



## 第 28 回全道集会と分科会を終えて

8月5日(日)、札幌市のかでる2・7において、全道集会分科会の一環として、医療講演会と相談会(52名参加)が行われました。医療講演は、講師を北海道大学の小池隆夫教授(北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座・第二内科)にお願いし、「難治性自己免疫疾患と末梢血幹細胞移植; 北大での経験から」というテーマで30分ほどお話いただきました。講演内容は5~10頁に掲載していますので、当日出席できなかった方も、ぜひお読みください。後半は下記のような3つのグループに分かれて相談会を行いました。

①SLEのグループ・小池隆夫教授

②シェーグレン症候群のグループ

市川健司先生(北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座・第二内科)

③その他の疾患のグループ

渥美達也先生(北海道大学大学院医学研究科分子病態制御学講座・第二内科)

各グループの様子については、次頁に掲載しています。

これまで分科会では医療講演会を中心に開催していましたが、今年はこれに加えて小グループに分けた相談会も行いました。私たち患者にとりまして、治療中はいつも不安があるものです。そのような不安を1つでも取り除くことができればと思います。先生方や参加された皆様のご尽力により、実りのある分科会になったと思います。また機会がありましたら、このような形で相談会も開催していきたいと思います。

分科会終了後、その場で昼食をとり、全体集会の会場であるかでるホールに移動しました。基調報告、集会アピールなど例年通りの進行で、無事に終わりました。

前日の8月4日には札幌後楽園ホテルで交流会(23名出席)を行い、分科会に来ていただいた3人の先生にもご出席いただき、楽しい時間を過ごすことができました。

来年は釧路で全道集会です。また、お会いできる日を楽しみにしております。

(埋田 晴子)



### ①SLEのグループ

23名のグループで、下記のような質問がありました。

- ・口腔に斑点があり、物の飲み込みが悪いなど、シェーグレン症候群のような症状があるのですが？
- ・外来以外の漢方などの薬について。
- ・薬の副作用について。
- ・高リン脂質症候群について。
- ・日常生活の送り方について。
- ・今後の特定疾患について。



など、その他いくつかの質問がありました。

テーブルの配置の関係で、質問の内容があまり良く聞き取れなかったため、先生が途中から真ん中に移ってくださったり、質問に対しても納得のいく解答をしてくださいました。また、信頼することや納得のいくまで意見を求めることなど、医師と患者の在り方を聞くことができ、これからも前向きに明るく楽しく頑張ろうと思いました。(秋山 のぶ子)

### ②シェーグレン症候群のグループ

開始とともに次々と質問が出て最終的には15～16名の方の相談となり、時間切れのような状態で終了しました。

内容を大きく分けると、他の病気と合併している方と単独シェーグレンの方で、最初の方は橋本病・シェーグレン・強皮症の3つ抱えていて、専門医のいない地方在住。唾液が出ない、眼が乾く、指先に潰瘍ができる等々いろいろな症状が出るが、自分の訴えがなかなか医者理解してもらえないということ言われていました。

今回は15～16名の患者さんの相談でしたが、まさに皆さんそれぞれで個々に違う症状が現れ、このような場でお互いを知ることでより病気を知ることができた相談会でした。

いろいろな症状が出ている人にとっては、当たり前と思っていたことでも、そういう症状が現れていない人にとっては意外だったというようなこともあったようです。中には機関紙や「いちばんぼし」を読んでいれば理解できるような質問もいくつかありました。

いずれにしても、いろいろな機会を通して、読んで、聞いて、正しい知識を身につけてほしいと実感しました。(大澤 久子)

### ③ その他の疾患のグループ

多発性筋炎、強皮症、若年性関節リウマチ、線維筋症など、会員、会員外 15 名程参加しました。この中には、まだ認定は受けていないものの膠原病の症状を持つ娘さんの父、または若年性関節リウマチの娘さんを持つ母、と今後のことについて熱心に質問していました。会員の方には多発性筋炎で足のむくみを診てもらう人など、いつもの先生とは違う先生に診てもらったり、聞いてもらったりで安心するのではと思います。あらためて、個人個人症状が違うことから、病気の再認識をさせられました。皆それぞれかかりつけの先生がいても、常にちょっと気になる不安というものは先送りになりがちなので、こういう相談会がまたあれば、ざっくばらんに質問でき、気持ちが落ち着くような気がします。もっともっと聞きたいことがある人、各地にいっぱいいると思いますので、ぜひ地方こそ相談会があればと考えます。  
(渡辺 愛子)

全道集会に参加した方から寄せられた感想です。

- ◇ 病気ごとにグループを分けての相談会は良かったと思います。小グループのため、先生にも質問をしやすく、他の会員さんの質問・解答も、自分にあてはまることが多く、ためになりました。(Y・S)
- ◇ 久しぶりの相談会でした。今も昔もそれぞれ悩みや症状が違うこと、よくよく難しい病気だと納得しながらも、これからがますます心配になってきました。(T・S)
- ◇ 医療講演会と相談会に出席して良かったと思います。ただ、相談会で3つのグループに分かれたのですが、他のグループからの声が気になったりして、自分たちの相談内容が聞き取れなかったりしたのが少し残念でしたが、内容的には良かったと思います。(Y・N)
- ◇ 初めての交流会参加でしたが、大変楽しかった。(M・B)
- ◇ 今回参加できてとても楽しかったです。グループに分かれての相談会がとても良かったと思います。ぜひまたやってください。(匿名希望)

## 全道集会に参加して

8月4日、5日に札幌の“かでの2・7”を主会場に全道集会が行われました。4日の交流会には参加できませんでしたが、楽しい時間だったと参加した会員さんは話していました。

5日の分科会は、形式を「医療講演会と相談会」という形で今年はじめて実施するというので、役員さんの準備などご苦労が多かったのではないかと思います。

医療講演会は北大の小池教授による「難治性自己免疫疾患と末梢血幹細胞移植；北大での経験から」という演題で行われました。30分という短い時間でしたが「幹細胞移植」という治療方法をわかりやすくお話していただきました。日本ではまだ北大で数例だけしか行われていないそうですが、海外ではかなりの数で行われ成果を得ているそうです。医療は日々進歩しているのだということをおぼろげに実感するとともに、自分の病気をなるべくいい状態で毎日生活していけていけば、いつの日か画期的な治療法ができて、この辛さから開放されるのではないかと期待してしまいました。そして、小池教授の「自分達が研究してきた成果を、まず北海道の皆さんに役立てたい」という言葉を大変こころ強く、また、うれしく思いました。

相談会は3グループ（SLE、シェーグレン、その他）に分かれ、それぞれに担当の先生が入り、一人ずつの相談について答えていただきました。

私は「その他」のグループで、北大の渥美達也講師がひとりひとりの相談を真剣に聞いて答えて下さいました。限られた時間の中で参加者全員が満足できる相談会にするためには参加者どうしの配慮が不可欠だし、グループの人数にもよると感じましたが、今回私は参加して得るものが沢山ありました。

全体集会は“かでの2・7ホール”がびっしり埋まるほど多くの人達が参加して開催されました。いつも「患者・家族の訴え」を聞くと、厳しい状態でご苦労されている患者さんや、戦っている家族の皆さんの心の叫びがずっしりと響いてきて切なくなりますが、それでもみんな頑張っているんだと勇気をもらってきます。まだ一度も参加したことのない方、来年はぜひ参加してみませんか？

（置戸町 矢崎幸子）

## 「難治性自己免疫疾患と末梢血幹細胞移植」；北大での経験から」

北海道大学大学院医学研究科分子病態学制御学講座・第二内科

小池 隆夫

今日は第 28 回の難病患者さんの全道集会にお招きいただきまして、大変嬉しく思っています。私自身は札幌の生まれでございます。北海道大学を卒業いたしました。私の祖父母は本州からの移民ですけれども、私の両親も兄弟もみんな札幌、北海道出身であります。私は、全身性エリテマトーデス(以下、SLE)に代表される膠原病の研究を 30 年続けてまいりました。今から約 9 年前に北海道に戻ってまいりましたが、今までの研究の成果を、私の生まれ故郷である北海道の患者さんに何とか還元したいという気持ちは大変強うございます。

今まではどちらかというと基礎研究の方が主体で「どうして膠原病がおきるのだろう」「どうして膠原病の病態がおきるのだろう」というようなことが中心になっておりましたけれども、これからはそれだけではなく患者さんの診療という面にもより力を入れたい、それから北海道の膠原病患者さんの実態というものを、よく知りたいということをお大変強く思っております。

やはり私大学の中におりますと、大学に来られる患者さんだけ、あるいはその周りの患者さんだけということにどうも目が向きがちで、そのほかの患者さんがどういった治療を受けているのか、どういった状況におられるかということにどうしても注意が回らなかったというのが実情です。

今後こういった会にぜひ参加して北海道の膠原病の患者さんのお役に立てるようなことをしたいと思っております。

今日お話申し上げます”末梢血幹細胞移植”は 2 年前にもこの会でちょっとお話申し上げました。その時はまだアイデアの段階で、実際に患者さんにはまだ行ってはおりませんでした。というのは、いろいろな倫理的な問題、安全性の問題がクリアできないところがあったからです。

今日、3 例の強皮症の患者さんに末梢血幹細胞移植を行いまして、極

めていい成績なものですから、それについてお話申し上げます。

末梢血幹細胞移植、あるいは骨髄移植というお話を聞いたことがあると思います。これは白血病とか悪性リンパ腫に使う治療法なのです。骨髄移植を受ける患者さんに、慢性関節リウマチだとか SLE とかアトピー性皮膚炎とか多発性硬化症を合併している方が時々おられるわけです。そういった方に骨髄移植をしたところ、もともとの血液の病気もよくなったけれども一緒にあった膠原病;リウマチ、SLE その他と一緒に治ってしまったという報告が 10 年くらい前からぽつぽつと出てまいりました。

それで、骨髄移植、あるいは末梢血幹細胞移植という治療方法が主体ですが、ひょっとすると膠原病の方に行くと病気がよくなるのではないかと考えて、四、五年くらい前から欧米を中心に始まってまいりました。

どういう原理かといいますと、抗がん剤を超大量に投与いたしまして、免疫細胞を一度なくしてそこに CD34 という印のついた造血幹細胞をもう一度体内に戻してやります。そうすると、これはもともと血液のもとになる細胞なので正常な免疫細胞が出てまいります。膠原病と言われているのは免疫の異常でおきる病気ですので、この異常な免疫を末梢血幹細胞移植で、もう一回つくり直してやろう、正常な免疫を回復するようにしてやろう、というのが理屈であります。

末梢血幹細胞というのは体の骨髄の中に存在しておりますが、骨髄細胞の大体 1% くらいしかありません。この 1% しかない、赤血球にも白血球にも血小板にも分化できるような細胞を幹細胞と言います。

昨年 10 月に、スイスのバーゼルというところで「末梢血幹細胞移植と自己免疫疾患」というミーティングがありました。最初に申し上げましたとおり、自己免疫疾患に対する末梢血幹細胞移植は、ヨーロッパは非常に盛んであります。ここで第 2 回目のミーティングがありまして私も参加してまいりましたので、その時のことをちょっとお話申し上げたいと思います。

ちょうど去年の段階で、ヨーロッパでどのぐらいの末梢血幹細胞移植が行われているかというデータでありますけれども、一番多いのは実は多発性硬化症です。100 人ほどの患者さんにすでに行われております。その次に多いのは強皮症です。強皮症の方は約 50 人ぐらい。全身性エリ

トマトーデスの方が二十数人。慢性関節リウマチ、あるいは若年性関節リウマチ併せて50人ぐらい。

膠原病で一番対象となりますのは、強皮症と全身性エリトマトーデスです。Lancet というすごく有名な医学雑誌がありますけれども、昨年7月にそこに出た論文があります。7人の重症の全身性エリトマトーデス(ループス腎炎、中枢度ループスなど)の方にこの末梢血幹細胞移植を行った結果が載っております。

SLEDAIというものがあります。これはSLEの重症度を客観的に分類する方法です。重症度を点数で示したわけです。点数が高ければ高いほど重症です。例えば腎臓の病変がある、神経の病変があるというようなことになると点数がどんどん高くなりまして、37点というのはものすごい重症なSLEです。17点でも相当な方です。その方々に末梢血幹細胞移植を行ったところ7人の患者さんのSLEDAIがみな0から5点になってしまった。抗DNA抗体が陰性化しまして、補体も上昇し、腎臓もみんな正常になってしまった。尿たんぱくも7人のうち3人が陰性化した。ステロイドとか免疫抑制剤をたくさんのおられたのが、少量のプレドニソンでよくなったという、大変なデータが昨年8月のLancetの論文で出てまいりました。SLEに関して非常に希望の持てる治療です。

免疫というのは、外から入ってきた外敵(ウイルス、細菌)に対して体がうまくそれを防いだり、あるいは体の中にがんができていたりするのを監視するような機構であります。自分の体の中に免疫が向いてしまうのが自己免疫疾患、膠原病であります。生体には自分の体に向く免疫(自己免疫)をうまく防御するような働きが、二重にも三重にも四重にもできているのです。こういった安全装置をすり抜けてしまって自分に反応してしまうような免疫異常が成立してしまうのが、膠原病であるというふうにお考えいただいて結構だと思います。

自分に反応してしまうような免疫細胞(リンパ球)というのは、普通の方でも実はたくさん作られております。胸腺というところで、自分に反応してしまうようなリンパ球は全部処分されてしまいます。非常に厳しい学校のようなもので、落第生が実際にいっぱいいるのです。100人卒業するとす

れば 95 人くらいの落第生、落第生というのは自分の体に反応する、自己免疫疾患をつくってしまうようなリンパ球の事です。でもこういった厳しい学校でもすり抜けてしまうような自己反応性の免疫細胞が生き延びて悪さをするので、それが自己免疫疾患なわけです。

末梢血幹細胞移植というのは、大量の抗がん剤、免疫抑制剤を使って一旦良い細胞も悪い細胞もなくしてしまいます。その後、先ほどの幹細胞と言われている骨髄の中に 1%ある細胞を取り出して、空にしてしまった体に戻して、これから新しく免疫が立ち直ってくるのをじっと待っているというのが末梢血幹細胞移植です。幹細胞を移植して約 2 週間ぐらい無菌の状態ですと、新しい免疫機構が再構築されるというのが末梢血幹細胞移植の理屈なのです。

実際には末梢血幹細胞移植はどんな患者さんにも出来るというわけではありません。多少の危険を伴います。私どもの治療の基準としては、恒久的な障害が残ってしまうと思われる方と、このままでは生命予後、すなわち命にもかかわるといような方を主として選んで行うというのが原則であります。

私どものところでは、まず強皮症の方を行うことにいたしました。強皮症というのはほとんど治療手段のない、厄介な膠原病であります。膠原病の中でも SLE、慢性関節リウマチ、多発性筋炎などは今はある程度コントロールがつくわけです。ところが進行性の全身性の強皮症の方だけは、私どもには全く治療手段がないものですから、この末梢血幹細胞移植を行うことにいたしました。

私どもは重症の強皮症の患者さんに末梢血幹細胞移植を試みたわけです。まずサイクロフォスファイド(エンドキサン)というお薬で、1 平方メートル当たり 2 グラムという大量で 2 回注射いたします。そのことにより末梢に血液幹細胞が出てまいります。それを集めてとっておいて凍らせておくわけです。その後に患者さんに戻してやるわけです。

私どもの患者さんの例をご紹介します。この方は 57 歳の男性です。1996 年からレイノー現象がございまして(強皮症の方というのは 95%以上にレイノー現象が出てまいります)、3 年後に全身のびまん性の

強皮症と診断されました。その年に腎臓が悪くなりました。2000年6月私どもの科に末梢血幹細胞移植の適応か否かでご相談を受けたわけがあります。

その時の身体の見え方でありまして、関節が拘縮、強皮症で皮膚が硬くなっていますのでよく手が曲がらない。それから両手両足、体幹部に皮膚の硬化がある。

体のいろいろな部位の硬化の程度に点数をつけます。一番硬いのを3点、次いで2点、1点、0点。全部で51点になります。満点が51点ですけれども、この方は全部で38点ですからほとんど体じゅうが硬い状態だったわけです。

私どもにとっては最初の患者さんだったわけですから、半信半疑で末梢血幹細胞移植を行ったわけです。最初に患者さんが、ご自分で柔らかくなったと、1ヶ月も経たない時に申されました。でも実際にスコアをつけるとこの時点では1ヶ月経っても38点で客観的には余り柔らかくなっていないように思ったのですが、ご自分では確かに柔らかくなったとおっしゃいます。3ヶ月後になりますと26点になりまして、この時点でリハビリの先生がまずびっくりされまして、皮膚が柔らかくなったということをおっしゃいました。強皮症の相当進んだ患者さんの皮膚が柔らかくなったというのは私を含めて目の前で見るとは初めてのことでありました。これは希望があるなどと思いました。

50日目には手が全然曲がらなかったのが、随分曲がるようになり、足が指でつまめなかったわけですが、つまめるようになりました。

2例目の方は19歳の女性です。私がこれまで診た強皮症の患者さんの中で最も若い方ですけれども、この方は1995年にレイノー現象が現れました。1997年に全身性のびまん性の強皮症の診断で、D-ペニシラミンというお薬(商品名はメタカプターゼ)をお使いになっていましたけれども、ネフローゼ症候群になってしまってこれも使えない。それで昨年の10月に私どものところに末梢血幹細胞移植の適応の有無の決定のために入院されました。

この方も関節が拘縮しておりまして、四肢体幹部の皮膚の硬化が明ら

かでした。この方のスコアをつけますと 51 点の満点のうち 26 点。先ほどの方よりちょっとまだ柔らかさきみでしたけれども、仮面用顔貌になっておりまして、舌小帯(舌の裏に舌を支えるような筋がありますけれども)も短くなっておりました。指先に潰瘍もあります。末梢血幹細胞移植後の皮膚の硬さのスコアを見たところ、始めは 26 点でありますけれどもどんどんよくなってまいりました。

ヨーロッパで行った強皮症に対する末梢血幹細胞移植の成績ですが、大体 70%の方が改善しているということでもあります。

私の話は大体これで終わりになりますけれども、ポール・クレーという 19 世紀の末から 20 世紀にかけて活躍されたスイスの有名な画家がおります。僕は大変この人の絵が好きなのですが、この方は強皮症だったのですね。膠原病でもう一人有名な絵描さんはルノワールですね。御存じだと思いますけれども、ルノワールは慢性関節リウマチだったので、晩年は関節が変形してしましまして、そこに絵筆を包帯で巻きつけて絵を描いているような写真が残っております。

ポール・クレーの日記を読むと、随分強皮症で苦しんでいたことがわかります。食道の病変があったり指が硬くなってきてというような辛い様子が書いてありますけれども、また随分若い時から仮面の絵を描いているのです。亡くなる直前の絵からは、相当強皮症で苦しんでいたというのが感じる事が出来るような気がいたします。それだけ強皮症というのは難病であります。

強皮症のみならずほかの膠原病にもこの末梢血幹細胞移植を応用していきまして、難病でお苦しみの方を何とか救ってあげればと思っております。

どうもご静聴ありがとうございました。

(平成 13 年 8 月 5 日 かでの 2・7 にて)

小池先生には、お忙しい中校正して頂きまして誠にありがとうございました。この場をおかりしてお礼申し上げます。

## 作業所で働く仲間の紹介

友の会が加盟している北海道難病連には、地域に 23 の支部があり、その中の 5 つの支部（旭川・函館・釧路・帯広・音更）が作業所を運営しています。

前号では旭川の「かがやき工房」で働く印田さんをご紹介しました。今回は、釧路支部が運営する作業所「さわやか釧路」で働く上村さんをご紹介します。

私が「さわやか釧路」に入所してから、4年目に入りました。改めて月日のたつのは早いものだなあと感じています。

私は、新聞で「さわやか釧路」のことを知りました。当時、仕事をしていなかった私は“ここしかない”と思い、すぐに難病連釧路支部長の佐藤さんに電話をし、書類などを送っていただきました。

入所式当日、不安と緊張でドキドキしながら行ったのを今でも覚えています。

私が膠原病を発病したのは、旭川の印田さんと同じ、中学 1 年生の時でした。膠原病と聞いた時は、何それ？という感じで本を買って読んでもチンプンカンプン。とにかく大変な病気になったんだとしか思えませんでした。

中学の時は入退院を繰り返していましたが、高校時代は部活でバドミントンを 3 年間やっていたので、体力的には少し自信がありました。でも、徐々に体力も衰えてきて、また入退院を繰り返し、仕事の方もいろいろと替わりました。それでも、元々あまりくよくよ悩まない性格と部活で培った強い精神力でなんとか乗り切ってきました。でも、体がついていかず家事手伝いをしていた所に「さわやか釧路」のことを知り、釧路にもこういう所ができるんだと運命の出会いのような気がしました。

「さわやか釧路」の登録会員は現在 13 名、男性 7 名、女性 6 名です。膠原病は、私も含め 3 名います。その内 1 人は男性で、今は調子が悪く休んでいます。年賀状印刷で多忙な時などは手伝ってくれています。その他は、腎臓病、脊髄小脳変性

症、多発性硬化症、てんかんの人達があります。みんな明るく、私と年齢が近い人達ばかりなので、楽しく仕事をしています。仕事の方は、パソコン入力等、各種印刷、企業派遣（配達）、年賀状の縄販売、軽作業などいろいろしていますが、私は事務を担当しています。月・水・金は9時から4時まで、火・木は9時から3時まで働いています。毎日働くのは久しぶりだったので、最初は疲れたりもしましたが、今は体の調子も良く元気に通っています。一応、月曜日～金曜日まで毎日出勤していますが、通院の時や調子が悪い時などは、何の気兼ねもなく休むことができるので、私達難病患者にとっては、とてもありがたいことだと思います。難病を持っていても受け入れてくれる企業もありますが、そういう所に巡り合う事も難しい事だと思います。

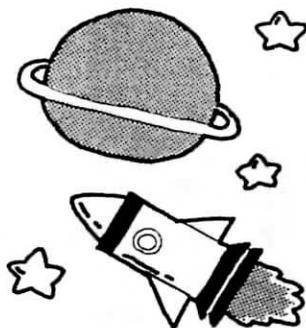
現在「さわやか釧路」では、パソコン教室を開いて1人1日2時間程度教えてもらっています。私もついにパソコンを買ってしまいました。覚えなきゃと思ってはいるのですが、ついついゲームをして遊んでいます。

これから、年賀状と縄販売が始まるので、とても忙しくなりますが、私は気力が人一倍ある方なので、今年も頑張りたいと思います。

私が発病した当時は、膠原病の方はあまりいないと思っていました。でも、友の会に入り、こんなにたくさんの方がいるんだとビックリしました。

来年の全道集会は釧路で開催されます。暑さに弱い私にはちょうどいい気候ですが、地方から来る方にはちょっと寒いかもしれません。でも、元気でみなさんに会えることを楽しみにしています。

（上村 直子）





## <札幌地区>



### 好天に恵まれた難病センター秋まつり



9月15日(土)、難病センター駐車場に於いて「第2回難病センター秋まつり」が開催されました。出店は事務局とリサイクルショップ「アラジン」を含めて12団体。総売上は516、191円でした。

昨年食べ物関係のお店が少なかったせいか、今年は、おでん、ホットドッグ、焼き鳥、焼きそば、ビールなどどこかの学園祭のように多彩でした。

衣類、産地直送の野菜や果物、鉢花、古本、食器など、扱った品物は春のバザーとあまり変わりはありませんが、バザーのあのごったがえしの雰囲気とはかなり違って、売る方も買う方も、それぞれが楽しんでやっているなあ、という感じでした。

九月半ばにしては、少し暑いくらいの好天に恵まれ、春のバザーですっかり親しまれているせいか、地域の人々との会話もはずみました。

膠原病友の会は今年も出店しませんでした。私はアラジンの一員としてサンドイッチ、手芸品を売りました。去年はアラジンのお店の方にいたので、秋まつりの様子がよくわかりませんでした。今年はお祭りの会場内にいたので、十分楽しめました。焼きそば、おでんなどすすめられるままに食べて、おなか一杯。楽しかったせいか、あまり疲労感はありませんでした。

日頃堅苦しい会議の場だけで顔を合わす、各部会の役員さんとの交流を深めることができたのも収穫のひとつでした。

(報告 三森 礼子)

# 混合性結合組織病の最新治療

藤田保健衛生大学 リウマチ感染症内科教授

よした しゅんじ  
吉田 俊治

## 1. 病気の考え方と診断

膠原病とは、病変部を顕微鏡で調べたとき、フィブリノイド変性と呼ばれる特徴的な所見を呈するいくつかの病気を総称したものである。これに含まれる病気は表1にあるように、当初提唱された「古典的膠原病」のほかに、その親戚のような疾患が順次追加され増加している。

これらの病気に共通する特徴は、複数の内臓に炎症性の病変を来たすこと、関節痛や筋肉痛など運動に関係する部分の病変がよく見られること、いろいろな皮膚病変を来たすこと、血液を検査すると種々の免疫異常の見られること、などである。

表1 膠原病の種類

- |                    |
|--------------------|
| A. 古典的膠原病          |
| 全身性エリテマトーデス (SLE)  |
| 強皮症 (SSc, PSS)     |
| 多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) |
| 慢性関節リウマチ (RA)      |
| リウマチ熱 (RF)         |
| 結節性多発動脈炎 (PN)      |
| B. その他             |
| 1. 血管炎症候群          |
| 高安動脈炎              |
| ウェゲナー肉芽腫症          |
| ベーチェット病            |
| 悪性関節リウマチ           |
| 2. シェーグレン症候群       |
| 3. 重複症候群           |
| 混合性結合組織病 (MCTD)    |
| (狭い意味の) 重複症候群      |

オーバーラップ症候群 (OL) は重複症候群とも呼ばれ、2つ以上の膠原病が合併している状態をいう。この場合、重複する膠原病は、いわゆる古典的膠原病とされる全身性エリテマトーデス (SLE と略称されることが多い)、強皮症 (SSc または PSS)、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) の3疾患の中で2疾患以上の重複を指すことが多いが、時には慢性関節リウマチ (RA) などの合併を含めることもある。

広い意味での OL には後で述べる混合性結合組織病 (MCTD) が含まれるが、通常の (狭い意味での) OL は、複数の膠原病が完全に重複しているもので、その臨床症状は MCTD と異なりそれぞれの膠原病に特徴的な症状の重複がみられる。

すなわち、SLE の所見にはループス腎炎と呼ばれる腎臓病変、中枢神経障害、定型的な蝶形紅斑、などが含まれ、SSc の所見としてはびまん性皮膚硬化、PM/DM では炎症性筋炎の所見などである。

膠原病の病気の原因は不明なため、これがあれば膠原病と診断される、というような確実な指標がない。そのため多くの専門家が研究し、いくつかの項目のうち何項目以上あれば、その病気と診断あるいは研究の上で分類しようという人為的な基準、つまり診断基準とか分類基準とか呼ばれるもの、が作られている。

いろいろなグループがそのような基準を作っているが、最近では多くの膠原病はアメリカリウマチ学会と呼ばれるグループが作成したものが使用されることが多い。膠原病各疾患の診断基準に当てはめると、定型的 OL は複数の疾患の基準を完全に重複して満足する。

一方、MCTD は OL と同様、2つ以上の膠原病を思わせる臨床所見を併せ持ち、しかも抗 U1-RNP 抗体が陽性的のものである。この抗 U1-RNP 抗体とは、免疫異常の一つである自己抗体である。特定の自己抗体と特定の膠原病あるいは症状とは密接な関係が見られる。ただし、これら自己抗体と病気との因果関係はいまだ不明の点が少ない。欧米では MCTD を独立疾患と見

なまず、SLE や SSc の 1 亜型と見なしたり、未分化結合組織病（膠原病に似ているがまだ十分熟していないので特定の膠原病と診断できないもの）の 1 亜型と見なす場合も少なくない。

しかしその病気が軽症なこと、抗 U1-RNP 抗体以外の特殊な特異自己抗体が見られること、特定の HLA（白血球の血液型）と相関すること、肺高血圧症（PH）が高率に合併すること、など特異な点が多い。このため我が国では以前から本症を独立疾患としてみなし、厚生労働省の特定疾患にも認定され、厚生労働省研究班でも詳細な研究が続けられてきた。

MCTD の診断にはいくつかの診断基準があるが、日本では厚生省の診断の手引き 1)（表 2）がもっとも広く用いられる。この中でとくに重要な点は、共通所見である手指の腫脹とレイノー一症状である。

表 2 混合性結合組織病診断の手引き（1996年改訂）（文献 1より）

混合性結合組織病診断の概念：全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などに見られる症状や所見が混在し、血清中に抗U1-RNP抗体が見られる疾患である。

I. 共通所見	1. レイノー一症状 2. 指ないし手背の腫脹	
II. 免疫学的所見	抗U1-RNP抗体陽性	
III. 混合所見	A. 全身性エリテマトーデス様所見	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 (4,000/ $\mu$ l以下) または血小板減少 (10万/ $\mu$ l以下)
	B. 強皮症様所見	1. 手指に限局した皮膚硬化 2. 肺線維症、拘束性換気障害 (%VC=80%以下) または肺拡散能低下 (%DLCO=70%以下) 3. 食道蠕動運動低下または拡張
	C. 多発性筋炎様所見	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
診 断	1. I の 1 所見以上が陽性 2. II の所見が陽性 3. III の A、B、C 項のうち、2 項以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性 以上の 3 項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。	
付 記	1. 抗U1-RNP抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法 (ELISA) のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性でELISAの結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。 2. 以下の疾患標識抗体が陽性の場合には混合性結合組織病の診断は慎重に行う。 1) 抗Sm抗体 2) 高力筋の抗二本鎖DNA抗体 3) 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (抗Scl-70抗体) 4) 抗Jo-1抗体 3. 肺高血圧症を伴う抗U1-RNP抗体陽性例は、臨床所見が十分にそろわなくとも、混合性結合組織病に分類される可能性が高い。	

この紡錘状の手指の腫脹は太った人の手と似ていることもあるが、抗 U1-RNP 抗体と強く関連してみられ、しばしばこの

手指を見るだけで、抗 U1-RNP 抗体や MCTD の存在を予測することもできるほどである。また、レイノー症状は、寒冷やその他の刺激により手指などの血管が一時的に縮んで血流がほとんどなくなり蒼白になるもので、健常者でも時に見られるが、膠原病にもしばしば見られる。

MCTD の診断で注意すべき点として、特定の膠原病にだけ出現する自己抗体（疾患標識抗体）が併存する場合である。たとえば抗 Sm 抗体・抗 2 本鎖 DNA 抗体と SLE、抗 Jo-1 抗体と PM、抗トポイソメラーゼ 1 抗体と SSc などである。診断の手引きの上では、これらが併存しても MCTD の診断が可能な症例もあり得るが、これは MCTD 症例を広く収集して疫学研究を行うためであり、治療などの関連から考えれば、（いまだ議論のあるところではあるが）これらの疾患標識抗体が併存する場合には、MCTD とは診断しない方よいと思われる。ただし、抗 SSA 抗体併存の場合には、同抗体陰性例と臨床的に差が見られないため、同抗体併存は重要でないと考えられるものが多い。

## 2. 病因・病態・頻度・検査

OL や MCTD の病気の原因は、他の膠原病と同様不明であり、ウイルスなどの環境因子や遺伝・ホルモンなどの体内の因子が考えられている。

OL ではそれぞれ特徴的な内臓の障害が同時に認められ重病化しやすいため、単独の膠原病に比べて注意が必要である。一方、MCTD はむしろ単独の膠原病に比べて、病気が軽いことが当初特徴とされた。

その後一般には稀とされている PH が比較的高率に合併することが判明した。1998 年の厚生省の全国調査<sup>2)</sup>によると PH の合併頻度は MCTD 3.94%、SLE 1.06%、SSc 1.91%、PM/DM 0.70% と MCTD での PH 合併率は高い。

また、一般人口における PH が 100 万人に 1～2 人であることと比較すると、膠原病全体でも PH 合併率の高さがわかる。

さらに一般に重病とされてきたPHの経過を詳細に分析すると、重病になる群と比較的軽症な群に分けられた。PHが重病になりやすい因子には、心肺不全による自覚症状の強い症例、重複症状の多彩な症例、とくに筋炎症状のある症例、があげられた3)。

頻度については、OLについては詳細な全国調査はないが、単なる偶然の合併より明らかに高率にOLの症例が存在するため、共通の病態の存在が考えられる。SLE、SSc、PM/DM間の重複は多いが、SLEとRAの合併は稀である。

一方、MCTDについては厚生省研究班の2度にわたる調査で、我が国では患者数が3,000~3,200人程度で、年間350人程度の新患者の発生が推定されている。女性は男性に比べて13~16倍多く、40歳代に最多で、平均年齢は45歳、平均の推定発症年齢は平均36歳で、30歳代の発症頻度が最も多い。

検査上、重要になるのは、前述のごとく自己抗体の検索である。とくに疾患標識抗体の検索は欠かすことのできないものである。また、MCTDではPHの検索も重要である。これには厚生省の「MCTD-PH診断の手引き」4) (表3)が有用である。

表3 MCTD肺高血圧症診断の手引き (文献4より)

<b>I. 臨床および検査所見</b>
1. 労作時の息切れ
2. 胸骨左縁収縮期性拍動
3. 第II肺動脈音の亢進
4. 胸部X線像で肺動脈本幹部の拡大あるいは左第II弓突出
5. 心電図上右室肥大あるいは右室負荷
6. 心エコー上右室拡大あるいは右室負荷
<b>II. 肺動脈圧測定</b>
1. 右心カテーテルで肺動脈平均圧が25mmHg以上
2. 超音波心ドップラー法による右心系の圧が右心カテーテルの肺動脈平均圧25mmHg以上に相当
<b>診 断</b>
MCTDの診断基準を満たし、Iの4項目以上が陽性、あるいはIIのいずれかの項目が陽性の場合、肺高血圧症ありとする。 Iの3項目陽性の場合、肺高血圧症疑いとする。
<b>除外項目</b>
1) 先天性心疾患
2) 後天性心疾患
3) 換気障害性肺性心

私どもが患者さんやその家族の方に MCTD を説明する際に重要と考えている点は以下の 4 点である。

- ①慢性疾患であるため、長期間の診療を必要とすること。
- ②寿命や生活の質（QOL）からみると、他の膠原病と比べて軽症であること。
- ③原因不明のため根治的な治療法はないこと（もともと大部分の高血圧も原因不明であり、根治的な治療法はない）。
- ④ステロイド薬をはじめ、対症療法薬を指示通り正しく使えば、疾患のコントロールは可能であること。

### 3. OL に治療について

OL については、それぞれ合併している膠原病の治療を行うことになる。活動期には、通常、副腎皮質ステロイド薬を用いることが多く、本薬剤で不十分なときや副作用などで使用できないときには免疫抑制薬を考慮する。前述のように内臓の障害が重症になることが多く、強力な治療が必要になることが少なくない。

### 4. MCTD の治療について

MCTD においては、厚生省研究班の治療指針が有用である。

#### 1) 日常生活について

##### A. 家事、就業に対する注意

有熱時、急性憎悪時、内臓病変の進行した場合を除いて、特別な労働の制限はない。ただし、以下の点には留意する。

- 過労を避ける。
- 適度な休養を取ることの重要性を理解する。
- 必要に応じて家族の理解と協力を得るようにする。

## B. 寒冷に対する注意

寒冷期にはなるべく寒冷を避けて手袋を使用する。また、居室、寝室の保温に注意する。水仕事は冷水を避け、温水を使う。ハンドクリームを常用し、皮膚の保温と指先の外傷予防に注意する。

## C. 直射日光に対する注意

日光過敏症の既往の有無にかかわらず、なるべく直射日光を避けるようにする。とくに紫外線の強い春先や夏の日照時には、長袖の服を着用し、帽子、パラソル、火焼け止めクリームなどを適宜使用して、紫外線防止策を実行する。

## D. 食物に対する注意

食道機能異常、腸管機能異常を伴うことがあるので、胃液分泌を過度に刺激する飲食を避け、便秘に対する食生活の重要性を理解する。

## E. ステロイド薬服用時の注意

ステロイド薬の副作用を過大に信じて、医師の指示通りに服薬しない場合がある。ステロイド薬の服薬のメリットとデメリットを良く理解して、正しく服用する。

## F. 妊娠に関する指導

若い女性の場合は、MCTD 発病が妊娠に及ぼす影響が一大関心事である。MCTD と妊娠の関係について十分説明を受け、以下の点を理解することが重要である。

- MCTD の場合は、特別に重症な内臓障害がない限り、妊娠を希望しても大きな問題はない。
- 一般に妊娠中は臨床的活動性と免疫学的活動性は安定する傾向にある。しかし出産後は一時的に病勢が不安定になり、活動性が増す場合がある。
- したがって妊娠中および出産後の数ヵ月間の経過を注意深く

管理し、出産直後は家族等の協力によりなるべく過労を避けるようにする。

- 明らかな腎障害がある場合には、妊娠によるリスクを慎重に評価する必要がある。

## 2) 薬物療法について

薬物療法については、多くの場合ステロイド薬が用いられる。関節痛、手指腫脹、紅斑、発熱程度の軽度の症状には、我が国で最も広く用いられているステロイド薬であるプレドニゾロン(PSL)で10~20mg/日、筋痛・筋炎、胸膜炎、心膜炎、リンパ節腫脹、蛋白尿などの中等症にはPSL20~30mg、貧血、間質性肺炎、腎症、肺高血圧症などの重症にはPSL50~60mgを用いる。

その他、血管拡張薬(レイノー症状、PH)、非ステロイド性抗炎症薬(関節痛、発熱)、免疫抑制薬(ステロイド抵抗性の腎症、筋症状)、抗凝固薬(レイノー症状、腎症、PH)、血漿交換療法(腎症、間質性肺炎、高ガンマグロブリン血症)等も用いられる。ステロイド薬や免疫抑制薬は作用も副作用も強いため、とくに副作用への留意が必要である。副作用の重症なもの(感染にかかりやすくなる、糖尿病、消化性潰瘍、高血圧、精神症状、血栓・塞栓、骨粗鬆症、副腎機能低下)に注意し、免疫抑制薬では骨髄抑制、生殖障害や各薬剤特有の副作用に注意する。

MCTDで高率に見られるPHについては、プロスタグランジンI<sub>2</sub>(PGI<sub>2</sub>)という薬剤が現在注目されている。外国では当初、本薬剤は心肺移植までのつなぎとして考えられていたが、その著しい効果、QOLを著明に改善することが多くの事例により明らかになり、現在では在宅持続静注法により社会復帰する患者さんもいる。

ただし24時間持続投与が必要であり、有効治療域に達するまで薬剤量を漸増する必要のあることや、わずかな投与量の変動で作用・副作用が変動しやすいこと、ほぼ毎日新たに薬液を調

製する必要があることなど煩雑な面もある。平成 11 年に日本でも持続静注用 PGI<sub>2</sub>のエポプロステノールが原発性 PH（つまり原因不明の PH で、膠原病に合併するものは含まれない）に対して認可され、その在宅持続静注療法も平成 12 年に認められた。

また経口 PGI<sub>2</sub>であるベラプロストも平成 11 年、原発性 PH に対する適応拡大が認められた。膠原病合併 PH にはいまだ保険で認められていないが、アメリカなどでは認可されてきており、我が国でも近日中に膠原病合併 PH に使用するための治験（つまり患者さんに試しに用いること）が開始される。早期の認可が期待される。

#### 文献

- 1) 東條毅：混合性結合組織病診断の手引き（1996 年改訂版）厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班，平成 7 年度報告書：1-3，1996.
- 2) 東條毅・他：膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査. 10 年度研究報告書：3-6，1999.
- 3) 烏飼勝隆・他：肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討. 厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成 10 年度研究報告書：20-23，1999.
- 4) 西間木友衛・他：混合性結合組織病の肺高血圧症診断の手引き. リウマチ，31：159-166，1991.

月刊「難病と在宅ケア」2001. 8 月号より転載

月刊「難病と在宅ケア」発行所：(株)日本プランニングセンター

〒271-0066 千葉県松戸市吉井町 6-10

電話 047-361-5141(代) FAX 047-361-0931

# 事務局からのお知らせ

☆ご寄付をいただきました。

南部美恵子様	小林 テイ様
鈴木 スエ様	小池 隆夫先生
市川 健司先生	渥美 達也先生
佐藤 文子様	中村 民子様
藤川 久子様	

合計 141,200円

(2001.6.1～9.30)

☆新しく入会された方です。

豊島 志織さん (SLE. S.48 生 札幌市清田区)

黒沢百合子さん (SLE. 札幌市西区)

佐藤 京子さん (SLE. S.30 生 札幌市手稲区)

渡邊亜希子さん (強皮症 S.43 生 札幌市西区)

清野 亀世さん (シェーグレン症候群 S.3 生 旭川市)

どうぞよろしく申し上げます。

## 講演会のご案内

「難病患者としての三浦綾子とともに」

講師 三浦 光世さん

日時：2001年11月5日(月)

午後1時より3時30分まで

(受付開始12時30分)

会場：サンプラザホール

札幌市北区北24条西5丁目

## あ と が き



☆おくれればせながら、我が家にもようやくパソコン（おさがりですが）がやってきました。自治体主催のIT講習会に通っただけなので、操作はまだまだです。慣れ親しんだワープロに、つい手が伸びてしまいます。それでも、はじめて送ったメールにすぐ返信メールが来た時は、とても嬉しかったです。ホームページを見る楽しみもでき、自分の窓がまたひとつ大きく開いたような気がします。

☆昨日（10月13日）、総合的難病対策の早期確立を要望する、JPC全国一斉街頭署名に参加しました。

時折雨がパラつく肌寒い中、三越前、パルコ前、日の出ビル前、4丁目プラザ前に分かれて、各部会、ボランティアを合わせて79名が通行人に署名のお願いをしました。

尚、この署名用紙は12月発行の「いちばんぼし」に同封させていただく予定ですので、その時はよろしくお願い致します。

☆署名活動のあと、丸井デパートで開催中の「谷内六郎の世界展」に足を運びました。かつての「週刊新潮」のあの表紙絵です。昔出会った懐かしい風景、人々の心の片隅にある「原風景」。じーっと見ていると涙がこぼれてくるのです。（シェーグレンですが、最近少し涙がでるようになりました。）今のように便利な時代ではなかったけれど、時間がゆっくり流れていて、人々の心もこれほど荒廃していなかった。貧しいけれど人々の心は今よりずっと豊かだったような気がします。先行きの見えない不安が錯綜する中、心癒されるひとときでした。

☆これから冬に向かいます。風邪にはくれぐれもご用心。

（三森）

~~~~~  
全国膠原病友の会北海道支部

<編集人>

編集責任者 埋田 晴子

〒064-8506 札幌市中央区南4条西10丁目

北海道難病センター内 TEL.011(512)3233

<発行人> 北海道身体障害者団体定期刊行物協会

細川 久美子

〒063-0868 札幌市西区八軒8条東5丁目4-18

TEL.011(736)1715

昭和48年1月13日第3種郵便物認可 HSK通巻355号 100円

いちばんぼしNo.128 平成13年10月10日発行(毎月1回10日発行)

~~~~~