

(2) 治療指針

a. 基本的な考え方

明らかな臨床症状を伴わない場合は、MCTDにおける免疫異常そのものは、原則として治療の対象にはならない。

しかし、臨床症状の出現あるいは消失と時期を同じくして、免疫異常が出現あるいは消失する例も報告されている。

明らかな臨床症状を呈した場合は、免疫異常の変動を追うことで、MCTDの疾患活動性や治療効果を判断する有用な指標が得られる場合が多い。

b. 日常生活の指導

SLE患者の場合と異なりMCTDでは、紫外線暴露により発症したり、症状が悪化したり、免疫異常が出現することは報告されていない。

しかし、SLE様症状を呈するMCTD患者では、27%に光線過敏症が認められており、紫外線暴露をさけることが望ましい。

c. 薬物療法

抗U1RNP抗体は、従来、ステロイド薬の治療により低下しにくい抗体と考えられていた。しかしこれは、抗U1RNP抗体陽性のMCTD例で大量の副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）を必要とする例が少ないためである。MCTDにおける過去の最大ステロイド薬投与量は、プレドニゾンで30mg/日が最も多く、次いで、40mg/日、20mg/日である。プレドニゾン60mg/日以上を投与すれば、抗U1RNP抗体もある程度は低下することが報告されている。

表13. 抗U1RNP抗体がステロイド薬投与に反応しにくいとされる理由

- ①ステロイド薬の大量投与例が少ないこと。
- ②抗U1RNP抗体そのものが大量に存在すること。
- ③抗U1RNP抗体の中、抗70K（68K）蛋白抗体の反応性が低い。¹⁴⁾

高γグロブリン血症や低補体血症も、ステロイド薬投与により改善する。

免疫抑制薬もMCTDの10.5%の患者で使用されており、MCTDで出現する各種自己抗体を低下させうるが、比較的遅効性である。治療による各種の自己抗体価の低下は、臨床症状の改善を伴うことが多い。しかしこの自己抗体価の低下を治療効果と評価するのか、単に治療による免疫抑制の結果を観察しているだけと見なすかについては、意見が分かれる。その最大の理由は、抗U1RNP抗体をはじめとしてMCTDで出現する各種の自己抗体の病因的な意義の解明が進んでいないためである。今後は、この点の解明が強く期待される。

d. その他の治療法

肺高血圧症を呈するMCTD例で、抗U1RNP抗体と抗カルジオリピン抗体が陽性であれば、血漿交換療法も考慮される。これは肺高血圧症を呈するMCTD例では、他のMCTD例より抗カルジオリピン抗体の陽性率と抗体価が有意に高値であったからである^{12,13)}。

血漿交換療法には、二重膜濾過法と陰性荷電のデキストラン硫酸を付着させたカラムによる特異的免疫吸着法がある。抗カルジオリピン抗体は後者で、有効に除去されることが報告されている¹⁵⁾。

.....

参考文献

- 1) Niemelstein, SH et al: IMixed connective tissue disease; a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine* 59: 239-248, 1980
- 2) 柏木平八郎：混合性結合組織病；その経過と予後. *日内会誌*. 85：1265-1268, 1996
- 3) Burdt MA, et al: Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serological findings. *Arthritis Rheum* 42: 899-909, 1999
- 4) 近藤啓文, 高橋道雄, 宮原英夫, 他：プロジェクト臨床研究：MCTDの自然暦（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
- 5) 横田俊平, 小菅啓司, 植地正文：小児混合性結合組織病－厚生省研究班「診断の手引きと治療方針」に基づく本邦報告例の分析－. *小児科* 30：63-74, 1989
- 6) 横田俊平：小児混合性結合組織病－自験例3例を含む本邦23例の臨床的分析－. *リウマチ* 34：947-954, 1994
- 7) ステロイド薬の選び方と使い方 矢野三郎, 佐藤文三 南江堂
- 8) Edwards JC, Szczepanski L, Szechinski J, et al: Efficacy of B-cell-targeted therapy with rituximab in patients with rheumatoid arthritis. *N Engl J Med* 350(25): 2572-2581, 2004
- 9) Leandro MJ, Edwards JC, Cambridge G, et al: An open study of B lymphocyte depletion in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 46(10): 2673-7, 2002
- 10) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al: A controlled trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 329(217): 1993-2000, 1993
- 11) Genevay S, Saudan-Kister A, Guerne PA: Intravenous gammaglobulins in refractory polymyositis; lower dose for maintenance treatment is effective. *Ann Rheum Dis*. 60(6): 635-6, 2001
- 12) 西間木友衛, 横張龍一, 青塚新一, 他：肺高血圧症患者血清の免疫異常に関する共同研究. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成2年度研究報告書. 17-20, 1991
- 13) Nishimaki T, Aotsuka S, Kondo H et al: Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *J Rheumatol* 26: 2357-2362, 1999
- 14) 青塚新一, 古田島理佐, 隅谷護人, 他：免疫異常病態－MCTDと抗U1RNP抗体陽性SLE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6年度研究報告書. 146-149, 1995
- 15) Hashimoto H, Tsuda H, Kanai Y et al: Selective removal of anti-DNA and anticardiolipin antibodies by adsorbent plasmapheresis using dextran sulfate columns in patients with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 18: 545-551, 1991

3. MCTDの病態別治療指針

■ 1) 発熱 ■

(1) 病態の概念

発熱は、MCTDによくみられる症状の一つであり、全身性エリテマトーデス（SLE）の診断基準を満たすMCTD（MCTD/SLE）で、SLEの基準を満たさないMCTD（MCTD/non-SLE）に比して高頻度に見られる（88% vs 21%）。38℃以上の高熱もMCTD/SLEで、MCTD/non-SLEに比して高頻度に見られる¹⁾。

発熱は、MCTDの増悪時に関節炎、心膜炎、筋炎などの他の臨床症状とともに出現することが多く、活動性の指標となる¹⁾。したがって、これらの関節炎、心膜炎、筋炎などに対する治療が、同時に発熱の治療となる。

副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）や免疫抑制薬服用中のMCTD患者では、感染症などの他の原因による発熱もみられることがあるので、その鑑別が重要となる。一部の症例では、治療抵抗性の発熱もみられるため、注意が必要である¹⁾。

(2) 病態の診断

a. 発熱に伴いやすい臨床症状

MCTDの発症初期には、微熱が全身倦怠感、易疲労感、体重減少などの全身症状のみを伴って続き、特定の臓器障害が明確でないことがある。このような場合には、臓器障害による臨床症状の有無を確実にとらえることが、治療上重要となる。

発熱の程度も、微熱から悪寒や戦慄を伴って高熱を呈するものまで、多彩である。また、MCTDによる発熱と感染などの他の原因による発熱とを鑑別することは重要であるが、容易ではない。

関節痛などに対して、非ステロイド性抗炎症薬（NSAIDs）服用中では、発熱が明らかでない例もみられる。NSAIDs服用前の熱型を確認することも大切である。

表14. 発熱と同時あるいは続発して出現する臨床症状

- ①関節炎（関節痛、関節腫脹）
- ②リンパ節腫脹
- ③心膜炎（前胸部痛、心膜摩擦音）
- ④胸膜炎（側胸部痛・背部痛、呼吸音低下）
- ⑤筋炎（筋痛、近位筋力低下）
- ⑥腎炎（浮腫、乏尿）
- ⑦中枢神経障害（頭痛、抑うつ状態、不安感、けいれん）

b. 発熱に伴う検査所見

発熱時には、赤沈亢進、CRP上昇など炎症反応がみられる。しかし、MCTDに基づく炎症の場合は、SLEにおける場合と同様に、赤沈亢進が著明でも、CRPは陰性ないし、低値を示すことが多い。この点は、感染症による発熱との鑑別に有用である。ただし、関節炎や漿膜炎（胸膜炎、心膜炎、腹膜炎）、血管炎を合併する例では、CRP上昇を認める。

MCTDによる発熱時には、病態により検査所見も異なる。このため、検査所見より障害臓器を特定し、これが原病によるものか、他の原因によるものか鑑別する必要がある。

筋原性酵素上昇がみられ、筋電図や筋生検で筋炎の所見を認めることもある。また、白血球減少症や低補体血症を呈することも多い。

腎炎合併時には、検尿や腎機能検査で異常を認めるが、熱性蛋白との鑑別が必要である。

中枢神経障害が疑われるときは、髄液検査、脳波検査、CT、MRI検査を行い、感染症や血管障害など、他の原因を鑑別する。

c. 診断の進め方

発熱時には、原病の疾患活動性にもとづくものか、他の原因にもとづくものか、鑑別する必要がある。とくに、CRP上昇を伴い赤沈亢進を認める場合には、感染症を疑う必要がある。

表15. MCTDにおける発熱の鑑別診断

- | |
|-----------|
| ①原病 |
| ②感染症 |
| ③薬剤アレルギー |
| ④他の膠原病の重複 |
| ⑤悪性腫瘍 |

d. 重症度と予後

38℃以上の高熱が持続する症例は、重篤な病態を来していることが多く、重症MCTDと考えられる。こうした重症例として、肺病変、中枢神経病変、血液病変、血管病変を伴うMCTDがある。

MCTDでは、重症度にしたがって速やかに適切な治療がなされれば、数日で解熱することが多い。しかし、まれに治療抵抗例もある¹⁾。

(3) 発熱に対する治療指針

a. 基本的な考え方

表16. MCTDの発熱に対する基本的な考え方

- | |
|--|
| ①安静を保つ。 |
| ②脱水、栄養状態不良な場合も多く、必要に応じて補液を行う。 |
| ③発熱時には不安感も強く、心理面での援助も必要である。 |
| ④発熱の原因検索を充分行う。 |
| ⑤入院の上、熱型を観察し、病態を把握し、治療方針を決定する。
微熱のみで、臨床症状に乏しい場合には、外来で原因検索を行っても良い。 |
| ⑥治療方針を決定するまでは、安易なNSAIDs投与は行わない。 |

- ⑦原病による発熱と診断した場合には、合併する病態もあわせて、必要なステロイド量を決定する。通常プレドニゾン15mg/日の連日経口投与により解熱する。
- ⑧プレドニゾン15mg/日連日経口投与により解熱しない例では、随伴症状の重症度を再検討し必要十分量を適切な投与方法で投与する。
特に、2回以上のプレドニゾン増量にて解熱しない症例では、白血球の反応性が悪い傾向にあり、ベタメタゾンへの変更やパルス療法を含めたステロイド大量療法を検討する。
- ⑨ステロイド薬無効例では、診断を再検討する。

(厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班, 1994年¹⁾, 一部改変)

b. 薬物療法

a) 薬剤の選択

表17. MCTDの発熱に対する薬剤の選択

- ①微熱のみで、他の臨床症状に乏しい例、あるいは軽度の関節炎の例では、NSAIDsを投与する。
- ②NSAIDsが無効か、あるいは副作用で投与できない例では、少量のステロイド薬を投与する。
- ③重症例では、ステロイド薬が第一選択となる。
- ④ステロイド薬大量療法が無効な場合には、ステロイド薬のパルス療法を考慮する。

b) 投与量

表18. MCTDの発熱に対する薬剤の投与量

- ①NSAIDsを投与する場合には、頓用でなく通常の用量を継続し、反応性をみる。
- ②軽症例でもステロイド療法が必要な場合には、初期投与量としてプレドニゾン15~20mg/日を3~4回/日の分割投与する。
- ③中等症例では、プレドニゾン20~40mg/日を3~4回/日の分割投与する。
- ④重症例では、プレドニゾン40~60mg/日を3~4回/日の分割投与する。
- ⑤プレドニゾン無効例でも、相当量のベタメタゾンが有効な例があるため、変更も考慮する。
- ⑥重症例でステロイド大量療法が無効な例で、感染症の合併が否定できる場合には、メチルプレドニゾン1,000mgを3日間点滴静注するパルス療法を行う。

c) 減量の時期と方法

初期投与量あるいは増量されたプレドニゾンを2~4週間継続し、臨床症状や検査所見を指標として、1~2週毎に10%ずつ減量する。減量後一過性に発熱や全身倦怠感がみられることもあるが、経過とともに解熱することもあり注意を要する。

長期投与後の減量は、反跳現象や離脱症状に気をつけて慎重に行う。
 解熱後の少量投与の場合は、生体のリズムにあわせて朝1回投与を行う。

d) 治療効果の判定

表19. 発熱例に対する治療効果判定の目安

①軽症例に対し、NSAIDsを投与しても疾患活動性をコントロールできず、全身倦怠感、食思不振、微熱などがつづく場合には、効果不十分と判定し、ステロイド療法に切り換える。
②ステロイド療法を開始すると数日以内に解熱し、臨床症状や検査異常も2~4週間以内に改善することが多い。
③ステロイド薬の初回投与量で解熱傾向がみられても、完全に解熱しない場合には、病態の再検討を行うべきである。
④ステロイド薬の初期投与量を2週間継続した後は、1~2週間毎に治療効果を確認しながら、漸減する。

e) 処方例

表20. MCTDの発熱に対する処方例

①NSAIDs	
ロキソプロフェンナトリウム (ロキソニン)	180mg/日 (分3)
ジクロフェナクナトリウム (ボルタレン)	75mg/日 (分3)
ナプロキセン (ナイキサン)	600mg/日 (分3)
②ステロイド薬	
プレドニゾン (プレドニン)	15~60mg/日 (分3)
ベタメタゾン (リンデロン)	2.5~10mg/日 (分1)
③ステロイドパルス療法	
メチルプレドニゾン (ソルメドロール)	1,000mg 5%糖液あるいは生理食塩水500mlに溶解し、1~2時間かけて点滴静注。
上記を連続3日間行い1クールとし、以後プレドニゾン経口投与に切り換える。	

■ 2) 血液障害 ■

(1) 病態の概念

MCTDでは、貧血、白血球減少症 (4,000/ μ l未満) またはリンパ球減少症 (1,500/ μ l未満)、および血小板減少症 (100,000/ μ l未満) などの血球障害がみられる。この他に、血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症候群 (TTP/HUS)、血球貪食症候群 (HPS) などが、まれにみられる。

貧血および白血球減少症は一般に軽度で、積極的な治療の対象となることは少ない。

MCTDにおける血小板減少症は、全身性エリテマトーデス（SLE）の場合と比較すると、一般的に軽度である。しかし、重症例では、出血傾向を伴い、治療を要する²⁾。

表21. MCTDにおける血球障害の頻度

臨床所見	MCTD		SLE	
	診断時	最終診察時	診断時	最終診察時
白血球減少	51.8 %	28.7 %	56.1 %	19.1 %
血小板減少	6.4	8.4	23.8	9.1
溶血性貧血	2.0	0.7	3.8	5.4

(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，1999年³⁾，一部改変)

(2) 貧血

表22. MCTDの貧血に対する基本的な考え方

- ①MCTDに合併する主な貧血は、慢性炎症性貧血、鉄欠乏性（失血性）貧血、腎性貧血および自己免疫性溶血性貧血に分けられる。
- ②一般にMCTDに伴う貧血は軽度で、治療を要しない。
慢性炎症性貧血は正球性、正一低色素性で、血清鉄は低下する。
しかし、鉄結合能は正常である。この種の貧血は、鉄剤に不応性である。
- ③NSAIDs服用中は、消化性潰瘍を合併し、出血による鉄欠乏性貧血を認めることがあるので、注意を要する。
- ④自己免疫性溶血性貧血では、血清LDH値や間接ビリルビン増加、ハプトグロビン値の減少を認める。しばしば、クームス試験陽性となるが、一部の症例では陰性のこともある。
- ⑤自己免疫性溶血性貧血は、血小板減少症を伴うことがある。
- ⑥自己免疫性溶血性貧血に対する治療は、SLEの溶血性貧血と同様に扱う。

表23. MCTDの貧血に対する処方例

- ①NSAIDs投与に伴う消化管出血性貧血に対して

ランソプラゾール（タケプロン）	30mg/日（分1）
ラニチジン（ザンタック）	300mg/日（分3）
ミソプロストール（サイトテック）	800mg/日（分4）
- ②自己免疫性溶血性貧血に対して

プレドニゾン（プレドニン）	60mg/日（分3）
メチルプレドニゾン（ソルメドロール）	1,000mg

 5%糖液あるいは生理食塩水500mlに溶解し、1～2時間かけて点滴静注。
上記を連続3日間行い1クールとし、以後プレドニゾンの経口投与に切り換える。

(3) 白血球減少症またはリンパ球減少症

MCTDでは、白血球減少症またはリンパ球減少症を認めることが多いが、臨床的に問題となることは少ない。白血球減少症は、薬剤および感染症による場合がある。合併する病態に対して使用されるステロイド薬により、これらの血球障害は通常改善する。

(4) 血小板減少症

a. 病態の概念

MCTDによる自己免疫性血小板減少症は、原病の他に明らかな原因や疾患がなく、免疫学的機序を介した血小板破壊の亢進により血小板減少をきたす病態であり、SLEにみられるものと同様と考えられる。その他、血小板の産生能低下あるいは無効産生が関与する場合がある。

SLEでは、20～30%に血小板減少症が合併するが、MCTDにおいては8～20%と頻度はやや低い^{2,3)}。

血小板減少症の程度は、一般に50,000～100,000/ μ lと軽度～中等度で、臨床的に出血傾向を認めない場合が多い。しかし、一部の症例では30,000/ μ l以下となり、出血傾向を呈する²⁾。

表24. 自己免疫性血小板減少症を合併しやすいMCTD例の特徴

- ①疾患活動性が高い症例.
- ②臨床像が複雑で、SLEの要素が強い症例.
- ③抗リン脂質抗体陽性症例.
- ④溶血性貧血合併症例.

(厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班, 1994年²⁾, 一部改変)

b. 病態の診断

a) 臨床症状

自己免疫性血小板減少症による出血傾向は、SLEあるいは特発性血小板減少性紫斑病 (ITP) と同様である。発熱などの全身症状を合併することもある。

表25. 血小板数と出血傾向

- ①血小板数が50,000～100,000/ μ lでは、一般に誘因なしでは異常出血は起こらない。しかし、外傷や手術時に、止血の遷延あるいは血腫形成を認めることがある。
- ②50,000/ μ l以下、とくに30,000/ μ l以下では、出血傾向が認められることが多い。
- ③抗リン脂質抗体症候群を合併する症例では、しばしば血小板減少を伴う。血栓塞栓症状も同時に認めることが多く、注意を要する。

(厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班, 1994年²⁾, 一部改変)

表26. 自己免疫性血小板減少症による出血症状

- ①皮膚・粘膜：紫斑（点状，斑状），採血や穿刺部位の紫斑，鼻出血，歯肉出血.
- ②内臓：血尿，月経過多，女性器出血，消化管出血，脳内出血.
- ③凝固異常でみられる血腫，関節内出血はまれ.

（厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班，1994年²⁾，一部改変）

b) 検査所見

自己免疫性血小板減少症に特異的な所見はないが，末梢血検査，骨髓検査，血小板結合性免疫グロブリンG（PA-IgG）などが参考になる。

表27. 自己免疫性血小板減少症の検査所見

①末梢血検査：	血小板数100,000/ μ l以下。 赤血球および白血球は数，形態とも正常.
②骨髓検査：	骨髓巨核球数は正常ないし増加.
③PA-IgG：	PA-IgGは増量.
④網状血小板*：	網状血小板/血小板比率増加は血小板寿命短縮を示す.
⑤血小板特異自己抗体*：	血小板膜蛋白（GP II b-III a，GPI b-X）に対する自己抗体 ⁴⁾ が陽性となることがある.

*保険適用外の特種検査

c) 診断の進め方

血小板減少症を認めた場合，この所見がMCTDに起因する自己免疫性血小板減少症と判断するためには，感染や薬剤など血小板減少を来しうる他の要因を除外する必要がある。

EDTAを抗凝固薬として用いる通常の検査では，偽性血小板減少症がみられることがある。偽性血小板減少症の可能性が考えられる場合は，ヘパリン（あるいはクエン酸塩）を抗凝固薬として用いる²⁾。

表28. MCTDにおける血小板減少症の鑑別診断

- ①自己免疫性血小板減少症
- ②血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群（TTP/HUS）
- ③血球貪食症候群
- ④薬剤性血小板減少症
- ⑤感染症
- ⑥播種性血管内凝固症候群（DIC）
- ⑦偽性血小板減少症

c. 治療指針

a) 基本的な考え方

自己免疫性血小板減少症は，急性の経過をとり顕著な出血傾向を呈する急性型と慢性の経過をとり出血傾

向に乏しい慢性型に大別される。治療適応に確立された基準はないが、SLE、ITPの自己免疫性血小板減少症と同様に、臨床経過、血小板数、出血傾向を参考に総合的に判断すべきである。

表29. MCTDにおける自己免疫性血小板減少症の治療適応

①血小板数20,000/ μ l以下で粘膜出血がみられる例.
②血小板数が50,000/ μ l以下で出血傾向は強くないが、高血圧、消化性潰瘍の有無など出血をきたす危険因子がある例.
③血小板数に関わらず致命的になりうる出血のみられる例.
④外傷、外科手術、妊娠・出産など出血の予測される例.

表30. MCTDにおける自己免疫性血小板減少症に対する治療

標準的治療法
①ステロイド薬（パルス療法を含む）
難治例に対する治療法
①免疫抑制薬*
②蛋白同化ステロイド薬*
③脾摘
緊急治療法
①免疫グロブリン大量静注（IV-IG）療法*
②血小板輸血

*保険適用外の治療

b) 標準的治療法

1) ステロイド薬

第一選択すべき標準的治療法であり、初期投与量としてプレドニゾロン30～60mg(0.5～1.0mg/kg) /日を3～4回の分割投与する。初期投与量を2～4週間継続した後は、1～2週間毎に血小板数を確認しながら、漸減する。治療反応例では、数日で血小板数は増加するが、減量中に減少する例があり注意を要する。

2) ステロイド・パルス療法

ステロイド大量療法が無効あるいは減量時に血小板数が減少する例、早期効果を期待する例で、感染症の合併が否定できる場合には、メチルプレドニゾロン1,000mgを3日間点滴静注するステロイドパルス療法を行う。

c) 難治例に対する治療法

ステロイド無効例に対して、次に考慮すべき治療として、免疫抑制薬、蛋白同化ステロイド薬および脾摘がある。これらの中で、ITPでは、まず脾摘を考えるが、SLEあるいはMCTDに伴う血小板減少症では、必ずしも脾摘を優先せず、免疫抑制薬あるいは蛋白同化ステロイド薬を次に用いることが少なくない。臨床的に免疫異常と臓器障害が多彩な症例では、脾摘の前に免疫抑制薬による治療を試み、さらにこれにも不応の場合には（とくに閉経期以降の女性患者では）、蛋白同化ステロイド薬を用いることが多い²⁾。

1) 免疫抑制薬

アザチオプリン50～100mg/日またはシクロホスファミド500～1,000mgを月1回点滴静注するシクロホスファミドパルス療法を行う。両者の有効性を比較した成績はない。シクロホスファミドパルス療法

は、蛋白同化ステロイド薬または脾摘に比べて、ステロイド減量効果に優れ、他の合併症状への効果も期待できる⁵⁾。

2) 蛋白同化ステロイド薬

ダナゾール400～600mg/日をステロイド薬と併用で用いる。SLEでの有効性は60%と高いが、一方で副作用の出現による中止例もあり、再発率も高い⁶⁾。

3) 摘脾

脾摘はITPにおいて、ステロイド療法無効例、あるいは有効例であるが維持量が多いか副作用のため継続が困難な例、若年女性で挙児希望例が適応とされる。MCTDにおいてもこうした症例において摘脾が考慮される。若年者、発症早期例、免疫グロブリン大量静注（IV-IG）療法有効例では、有効率が高いと予測されている。ITPでは、摘脾後の寛解率は60～70%とされるが、SLEでは摘脾後に再発や疾患活動性の増加を認めたとの報告もあり、慎重な経過観察が必要である⁷⁾。

d) 緊急的治療法

1) 免疫グロブリン大量静注（IV-IG）療法

ITPにおいて本治療法の有効性が示されている⁸⁾。MCTDにおいても、高度の血小板減少を認め、顕著な粘膜出血を認める例や致命的になりうる出血を認める例、外傷、外科手術、妊娠・出産など出血が予測されるため一時的に血小板数を増加させる必要のある例でIV-IG療法を単独で、あるいは副腎皮質ステロイドパルス療法、血小板輸血と併用で行う。

インタクトタイプのヒト免疫グロブリン0.4g/kgを5日間あるいは1.0g/kgを2日間点滴静注することにより、多くの例で数日以内に血小板数の増加を認めるが、効果は一過性であり、3～4週間で血小板数は元の値まで減少する。本治療法は、高価であることに留意すべきである。

2) 血小板輸血

血小板輸血は、致命的出血を認める例に対する緊急治療として行う。輸血後血小板は抗血小板抗体により直ちに破壊され、効果は持続しない。

e) その他の治療法

ビンカアルカロイド、血漿交換の有効性は確立されていない²⁾。

Helicobacter pylori 陽性のITPの一部で *Helicobacter pylori* 除菌療法が血小板数増加に有効であるとの報告がなされており、近年注目されている⁹⁾。

表31. MCTDの免疫性血小板減少症に対する処方例

①ステロイド薬	
プレドニゾン（プレドニン）	30～60mg/日（分3）
初期投与量を2～4週間継続し、血小板数を指標として、1～2週毎に10%ずつ減量する。	
②ステロイドパルス療法	
メチルプレドニゾン（ソルメドロール）	1,000mg
5%糖液あるいは生理食塩水500mlに溶解し、1～2時間かけて点滴静注。	

上記を連続3日間行い1クールとし、以後プレドニゾロンの経口投与に切り換える。

③蛋白同化ステロイド薬	
ダナゾール（ボンゾール）	400～600mg/日（分2～3）
④免疫抑制薬	
アザチオプリン（イムラン）	50～100mg/日（分1～2）
シクロホスファミドパルス療法	
シクロホスファミド（エンドキサン）	500～1,000mgを月1回 点滴静注
⑤免疫グロブリン大量静注（IV-IG）療法	
免疫グロブリン	0.4g/kgを5日間、あるいは 1g/kgを2日間点滴静注

(5) 血栓性血小板減少性紫斑病／溶血性尿毒症症候群（TTP／HUS）

a. 病態の概念

血栓性血小板減少性紫斑病（TTP）は、血小板減少、微小血管障害性溶血性貧血（MAHA）、腎機能障害、発熱、動揺性精神神経症状を五徴候とする全身疾患で、一方溶血性尿毒症症候群（HUS）は、血小板減少、MAHA、腎不全を三徴候とする疾患である。両者は共通する病態がみられ、臨床的に鑑別が困難であることからTTP／HUSあるいは血栓性微小血管障害症（TMA）と包括される。一部のTTP／HUSの基礎疾患としてSLE、MCTDなどの自己免疫疾患が知られている。

血漿止血因子であるvon Willebrand因子（vWF）を特異的に切断する酵素（vWF-CP／ADAMTS13）活性の低下がTTPに關与することが明らかにされ、注目されている¹⁰⁾。

b. 検査所見

表32. 血栓性血小板減少性紫斑病の検査所見

①末梢血検査：	血小板減少 貧血，網赤血球増加，破碎赤血球
②生化学検査：	LDH増加，ハプトグロビン低下，
③凝固・線溶系検査：	トロンボモジュリン高値
④尿検査：	血尿，蛋白尿
⑤vWF-CP／ADAMTS13活性低下*	
⑥vWF-CP／ADAMTS13特異自己抗体*	

*保険適用外の特殊検査

c. 治療指針

TTP／HUSに対しては、新鮮凍結血漿を用いた血漿交換療法を行い、これとともにステロイド大量療法、免疫抑制薬、IV-IG療法なども考慮する。

(6) 血球貪食症候群 (HPS)

a. 病態の概念

血球貪食症候群 (HPS) は、骨髄をはじめとした網内系での組織球、マクロファージによる血球貪食を特徴とする疾患である。原発性と二次性HPSに分けられる。自己免疫疾患にみられるHPSは、二次性のHPSに含まれ、自己免疫関連HPS (AAHS) という概念で包括することも提唱されている¹¹⁾。

b. 臨床症状および検査所見

HPSの病態は、マクロファージ、T細胞活性化に伴う高サイトカイン血症によるものであり、発熱、リンパ節腫脹、肝脾腫、皮疹などの臨床症状と、汎血球減少、凝固異常、肝機能障害、高LDH血症、高フェリチン血症、高サイトカイン血症などの検査所見を認める。

c. 診断の進め方

HPSの診断基準は、複数提唱されている^{12,13)}。発熱、血球減少、高フェリチン血症および高LDH血症などの臨床症状、検査所見に加え、骨髄、脾臓リンパ節で血球貪食像を証明することにより、診断を行う。

d. 治療指針

HPSの治療としては、原疾患の活動性を抑える目的で、パルス療法を含むステロイド大量療法、シクロホスファミドパルス療法、IV-IG療法、血漿交換療法などを行う。

参考文献

- 1) 高野 慎, 細野 治, 高野泰秀, 安倍 達: MCTD患者における発熱の治療反応性. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班, 平成6年度研究報告書. 115-116, 1995
- 2) 柏木平八郎, 湯原孝典: 混合性結合組織病における血小板減少症: 入院例における検討と治療指針案. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班, 平成6年度研究報告書. 117-119, 1995
- 3) 近藤啓文, 岡田 純, 湯原孝典, 東條 毅: 混合性結合組織病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. 11-14, 1999
- 4) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki j, Ikeda Y: Detection of circulating B cells secreting platelet-specific autoantibodies is a sensitive and specific test for the diagnosis of autoimmune thrombocytopenia. *Am J Med* 114: 322-325, 2003.
- 5) Boumpas DT, Barez S, Klippel JH, Balow JE: Intermittent cyclophosphamide for the treatment of autoimmune thrombocytopenia in systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 112: 674-677, 1990
- 6) Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, Garcia R, Duncan R, Harrington WJ: Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in woman. *Ann Intern Med* 111: 723-729, 1989
- 7) Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, Michel CJ Jr, McKenna CH: Splenectomy does not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 102: 325-328, 1985

- 8) Pissulo J, Ambritz R: Therapeutic experience on 934 adults with idiopathic thrombocytopenic purpura: multicentric trial of the Cooperative Latin American Group on Haematostasis and Thrombosis. *Blood* 64: 1179-1183, 1984
- 9) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, Landolfi R, Pola P, Gasbarrini G: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 352: 878, 1998
- 10) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, Yoshioka A, Matsui T, Titani K: Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* 75: 25-34, 2002
- 11) Kumakura S, Ishikura H, Ando J, Kobayashi S: Autoimmune-associated hemophagocytosis. *Am J Hematol* 50: 148-149, 1995
- 12) Imashuku S: Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 66: 135-151, 1997
- 13) Tsuda H: Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. *Int J Hematol* 35: 215-226, 1997

.....

■ 3) 肺高血圧症 ■

(1) 病態の概念

膠原病に肺高血圧症 (PH) を合併することが従来から知られてきた。我が国の調査では、各種膠原病の中でも、特にMCTDでPHが最も合併しやすいことが明らかにされた¹⁾。

表33. 各種膠原病におけるPHの頻度 (1998年)¹⁾

疾患	全患者数	PH患者数	PH頻度 (%)
MCTD	1651	83	5.02 %
SLE	9015	82	0.90
SSc	3778	100	2.64
PM/DM	3349	19	0.56

表34. 膠原病性PHの病態からみた分類

①肺動脈性PH (PAH) : 肺動脈の末梢での内腔の狭窄, 閉塞によるもの. 膠原病性PHの主要病態.MCTDのPHの大部分がこれに分類される.
②間質性肺病変によるPH : SScでみられる.
③慢性肺血栓栓症によるPH 慢性マクロ肺血栓栓症 : 区域肺動脈以上を閉塞 慢性ミクロ肺血栓閉塞症 : 筋性肺動脈以下を閉塞
④肺動脈末梢の血管炎によるPH

(2) 病態の診断²⁾

a. 臨床症状と病態

PHの初発症状は、労作時呼吸困難が最も多い、次いで顔面・下肢の浮腫など右心不全の徴候、さらに失神発作などが見られる。

PHは肺動脈圧の上昇から右室の負荷をきたす疾患であり、第2肺動脈音の亢進、胸骨左縁収縮期性拍動が見られる。

右室ははじめ肥大し、ついで拡張するが、代償出来なくなると右室不全に陥る。肺動脈弁の閉鎖不全のため、肺動脈弁拡張性雑音を聴取する。

また右室の拡張は三尖弁閉鎖不全を起こし、心尖部で全収縮期性雑音を聴取する様になる。卵円孔の再開が起これば、動脈血O₂分圧は顕著に低下する。

b. 検査所見

表35. PHの検査所見

①胸部単純X線検査では、右肺動脈近位部の拡大とその末梢側の蛇行と急激な狭小化.
②心電図は右室肥大の所見. 初期にはV ₅ の深いS (Sv ₅ ≥ 7mm or R/Sv ₅ ≤ 1) あるいは右軸偏位 (≥ 100°)
③重症になるにつれて、V ₁ の高いR (Rv ₁ ≥ 5mm以上 or R/Sv ₁ ≥ 1).
④心エコー法では断層法による右室の拡大による左室の圧排所見など.
⑤三尖弁閉鎖不全のある症例では、カラードブラ法と連続波ドブラ法とを併用して三尖弁収縮期圧較差 (ΔP) の増大 (40mmHg以上).

c. 診断の進め方

表36. PHの診断の進め方

- ①肺血流シンチグラムを施行して、肺血栓塞栓性の原因による二次性のPHを正しく鑑別する必要がある。
- ②マクロの慢性血栓塞栓性PHでは、多発性の血流欠損が見られる。
- ③これに対していわゆる原因不明のPH (PPH) では、肺血流分布は正常、あるいはまだら模様と表現される多発性の血流の減少である。
- ④とくに高度に進行した症例では、高度のまだら模様が見られマクロの慢性血栓塞栓症との鑑別が困難な症例もある。

d. 診断基準

- ①PHとは、右心カテーテル法を行ない安静時の肺動脈平均圧が25mmHgを超える病態と定義される(WHO)。
- ②厚生省混合性結合組織病調査研究班による、MCTDのPHの診断の手引き²⁾があるこの診断の手引きは、MCTDのPHに対して感度92%、特異度はPHのないMCTDに対して100%と報告された、またPHのない他の膠原病に対する特異度は99%とされ、極めて信頼度の高い基準と考えられる。

表37. MCTD・PH診断の手引き²⁾ (厚生省MCTD調査研究班)

I. 臨床および検査所見

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2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.

II. 肺動脈圧測定

1. 右心カテーテルで肺動脈平均圧が25mmHg以上.
2. 超音波心ドプラ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、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。

- 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

e. 重症度と予後

PHは肺動脈圧が高いものほど重症といえるが、心拍出量との兼ね合いから肺血管抵抗の高いものほど重症といえる。表38の原発性PHの重症基準案³⁾が参考になる。またその予後はきわめて不良であるが、特に心肺所見のあるもの、筋炎所見のあるものは予後が不良である⁴⁾。

表38. 原発性PHの重症度基準案(1998年)³⁾

stage1	NYHA心機能分類	I度
stage2		II度
stage3		III度+平均PA圧55mmHg未満
stage4		III度+平均PA圧55mmHg以上
stage5		IV度

ただしCTR \geq 60%以上や右心不全の既往者はstageを1ランク上げる。

(3) 治療指針

a. 基本的な考え方

慢性マクロ血栓塞栓性PHには内科的治療は無効であるが、外科的適応があるものは、積極的に肺血栓内膜除去術を行う。

大部分を占める肺動脈性PHでは、以下のように行う。

表39. MCTD性PH治療の基本的な考え方

- ①酸素や抗凝固薬を用いる。
- ②右心負荷の軽減のため、有効な肺血管拡張薬を用いる。
- ③副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）や免疫抑制薬の有効な場合がある。

b. 日常生活指導

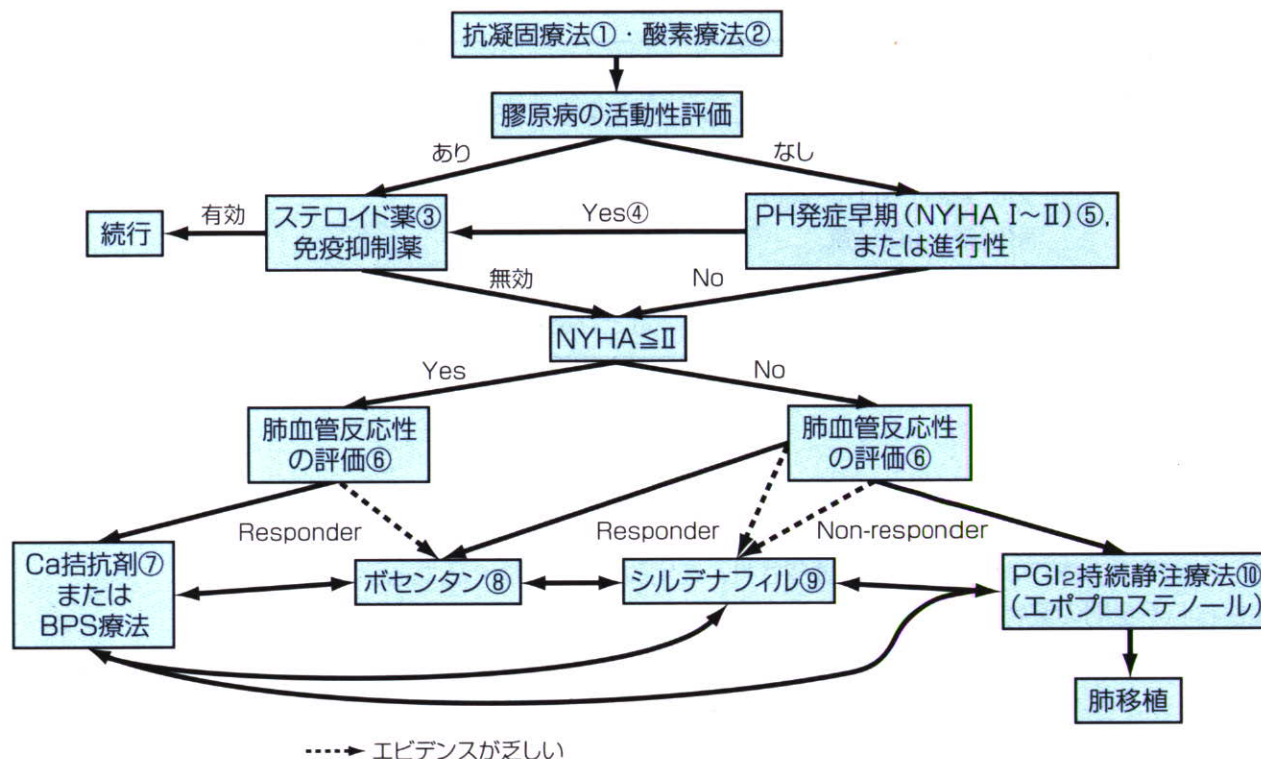
表40. PHを伴うMCTDの生活指導の原則

- ①安静。
- ②減塩ならびに水分摂取の制限。
- ③過労は禁物。
- ④その他、喫煙、感染症、発熱、寒冷暴露を避ける。

c. 薬物療法

(1) MCTDに伴う肺動脈性PH (PAH) の治療ガイドラインを樹系図

図1. MCTD-PHの治療ガイドライン



- ①抗凝固療法：消化管に潰瘍が無いことを確かめてから投与することが望ましい。抗リン脂質抗体症候群併存例で、アスピリンの服用にもかかわらずPHを呈する例は適応。
- ②酸素吸入：低酸素血症が肺血管を収縮し、PHを増強するので酸素飽和度が90%以下になるおそれがある症例に適応。
- ③ステロイド薬、免疫抑制薬：MCTDに活動性が無くても、PHの発生機序に免疫異常を想定して、早期例にはステロイドを投与することがある。プレドニゾロンを中等量以上、30~60mgで投与するが、その有効性にエビデンスが乏しいので、効果がないと判断すれば減量、中止する。
- ④エビデンスは乏しいが、一度試みる価値がある。
- ⑤PHの早期進行例：定義はないが、NYHA I度 (~ II度) で、可能であればPHの臨床症状が出現する以前であること。
- ⑥肺血管反応性の評価：可能であれば行うことが望ましいが、必須ではない。
- ⑦Ca拮抗薬、ベラプロスト：Ca拮抗薬は肺血管反応性がある場合に選択する。ベラプロストは肺血管反応性がみられない場合でも、有効な症例がある。
ニフェジピン (アダラートL) 40mg/日 (分2)
ベラプロストナトリウム (ドルナー、プロサイリン) 60~180μg/日 (分3)
- ⑧ボセンタン⁵⁾：現在厚労省に申請、審査中。NYHA I、II度の症例でも使用を考慮する場合がある。
- ⑨シルデナフィル⁶⁾ (バイアグラ)：PHに対する有効性に関する明らかなエビデンスはなく、保険の適応症ではない。肺血管反応性の有無にかかわらず、使用できるとされている。他の薬剤と併用する場合もある。
シルデナフィル (バイアグラ) 50mg/日 (分2)

⑩エポプロステノール⁷⁾：保険適応症になった。持続点滴で注入するので、在宅での管理（保険適応がある）には専門的な知識・経験を要する。効果は最も強力である⁷⁾
エポプロステノール（フローラン） 漸増する。

(2) PHの進展の防止法の指針

- ①抗凝固薬および抗血小板薬を単独、あるいは併用する。
- ②ワルファリンは、プロトロンビン時間を20%以下あるいはINR 1.5～2.0程度で調節管理する。
- ③ワルファリンはNSAIDsの併用で作用が増強する。
消化管出血に注意。
- ④抗血小板薬にはアスピリン、塩酸チクロピジン（パナルジン）、シロスタゾール（プレタール）、などがあるが、効果は証明されていない。

(3) 右心不全期の治療

右心不全期の治療では、入院治療が要望され、在宅酸素療法が適応となる。
慢性右心不全期の薬物療法：

- ①ジギタリス薬：ジゴキシン0.25mg/日
- ②経口ループ利尿薬：フロセミド40～80mg/日（分1）
- ③カリウム補給薬：塩化カリウム600mg/日（分1）

右心不全の急性増悪の治療：

急激な肺血管抵抗の上昇から突然死をきすことがあり、入院治療は必須である。右心不全急性増悪時にはカテコラミンによる一般的な心不全の治療をする。

参考文献

- 1) 東条毅, 秋谷久美子, 鳥飼勝隆, 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. 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. 3-6, 1999
- 2) 東条毅：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
- 3) 岡田修, 田辺信宏, 巽浩一郎, 他：重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討. 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班 平成10年度呼吸不全調査研究報告書. 130-133, 1999
- 4) 鳥飼勝隆, 深谷修作, 松本美富士, 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

- 5) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. Lancet 358: 1119-1123, 2001
- 6) Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al: A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. Indian Heart J 54: 410-414, 2002
- 7) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. Ann Intern Med 132: 425-434, 2000

■ 4) 末梢循環障害 ■

(1) 病態の概念

特に寒冷期に指趾の冷感、しもやけ（凍瘡）、レイノー現象、肢端チアノーゼなど末梢循環障害による症状が90%以上の症例で見られる^{1,2)}。

末梢循環障害は多くの場合、直接生命予後に関与するほどの重篤な病態ではない。しかし、患者の日常生活のQOLにとっては重要である。

軽症の場合には、これらの症状が一部の指趾に出現するか、あるいは寒冷期だけに出現する。しかし、症状が強い場合には、全ての指趾に出現し、暑い時期にも出現する。

強い循環障害が続くと、血管内の血栓形成なども加わり、指趾尖部の潰瘍やまれに壊疽などが生じる。

(2) 病態の診断

a. 臨床症状

表41. 末梢循環障害による臨床症状

- ①指趾の冷感
- ②指趾のレイノー現象
- ③肢端チアノーゼ
- ④指趾のしもやけ（凍瘡）
- ⑤指趾尖部の潰瘍、まれに壊疽

レイノー現象は単なる寒冷による冷えではない。寒冷などの誘因によって、主として指趾の血管が攣縮して顕著に冷え、かつその部の皮膚が急速に蒼白となる現象である。通常、蒼白期の後に紫色、更に潮紅色の2～3相性の色調変化を経て、正常色に戻る。