

# マルホ皮膚科セミナー

2020年2月24日放送

「第118回日本皮膚科学会総会 ⑮

教育講演 5 1 - 4 混合性結合組織病の実践的理解」

中京病院  
皮膚科部長 小寺 雅也

## はじめに

混合性結合組織病 (Mixed connective tissue disease: MCTD) は、1972年に Sharp によって提唱された疾患概念です。MCTD はレイノー症状、関節痛・関節炎、胃食道機能異常、筋脱力、ソーセージ様手指腫脹などの臨床像を呈します。全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症 (SSc)、多発性筋炎 (PM) のそれぞれの部分的な症状が混在し、血清学的には抗 U1-RNP 抗体を有する疾患群と定義されます。MCTD を独立した疾患群と捉えるべきかどうかという議論は現在でも続いており、2012年には Cappelli らが MCTD 患者の 10 年後の診断の変化を検討しています。その報告では MCTD は独立した疾患概念として捉えても良い面もありますが、一方で他の膠原病への移行例もあるとしています。その事実を念頭に置きつつ、MCTD に高頻度に合併する臨床症状やその治療法について解説致します。

## MCTD は独立疾患か

まず、MCTD が独立疾患として捉えるべきかどうかについて、否定的な意見として、SLE、SSc、関節リウマチ(RA)と MCTD を区別することが難しい点、抗 U1-RNP 抗体を持っていても SLE、SSc の分類基準を満たしてしまう点、病初期 MCTD であっても経過とともに SSc、SLE らしくなることがある点が挙げられていま

## MCTDは独立疾患なのか？

### Negativeな意見

- SLE, SSc, RAとMCTDを区別することが難しい。
- 抗U1-RNP抗体を持っていてもSLE, SScの分類基準を満たしてしまう。
- 病初期MCTDであっても経過とともにSSc, SLEらしくなる。

す。一方、肯定的な意見として、長期間、MCTD の症状のままの患者群が存在する点、HLA classII alleles: DR4、DR1 と関係深く、DR2 の関係は低いこと、これは SLE が DR2、DR3 と、SSc は DR3、DR5 と、PM/DM は DR3 と関連が深いことと異なります。また DR4 トランスジェニック C57BL/6 マウスに U1-70K で免疫すると抗 70K 抗体産生と MCTD の組織学的変化が見られる点が挙げられます。そこで MCTD の疾患概念が独立したものかどうかを検証する為に、Cappelli らは 15 施設の multicenter で retrospective

な検討を行いました。expert opinion で MCTD と診断された成人例 161 名を対象に研究を行い、2012 年に報告しています。その研究では、男女比 1:11 で、SLE、SSc、PM/DM、RA と診断された例は除外し、診断時と 2008 年時に Kasukawa、Alarcon-Segovia、Sharp の 3 つの classification criteria を用いて比較検討しています。観察期間は平均 7.9±5.9 年、最小 1 年、最大 31 年でした。それぞれの分類基準の感度としては、Kasukawa の分類基準が 75.2% で一番

高く、ついで Alarcon-Segovia が 73.3%、Sharp が 41.6%と報告されており、初診時 MCTD と診断された症例のうち 58%が変化せず MCTD と診断されていました。17%が SSc、9%が SLE、2%が RA、12%が分類不能膠原病、2%がオーバーラップ症候群と診断が変化していました。これらの報告からも MCTD は、以後診断が変化する可能性を考慮に入れつつ、独立した疾患概念として捉えても良いと考えられます。

### 臓器障害と治療

異なる視点では、MCTD は予後が良い疾患であるかどうかという議論もあります。当初は少量ステロイドが奏功する予後の良い疾患であると考えられてきました。しかし、肺動脈性肺高血圧症、糸球体腎炎、血管炎、消化管出血、中枢神経系などは決して予後が良くない症例も存在することが明らかになってきました。しかし、これらの臨床上重要な病態治療に関して質の高い治療エビデンスがない現状があります。したがって、それぞれの臓器障害、程度に合わせて治療していく必要があります。そこで、関節、筋肉、皮膚、肺、消化器、腎、血液、神経の順にそれぞれの臓器障害と治療についてお話しします。

## MCTDは独立疾患なのか？

### Positiveな意見

- 長期間、MCTDの症状のままの患者群もある。
- HLA classII alleles: DR4, DR1と関係深い。DR2の関係は低い。  
(≠ SLE:DR2,DR3, SSc:DR3, DR5, PM/DM:DR3)
- DR4トランスジェニックC57BL/6マウスにUI-70K免疫すると抗70K抗体産生とMCTDの組織学的変化

Hoffman RW et al, Arth&Rheum 1995;38:1837-44  
Kaneoka H et al, Arth&Rheum 1992;35:83-94.  
HaHassanAB et al, HumanImmunology 2003;64:290-6.  
ReveilleJD, Current Opinion in Rheumatology 1993;5:753-9.  
BiggsDC et al, Arth & Rheum 1986;29:1274-7  
Shamin EA et al, Current Opinion in Rheumatology2000;12:482-91.  
GreidingerEL et al, Arth & Rheum 2006;54:661-9.

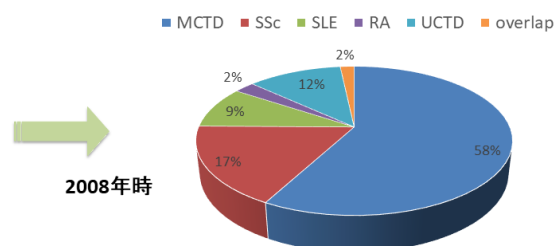
## To be or not to be ?

CONNECTIVE TISSUE DISEASE  
"To Be or Not To Be," Ten Years After: Evidence for Mixed Connective Tissue Disease as a Distinct Entity

CappelliS, et al:Semin Arthritis Rheum. 2012 Feb;41(4):589-98.

### Sensitivity

Kasukawa's 75.2% > Alarcon-Segovia 73.3% > Sharp 41.6%



2008年時

多関節痛は MCTD の初期症状に多く、約 60%程度にみられ、RA のようなレントゲン変化を生じることもあります。治療は軽度であればまず NSAIDs、HCQ を使用します。コルチコステロイドには反応良好ではありますが、無効例では MTX が使用されることもあります。抗 TNF- $\alpha$  抗体製剤は推奨されていません。使用しなければならない時には SLE 様症状の出現に注意が必要です。

筋症状は、80~90%の患者でみられ、CK 上昇を伴う近位筋の障害があり、発熱など全身症状を伴うことが多いとされます。他の膠原病の筋症状との違いはなく、筋電図では、炎症性筋原性変化がみられます。治療は、筋炎が明らかでない筋脱力には、NSAIDs、HCQ や少量ステロイドが使用され、発熱等の全身症状を伴う場合は大量ステロイドを使用し、さらに治療抵抗例や再燃例では、シクロフォスファミド、シクロスポリン、大量ガンマ免疫グロブリン静注療法が試みられます。

皮膚症状は、レイノー症状が 75~90%、ソーセイジ様手指腫脹が 70%と高頻度に見られ、時に SLE 様の頬部紅斑、口腔潰瘍、日光過敏等が見られる例もあります。後爪郭毛細血管のキャピラスコピーの所見としては SSc に類似した所見がみられることが多いとされています。SSc 様の皮膚症状の治療としては、保温、禁煙、トリガーを避ける等の日常生活指導に加えて、カルシウムチャンネルブロッカー、プロスタグランジン analogues、SSc の指尖部潰瘍発症抑制と同様に Bosentan が使用されることもあります。さらに重症例に対して、Rituximab の有効例の報告もあります。

肺病変は、間質性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症(PAH)、胸膜炎が主であり、MCTD 患者の 85%にみられます。間質性肺疾患に関しては軽症例が多いとされています。肺高血圧症の予後は感染症と同程度であり、SLE、SSc、RA に伴う PAH よりは予後が良いとされていますが、それでも MCTD の予後を左右する重大な病態です。MCTD に伴う肺高血圧症の治療としては、免疫抑制治療に加えて、肺血管拡張薬を用いた集学的治療が予後を改善します。

消化器病変としては、食道機能異常、逆流性食道炎が多く、MCTD の 66~74%の患者にみられます。強皮症様症状の一つであり、罹病期間とともに頻度が上がる傾向があります。その他、腸間膜動脈血管炎、蛋白漏出性胃腸症、急性膵炎、腹膜炎、肝炎、下痢などもみられます。基本的には SSc の消化器症状の治療と同じであり、生活習慣改善（食事の取り方、食後の姿勢）が最も重要です。Barret 食道にも注意が必要であり、プロトンポンプインヒビター、H2-blocker を使用します。SSc と異なる点としては、ステロイド治療で下部食道内圧の低下が見られたとする報告もあり、ステロイドの有効性が期待できる可能性もあります。

腎病変に関しては、約 25%に合併するという報告もありますが、無症候性が多いとされています。増殖性糸球体腎炎などの重症例は少なく、強皮症にみられる間質性腎病変、腎血管病変の頻度も低いとされています。若年、低補体血症は、糸球体腎炎のリスク因子です。腎炎が生じた際は大量ステロイドが使用されますが、反応性は良好であるとされています。

血液障害に関しては、白血球減少、貧血、高ガンマグロブリン血症、クームス試験陽性が

みられことがあります、血栓性血小板減少性紫斑病や赤芽球癭の合併の報告があり、いずれも疾患活動性に伴う場合が多いとされています。

神経障害に関しては、頻度は低いものの時に合併がみられます。末梢神経では三叉神経障害が多く、病初期に見られます。中枢神経では無菌性髄膜炎が見られます。無菌性髄膜炎では髄液中の IFN- $\gamma$ 、IL-6、抗 U1-RNP 抗体の濃度が血清よりも高くなっていることが示されており、病勢に一致します。その他は、脳内出血、横断性脊髄炎、馬尾症候群、視神経障害なども稀ながら見られます。治療に関しては、少量、大量ステロイド、ステロイドパルス重症度に合わせて使用します。三叉神経障害ではステロイド反応性が低いと言われていいます。中枢神経障害に対しては、ステロイド単独よりもステロイドに加えて免疫抑制薬併用の方が予後が良いと、RCT で証明されています。したがって重症例ではステロイドパルス、大量ステロイドに加えてシクロフォスファミドを併用してステロイドをなるべく早く減量する試みがなされています。

## まとめ

以上、まとめとしては、MCTD は一つの確立した疾患概念として考えて良さそうであること。一般的に MCTD の予後は良いが、一部重症例も存在すること。SLE、SSc、RA のそれぞれの臓器障害に応じた治療計画と同様のアプローチが MCTD にも必要なことがあることをお伝えしました。

- MCTD は一つの確立した疾患概念として考えて良さそうである。
- 一般的に予後は良いが、一部重症例もある。
- 治療は、SLE、SSc、RA のそれぞれの臓器障害に応じた治療計画と同様のアプローチが必要なこともある。