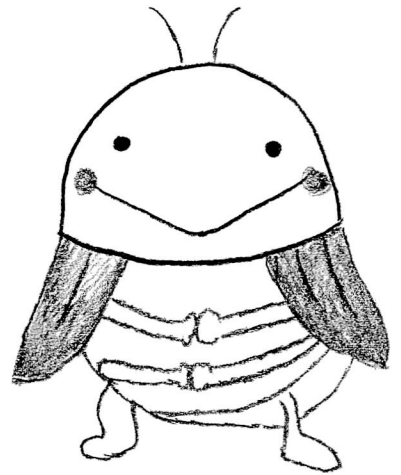




感染症・免疫系II~膠原病編~ -Collagen Disease-

2011. 1. 11. Tue **TEAM** (6枚)

便宜上、感染症編と分けて作成しました。

画像所見については、「Perfect CBT-膠原病編-」を参照のこと。

Theme. 1 古典的膠原病 (岡田・近藤・廣畑・石川) <6コマ>

Theme. 2 膠原病類似疾患 (永井・廣畑・田中) <4コマ>

Theme. 3 アレルギー疾患 (永井) <2コマ>

P.S. 2-8. 血管炎の分野にてスペースの関係で「シェンライン・ヘンホ紫斑病」について触れることができませんでした。なので「腎・尿路II」や「皮膚系」で確認して。

Theme. 1 古典的膠原病 (岡田・近藤・廣畑・石川) <6コマ>

Point! : ① SLE ② 強皮症 ③ PM・DM・McTD ④ 関節リウマチ

★免疫学的検査

疾患	見られる抗体
関節リウマチ	<u>リウマトイド</u> 因子 (陽性率 80%) <u>抗CCP抗体</u>
全身性エリテマトーデス (SLE)	抗 <u>ds-DNA</u> 抗体. 抗 <u>Sm</u> 抗体. 抗核抗体
Sjögren 症候群	抗 <u>SS-A</u> 抗体. 抗 <u>SS-B</u> 抗体
強皮症	抗 <u>Scl-70</u> 抗体 (広範性). 抗 <u>セントロマー</u> 抗体 (限局性)
多発性筋炎 / 皮膚筋炎	抗 <u>Jo-1</u> 抗体
McTD	抗 <u>U1 RNP</u> 抗体
Wegener 肉芽腫症	<u>PR3-ANCA</u>
顕微鏡的多発血管炎	<u>MPO-ANCA</u> (アレルギー性肉芽腫性血管炎)

Shulman syndrome check!

1-1. 強皮症 Systemic Sclerosis: SSC. p80.

<概念> 全身性に皮膚・内臓の 慢性進行性 の炎症・フィブリン変性 も生じるもの。

<疫学> 女性 に多く, 30 ~ 50 歳代に好発

<症状> ① 皮膚病変

Raynaud 現象 (蒼白 → 紫 → 赤). ソーセイ様手指 の腫大 (四肢末端)

顔面 ... 仮面様顔貌, 口小帯, 短縮

② 骨・関節病変

初期では 関節痛, 手のこわばり

③ 臓器病変

呼吸 ... 肺線維症 (間質性肺炎), 肺高血圧 症

循環 ... 心伝導障害 (房室ブロック) 腎 ... 高 レニン 性の 悪性高血圧.

食道 ... 嚥下 障害, 逆流性食道炎 小腸 ... 腸閉塞 症状

<検査> 抗 Scl-70 抗体 (広範性), 抗 セントロマー 抗体 (限局性)
(チルトホイスメラセエ抗体)

特異性低い

特異性高い

%VC ↓ (80%以下), D_{low} ↓ (肺拡散能減少) ※ FEV_{1.0}% 正常.

<治療> ① 炎症に対して

NSAIDs . 免疫抑制薬 (間質性肺炎に対して)

② 悪性高血圧に対して → 腎クリーゼ

ACE 阻害薬

③ 血管攣縮に対して

血管拡張のために プロスタグランジン . プロスタサイクリル . エンドセリン受容体拮抗薬

Ca拮抗薬 etc

<予後> 肝線維症 . 腎不全 . 肺高血圧 .

1-2. 多発性筋炎 (PM) . 皮膚筋炎 (DM) p. 87. polymyositis/dermatomyositis.

<概念> 多発性筋炎は 骨格筋 を主変とし、四肢近位筋 群などの筋力低下をきたす。
筋線維 これに皮膚病変を伴ったものを 皮膚筋炎 とする。 T cell.

<疫学> 男女比は 1: 2 . 好発年齢は 10 歳前後と 40 歳代。

<症状> ① 筋症状 女性に多い

筋力 低下 . 筋肉痛

Gower's sign
筋肉疼痛 .

② 皮膚症状

ヘリオトロプ疹 (浮腫性紅斑) 上眼瞼 Gottoroh 徴候 手肘, 関節背側, 胸部, 腰部など 多形性皮膚萎縮症

<検査> ① 筋破壊所見 レイノー現象, 筋肉間紅斑 (しもやけ) し 落屑を伴う紅斑 .

筋原性酵素 上昇 → CK . アルダーゼ . LDH . 血清 ミオグロビン

② 筋電図 (神経伝達速度 は正常 . 低電位) ③ 筋生検 (筋細胞 壊死)

③ 抗Jo-1 抗体 筋炎に先行することが多い .

<合併症> 悪性腫瘍 . 間質性肺炎 (肺線維症) . 他の膠原病合併

<治療> ステロイド 療法が有効 → クレアチンキナーゼの改善

1-3. 混合性結合組織病 (MCTD) p. 88. mixed connective tissue disease.

<概念> SLE . 強皮症 SSc . PM/DM のいずれか 2 つ以上の病像を有し .

かつ血清中に 抗U1RNP 抗体の高値に呈するものである。

<疫学> 女性 で . 30 歳代 <症状> Raynaud 現象 . ヤセーシ 様の手指腫大

<検査> 白血球 やや減少. 抗 U1RNP 抗体高値陽性

<治療> ステロイド を中心とした対症療法 <予後> 肺高血圧 症と合併しやすい。

1-4. 関節リウマチ(RA) rheumatoid arthritis
P52.

<疫学> 約 70万 人の患者. 男女比は 1:3. 40歳 代の女性に多い。

HLA-DR1
HLA-DR4 陽性率が高い. リスクファクターは 喫煙.

遺伝的因子 - HLA-DR1
HLA-DR4

環境因子 - 喫煙

T cell 増殖

<病態> 炎症性サイトカイン (IL-1, IL-6, TNF- α) により. 滑膜炎から

パンス 形成. 関節. 軟骨 破壊に至る。

<病理> 滑膜 の重層化. 白血球. リンパ球. 形成細胞 浸潤. フィブリン 沈着
lining cell layer 血管新生

<関節症状> ① 早期症状

朝のこわばり 多発性関節炎 (PIP. MCP 関節)

② 晩期症状

尺側偏位. スワンネック 変形. ホタン穴 変形. 外反 足趾

関節破壊として Baker 嚢腫. 手指 症候群. 環軸関節 亜脱臼

<関節外症状> 皮下 結節. 胸膜炎. 間質性肺炎. 心臓 炎

<合併症> アミロイドーシス. 手指 症候群. 小球性 貧血

<検査> 赤沈 亢進. CRP 上昇. 低色素性 貧血. 血清鉄 低下

iggG Fc リウマトイド因子 陽性. 関節破壊の指標 (MMP-3. 抗 CCP 抗体)

<関節液所見> 関節液中 粘蛋白 低下. mucin test 低下

<病期 Stage> I ... 骨破壊 像なし. II ... 軽度の 軟骨下骨 破壊

III ... 亜脱臼. 関節 変形 IV ... 骨性強直

<治療> ① DMARDs (疾患修飾性抗リウマチ薬): Disease modifying antirheumatic drugs.

メトトレキサート ... 葉酸代謝 拮抗作用. 副作用は 間質性肺炎. 腎 障害

他に 金製 剤. スルファサラジン (サラゾピリン)

② 抗サイトカイン療法 ... 抗 TNF- α 抗体 (インフリキシマブ) 結核再燃に注意

③ NSAIDs ... 副作用は 消化性潰瘍. 腎 障害

1-5. SLE (全身性エリテマトーデス) *Systemic lupus erythematosus*

<概概念> 炎症・病変による多臓器障害により多彩な症状を呈する。

腎 や 中枢神経系 障害などは 治療抵抗 性で予後不良

<疫学> 20 歳代に好発 <リスクファクター> 女性・日光、海水浴など 紫外線曝露 後

<病理> ヘトキシン 体、腎の wireloop lesion、脾の onion skin lesion

<症状> ①皮膚粘膜病変 顔面の 蝶形紅斑、円板状ルーズ瘡、光線過敏症、Raynaud 現象。

脱毛、口腔潰瘍

②骨・関節症状

多発性関節痛、大腿骨頭の 無血管壊死 (ステロイド投与による)

③腎病変

中心は糸球体で ルーズ腎炎。蛋白尿や沈渣上の telescoped sediments

I型 (正常 or 微小変化型) → II型 (メサネフロン病変) → III型 (新月状腎炎)

→ IV型 (びん 性) → V型 (膜性腎症) → VI型 (硬化性)

④中枢神経症状

精神症状: 抑うつ、統合失調症 様症状、中枢症状: けいれん、舞蹈病

⑤呼吸器症状 → 胸膜炎、間質性肺炎、板状無気肺。

⑥汎漿膜炎 → 胸膜炎、心膜炎、心筋梗塞、糸膜炎。

<検査> 赤沈 亢進、白血球 減少、免疫異常 (免疫複合体 陽性、免疫抑制 低下)

自己抗体: 抗 ds-DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 リボソームP 抗体

cf. 抗 SS-A、SS-B 抗体が陽性になることもある。

<治療> NSAIDs、ステロイド (大量療法は活動性 腎症、中枢神経 症状に用いる)

<予後> ステロイド療法により、10年生存率は 80 % に改善。

死因としては、日和見 感染症、腎不全、中枢神経 障害。

小児SLE

発症に即急性で重症例が多いことが特徴!
高血圧を含む腎障害、心内股炎を含む心臓、CNS障害(けいれんなど) あり。
皮膚症状(紫斑など)。

1-b. 抗リン脂質抗体症候群 (APS) *anti-phospholipid antibody syn*
<特徴> SLE に合併しやすい。 動脈血栓症 (症例). 肺・脳塞栓. 弁膜症をきたす。
また、習慣性流産 (胎盤循環障害による)。

<検査> 血小板数 減少. APTT 延長. 抗 カルシビン 抗体陽性
ループス抗凝固 因子陽性

<治療> 抗凝固療法 → ヘパリン. ワルファリン. 抗血小板療法
ワルファリンは 催奇形 性があるので 妊娠 中は禁忌。

Theme. 2 膠原病類似疾患 (永井・田中・廣畑) <4コマ>

Point! : ① Sjögren 症候群 ② Behçet 病 ③ 痛風・偽痛風・アミロイドーシス
④ 成人Still病 ⑤ HLA-B27 関連 ⑥ 血管炎

2-1. Sjögren 症候群 (SjS) *慢性炎症の一種 (浸潤, 肝下腺にリンパ球 (lymphocyte) が浸潤し, 炎症を起す)*

<概念> 涙腺 と 唾液腺 の分泌低下による 乾燥 症状をきたす。

<疫学> 中年女性 に多く. RA や SLE などの 膠原病 を合併しやすい。

<病理> リンパ球 の浸潤. 腺管組織 の萎縮・線維化 *Sicca syndrome*

<症状> 乾眼性角結膜炎 (ドライアイ). 口腔内乾燥 (ドライマウス) う歯 ができやすい。
(間接性陽性)

環状紅斑 他の外分泌腺障害として. 間接性陽性. 尿毒管性アシドーシス (RTA I型)

<合併症> 関節 痛. 悪性リンパ腫. 慢性胆汁性肝硬変 症. 橋本病

<検査> 高 γグロブリン血症. 白血球 減少

自己抗体 ... リウマトイド因子 陽性 (100%). 抗SS-A 抗体. 抗SS-B 抗体

涙液分泌低下 ... Schirmer 試験. ローズベンガル 試験. 蛍光色素 試験

唾液分泌低下 ... カル 試験 耳下腺造影 ... apple tree sign

他に. 唾液腺シンチグラム (RI摂取低下). 下唇小唾液腺 (唾液腺破壊)

<治療> 薬物 ... ステロイド (内臓病変強い場合)

他に人工 唾液. 涙液 投与. 涙点プラグ (涙点とシリコンで塞ぐ) etc

軽度性 SjS が合併した例の膠原病 → RA, SLE, MCTD, SSC, PM/DM.

2-2. Behçet病 P96. Behcet Disease.

<特徴> 男女ほぼ同数で遺伝的素因として HLA-B51 が50%に陽性。

増悪・寛解を繰り返す 多臓器障害 性の難治性疾患。

<症状> ①皮膚粘膜症状

口腔粘膜の 再発性アフタ性潰瘍 (有痛性潰瘍)

好中球の浸潤による
粘膜の炎症である。
有痛性、再発/他の月経性痛とは異なり、自己抗体は検出されない。

結節性紅斑、皮下血栓性青斑。

炎症活動度と相関し、血清補体価は上昇する。

②眼症状

再発性 前房蓄膿 を呈し、失明 の原因になる。ぶどう膜炎 などの眼症状

③外陰部潰瘍

<副症状> ①腸管Behçet病... 回盲部 に好発する多発性、深い潰瘍

特殊型、②血管Behçet病... 動脈瘤 形成、閉塞性血栓性 静脈炎

③神経Behçet病... 急性 骨髄炎、慢性 精神 症状 髄液中のIL-6 ①

<検査> ①免疫反応... 自己抗体、抗核抗体、リウマトイド因子は陰性。

好中球の機能亢進によるskin刺激反応の↑をcheck.

②針反応 陽性 ③ HLA-B51 陽性 ④眼検査で細隙灯で ぶどう膜炎

<治療> 眼症状に対して → コルヒチン、シクロスポリン

神経Behçet病に対して → ステロイド 治療抵抗例 → 抗 TNFα 抗体

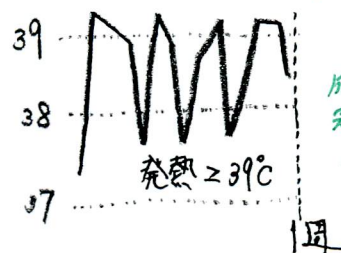
2-3. 成人Still病 P66. Adult Still's disease.

<症状> ① 39℃以上1week 以上続く発熱 (弛緩熱)

② リウマトイド疹 (定型的皮疹) ③ 比較的 特異

④ 関節痛 (2週間以上続く) ⑤ 咽頭痛

⑥ リンパ節腫脹、肝脾腫



成人(16歳以上)
発熱持続1~2.
IL-6, IL-8 ①

<検査> 白血球 増加、血清フェリチン 著増、サイトカイン (IL-6、TNFα、IFNγ) 上昇

<治療> (急性) NSAIDs、ステロイド の経口投与 (慢性) 抗リウマチ薬

<合併症> マクロフォーシシス様化 症候群(MAS): 白血球減少、DIC、血球貪食

成人で不明熱とされた代表的な疾患の一つ。リウマトイド因子(-)、抗核抗体(-)

2-4. 痛風と偽痛風

	痛風	偽痛風
結節	<u>尿酸結晶</u>	<u>ヒューリン酸</u> カルシウム
好発年齢	<u>40 ~ 50</u> 才男性	<u>60 ~ 80</u> 才の高齢者
男女比	20:1	1:1 or やや女性に多い
罹患関節	<u>MTP</u> (第一中足趾関節)	<u>膝</u> 関節
その他	<u>食生活</u> に関与 <u>家族歴</u> あり <u>HGPRT</u> 欠損 Xp で <u>打撲</u> 像	<u>高齢者</u> になる程多い シメジウム代謝機能亢進、尿酸排泄能低下 食生活との関与(-) Xp で <u>関節腔内</u> の沈着物 Sila effect WBC↓, 滑液炎症性細胞

<治療> 無症候性高尿酸血症... プロベネシド (利尿薬) 急性痛風性関節炎... コルヒチン NSAIDs

2-5. アミロイドーシス

分類	背景	症状	アミロイド蛋白	前駆物質
反応性AAアミロイドーシス	<u>RA</u>	<u>下痢</u> <u>蛋白尿</u>	<u>AA</u>	apoSAA
免疫グロブリン性アミロイドーシス		<u>下痢</u> <u>不整脈</u>	<u>LA</u>	Igλ, Igκ
透析アミロイドーシス	<u>維持血液透析患者</u>	手の <u>しびれ</u>	<u>Aβ₂M</u>	<u>β₂ミクログロブリン</u>

<所見> 下痢 起立性 低血圧 心肥大 蛋白尿 巨舌 多発性ニューロパチー
血清中 M蛋白 尿中 Bence Jones 蛋白 配布資料も check!

<検査> 生検 (確定診断) ⇒ アルカリコングーザ 染色 (アミロイドは緑) <治療> 特になし

2-6. 強直性脊椎炎(AS) p68. Ankylosing spondylitis

<概念> 仙腸関節 を中心とする慢性進行性関節炎。 HLA-B27 に分子的類似性あり
若年~成人の 男性 に好発

<症状> 虹彩状膜 炎 大動脈閉鎖不全 症 (AR) 間質性肺炎 炎症性腸疾患 (Crohn病, 潰瘍性大腸炎など)
腱付着部炎 (enthesitis)

<診断> リウマトイド 因子陰性 抗核抗体 陰性 <治療> NSAIDs や 抗リウマチ 薬投与
HLA-B27 陽性, CRP 陽性, 炎症 ↑
免疫抑制薬 (抗TNFα抑制剤)

<検査> Xp 所見で 竹節脊椎 (bamboo spine)

2-7. その他のRA類縁疾患

① Reiter 症候群

<概念> HLA-B27 陽性で、感染 (カビバクター、クラミジア etc) が契機となって発症

<症状> 非淋菌性尿道炎、仙腸関節炎 (大関節炎)、結膜炎、非対称性末梢(末端)小指関節炎、

② 乾癬性関節炎 P71. Psoriatic arthritis.

<概念> 尋常性乾癬 の約5% に非対称性 関節炎 を生じる。 DIP関節 に好発

<検査> リウマト 因子・抗核抗体 陰性 / HLA-B27 陽性 抗導管抗体 Check!

2-8. 血管炎

① 結節性多発動脈炎 (PN)

<概念> 全身の中小筋型動脈の結節性炎症病巣を特徴とする壊死性血管炎

<疫学> 40 ~ 60 歳代。男女差はない。 ← 欧米では 3:1 で男性に多い。

<症状> 全身症状... 体重減少 を伴う長期間の 発熱 (80%)

腎症状... 腎梗塞、腎不全。 神経症状... 多発性末梢神経炎

中枢症状... 脳出血、脳梗塞。 呼吸器症状... 間质性肺炎、肺出血。

皮膚症状... 皮下結節、皮膚潰瘍、網状皮斑 心筋梗塞、高血圧、消化管出血、脳梗塞

<検査> 白血球、血小板 増加。血管造影にて腎内小動脈の 多発小動脈瘤。

<治療> ステロイド大量・パルス投与 + 免疫抑制薬

② 顕微鏡的多発血管炎 (MPA)

<特徴> 細動静脈、毛細血管などに限局して障害を与える多発性の血管炎

<症状> 急速進行性糸球体腎炎、肺出血、間质性肺炎 が必発

<検査> 自己抗体: MPO-ANCA (抗好中球細胞質抗体)

蛋白尿・血尿、BUN、血清クレアチニン 値の上昇

Xp 所見: 浸潤陰影 (肺胞出血)、間质性肺炎

<治療> ステロイド、免疫抑制薬

③ アレルギー性肉芽腫性血管炎 (AGA) < Churg-Strauss 症候群 >
Allergic granulomatous angiitis
< 概念 > 好酸球浸潤を伴う血管外肉芽腫の形成をみる壊死性血管炎

< 症状 > 呼吸器症状: 気管支喘息、アレルギー性鼻炎

血管炎症状: 多発性単神経炎

< 検査 > 白血球増加 (好酸球増加)、血小板 増加

免疫グロブリン: 血清 IgE 増加 自己抗体: MPO-ANCA (p-ANCA) 陽性

Xp 所見: 過性肺浸潤 像 病理所見: フィブリン壊死 性血管炎

cf. リウマトイド因子が陽性になる。

< 治療 > ステロイド が有効 < 予後 > 80% は寛解、難治性だと死に至る。

④ Wegener 肉芽腫

E, L, K の巨細胞を伴う ⇔ tuberculosis との鑑別必要

< 概念 > 40 歳を中心におこる上気道・下気道の 壊死性肉芽腫 性血管炎である。

< 症状 > 全身症状... 発熱, 体重減少, 全身倦怠感

⑤ 上気道症状... 膿性鼻漏 (副鼻腔炎), 鞍鼻



⑥ 下気道症状... 空洞形成性 肺炎 腎症状... 新月体形成 性糸球体腎炎

< 検査 > 自己抗体... PR3-ANCA (c-ANCA) 陽性 < 治療 > ステロイド、免疫抑制剤 併用

⑤ 側頭動脈炎 (TA) *Temporal arteritis*

< 概念 > 中~大動脈に巨細胞を含む 肉芽腫性 炎症を生じる血管炎 *Low Claudication 可進行*

< 疫学 > 50 歳以上の高齢者に多く、30~50% に リウマチ性多発筋痛症 を合併

< 症状 > 発熱、新しい 跛行、側頭動脈の 圧痛、腫脹 の低下、赤沈亢進

< 検査 > 側頭動脈の 生検 で 巨細胞 を確認 < 治療 > ステロイド (遅れると 失明)

⑥ 大動脈炎症候群 (高安動脈炎、脈なし病)

< 疫学 > 15 ~ 35 歳の女性に多い。 HLA-B52 陽性患者が多い。

< 症状 > めまい、失神 発作、脈拍 欠損、高血圧、眼症状

< 所見 > 著明な 血圧左右差、血管雑音 < 画像 > 大動脈石灰化 像、動脈 閉塞

< 治療 > 炎症を抑制するために ステロイド × NSAIDs を投与する。

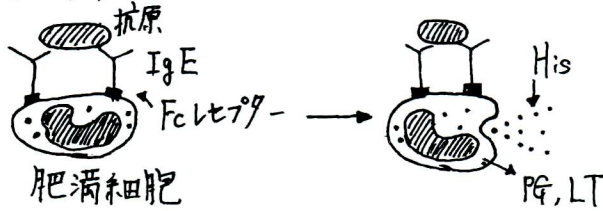
⑦ Henoch-Schönlein 紫癜病 ⑧ リウマチ性多発筋痛症

Theme 3 アレルギー疾患 (永井) <2コマ>

Point!: ①アレルギー-各論. ②アレルギー-検査. ③薬物アレルギー-

★アレルギー-総論

i) I型アレルギー (即時型)

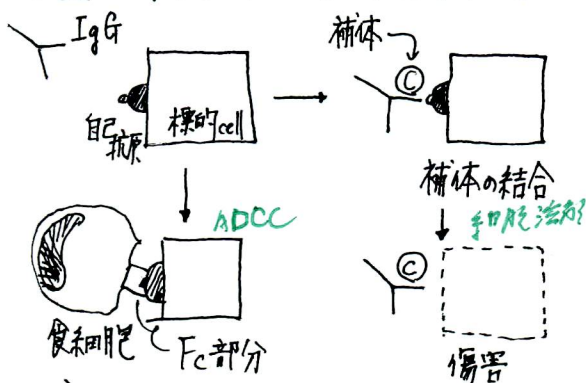


・肥満細胞や好塩基性の膜表面のIgEにその抗原が結合する。
それにより、ヒスタミン・ロイコトリエンなどのケミカルメディエーターが放出される。

・炎症局所に好酸球・リンパ球が浸潤するが、それを誘導するサイトカインはIL-4・IL-5・TNF- α である。

・代表的疾患は気管支喘息・アレルギー性鼻炎・じんましん・アレルギー性皮膚炎・アナフィラキシー

ii) II型アレルギー (細胞傷害型)



・組織や細胞表面に存在する抗原にIgG or IgM 抗体が反応した結果起こる細胞傷害。

・補体活性化 → 好中球・マクロファージによる貪食

・代表的疾患は Good pasture 症候群・自己免疫性溶血性貧血・薬物アレルギー。

血型不適合反応・新緑性溶血貧血。

iii) III型アレルギー (免疫複合体型)

・免疫複合体により、補体が結合し、活性化することで細胞を傷害する。

・代表的疾患は 過敏性肺炎・急性糸球体腎炎・ループス腎炎 など。
血活動

iv) IV型アレルギー (遅延型)

・細胞性免疫により生じる。抗原により CD4 T cell が活性化し、サイトカインが産生する。これにより、マクロファージが活性化し、炎症反応を起こす。

・代表的疾患は 接触性皮膚炎・移植拒絶反応

☆アレルギー-各論

① アナフィラキシー (ハチ毒など) anaphylactic Shock.

・ I型アレルギー による全身性反応でショックをきたす。治療は エピネフリン (エピペン) 投与。

② アレルギー性鼻炎 allergic rhinitis.

・ 通年性では ダニ、季節性では スギ。確定するために 鼻粘膜経鼻試験 が必要。

③ 薬物アレルギー drug allergy

・ 用量 非依存性 である。初回投与でも出現する。薬物アレルギー の既往を聴取するのが大事。頻度が高いのは 皮膚疹 である。

☆アレルギー-検査

① 皮膚反応

・ プリックテスト (準刺法)、スクランチテスト (掻皮法) ... I型アレルギー.

・ 皮内テスト ... I、II、IV 型アレルギー (III型はアルサス型ともいわれる)

・ パッチテスト (貼付試験) ... IV型アレルギー (接触皮膚炎など)

② 血液検査 最近 IgEは蛍光酵素免疫法で測定可能

・ RIST ... 血清総IgE の総計を測定。増加していれば I型アレルギー の傾向。

RAST ... 抗原特異的 血清IgE.

③ in vitro 試験

△ 生物学的試験

好塩基球脱顆粒試験、His遊離試験 ... I型アレルギー

リンパ球幼若化試験 (LST) ... IV型アレルギー

マクロファージ遊走阻止試験 (MIT) ... IV型アレルギー.

△ 血清学的試験

沈降反応 ... II型アレルギー. Coombs試験 ... II型アレルギー.

④ 粘膜反応

眼結膜試験・鼻粘膜試験 ... I型アレルギー、気管支吸入試験 ... I、II、IV 型

cf. IgE産生を誘導するサイトカイン ... IL-4, IL-13.

好酸球の増殖因子 ... IL-5, IL-3, GM-CSF.