

検査所見

眼科的に Schirmer 試験^{シルマー}、ローズ・ベンガル試験、蛍光色素試験を行うことで涙液分泌障害が確認される。耳下腺造影で apple tree 像、耳下腺シンチグラムで唾液分泌障害が確認される。血液所見では、免疫グロブリン高値と血清アミラーゼ（唾液型）高値を認める。抗核抗体（80～90%）、リウマトイド因子（70%）、抗 SS-A 抗体（50～70%）、抗 SS-B 抗体（20～30%）などの自己抗体が出現する。本症では、抗 SS-A 抗体は感度が高く、抗 SS-B 抗体は疾患特異性が高いとされている。

診断・治療

厚生省診断基準を表 12.12 に示す。対症療法が中心で、皮疹にはステロイド外用、口腔乾燥にはアセチルコリン作動薬（ピロカルピンなど）が用いられる。うがいによる口腔内洗浄、齲歯の治療を行い、人工唾液、人工涙液などを使用する。

6. 再発性多発軟骨炎 relapsing polychondritis ★

全身の軟骨組織に炎症が生じる特発性の疾患である。SLE や関節リウマチに関連して生じることがあり、約半数で II 型コラーゲンに対する自己抗体が検出される。耳介軟骨および鼻軟骨が最も頻度が高く、両側外耳や鼻が腫脹して強い疼痛を生じる（図 12.22）。他臓器の軟骨障害として関節炎、眼症状、気管狭窄、弁膜症なども生じることがある。ステロイド内服が有効である。



図 12.22 再発性多発軟骨炎 (relapsing polychondritis)

D. 関節炎を主体とするリウマチ性疾患 rheumatic diseases whose main symptom is arthritis

1. 関節リウマチ rheumatoid arthritis ; RA ★

Essence

- 多関節の疼痛および腫脹をきたす膠原病の一つ。
- リウマトイド結節と血管炎に伴う皮膚病変が特徴的。
- 関節滑膜の慢性炎症と滑膜増殖による関節軟骨と骨の破壊。

症状

皮膚症状としてはリウマトイド結節と、血管炎（リウマチ性血管炎）に伴う下腿潰瘍などの皮膚病変が特徴的である（図 12.23）。リウマトイド結節は全患者の 20～25% にみられ、大きさ 0.5～数 cm の無痛性の硬い皮下結節である。圧迫を受け



図 12.23① 関節リウマチ (rheumatoid arthritis) リウマトイド結節。



図 12.23② 関節リウマチ (rheumatoid arthritis) リウマチ性血管炎による下腿潰瘍。

表 12.13 関節リウマチ分類基準 (2010 年 ACR/EULAR)



やすい部位 (前腕伸側, 後頭部, 膝, 殿部など) に好発し, 1~2 か月で自然消退する。ときに自潰や二次感染を起こす。また, リウマチ性血管炎に伴い, 指尖部潰瘍, 壊疽, 紫斑, 水疱, 潰瘍, リベドなどがみられる。

関節炎 (滑膜炎) は “朝のこわばり (morning stiffness)” と呼ばれる症状から始まり, 近位指節間関節などが対称性に侵される。最終的には関節の破壊, 脱臼をきたし, 手指では特徴的なスワンネック変形, ボタン穴変形, 尺側偏位などを呈する。他臓器症状として心嚢炎や間質性肺炎, 末梢神経炎, ぶどう膜炎などを伴う。

病理所見

リウマトイド結節では, 3層構造の柵状肉芽腫 (palisading granuloma) がみられる。フィブリノイド変性した膠原線維を中心に組織球が柵状に取り囲み, その外側をリンパ球, 形質細胞などの炎症性細胞が取り巻いている。リウマチ性血管炎では, 病変部血管壁に免疫複合体の沈着を認め, 白血球破砕性血管炎の像を呈することが多い。

検査所見

80~90%の症例でリウマトイド因子 (異常産生された IgG に対して作用する抗体で, IgM 成分が多い) 陽性。関節破壊の指標としてはマトリックスメタロプロテアーゼ-3 (MMP-3) 値が有用である。抗シトルリン化ペプチド抗体 (抗 CCP 抗体) は感度・特異度ともにリウマトイド因子より優れている。

診断・治療

表 12.13 に診断基準を示すが, 発症 6 週間以内の症例を診断できない欠点があり, 厚生労働省などで早期診断基準も設けている。治療としては抗リウマチ薬 (DMARDs: D-ペニシラミン, メトトレキサートなど) に加え, 活動性の高い症例に対して生物学的製剤が用いられる。

2. 成人^{スタイル} Still 病 adult-onset Still's disease ★

Essence

- サーマンピンクのリウマトイド疹, 弛張熱, 関節症状の 3 主徴。
- 検査所見では赤沈亢進, 白血球増加, リウマトイド因子陰性, フェリチン著増。

症状

若年成人（16～35歳）の女性に好発する。発熱と関節痛に加え、特徴的な皮膚症状がみられる（図 12.24）。体幹や四肢を中心に、サーモンピンクと表現される淡紅色斑が出現する（リウマトイド疹）。直径数 mm～数 cm で自覚症状はなく、患者本人も気づかないことが多い。皮疹は発熱に一致して出現することが多いが、持続性の淡紅色斑や丘疹を生じることもある（persistent pruritic eruption, 図 12.25a）。

他の症状：発熱は1週間以上にわたる弛張熱であり、典型的には夕方～夜間に上昇する evening spike を示すことが多い。関節痛は主として大関節（手、膝、足、肘）に出現する。咽頭痛、リンパ節腫脹、脾腫、筋肉痛などもみられる。

検査所見

赤沈亢進、CRP 強陽性、貧血、白血球増加、補体価上昇が認められる。抗核抗体陰性およびリウマトイド因子陰性は、他の膠原病と鑑別する特徴となる。血清フェリチン高値は本症に特徴的であり、本症の活動性を表す指標にもなりうる。持続性の皮疹を生検すると表皮上層の角化細胞で個細胞壊死が散見され、特異性が高い（図 12.25b）。

診断・治療

診断基準案を表 12.14 に示す。治療はステロイド内服を行うことが多い。治療効果の判定は、主に CRP 値と血清フェリチン値で行う。

3. 若年性特発性関節炎 juvenile idiopathic arthritis ; JIA ★

同義語：若年性関節リウマチ（juvenile rheumatoid arthritis ; JRA）

16歳以下にみられる、6週間以上持続する原因不明の慢性関節炎。小児膠原病では最も頻度が高い。臨床症状から、全身型（関節外症状が主体。Still 病とも呼ばれる）、多関節型（5か所以上の関節炎）、少関節型（4か所以下）に大別される。

全身型では間欠性弛張熱とリウマトイド疹（前項参照）が特徴的で、関節炎は軽度である。発育遅延、肝脾腫、心膜炎などが認められ、ときに DIC を生じて致死的になる（マクロファージ活性化症候群）。多関節型、少関節型では関節リウマチに類似した関節炎が主体となり、他の症状の頻度は低い。リウマトイド因子陽性の多関節型では、リウマトイド結節を生じやすい。

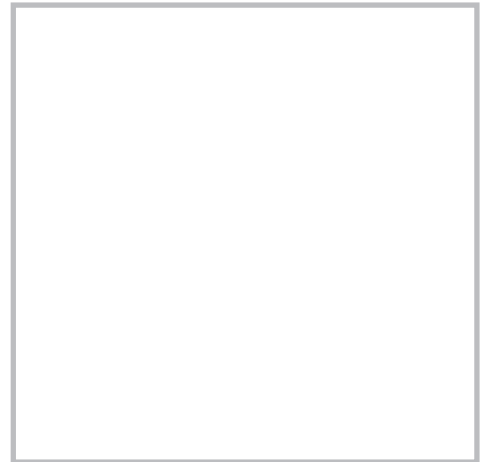


図 12.24 成人 Still 病 (adult-onset Still's disease)

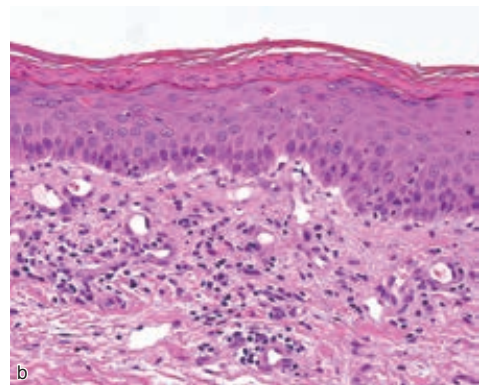


図 12.25 成人 Still 病の持続性紅斑と病理組織像

表 12.14 成人 Still 病の診断基準案



4. 反応性関節炎 reactive arthritis ★

同義語：Reiter 症候群 (Reiter's syndrome), Reiter 病 (Reiter's disease)
ライター

Essence

- 10～30歳の男性に多い。HLA-B27 関連疾患の一つ。
- 尿道炎などの感染症に対する反応として生じる。多発性関節炎，尿道炎，結膜炎（3主徴）。
- 手掌足底の紅斑，膿疱，角化，環状亀頭炎。
- 多くは6か月以内に自然治癒。HIV 感染の合併に注意。

症状

20歳代の男性に多い（男女比20：1）。尿道炎や子宮頸部炎（とくに *Chlamydia trachomatis* 感染），細菌性腸炎などの感染症を契機とし，感染1～2週間後に関節炎や結膜炎，皮膚粘膜症状が出現する。亀頭部に無痛性の環状のびらん〔環状亀頭炎（circinate balanitis）〕を約30％に生じる。無痛性口腔内潰瘍もみられる。約15％の症例で手掌足底に紅斑や丘疹が出現し，融合して角化性局面を形成してときに膿疱を伴う〔膿漏性角皮症（keratoderma blennorrhagicum）〕。皮疹が全身に拡大することもあり，その場合は HIV 感染を疑う必要がある。

結膜炎は急性に発症し，灼熱感を伴う。関節炎は膝，足，指関節に生じやすい。

検査所見

本症の90％でHLA-B27陽性となる。病理組織学的には乾癬と区別できない。X線所見では踵骨底や指，趾骨周囲の石灰化しょうこつが特徴的である。

治療

皮膚病変は尋常性乾癬の治療に準じる。関節炎にはNSAIDsが第一選択になる。通常6か月以内に軽快するが，関節炎が遷延することもある。

RS3PE 症候群

MEMO 

5. IgG4 関連疾患 IgG4-related disease ★

血清 IgG4 高値 (135mg/dL 以上) と、種々の臓器への IgG4 陽性形質細胞の浸潤・腫瘤形成を特徴とする疾患概念である。下垂体へ浸潤すると自己免疫性下垂体炎、涙腺に浸潤すると上眼瞼が腫脹する Mikulicz 病 (図 12.26)、膵臓へ浸潤すると自己免疫性膵炎を発症する。臨床的に Sjögren 症候群に類似するが、抗 SS-A/B 抗体は通常陰性である。皮膚病変としては形質細胞増多症、偽リンパ腫、好酸球性血管リンパ球増殖症、木村病などが鑑別となり、これらと診断されたものの中に本症が含まれることがある。

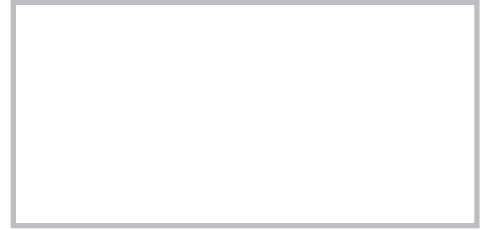


図 12.26 Mikulicz 病 (Mikulicz' disease)

E. 自己炎症性疾患 autoinflammatory diseases

いわゆる膠原病は、獲得免疫系の異常により自己抗体を産生することで発症するのに対し、自然免疫系の異常で説明される全身性疾患の存在が近年報告されるようになり、これをまとめて自己炎症性疾患という。狭義には自然免疫系にかかわる遺伝子異常によって発症するものをさすが、広義には成人 Still 病 (p.214 参照)、Behçet 病 (11 章 p.174 参照) や壊疽性膿皮症 (11 章 p.176 参照) などとも包括しうる。本書では代表的な疾患を取り上げる。

1. 家族性地中海熱 familial Mediterranean fever

常染色体劣性遺伝で、*MEFV* 遺伝子変異による。*MEFV* 遺伝子はピリン (pyrin) をコードし、これが低下することで自己炎症反応の制御が破綻すると考えられている。大部分は 20 歳以下で初発するが、中高年になって診断されることもある。典型例では 1～4 日間持続する高熱、腹痛、関節炎や胸膜炎といったエピソードを 2～4 週ごとに周期的に繰り返す。このときに、関節炎部位の周囲に丹毒様のびまん性紅斑がみられることがある (図 12.27)。NSAIDs やステロイド内服に反応しにくく、コルヒチンが著効する。

2. クリオピリン関連周期熱症候群

cryopyrin-associated periodic syndrome : CAPS

炎症の初期反応を制御するクリオピリン (*NLRP3* 遺伝子) の変異により、IL-1 β が異常に産生されることで発症する常染色体優性遺伝疾患。臨床症状の程度により、家族性寒冷蕁麻疹

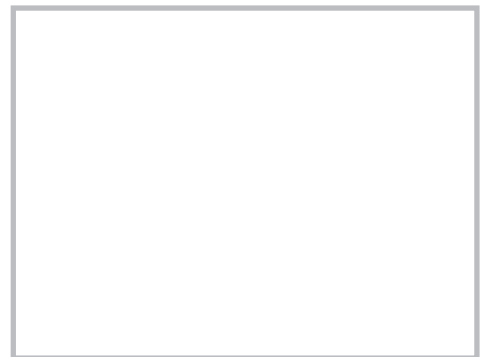


図 12.27 家族性地中海熱 (familial Mediterranean fever)
潰瘍を伴う浮腫性紅斑。Sweet 症候群 (9 章 p.143) に類似した皮疹を生じることもある。