさを理解してもらえないことの孤独感など、さまざまな精神的な苦しみを負うといわれる。

こうした患者の苦しみを理解して、治療を支援する役割として、家族が果たす役割は大きい。

### 2 | 膠原病の患者は朝がつらい

家族の誤解が生じやすい事項として、患者の「朝のつらさ」があげられる。

一般に、膠原病の患者は朝がつらいといわれる。関節痛は、未明から早朝にかけて症状が強くなる。関節リウマチでは、「朝のこわばり」が生じることが多い。また、服用している薬剤の副作用が、朝方に出るケースもみられる。このため、患者は、朝寝坊をすることがある。

しかし、この朝のつらさを理解していないと、家族の眼には、患者が怠けている、だらしない、などと見えてしまいがちとなる。患者と家族がよく話し合い、一日の病状の変化などを共有しておくことが求められる。

### 3 | 患者の外来診療に付き添うことで理解が深まる

家族が患者のつらさを理解するための機会として、患者の外来診療に付き添うことがあげられる。診療時の医師と患者の会話を通じて、病状に対する医師の評価、治療の方針、治療薬の特徴(効果や副作用)、日常生活での注意点など、さまざまなことを知ることができる。

受診後に、患者と家族の話し合いが進み、相互の理解が深まることも期待できる。患者にとっては、家族を、共に病気に闘ってくれる頼もしい存在と位置づけられるようになり、孤独感を味わわずに済むようになるかもしれない。

医師の理解を得たうえで、患者の外来受診に同伴することが、患者の支援に役立つと考えられる<sup>60</sup>。

<sup>60</sup> なお、あまりに多くの家族が同伴することは、医師に拒まれる可能性がある。通常は、1～2名の同伴が適切とみられる。

## 8—おわりに（私見）

本稿では、健康な一般の人にはなじみが薄いと思われる、膠原病について概観していった。

ひと口に膠原病といっても、そこに含まれる病気は幅広い。同じ病気でも患者によってあらわれる症状に違いがある。そのため、膠原病は、病気を正しく診断して、治療方針を立てることが難しい。

また、治療においては薬剤療法が中心となるが、投与の期間は数ヵ月～数十年といった長期に及ぶ。治療しても、完治することではなく、寛解に至ってその状態を維持することが目標となる。ただし近年、関節リウマチでは、生物学的製剤などの薬剤や医療技術の進歩により、早期発見、治療開始ができれば、手指等の関節の変形を抑えられるようになってきた。

さらに、外来診療を受けるときには、患者や家族にいくつかの留意点があることなどもみていった。

最後に、簡単に、私見を述べることにしたい。

### （私見）

- 膠原病には、早期発見、治療開始が大切
- 治療を成功させるには、医師・患者・家族のコミュニケーションが不可欠

膠原病は、リウマチ性疾患であり、関節の腫れや痛みから発生することが多い。手指などの関節、皮膚、筋肉等に少しでも違和感を感じたら、早めにかかりつけ医に相談して、リウマチ専門医に診てもらうことが重要となる。早期の発見、治療開始により、予後は大きく変わってくる。

治療を進めるうえでは、医師と患者のコミュニケーションが大切である。

膠原病の場合、治療は薬剤療法が中心で、薬を飲んでも効果がなかなか出なかったり、副作用が出たりする。薬剤の効果がでて、体調が軽快になると、患者は「もう完全に治った」と誤解して、自己判断で服薬をやめてしまうケースもある。服薬をやめれば、また病気が再発してしまう。

このように服薬と、それによる効果について、医師の持つ正しい考え方が患者に共有されていないと、治療がうまくいかなくなる。そこで、定期的な外来診療において、どれだけ医師と患者がコミュニケーションをとれるかが治療のカギとなる。

医師が正しく診断して、患者に治療の方針を示すためには、血液検査・画像検査などの検査結果、診察による身体所見とともに、問診が重要となる。患者は、日常生活で痛みや腫れがどうだったか、薬は指示通りに服用したか、薬の副作用はなかったか、などを医師にしっかりと伝える必要がある。

また、薬剤療法を受けながら日常生活をおくる患者は、痛みや体調不良などの身体的な苦しみとともに、病気が完治しないことの絶望感、仕事や勉強が手につかないことの焦燥感、周囲の人に闘病の苦しさを理解してもらえないことの孤独感など、さまざまな精神的な苦しみを負っているという。

患者の家族は、患者を理解して、日常生活のなかでサポートしていくことが求められよう。外来受診の際には、患者に付き添うなど、適切な支援を行うことも治療にプラスに働くはずだ。

こうした膠原病の医療について、今後も引き続き、さまざまな事例を注視していくことにしたい。

(参考) 英字略語一覧

略語	英語	日本語
AS	Ankylosing Spondylitis	強直性脊椎炎
ASD	Adult Still's Disease	成人スティール病
BD	Behçet's Disease	ベーチェット病
CPA	Cyclophosphamide	シクロホスファミド
CRP	C-Reactive Protein	C反応性蛋白
DM	Dermatomyositis	皮膚筋炎
EGPA	Eosinophilic Granulomatosis with Polyangiitis	好酸球性多発血管炎性肉芽腫症
ESR	Erythrocyte Sedimentation Rate	赤血球沈降速度, 赤沈
GCA	Giant Cell Arteritis	巨細胞性動脈炎
GPA	Granulomatosis with Polyangiitis	多発血管炎性肉芽腫症
HCQ	Hydroxychlorquine	ヒドロキシクロロキン
IgG4-RD	IgG4-Related Disease	IgG4 関連疾患
JIA	Juvenile Idiopathic Arthritis	若年性特発性関節炎
KD	Kawasaki Disease	川崎病
MCTD	Mixed Connective Tissue Disease	混合性結合組織病
MMF	Mycophenolate Mofetil	ミコフェノール酸モフェチル
MPA	Microscopic Polyangiitis	顕微鏡的多発血管炎
MRA	Malignant Rheumatoid Arthritis	悪性関節リウマチ
MTX	Methotrexate	メトトレキサート
OA	Osteoarthritis	変形性関節症
PAPS	Primary Antiphospholipid Syndrome	原発性抗リン脂質抗体症候群
PDZ	Prednisolone	プレドニゾロン
PM	Polymyositis	多発性筋炎
PN	Polyarteritis Nodosa	結節性多発動脈炎
RA	Rheumatoid Arthritis	関節リウマチ
RF	Rheumatoid Factor	リウマトイド因子
RF	Rheumatic Fever	リウマチ熱
RP	Relapsing Polychondritis	再発性多発軟骨炎
SLE	Systemic Lupus Erythematosus	全身性エリテマトーデス
SS	Sjögren's Syndrome	シェーグレン症候群
SSc	Systemic Sclerosis	全身性強皮症
TAK	Takayasu Arteritis	高安動脈炎
TAO	Thromboangiitis Obliterans	バージャー病

## 【参考文献・資料】

(下記 1～6 の文献・資料は、包括的に参考にした)

1. 「最新版 膠原病・リウマチがわかる本」宮坂信之著(法研, 2016 年)
2. 「患者さんから浴びせられる 見逃すと怖い膠原病 100 の質問」中島衡編(メディカルレビュー社, 2014 年)
3. 「こんな対応はNG! 非専門医のためのリウマチ・膠原病診療」和田琢著(金芳堂, 2020 年)
4. 「むかしの頭で診ていませんか? 膠原病診療をスッキリまとめましたーリウマチ, アレルギーも載ってます!ー」三村俊英編(南江堂, 2019 年)
5. 「リウマチ・膠原病患者さんとそのご家族のための外来通院学」前島圭佑著(日本医学出版, 2019 年)
6. 「ロジックで進める リウマチ・膠原病診療」萩野昇著(医学書院, 2018 年)

(下記の文献・資料は、内容の一部を参考にした)

7. 「広辞苑第7版」(岩波書店)
8. 「FAQ 代表的な質問と回答例」(難病情報センターHP)  
<https://www.nanbyou.or.jp/entry/1383>
9. 「社会医療診療行為別調査」(厚生労働省)
10. 「社会医療診療行為別統計」(厚生労働省)
11. 「日本で承認されたバイオ医薬品(バイオ後続品を除く)」(厚生労働省)
12. 「日本専門医制度概報 令和元年度版」(一般社団法人 日本専門医機構)
13. 「混合性結合組織病」(順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病・リウマチ内科ホームページ  
[https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02\\_22.html](https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02_22.html))
14. 「結節性多発動脈炎」(順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病・リウマチ内科ホームページ  
[https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02\\_12.html](https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02_12.html))
15. 「ベーチェット病」(順天堂大学医学部附属順天堂医院 膠原病・リウマチ内科ホームページ  
[https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02\\_11.html](https://www.juntendo.ac.jp/hospital/clinic/kogen/about/disease/kanja02_11.html))