



混合性結合組織病

秋谷久美子[†] 牛窪真理 遠藤隆太 大島久二

IRYO Vol. 65 No. 6 (347-351) 2011

キーワード：混合性結合組織病，重複症状，肺高血圧症

要旨

混合性結合組織病（mixed connective tissue disease：MCTD）は、一人の患者が全身性エリテマトーデス，全身性硬化症，多発性筋炎・皮膚筋炎の重複症状を表す疾患である。手指の腫脹と抗U1-RNP抗体を持つのが特徴である。予後は比較的よいが，肺高血圧症など重篤な合併症もみられる。

概念

混合性結合組織病（mixed connective tissue disease：MCTD）は，1972年にSharpによって提唱され¹⁾，全身性エリテマトーデス（SLE）・全身性硬化症（SSc）・多発性筋炎/皮膚筋炎（PM/DM）の3疾患のうち2つ以上の症状が混在し，かつ血液検査で抗U1-RNP抗体が検出されることが特徴とされる疾患である。

疫学

平成20年の特定疾患個人調査票を基準とした調査では全国で約8,600人の登録が確認されている。男女比は1：13と女性に多く，発病年齢は35歳前後が最も多いが，幅広い年齢に認められる。

病因

明らかな病因は特定されていない。MCTDは全身性自己免疫疾患の一つであり，疾患特異的自己抗体として抗U1-RNP抗体が陽性となる。同抗体産生は抗原刺激によることが明らかとされてきており，環境要因の関与が推測されている。

症状

1. 共通症状

レイノー現象（図1）は寒冷下や精神的に緊張したときに，指先が蒼白となり，その後紫色に変色し，赤くなってもとの色調に戻る症状ではほぼ全例に認められる。指先の細い血管が攣縮して末梢循環障害を呈し，しびれや冷感をともない，指尖部潰瘍を生じることもある。

手指の浮腫傾向は「ソーセージ様手指」（図2）と呼ばれ，「手背の腫脹」（図3）もともなうことがある。MCTDの約70%と，高頻度で認められる。手背と指の付け根が腫脹して指先は細い「先細り指」（図4）を示す患者もある。

2. 混合所見

SLE，全身性強皮症および多発性筋炎/皮膚筋炎の3疾患でみられる臨床症状あるいは検査所見が混在して認められる。これらは一括して混合所見と呼

国立病院機構東京医療センター 内科 [†]医師

別刷請求先：秋谷久美子 国立病院機構東京医療センター 内科 〒152-8902 東京都目黒区東が丘2-5-1

（平成23年8月11日受付，平成23年8月29日受理）

Mixed Connective Tissue Disease

Kumiko Akiya, Mari Ushikubo, Ryuta Endo and Hisaji Oshima, NHO Tokyo Medical Center

Key Words: mixed connective tissue disease, overlap signs and symptoms, pulmonary hypertension



図1 レイノー現象



図2 手指腫脹

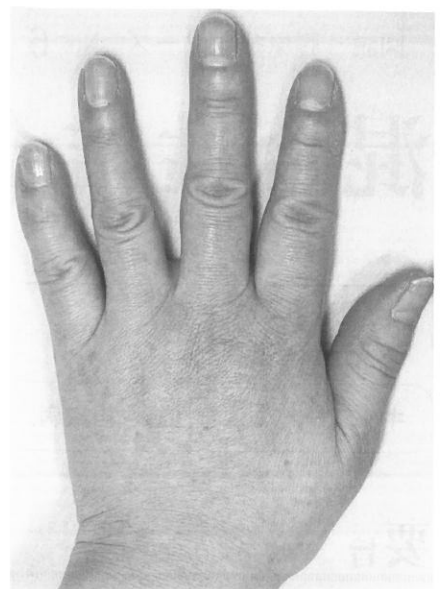


図3 手背と手指の腫脹



図4 先細り指（第2，3指）

表1 MCTD 患者の臨床症状などの発現頻度
(文献³⁾より改変)

Raynaud現象	98%
手背腫脹・ソーセージ様手指	94%
手指硬化	40%
関節炎	41%
関節痛	64%
筋力低下・筋痛	57%
食道蠕動運動低下	55%
リンパ節腫脹	45%
肺線維症	31%
肺拡散障害	75%
顔面紅斑	26%
胸膜炎	15%
心疾患	9%*
腎疾患	12%**

*：心膜炎，**：蛋白尿

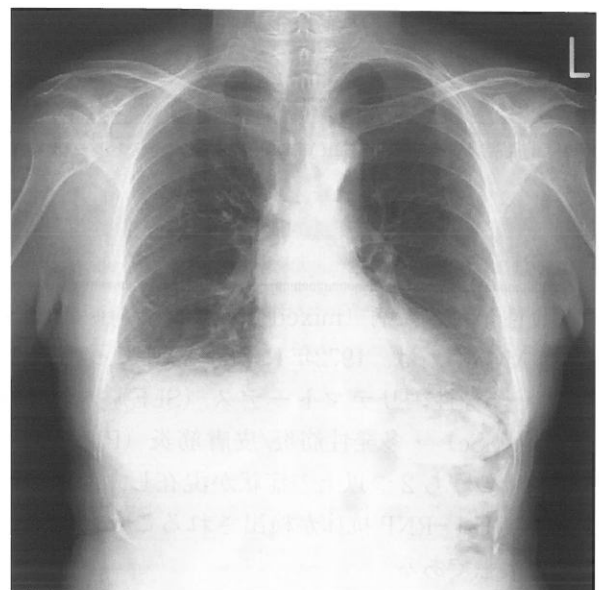


図5 間質性肺炎（胸部単純X線）

ばれる。

①全身性エリテマトーデス様症状

多発関節痛，顔面紅斑，発熱，リンパ節腫脹，胸膜炎・心膜炎がある。腎障害（蛋白尿や血尿）を呈することがあるが，腎不全にはなりにくいとされている。多発関節痛は頻度が高く（約80%），関節リウマチの初期症状と間違えられやすい。

②多発性筋炎/皮膚筋炎様症状

近位筋の筋力低下により，階段の上り下りがつらい，疲れやすい，ふとんのあげおろしや，しゃがみ立ちができないといった症状が認められる。MCTDでは，寝たきりになるほどの重症な筋症状はまれとされている。

表2 混合性結合組織病 診断の手引き (文献⁴⁾より改変)

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

I. 共通所見

レイノー現象

指ないし手背の腫脹

肺高血圧症

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

多発関節炎

リンパ節腫脹

顔面紅斑

心膜炎または胸膜炎

白血球減少(4000/ μ l以下)または血小板減少(100,000/ μ l以下)

B. 強皮症様所見

手指に局限した皮膚硬化

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)

食道蠕動低下または拡張

C. 多発性筋炎様所見

筋力低下

筋原性酵素(CK)上昇

筋電図における筋原性異常所見

診断：

Iの1所見以上が陽性

IIの所見が陽性

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：

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。

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) 高力価の抗二本鎖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

肺高血圧症をともなう抗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。

③強皮症様症状

強皮症のように皮膚硬化が認められることがあるが、手指に局限することが多い。食道機能の低下により、嚥下障害、逆流性食道炎を呈する。間質性肺炎(肺線維症)(図5)を合併することがあり、乾性咳嗽や呼吸困難感などの自覚症状が認められる。

3. 合併症

①肺高血圧症(pulmonary hypertension: PH)

MCTDの5-10%に認められる。自覚症状として動悸、労作時呼吸困難感、胸痛などがある。MCTDでは肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)が特徴的であるが、間質性肺疾患

表3 混合性結合組織病（MCTD）肺高血圧症の診断の手引き（文献⁵⁾より改変）

1) 臨床および検査所見
労作時の息切れ
胸骨左縁収縮期性拍動
第Ⅱ肺動脈音の亢進
X線肺動脈本幹部（左第2弓）の拡大
心電図右室肥大あるいは右室負荷
心エコー右室拡大あるいは右室負荷
2) 肺動脈圧測定
右心カテーテルで肺動脈平均圧が25mmHg以上
超音波心Doppler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
診断：MCTDの診断基準を満たし、1)の4項目以上が陽性の場合、肺高血圧症ありとする。1)の3項目陽性の場合、肺高血圧症疑いとする。
除外項目：1) 先天性心疾患 2) 後天性心疾患 3) 換気障害性肺性心

にともなうPHや慢性肺動脈血栓塞栓症に伴うPHをきたすこともある。

②その他の特徴的症状

MCTDに比較的特徴的にみられる症状として、顔面の三叉神経Ⅱ枝またはⅢ枝のしびれ感を主体とした知覚障害が生じることがある。また、非ステロイド性抗炎症薬（Non-steroidal anti-inflammatory drugs：NSAIDs）のうちイブプロフェンやスリダク[®]の服用により無菌性髄膜炎を呈することがあり、NSAIDs投与にあたっては注意が必要である²⁾。

その他シェーグレン症候群や慢性甲状腺炎などを合併することがある。

MCTD患者の臨床症状などの発現頻度は表1に示す。

免疫学的所見

抗核抗体、抗U1-RNP抗体が陽性となる。これは蛍光抗体法で斑紋型の染色パターンを示す抗核抗体であり、最近はリコンビナント蛋白を抗原とした酵素免疫測定法（ELISA）が、広く用いられている。

診断

混合性結合組織病診断の手引き（厚生省特定疾患

混合性結合組織病調査研究班2004年改訂⁴⁾（表2）が広く用いられており、肺高血圧症の診断には混合性結合組織病（MCTD）肺高血圧症の診断の手引き（表3⁵⁾が用いられる。

治療

レイノー現象に対しては、寒冷刺激やストレスを避けるようにし、薬剤としては、血管拡張薬を投与する。関節炎では軽症の場合はNSAIDsを投与するが、無菌性髄膜炎を生じる可能性のあるイブプロフェン等は避けることが望ましい。

内臓病変ではステロイド投与が中心となるが、重症例では免疫抑制剤を使用することもある。中枢神経障害、急速進行性の肺病変・腎病変、血小板減少症では大量ステロイドや免疫抑制剤の投与が必要になることが多い。

MCTDにおける肺高血圧症に対して、近年ではプロスタサイクリン徐放製剤、持続点滴製剤（エボプロステノール）に加えて、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン⁶⁾、PDE-5阻害薬（シルデナフィル⁷⁾、タダラフィル⁸⁾）の有用性が報告され、使用できるようになった。これらは肺血管拡張作用に加えて、肺動脈血管内皮細胞の増殖を抑制する作用を有する。進行例では右心不全のコントロールが必要となる。

予後

疫学調査によると発症からの5年生存率は96.9%である。主死因は肺高血圧, 呼吸不全, 心不全, 心肺系の死因が全体の60%を占めている。

[文献]

- 1) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM et al. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med* 1972 ; 52 : 148-59.
- 2) 三森経世, 安岡秀剛, 鈴木美佐子ほか. 混合性結合組織病の髄膜炎. *日臨免疫会誌* 2000 ; 23 : 647-51.
- 3) 粘川礼司. 診断基準とその使い方. 混合性結合組織病. *Medicina* 1988 ; 25 : 2092-4.
- 4) 近藤啓文. 混合性結合組織病の病態. 治療と関連する遺伝子因子, 自己抗体の研究. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業混合性結合組織病に関する研究班 平成16年度研究報告書, 2005.
- 5) 近藤啓文編. 混合性結合組織病の治療ガイドライン. 厚生労働省科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業 混合性結合組織病に関する研究班, 2005 ; 31p.
- 6) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002 ; 346 : 896-903.
- 7) Kamata Y, Iwamoto M, Minota S. Consecutive use of sildenafil and bosentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension associated with collagen vascular disease : sildenafil as reliever and bosentan as controller. *Lupus* 2007 ; 16 : 901-3.
- 8) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009 ; 119 : 2894-903