

混合性結合組織病の 治療ガイドライン

厚生労働科学研究費補助金
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

混合性結合組織病の治療ガイドライン改訂版緒言

混合性結合組織病（MCTD）の治療ガイドラインは日常診療に従事している全国の臨床医のMCTD治療に役立てることを目的に作成されてきた。1987年、厚生省特定疾患混合性結合組織病研究班（粕川禮司班長）より「混合性結合組織病診断の手引きと治療指針」として最初の治療ガイドラインが発表された。次に1996年、東條班より「混合性結合組織病の治療指針」が網羅的な治療ガイドラインとして公表された。これは59ページの冊子で、特徴は病態別に詳細な治療指針を示したことである。MCTDの性格から、病態が多岐にわたるため、このような方針がとられた。その後9年の歳月を経て、一部の病態については治療法に変化が認められ、これを改訂する必要を感じるようになった。分担研究者の賛同を得て、このたび治療指針を改訂することとした。

改訂の方針は、東條班の治療指針の方針を踏襲すること、できるだけエビデンスを重視すること、にした。この方針で、各章を分担研究者に割り振り、治療指針を再検討して改訂して頂いた。現在の観点からみて変更した方が良い所を重点的に改訂した。MCTDの治療に関するエビデンスは乏しいため、EBMの観点からは物足りないものとなってしまったが、病態ごとの治療指針に重点を置いて改訂した。

最近は治療ガイドラインが言葉として定着したことを考慮し、治療指針を治療ガイドラインに変更した。ニュアンスが少し柔らかくなった分、MCTD治療の現状にはふさわしいとも考えられる。

この治療ガイドライン改訂にあたり、東條毅前班長を始めとする治療指針の編集、執筆に当たられた諸先生に感謝するとともに、この改訂を執筆した研究分担者の方々、ご支援いただいた厚生労働省疾病対策課の方々に厚く御礼申し上げます。この治療ガイドライン改訂版がMCTD治療にあたっておられる先生方に活用していただければ幸いです。

平成17年3月

厚 生 労 働 科 学 研 究
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

主任研究者 近 藤 啓 文

治療指針発刊の辞

混合性結合組織病（MCTD : mixed connective tissue disease）は昭和57年（1982）にわが国の難病対策の対象疾患として取り上げられ、厚生省特定疾患に認定された。さらに平成5年（1993年）には治療研究対象疾患となり、治療費の公費負担対象疾患となつた。このため第一次医療機関あるいは膠原病患者間では、MCTDは広く知られる疾患となつた。

MCTDの治療指針はすでに昭和62年（1987年）に、当時の厚生省研究班により公示されている。しかし、平成4年（1992年）に実施された全国免疫調査成績を昭和59年（1984年）の同成績と比較すると、MCTDに対する治療内容には大きな変化が見られた。すなわち副腎皮質ステロイド薬、非ステロイド抗炎症薬、さらに免疫抑制薬などの各薬剤の使用頻度が、すべて有意に増加していたのである。これよりMCTDに対する治療が、研究班発足当時と比較してより積極的なものとなっている最近の動向が窺われる。

これを受け本研究班では、最初の治療指針の公示後10年目となる1996年に、新しいMCTD治療指針を公示することを計画した。前回は疾患の基本的な治療指針を中心とするものであったので、新しい指針では病態別治療指針を中心とすることとした。またこれと同時に、まだ確実な治療法のない病態に対しては、QOLの向上に基づいた日常生活指導指針を作成することとした。

このためまず、公開ワークショップ「MCTDの病態別治療」を平成6年夏に開催した。このワークショップでは、鳥飼勝隆教授（藤田学園大学内科）と柏木平八郎（筑波大学内科）の司会で、12演題が発表されて公開討議された。この演題内容は、本班の平成6年度研究報告書にまとめられている。これを基にして各演者に、日常診療に利用できる病態別治療指針の執筆を依頼した。この原稿を基に3人の編集者が協議を重ね、MCTD班としての統一した病態別治療指針として、簡潔にまとめたものが本書である。

この治療指針が日常診療に従事される全国の臨床医家の参考となり、MCTD治療に少しでも役立てば幸いである。

最後に、ご協力いただいた研究班の方々および、ご支援いただいた厚生省疾病対策課の方々に、厚く御礼申し上げます。

平成8年3月

厚 生 省 特 定 疾 患
混 合 性 結 合 組 织 病 調 查 研 究 班
班 長 東 條 毅

混合性結合組織病の治療ガイドライン

平成8年度版・編集者

鳥 飼 勝 隆 厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班 監事
柏 木 平八郎 厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班 幹事
東 條 毅 厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班 班長

平成8年度版・執筆者一覧

東 條 毅 国立東京第二病院 副院長
柏 木 平八郎 筑波大学 臨床医学系 内科 教授
横 田 俊 平 横浜市立大学 医学部 小児科 講師
鳥 飼 勝 隆 藤田保健衛生大学 医学部 内科 教授
青 塚 新 一 国立国際医療センター研究所 感染・熱帯病研究部 ウィルス感染室長
高 野 慎 東京電力病院 内科 科長
国 枝 武 義 国立循環器病センター 内科 部長
三 森 経 世 慶應義塾大学医学部 内科 講師
高 崎 芳 成 順天堂大学医学部 膜原病内科 助教授
西 間 木友衛 福島県立医科大学 第二内科 助教授

平成16年度改訂版・執筆者一覧

近 藤 啓 文 北里大学 医学部 内科 診療教授
三 崎 義 堅 東京大学 医学部 附属病院 内科 講師
三 森 経 世 京都大学大学院 医学研究科 内科学講座 臨床免疫学 教授
高 崎 芳 成 順天堂大学 医学部 膜原病内科 助教授
岡 田 純 北里大学 医学部 内科 助教授
原 まさ子 東京女子医科大学 附属膜原病リウマチ痛風センター 教授
吉 田 俊 治 藤田保健衛生大学 医学部 リウマチ感染症内科 教授
青 塚 新 一 国立国際医療センター研究所 部長
吉 尾 卓 自治医科大学 内科学講座 アレルギー膜原病学部門 助教授
堤 明 人 筑波大学 医学専門学群 膜原病リウマチアレルギー内科 助教授
諏 訪 昭 慶應義塾大学 医学部 内科学教室 リウマチ研究室 助手

混合性結合組織病(MCTD)の治療ガイドライン目次

1. MCTDの疾患概要	近藤 啓文	
1) MCTDはどのような疾患か		1
2) 膜原病におけるMCTDの疾患分類		1
3) MCTDと他の重複症候群との関係		2
4) MCTDの診断基準		2
5) MCTDの疫学像		2
6) MCTDの臨床症状		4
7) MCTDの生命予後と主死因		6
2. MCTD治療の基本方針		
1) MCTDの自然経過	岡田 純	7
2) MCTDの重症度	堤 明人	8
3) 小児MCTDの特徴	横田 俊平	9
4) MCTDの日常生活指導	吉尾 卓	10
5) MCTDの薬物療法	三崎 義堅	11
6) MCTDにおける治療効果の判定	三崎 義堅	14
7) MCTD治療における免疫異常に対する考え方	青塚 新一	14
3. MCTDの病態別治療指針		
1) 発熱	諏訪 昭	18
2) 血液障害	諏訪 昭	21
3) 肺高血圧症	吉田 俊治	29
4) 末梢循環障害	吉尾 卓	35
5) 間質性肺病変	三森 経世	39
6) 腎障害	高崎 芳成	43
7) 筋炎	原 まさ子	47
8) 漿膜炎	原 まさ子	51
9) 関節炎	高崎 芳成	54
10) 神経症状	三崎 義堅	57
11) 小児のMCTD	横田 俊平	60
4. MCTDにおける合併症対策	三森 経世	
1) 感染症		64
2) 骨粗鬆症		64
3) 消化性潰瘍		65
4) 大腿骨頭壊死		66
5) シエーグレン症候群		66
略語一覧		67

1. MCTDの疾患概要

■ 1) MCTDはどのような疾患か ■

膠原病として一括されている各疾患の中には、一つの疾患単位に当てはまらない臨床所見を示す症例がみられる。すなわち2疾患が重複したと考えられる症例、あるいは、ある疾患から別の疾患に移行したと言わざるをえない症例、さらに、膠原病としての分類基準に一致しないが、そのコンポーネントのいくつかを示す症例がある。

膠原病重複・移行例は古くから知られており、一括して広義に、膠原病の重複症候群あるいは単にOverlap症候群と呼ばれる。これらの症候群は、单一疾患を意味するものではないが、この分類には臨床的な意義がある。このような分類をすることで、可能性のある臓器障害を予測し、より適切な治療法を選択することが容易となる。

MCTDはこの広義の重複症候群の中の一つの病型と理解され、多彩であっても比較的均質な病像を呈する。重複症候群に分類される症例の中には、MCTD以外の重複症例もある。

MCTDは米国 G. C. Sharp らによって1972年に提唱された症候群で、二つの臨床的特徴を備える患者を包括する¹⁾。

第一は全身性エリテマトーデス（SLE）を思わせる臨床所見、強皮症（SSc）を思わせる臨床所見、および多発性筋炎／皮膚筋炎（PM／DM）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。

第二は患者の血清中に特異な抗核抗体が、高い抗体価で検出されることである。この抗体は抗U1RNP（ribonucleoprotein）抗体で、抗n-RNP（nuclear-RNP）抗体とも呼ばれる。膠原病にみられる多彩な所見のうち、この抗体と相関する臨床像が本症の臨床的特徴となっている。

これらの特徴からみてMCTDは、特異な膠原病重複症候群ということができる。MCTDは、抗U1RNP抗体と関連する膠原病重複症候群の一病型である。

■ 2) 膠原病におけるMCTDの疾患分類 ■

最新のWHOによるICD-10による疾患分類では、MCTDは全身性結合組織病の一つとして重複症候群の中に分類されている。このようにMCTDは、広義の重複症候群の一つとして分類されるのが一般的である。

MCTDの提唱10年後の昭和57年（1982）に、わが国ではMCTDが厚生省（現在の厚生労働省）特定疾患に指定されて調査研究班が結成された。当時のわが国では膠原病の重複症候群の研究が盛んであったために、SharpらのMCTDの提唱がただちに広く受け入れられた結果である。さらに、わが国では抗U1RNP抗体の頻度が欧米白人よりも高いことが後になって明らかになり、わが国で重要な疾患単位となった。厚生省班の「MCTD診断の手引き」²⁾が作成され、疫学調査による全国患者数の把握がなされた。厚生省はその後10年後平成5年（1993）に、MCTDを特定疾患治療研究対象疾患に指定した。これによりMCTDは医療費公費負担の対象疾患となった。このため第一次医療機関あるいは患者間でMCTDの病名は広く知られ、定着してきた。

このようにわが国においては、行政と一体化してMCTDの疾患概念が普及してきた。学会でのMCTDへの関心も、諸外国と比較して高い。この結果、従来見られなかったMCTDの自然経過に関する成績が集積されてきた³⁾が、これらはMCTDが独立した一疾患であることを示唆している。

■ 3) MCTDと他の重複症候群との関係 ■

MCTDは前述のように広く膠原病重複症候群の一病型として分類される。そこでしばしば問題となるのが、古くから知られる他の定型的な重複症候群（Overlap症候群）との異同である。

Overlap症候群は元来、複数の膠原病が完全に重複している特異症例を意味している。すなわちその疾患に特異的な臨床所見が、一人の患者で重複してみられる症例を指している。一方、MCTDではSLE、SSc、PM／DMの3疾患にみられる臨床所見が混合して一人の患者で見られる。Overlap症候群ではMCTDとは異なって、抗U1RNP抗体の有無は問題とされていなかった。もし同抗体が陽性でも、基礎疾患の標識抗体も同時に陽性となっている。

定型的Overlap症候群の臨床症状はMCTDと異なって、疾患特異性の高い症状の重複が特徴的である。すなわちSLEの所見にはループス腎炎、中枢神経障害症状（CNSループス）、定型的な蝶形紅斑、などが含まれる。また強皮症の所見としては広範囲の皮膚硬化であって、手指に限定した皮膚硬化ではない。これらはそれぞれ、SLEあるいはSScの診断の根拠となる特異的な症状である。また炎症性ミオパチーを示す例では、PM／DMの診断基準を確実に満たす筋炎所見がある。これらの疾患特異性の高い症状の重複があり、抗U1RNP抗体が陰性か他の疾患標識抗体とともに陽性であれば、MCTD以外の重複症候群と分類したほうがよい。

膠原病各疾患の診断基準に当てはめると、定型的Overlap症候群は複数の基準を完全に重複して満足する。しかし基準は元来、人為的なもので限界がある。このため単に基準の完全型あるいは不完全型の重複という観点のみからMCTDとその他の重複症候群を区別しようとすると、不明確な例も出てくる。

■ 4) MCTDの診断基準 ■

MCTDの診断基準は、これまでSharp自身の基準¹⁾も含めて数種類が提唱されている。わが国の厚生省研究班による「疫学調査のための診断の手引き」²⁾は、この中で国際的にも評価されていて最も普遍的である。しかし提唱後すでに十数年を経過したため、いくつかの問題点も指摘されるようになった。これに対しこの手引きに付記が追加され、1996年改訂版として公示された⁴⁾（表1）。さらに、抗U1RNP抗体陽性症例の前向きに経過を追跡したデータに基づき改訂版を検討してきた。研究班では肺高血圧症の臨床的重要性を強調する意味で、共通所見にあげられている2所見（レイノー現象、指ないし手背の腫脹）に肺高血圧症を加えて中核所見と名称の変更することで意見の一致をみた。この3所見のうち1所見以上が陽性であることを診断の必須条件とした。そこで、付記の3は削除した。改定版を報告する予定である。

■ 5) MCTDの疫学像 ■

厚生省研究班では1984年と1992年の2回にわたって、全国疫学調査を実施した。この2回の調査結果で得られた全国推定患者数はよく一致していて、3,200名（1984年調査）および3,000名（1992年調査、95%信頼区間2,700～3,200）であった。さらに、1998年の疫学調査では、6,840名（95%信頼区間5,700～8,000）と明らかに増加している。病気が全国的に認知された結果であると考えられる。これを特定疾患医療受給者数でみると、1998年度4,602名で、2001年度は6,106名と増加している。また年間には、560名以上の新患者の発生があるものと推定される^{5,6)}。

女／男比は16.2／1（1984年調査）および13.4／1（1992年）と、女性が圧倒的に多い疾患である。年齢分布は40歳代がもっとも高頻度で、平均年齢は45歳である。また推定発症年齢はこれより10年若く平均36歳で、30歳代の発症の頻度がもっとも高かった。

家族・同居人からの膠原病発病者は、8.5%（1984年調査）および7.1%（1992）であった。3,626名の臨床調査個人票の2000年度分の集積では、16例の家族発症例が認められ、2次調査の結果9家族、18例（0.5%）が確認された⁷⁾。

表1.混合性結合組織病診断の手引き（1996年改訂）

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U1RNP抗体がみられる疾患である。

I. 共通所見

1. レイノー現象.
2. 指ないし手背の腫脹.

II. 免疫学的所見

- 抗U1RNP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 ($4,000/\mu\text{l}$ 以下) または血小板減少 ($100,000/\mu\text{l}$ 以下).

B. 強皮症様所見

1. 手指に局限した皮膚硬化.
2. 肺線維症、拘束性換気障害 (%VC=80%以下) または肺拡散能力低下 (%DLco=70%以下).
3. 食道蠕動低下または拡張.

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1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、臨床所見が充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。

■ 6) MCTDの臨床症状 ■

表2はMCTDの「診断の手引き」を満足した患者の、手引きの各項目の陽性率を示す成績である。すなわち1992年の全国疫学調査で把握された850例と1994年研究班で集計した304例の、各項目の陽性率である^{8,9)}、この成績よりMCTDで頻度の高い臨床所見として、表3の各項目を挙げることができる。

表2. MCTDの診断の手引き項目の陽性頻度*

「MCTD診断の手引き」項目	1992成績 n=850		1994研究班症例*** n=304	
	陽性%	陽性%	陽性%	陽性%
共通所見	レイノー現象	97.4	99.7	
	指・手背腫脹	91.8	79.9	
SLE様所見	多発関節炎	81.2	74.4	
	リンパ節腫脹	30.0	31.6	
	顔面紅斑	37.3	22.7	
	心膜炎	13.9	5.7	
	胸膜炎	13.5	6.4	
	白血球減少	44.4	51.8	
	血小板減少	14.9	6.4	
強皮症様所見	手指硬化	58.4	63.1	
	肺線維症	32.1	34.0	
	肺拘束障害	30.1	32.5	
	肺拡散障害	37.2	48.6	
	食道蠕動低下	22.0	26.3	
多発性筋炎様所見	筋力低下	41.7	41.5	
	筋酵素上昇	34.8	46.3	
	筋電図異常	30.7	43.6	

* 不明例、記載なし例は除外

*** MCTD診断時の頻度

表3. MCTDで頻度の高い臨床所見と陽性率

	1992成績	1994研究班症例*
	n=850	n=304
	陽性%	陽性%
①レイノー現象	97.4 %	99.7 %
②指ないし手背の腫脹	91.8	79.9
③多発関節炎	81.2	74.4
④手指に限局した皮膚硬化	58.4	63.1
⑤白血球減少	44.4	51.8
⑥筋力低下	41.7	41.5
⑦肺拡散能低下	37.2	48.6

* MCTD診断時の頻度

MCTDの初発症状は、表4に示す通りである。すなわちレイノー現象で初発する例が最も多い。ついで関節症状と手指の浮腫である。最近のMCTDでは、手指の浮腫の比率がより高くなっている^{8,9)}。

表4. MCTDの初発症状*

初発症状	1992調査
	n=850
レイノー現象	71.7
関節症状	22.2
手指浮腫	28.7
皮膚症状	8.9
筋肉症状	5.6

*複数の初発症状の例を含む

MCTDの臨床症状は、最初は3疾患の混合症状として捉えられてきた。MCTDの診断の手引きの各臨床所見は、抗U1RNP抗体陽性の重複症例に頻度が高いために抽出されたものであるが、その後の検討からこれらの特異な混合所見は、抗U1RNP抗体に相関する臨床所見として理解されるようになっている。

本症の実態がよく知られてくると、単に重複あるいは混合の観点のみからは把握できない特異症状のあることが明らかとなった。すなわち、持続する指・手背の腫脹、無菌性髄膜炎、そして肺高血圧症(PH)である。MCTDに合併するPHは原発性PH(PPH)に類似する病態であると理解されるが、SScやSLEと比べ有意に高頻度に認められることが明らかになった。全国疫学調査⁶⁾によるその頻度は表33に示す。さらに、疑い例を含めるとMCTD患者の10%にPHが認められるとの調査もある^{8,9)}。PHは重篤な病態であり、早期に発見して適切な生活指導と治療をすることが必要となる。厚生省班ではMCTD肺高血圧の診断の手引き¹⁰⁾を設定したが、ドプラ心エコー検査の普及で非侵襲的な早期診断が可能になった。

MCTDの合併症は、シェーグレン症候群(25%)、慢性甲状腺炎(10%)などである⁸⁾。

■ 7) MCTDの生命予後と主死因 ■

MCTDが提唱された当初は、本症は副腎皮質ステロイド薬への反応性がよくSLEと比較して生命予後のよい疾患として位置づけられていた。しかしその後、生命予後が果たして他の膠原病よりよいものか否かが問題となってきた。

厚生省研究班の1992年に把握した全国719例の5年生存率は初診時からは93.72%であった¹¹⁾。この生存率はSLEなどの膠原病よりよいと速断はできず、ほぼ同じと考えられる。

MCTDでの死因は、厚生省研究班の全国調査による60例の主死因分析によれば、1) 肺感染症(26.7%)、2) PH(16.7%)、3) 悪性腫瘍(11.7%)、4) 間質性肺炎(10.0%)の順となり多彩であった¹¹⁾。しかし、厚生省研究班の調査では、PHが死因として最も多く39%を占め、他の膠原病と異なっている³⁾。

参考文献

- 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 antigens(ENA). Am J Med 52: 148-159, 1972
 - 2) 細川禮司：混合性結合組織病診断の手引きと治療指針.厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和62年度研究報告書. 515, 1988
 - 3) 近藤啓文, 岡田純, 東條毅：MCTDの臨床経過についてのプロジェクト研究—MCTDと他の膠原病との比較. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成9年度研究報告書. 8-11, 1998
 - 4) 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年度研究報告書. 3, 1996
 - 5) 玉腰暁子, 大野良之, 佐々木隆一郎, 他：全国疫学調査による難病受療患者数の推計-柳川班5年間(1988-1992年度)の成績. 日本医事新報3601号, 49-52, 1993
 - 6) 東條毅, 秋谷久美子, 鳥飼勝隆, 他：膠原病4疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班, 平成10年度報告書. 3-6, 1999
 - 7) 近藤啓文, 岡田純：混合性結合組織病調査個人票を用いたMCTD家族内発症の調査. 厚生科学研究費特定疾患対策研究事業. 混合性結合組織病に関する研究班, 平成13年度研究報告書. 15-17, 2002
 - 8) 東條毅, 秋谷久美子, 青塚新一, 他：混合性結合組織病第二回全国疫学調査第二次調査最終集計報告. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成5年度研究報告書. 9-14, 1994
 - 9) 近藤啓文, 高橋道雄, 宮原英夫, 他：プロジェクト臨床研究：MCTDの自然歴(第2報). 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成7年度研究報告書. 20-23, 1996
 - 10) 西間木友衛, 横張龍, 青塚新一, 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, 31:1159-166, 1991
 - 11) 東條毅, 秋谷久美子, 鳥飼勝隆, 他：混合性結合組織病(MCTD)の生命予後調査. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班, 平成10年度報告書. 7-10, 1999
-

2. MCTD治療の基本方針

■ 1) MCTDの自然経過 ■

MCTDの臨床像は時間的経過とともに炎症性所見が消褪し、線維症所見が優勢になる傾向が一般的である。

MCTDの特徴である全身性エリテマトーデス（SLE）様、強皮症（SSc）様、多発性筋炎（PM）様の3者が混合した臨床像は、発症から5～10年と経過するに従い、漸次変化する症例が少なくない。概して抗U1RNP抗体陽性、レイノー現象、指ないし手背の腫脹は残存するが、炎症性所見（発熱のエピソード、紅斑、漿膜炎、筋炎など）などは消褪し、一部の症例では線維症病変（皮膚硬化、肺線維症、食道機能異常など）が優勢になる傾向がある^{1,2)}。

表5. 自然経過に伴う臨床像の推移

- ①長期経過を通して存続する症状・所見。
レイノー現象、指ないし手背の腫脹、抗U1RNP抗体陽性
- ②経過中に漸次消褪傾向を示す症状。
各種炎症症状（発熱、紅斑、関節炎、漿膜炎、筋炎症状）
- ③経過中に漸次増強する症状・所見。
線維症所見（近位部の皮膚硬化、肺線維症、食道障害）
- ④肺高血圧症の存在が予後を左右する。

したがって、初期の臨床像を念頭におかないで発病5～10年の完成した病像のみを評価すると、皮膚硬化が進行してSScとの鑑別が難しい症例も認められ、また、ある症例では、SLE様の臨床像が優勢になることもある。しかし、MCTDの典型的特徴を保持している症例も少くない^{3,4)}。

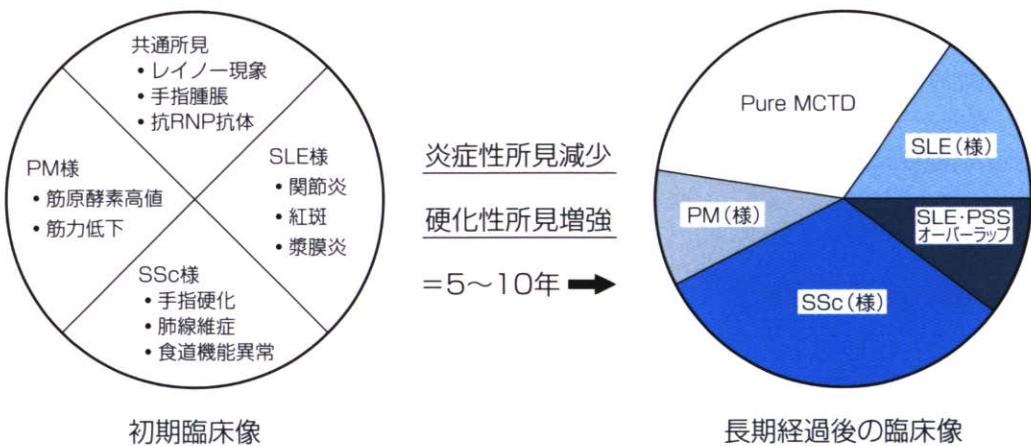


図. 自然経過に伴うMCTDの臨床像の推移

■ 2) MCTDの重症度 ■

MCTDは一般的に予後良好で、重篤な中枢神経障害や腎障害、肺線維症の進行も多くないとされている。また、内臓病変を呈する場合も中等量程度の副腎皮質ステロイドによく反応するといわれる。予後を最も左右させる因子として肺高血圧症（PH）の存在があげられる。また、一部の症例では急速に進行する間質性肺炎が見られることがあるほか、高度の肺線維症、腸管機能不全などが見られることがある。MCTDにおけるレイノー現象は強皮症で見られるものほど重症化しないことが多いが、一部の症例では指尖部の壊死に至ることもある。

表6. MCTDの障害臓器別の重症度分類

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 PH（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、器質性機能障害、精神病、 脳血管発作などが見られるが頻度はまれ。 頭痛、嘔気、嘔吐（イブプロフェンなど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、痰。 動悸、息切れ、咳、痰。 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、筋力低下 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	疾患活動性の高いときに見られる。 疾患活動性が高いときに見られる。 筋原性酵素上昇、脱力、時に重症例あり。 逆流性食道炎、胸焼け、心窩部痛、時に難治性。 胸水、心嚢水貯留。 蛋白尿（重篤な糸球体腎炎もまれであるが見られる、 全身性エリテマトーデスを考慮する必要がある）。 皮下結節、紫斑、スプリンター出血が見られることがある。 レイノー現象など血流障害が重症化し、皮膚潰瘍 を形成したり、手指の壊死や切断に至ることがある。 進行は緩徐であることが多いが比較的速く 進行する例も見られる。 三叉神経障害が比較的多く見られる。
軽症：	レイノー現象 指ないし手背の腫脹 紅斑 皮膚硬化（指に限局することが多い） 関節炎	寒冷刺激などをきっかけに手指の血流が低下し 色調変化を来す、時に難治性。 MCTDの診断にきわめて重要であるが重大な問題に なることは通常ない。 顔面、手掌にてやすい。 軽度にとどまることが多いが、 手指の屈曲拘縮を来しうる。 関節破壊を来すことはまれ。

■ 3) 小児MCTDの特徴 ■

小児期発症のMCTDの治療は、①臨床像が多彩であること、②報告例が少ないとこと、③疾患の長期経過・予後の解析が十分でないこと、④治療薬に対するコントロール・スタディーがなされていないこと、などから非常に複雑である。また日常生活の指導においても、小児期はたえず成長と発達を遂げている時期であることを理解し、また学業・進学などに支障が生じないように、治療法や治療期間などについて配慮することが必要である^{5,6)}。

(1) 小児MCTDの薬物療法

これまでの治療成績の解析から、小児MCTDの治療は成人MCTDと同じく、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）療法が基本である。

発熱、関節炎、筋炎、腎炎、心膜炎、胸膜炎などを示す急性増悪期と寛解維持期それぞれに、適切なステロイド薬の種類を選択し、その必要充分な量を使用することが重要である。ステロイド薬の副作用についても成人MCTDと同じく充分留意するが、特に小児の場合には成長障害への影響についても配慮が必要である。患児は学業中のため、入院期間を極力短縮するための工夫が望まれる。そのためには、メチルプレドニゾロンのパルス療法などの導入も考慮される。

非ステロイド性抗炎症薬は、診断確定前や軽微な発熱、関節痛、筋炎などの炎症症状に対して、あるいはステロイド薬の補完薬として適宜用いる。

血管拡張薬も適宜使用する。免疫抑制薬の適応となる場合がある。以下のような場合に、種類・量を充分吟味して用いる。

表7. 小児MCTD例で免疫抑制薬の適応となる場合

- ①病勢の進行がステロイド薬抵抗性である場合。
- ②急速に進行する腎炎や心筋炎などの合併症がある場合。
- ③ステロイド薬の重篤な副作用が危惧される場合。

(2) 日常生活上の指導

小児期はたえず成長と発達を遂げている時期であることを理解することが重要である。また、学業・進学などに支障が生じないように治療法や治療期間などについて配慮する。そのためには、入院期間を極力短縮するための工夫が望まれる。

■ 4) MCTDの日常生活指導 ■

日常生活指導は薬物療法と同様に重要なので具体的に判り易く説明する。

特にQuality of Life (QOL) からみた疾患の予後が比較的良好であること、しかし、寒冷期の保温、紫外線に対する注意の必要性、妊娠時の注意点などについてよく指導する。

(1) 疾患の説明

最近は家庭医学書などの成書にもMCTDは記載されており、診断名を告知された患者は、本症の治療法や予後について家庭医学書などから情報を集めようとするかもしれない。しかし、患者がそのような成書を読んでもMCTDの疾患概念をすぐに理解することは難しく、「MCTDに合併する肺高血圧症（PH）の予後は非常に悪い。」という部分を読むに至っては非常に強い不安を抱く可能性が高い。

このためなるべく早期に医師は患者にMCTDの主な症状、PHの有無を確認するための検査を定期的に行って行くこと、治療法および予後などについてわかり易く説明し、理解させることが大事である。

表8. MCTDについて患者に説明する際の主な留意点

- 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病変は多彩で、個々の患者で病変の分布、重症度は多様であること。
- ③生命およびQOLの面からも、予後は他の膠原病と比べ比較的良好であること。
- ④PHの有無を確認するために、胸部X-P、肺機能、心電図、心エコーなどの検査を定期的に行うこと、労作時息切れなどの自覚症状が出現した場合にはすぐに同様の検査を行い、PHの有無を確認すること。
- ⑤根治的な治療法はないこと。
- ⑥副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）をはじめ、対症療法薬を正しく使用すれば、疾患のコントロールは可能であること。

(2) 家事、就業に対する注意

有熱時、急性増悪時、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。しかし以下の点を説明する。

- ①過労を避ける。
- ②適度の休養をとることの重要性を理解する。
- ③必要に応じて家族の理解と協力を得るようにする。

(3) 寒冷に対する注意

- ①寒冷期にはなるべく外出を避け、外出時は手袋を使用する。
- ②居室、寝室の保温に注意する。
- ③水仕事は冷水を避け、温水を使う。
- ④ハンドクリーム（保湿剤入りが良い）を常用して、皮膚の保温と指先の外傷予防に注意する。

(4) 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説明する。

特に紫外線の強い春先や夏の日照時には、

- ①長袖を使用する。
- ②帽子をかぶる。
- ③パラソルを用いる。
- ④日焼け止めクリームを使う。

などの紫外線防止策の実行を繰り返し強調する。

(5) 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の回避、便秘に対する食生活の重要性を説明する。

(6) 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、医師の指示どお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との両面、病気の活動性を抑え、治すためにはステロイド薬の服薬が重要であることを説明し、疑問点には判りやすく答えて、正しく服用して貰う。

(7) 妊娠に関する指導

妊娠可能な女性の場合は、MCTD罹患時の妊娠に及ぼす影響が一大関心事である。患者の方から尋ねなくとも、MCTDと妊娠の関係について説明しておくことは、患者－医師間の信頼関係の確立に好ましい。

表9. MCTDと妊娠・分娩についての説明

- ①MCTDの場合は、特別に重篤な内臓障害（PHなど）がない限り、妊娠は可能である。
- ②一般に妊娠中は臨床活動性と免疫活動性は安定する傾向にある。
しかし分娩後は一時的に病態が不安定となり、活動性が増す場合がある。
- ③妊娠中および分娩後の数か月間は経過を注意深く管理し、分娩直後は家族の協力によりなるべく過労を避けるようにする。
- ④明らかな腎症がある場合には、妊娠による憎悪を慎重に評価する必要がある。
- ⑤維持療法としてステロイド薬を服用している場合は、プレドニゾロンなら胎児には影響が少ないので、妊娠を希望する場合にはプレドニゾロンを服用する。

（この項目では特にEBMレベルの報告は無い。）

■ 5) MCTDの薬物療法 ■

MCTDの治療対象となる病態は、発熱、筋症状、血球減少、間質性肺炎、肺高血圧症（PH）、腎障害、関節炎、漿膜炎が主なものである。複数の病態が重なって出現することが多いが、最も重篤な病態に治療の焦点を合わせるのが原則である。
それぞれの病態別治療指針を参照されたい。

治療の基本は、副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）や免疫抑制薬を主力とした免疫抑制療法であり、これに血管拡張薬、抗血小板薬を中心とした末梢循環の改善を目的とした治療が加わる。もっとも上記のような治療すべき病態のない場合、MCTDの診断がついても特別の治療を行わないこともある。

一般的には、それぞれの病態の重症度に応じて、大量（体重1kgあたり1～1.2mgのプレドニゾロン）或いは、中等量（0.6～0.8mg/kgのプレドニゾロン）のステロイド薬を初期量として、2～4週間これを継続し、以後2週間ごとに10%減量していく方法が基本となる。関節炎だけなら、RAに準じて、少量ステロイド薬で十分な場合もある。難治性また治療を急がねばならない病態に対しては、メチルプレドニゾロン1g/日を3日間連続で投与するパルス療法も考慮する。免疫抑制療法は、MCTDのSLE的或いは多発性筋炎／皮膚筋炎（PM/DM）的病態の増悪時に用いられることが多く、その難治性病態の治療にあっては、SLEやPM/DMの治療エビデンスが参考とされることが多い。

(1) ステロイド薬

ステロイド薬には表11に示すように各種のグルココルチコイド製剤がある。その糖質コルチコイドと電解質コルチコイド作用との比及びtaperingの容易さからプレドニゾロンが第一選択となる。プレドニゾロン初期量の投与により疾患活動性が制御できない場合、プレドニゾロンの增量の他に、他のステロイド薬への変更を考慮する場合もある。

治療による緩解後も、少量のステロイド薬の内服を継続することが多く、ステロイド薬の特に長期服用時の副作用発現に注意する。ステロイド薬の主な副作用としては、骨粗鬆症、糖尿病、白内障、緑内障、動脈硬化症、無菌性骨壊死、感染症、肥満、高脂血症などがある（表11）。

近年、特にステロイド誘発性骨粗鬆症に対して有効な薬剤が利用可能になり、骨粗鬆症対策には万全を期すことが望まれる。骨粗鬆症の項参照のこと。

表10. 各種グルココルチコイドの力価と半減期⁽⁷⁾に基づき一部改変)

薬剤名	主な商品名	血半減時間	中半減時間	生物学的半減時間	糖質コルチコイド作用	電解質コルチコイド作用
ヒドロコルチゾン	コートリル	1.5	8-12	1	1	
酢酸コルチゾン	コートン	1.5	8-12	0.8	0.7	
プレドニゾロン	プレドニン	3-4	12-36	4	0.8	
メチルプレドニゾロン	メドロール	3-4	12-36	5	0	
トリアムシノロン	レダコート	5-6	12-36	5	0	
パラメタゾン	パラメゾン	5-6	36-54	10	0	
デキサメタゾン	デカドロン	5-6	36-54	25	0	
ベタメタゾン	リンデロン	5-6	36-54	25-30	0	

表11. ステロイド薬の副作用⁽⁷⁾に基づき一部改変

major side effect	minor side effect
感染症の誘発・増悪	満月様顔貌・中心性肥満・野牛肩,
消化管潰瘍・出血	ざそう, 多毛, 皮膚線条, 皮下出血斑,
精神神経障害	創傷治癒遅延
糖尿病の誘発・増悪	体重増加, 浮腫, 食欲亢進,
骨粗鬆症	不眠・興奮・多幸感,
無菌性骨壊死	発汗異常・心気亢進, 手指振戦, 口周囲のしびれ感,
ステロイドミオパシー	頭痛, 月経異常,
血栓形成促進	成長障害(小児)
白内障, 緑内障	高血圧, 高脂血症, 低カリウム血症
急性胰炎	
脂肪肝	
ステロイド離脱症候群	

(2) 免疫抑制薬

表12に主な免疫抑制薬とその作用機序をまとめた。核酸合成を阻害し、リンパ球増殖を抑制するものが多いが、臨床的な有効性がそれに由来するかは不明確で、抗炎症作用によるのではないかという指摘があるものもある。

表12. 主な免疫抑制薬とその作用機序

一般名	商品名	作用機序
シクロホスファミド	エンドキサン	アミニアリキル化によりDNA合成を阻害
アザチオプリン	アザニン, イムラン	吸収後6-MPとなり, DNA合成阻害
ミゾリビン	ブレディニン	ピリミジン代謝阻害
ミコフェロール酸モフェチル	セルセプト	DNA合成阻害
メトレキサート	メソトレキセート リウマトレックス	DHF reductaseなどの葉酸代謝経路を阻害する葉酸アナログ
シクロスボリンA	ネオーラル	シクロフィリンに結合し, T細胞活性化を阻害

(3) 生物学的製剤

リウマチ性疾患の治療で抗CD20抗体(rituximab)の有効性が注目されている。現在、緩解導入投与プロトコールが確立しつつある途上であるが、関節リウマチでは、1,000mg 2回、SLEでは375mg/m²或いは500mgを2回投与という方法が発表されている^{8,9)}。いずれもシクロホスファミドやステロイド薬などの免疫抑制薬を併用している。SLEで糸球体腎炎や血小板減少、また皮膚筋炎でも有効例が報告されており、今後MCTDでの使用例も報告されると思われる。

(4) 免疫グロブリン大量静注療法

免疫グロブリン大量静注療法が、筋炎、血管炎を始め¹⁰⁾、血球貪食症候群、溶血性貧血、血小板減少、糸球体腎炎、赤芽球病、汎血球減少など多くの重篤なりウマチ性疾患難治性病態で有効と報告されている。MCTDにおいても、筋膜炎、筋炎、難治性皮疹での有効例が報告されている。海外では2g/kgを月1回繰

り返すという報告が多い。日本では、400mg/kgを一日量として5日間連続するという投与法が採用されることが多い。その医療経済学的コストと、緩解導入成功後の維持療法の実施方法が問題となる。多発性筋炎では、月1回0.8g/Kgに減量して緩解維持ができるという報告がある¹¹⁾。

(5) NSAID

関節炎、関節痛が主体の場合、投与されることが多い。しかしMCTD無菌性髄膜炎の誘因としてNSAIDsが関与する例も少なくないことから、その投与には注意する必要がある。

(6) DMARDs

MCTDのRA様関節炎に対して用いられることがある。

■ 6) MCTDにおける治療効果の判定 ■

MCTDでは、治療対象となった臓器病変の臨床症状とその臓器病変をモニタリングできる臨床検査値との改善から、治療効果の判定を行う。

臨床検査としては、例えば、筋炎症状が存在するときの血清CK値、アルドラーーゼ値や、血球減少時においては白血球数、血液ヘモグロビン濃度、血小板数、ハプトグロビン、網状赤血球数、顆粒球数、血清LDH値、間質性肺炎におけるSP-D、KL-6、肺高血圧症におけるひと脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）などがある。また疾患活動性上昇に伴って、赤沈値の亢進、CRPの上昇、血清補体値の低下、免疫グロブリンの増加などの血清学的指標が悪化していることが多いので、これらの検査値異常の改善もよい指標となる。それぞれの臓器病変における治療効果の判定は、臓器障害の治療指針の各項目を参照すること。

免疫グロブリン値は、治療としての免疫抑制効果の指標にもなる。免疫グロブリン値が順調に低下せず、疾患活動性も改善できなければ、ステロイド薬や免疫抑制薬の種類や量を変更し、治療の強化を考慮したほうがよい。さらに、治療の結果、リンパ球数や免疫グロブリン値が低下している場合、特にカリニ肺炎・真菌感染症。サイトメガロウィルス感染症などの日和見感染症合併も警戒すべきである。なお、抗U1RNP抗体自体は、SLEにおける抗二本鎖DNA抗体などとは異なり、疾患の重症度とそれほど相関しないことが指摘されており、抗核抗体価とともに治療効果判定に使用するのは望ましくない。

■ 7) MCTD治療における免疫異常に対する考え方 ■

MCTDにおける免疫異常の代表は、疾患標識抗体（マーカー抗体）でもある抗U1RNP抗体で、MCTD分類の手引きの必須項目であり、その陽性頻度は100%である。したがって、蛍光抗体法による抗核抗体（FANA）の陽性頻度も100%となる、これはFANA検査の基質である細胞核に、U1RNP抗原が存在するためで、高力価の斑紋型（speckled pattern）の抗核抗体として検出される。逆に、高力価の斑紋型の抗核抗体が検出されたら抗U1RNP抗体陽性を疑ってよい。

これらの他にMCTDで出現する自己抗体としては、抗二本鎖DNA抗体（28～48%）、抗Sm抗体（9～10%）、リウマトイド因子（38～48%）、抗SS-A抗体（抗Ro抗体）、抗SS-B抗体（抗La抗体）、抗カルジオリピン抗体、抗甲状腺自己抗体、LE細胞などがある。抗トポイソメラーゼI抗体（抗Scl-70抗体）、抗セントロメア抗体、抗Jo-1抗体が陽性となることは希である。

その他の免疫異常としては、高γグロブリン血症は高頻度に、低補体血症（26%）、梅毒血清反応生物学的偽陽性（3～7%）、抗血管内皮細胞抗体、抗リンパ球抗体、免疫複合体も認められることがある。

（1）病態の診断

a. 臨床症状

抗U1RNP抗体の高力価は、レイノー現象、手指手背腫脹と関連するとされる。抗U1RNP抗体そのものは、MCTD以外でも、全身性エリテマトーデス（SLE）、強皮症（SSc）、多発性筋炎／皮膚筋炎（PM／DM）、シェーグレン症候群（SjS）でも、20～30%に出現する。

しかし、MCTDでは抗U1RNP抗体が単独で、高力価に陽性を呈することが特徴である。抗U1RNP抗体は、U1RNP抗原を構成している70K（68K）蛋白、A蛋白、C蛋白と結合するが、特に、70K（68K）蛋白に対する抗体はMCTDに特異的とされている。

抗二本鎖DNA抗体陽性例や抗Sm抗体陽性例では、SLE様症状を伴うことが多い。すなわち腎症を呈し、低補体血症を伴いやすい。

MCTDではリウマトイド因子が高頻度に陽性となる。しかし、関節炎や関節リウマチ様のX線写真所見との関連については、意見の一一致が見られていない。本邦のMCTDの全国調査例におけるリウマトイド因子陽性例では、リウマトイド因子と乾燥症候群との関連が認められている。

MCTDにおける抗SS-A抗体の意義に関しては、乾燥症候群を伴う例は伴わない例に比較して52KD SS-A抗原を用いたELISAによる抗体陽性率が高いとされている。

MCTDで肺高血圧症を伴う例では、抗U1RNP抗体と同時に抗カルジオリピン抗体や抗血管内皮細胞抗体が検出されることが多い^{12,13)}。

b. 検査所見

臨床的にMCTDが疑われる例で、高力価の斑紋型抗核抗体が認められた場合は、抗U1RNP抗体陽性の可能性が高い。このため二重免疫拡散法（DID）やELISAにより、抗U1RNP抗体を検索する。最近、改良されたELISAでは、DIDとほぼ一致するデータが得られるようになっている。

c. 診断の進め方

ELISAでは、適当な正常人対照のデータから正常値が設定されている。

d. 重症度、予後

抗U1RNP抗体の高力価は、レイノー現象や手指手背腫脹とは関連するが、MCTDの疾患重症度とは関連しない。

MCTDの疾患重症度と抗Sm抗体の関係をみると、抗Sm抗体陽性例では、SLE的な要素が強く、特に、腎症の頻度が高い。しかし、中枢神経症状との関連や生命予後については意見が一致していない。

MCTDでSLEの分類基準を満足する例では、満足しない例に比較して、ステロイド薬の大量投与例が多く、ステロイド薬に対する反応が不良な例や免疫抑制薬投与例も多いという報告がある。