

52 混合性結合組織病

○ 概要

1. 概要

混合性結合組織病(mixed connective tissue disease:MCTD)は膠原病重複症候群の中の一病型に分類され、以下の二つの特徴を持つ全身性疾患である。

第一は全身性エリテマトーデス(SLE)を思わせる臨床所見、全身性硬化症を思わせる臨床所見および多発性筋炎／皮膚筋炎を思わせる臨床所見が、同一患者に同時にあるいは経過とともに認められる。第二は血清中に抗U1-RNP(ribonucleoprotein)抗体が、高い抗体価で検出される。

2. 原因

明確な原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、免疫異常の原因の追求が病因解明への道と考えられている。疾患に特徴的な免疫異常は抗U1-RNP抗体であるが、同抗体産生は抗原刺激によることが明らかとされてきた。これより環境要因の関与が推測されている。

3. 症状

レイノー現象が必発である。MCTDではレイノー現象と「指または手背の腫脹」が、いつまでも永く持続することが特徴的である。このためこれらの症状は、MCTDに特徴的な共通症状として重視され、多くの例での初発症状となっている。

SLE、全身性強皮症および多発性筋炎／皮膚筋炎の3疾患に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ばれる。混合所見の中で頻度の高いものは、1) 多発関節痛、2) 白血球減少、3) 手指に限局した皮膚硬化、4) 筋力低下、5) 筋電図における筋原性異常所見、6) 肺機能障害、などである。

MCTDの臨床症状は、早くから3疾患の混合症状として捉えられてきた。しかし、疫学調査で症例の5%に肺高血圧症があり、10%にその疑いが持たれている事実が明らかとなっている。肺高血圧症は重篤な病態であり、早期に発見して適切な生活指導をすることが必要となる。研究班では非侵襲的な検査法を主とした「MCTD肺高血圧の診断の手引き」を設定して、早期診断につとめている。

その他の特徴的的症状としては、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症状で、MCTDの約10%にみられる。また、NSAIDs服用後に起きる無菌性髄膜炎も本症では約10%にみられる。合併症としては、シェーグレン症候群(25%)、慢性甲状腺炎(10%)などである。

4. 治療法

本症は自己免疫疾患であり、抗炎症療法と免疫抑制療法が治療の中心となる。非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)もしばしば使用されるが、まれに無菌性髄膜炎が誘発される点に注意する。急性期には副腎皮質ステロイドが治療の中心となるが、いったん開始すると長期投与となるため、骨粗鬆症や糖尿病、感染症の誘発に注意する。中枢神経障害、急速に進行する肺症状・腎症状、血小板減少症をのぞいて大量ステロイドが必要になることは比較的少ない。

また、MCTD の生命予後を規定する肺動脈性肺高血圧症に対して、近年いくつかの薬剤が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。しかし肺血管のリモデリングが進行した場合には、右心不全のコントロールがより大切になるため、循環器内科と共同して治療に当たる必要がある。労作時呼吸困難など症状が出現する前に診断・治療することが重要で、MCTD 患者では定期的な心臓超音波検査施行が推奨される。

5. 予後

発病からの5年生存率は 96.9%で、初診時からの5年生存率は 94.2%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。

○ 要件の判定に必要な事項

1. 患者数(平成 24 年度医療受給者証保持者数)

10,146 人

2. 発病の機構

不明(自己免疫性と考えられている)

3. 効果的な治療方法

未確立(根治的治療なし)

4. 長期の療養

必要(ステロイド長期投与)

5. 診断基準

あり

6. 重症度分類

MCTD の障害臓器別の重症度分類を用いて中等症以上を対象とする。

○ 情報提供元

「混合性結合組織病の病態解明、早期診断と治療法の確立に関する研究班」

研究代表者 藤田保健衛生大学医学部 リウマチ・感染症内科 教授 吉田俊治

<診断基準>

1 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 U1RNP 抗体がみられる疾患である。

2 共通所見

- ① イノー現象 ② 指ないし手背の腫脹

3 免疫学的所見

抗 U1RNP 抗体陽性

4 混合所見

(1) 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 心膜炎又は胸膜炎
- ⑤ 白血球減少(4,000/ μl 以下)又は血小板減少(10 万/ μl 以下)

(2) 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)又は肺拡散能低下(%DLco=70%以下)
- ③ 食道蠕動低下又は拡張

(3) 多発性筋炎様所見

- ① 筋力低下
- ② 筋原性酵素(CK 等)上昇
- ② 筋電図における筋原性異常所見

5 診断

- ・ 2 の1所見以上が陽性
- ・ 3 の所見が陽性
- ・ 4 の(1)、(2)、(3)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項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。

付記

1 抗 U1RNP 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

3 肺高血圧症を伴う抗 U1RNP 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。

<重症度分類>

MCTDの障害臓器別の重症度分類

中等症以上を対象とする。

重症度	障害臓器	臨床所見
重症:	中枢神経症状 無菌性髄膜炎 肺高血圧症(最も重要な予後規定因子) 急速進行性間質性肺炎 進行した肺線維症 重度の血小板減少 溶血性貧血 腸管機能不全	痙攣、品質性機能障害、精神病、脳血管障害(頻度はまれ) 頭痛、嘔気、嘔吐(NSAID 誘発性に注意) 息切れ、動悸、胸骨後部痛 急速に進行する呼吸困難、咳嗽 動悸、息切れ、咳嗽 出血傾向、紫斑 高度の貧血 吸収不良症候群、偽性腸閉塞
中等症:	発熱 リンパ節腫脹 筋炎 食道運動機能障害 漿膜炎 腎障害 皮膚血管炎 皮膚潰瘍、手指末端部壊死 肺線維症 末梢神経障害 骨破壊性関節炎	疾患活動性の高い時に見られる 疾患活動性の高い時に見られる 筋力低下、筋痛、筋原性酵素上昇。時に重症例あり 逆流性食道炎、胸やけ、心裂部痛 胸水、心嚢液貯留 蛋白尿(ネフローゼ症候群、腎不全移行もまれではあるが見られる) 紫斑、爪床出血、皮膚梗塞 重度の末梢循環障害による 進行は緩徐であるが、比較的早く進行する側もある 三叉神経障害が多い 関節リウマチ株の関節破壊が時に見られる
軽症:	レイノー現象 指ないし手の腫脹 紅斑 手指に局限する皮膚硬化 非破壊性関節炎	寒冷刺激による血管攣縮により手指の色調変化。時に難治性 MCTD の診断上重要だが臨床的に問題となることはない 顔面、手掌などに多い 軽度にとどまるが、手指の屈曲拘縮をきたしうる 関節破壊は通常ないが時に見られる

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない(ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る)。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近6ヵ月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。