

b. 日常生活指導

関節炎がある場合には、関節の安静をはかる。すなわち、関節への負担をへらすために長時間の歩行、起立、重いものを持つなどの作業は避ける。

冬期には寒冷を避けることがよい。

c. 薬物療法

表77. 関節炎が比較的軽症で疾患活動性が低い場合の指針

- ①原則としてNSAIDsを選択投与する。
- ②患者の年齢、既往歴および臓器障害などか副作用のリスクなどを勘案し、日頃使い馴れている薬剤から選択する。
- ③NSAIDsの有効性や耐容性は症例により異なるので適宜、他剤に変更する。

表78. 関節炎に加えて疾患活動性を示す他の臓器症状がある場合の指針

- ①原則としてステロイド薬が選択される。
- ②ステロイド初期投与量は、他の臓器症状の病態や重症度を勘案して決定する。
- ③ステロイド療法の開始直後にNSAIDsの併用の必要はないが、ステロイド薬の減量のためにNSAIDsを併用することもある。

表79. 関節炎が慢性持続性の場合の指針

- ①前述の治療でも多発関節炎が慢性化し、リウマトイド因子も陽性で、RA様の骨びらんや関節変形を伴う例には、以下の抗リウマチ薬の投与を検討する。
金チオマレート（シオゾール）、D-ペニシラミン（メタルカプターゼ）、プシラミン（リマチル）、サラゾスルファビリジン（アザルフィジン）
- ②さらに以下の免疫抑制薬の投与を考慮せざるを得ない例もある。
ミゾリピン（プレディニン）、メトトレキサート（リウマトレックス）³⁾
- ③金剤で過敏反応を起こし易いこと、D-ペニシラミンには全身性エリテマトーデス様の病態を誘発することもあり、上記、名薬剤の投与は慎重に行う必要がある。

表80. MCTDの関節炎に対する処方例

<p>1. 臓器病変を伴わない関節痛や関節腫脹に対して:</p> <p>a) 各種のNSAIDs ロキソプロフェン (ロキソニン) 3T 分3 もしくは ジクロフェナクNa (ボルタレン) 3T 分3</p> <p>a) の投与で軽快しない場合 b) プレドニゾロン10~20mg/日 分2×朝,夕</p> <p>2. 関節炎に加えてステロイド薬の投与を要する臓器病変を伴う場合 各臓器病変の重症度に応じたステロイド薬の投与を行い, 減量の過程で必要があればa) の投与を加える.</p> <p>3. RA様の骨破壊や変形を伴う強い関節炎に対して 1.の治療に加え, a) のいずれかを実施, 軽快しない場合はb), さらにそれらの併用を考慮する.</p> <p>a) 抗リウマチ薬 サラソスルファピリジン (アザルフィジンEN) 1g 分2×朝,夕 ブシラミン (リマチル) 100~300mg 分1~3 金チオマレート筋注 25mg/2週 筋注</p> <p>b) 免疫抑制薬 メトトレキサート (リウマトレックス) 2~6mg/週</p>
--

参考文献

- 1) 近藤啓文, 高橋道雄, 東條 毅: MCTDの臨床経過についてのプロジェクト研究 (第1報). 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. 12-14, 1995
- 2) Arnett FC, Edworthy S, Block DA et al: The American Rheumatism Association. 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. Arthritis Rheum 31: 315-324, 1988
- 3) Williams HJ, Wilkens RF, Samuelson CO, et al: Comparison of low-dose oral pulse methotrexate and placebo in the treatment of rheumatoid arthritis. A controlled clinical trial. Arthritis Rheum 28: 721-730, 1985

■ 10) 神経症状 ■

MCTDでは神経症状, 気分の障害, 脳血管障害, めまい, 痙攣, 小脳性失調, 肥厚性硬膜炎などの中枢神経症状や, 多発性神経炎などの末梢神経症状など様々な精神神経症状の合併が報告されている. 中でも無菌性髄膜炎と三叉神経障害は, MCTDに特徴的な病態として注意すべきである.

(1) 無菌性髄膜炎

a. 病態の概念

無菌性髄膜炎は、MCTDの精神神経症状の中でもっとも頻度の多い病態である¹⁾。

三森らによれば、MCTD症例の17.1%に中枢神経症状が認められ、そのうち髄膜炎が15.4%を占め、SLEの5.7%に比べて約3倍の頻度である²⁾。また、SLEやシェーグレン症候群の無菌性髄膜炎合併例においても抗U1RNP抗体陽性例が多いことが指摘されている^{3,4)}。逆に抗U1RNP抗体陽性膠原病症例の13%に三叉神経障害、12%に無菌性髄膜炎が合併する⁵⁾。これらの事実から抗U1RNP抗体と無菌性髄膜炎発症との密接な関係がうかがわれる。

誘因として薬剤の投与、中でも非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) (イブプロフェン、スリンダク、ジクロフェナック、ナプロキサン、ロキソプロフェンなど)、特にイブプロフェンによるものがよく知られている。それ以外に抗菌薬 (ペニシリン、サルファ剤、ST合剤、イソニアジドなど)、γグロブリン製剤の報告がある。従って、注意深い病歴聴取が必要である。

b. 臨床症状と病態の診断

主症状は、頭痛、発熱であり、必ずしも項部強直、Brudzinski signなどの髄膜刺激症状が明瞭でない症例も存在する。脳脊髄穿刺液検査で、急性期典型例では単核球優位の細胞数増加、初圧上昇、蛋白増加、髄液IL-6及びIgGの上昇が認められる。培養にて細菌、真菌、結核菌培養陰性を確認することが必須である。

MCTDの無菌性髄膜炎で再発を繰り返す症例も存在し、ヘルペス属ウィルスの関与が想定されているMollaret髄膜炎 (Mollaret's meningitis) との鑑別が必要となることもある。Mollaret髄膜炎では、CSF中に大型の足跡様の核と青染した大きな細胞質が特徴的な単球 (Mollaret cell) がみられること、HSV-2またはHSV-1 (HSV-2の方が多) DNAをCSF中に証明すること、性器ヘルペス感染症の既往などから鑑別される⁶⁾。

無菌性髄膜炎であっても、髄液穿刺所見で多核白血球増多や糖の低下を示す症例も報告されている²⁾。グラム染色・抗酸菌染色が陰性でも、髄液の糖が血糖値の半分以下に減少している場合は、真菌性髄膜炎を否定することは難しい。感染性髄膜炎を否定することが困難なこれらの症例では、髄液移行性のよいcefotaxime (CTX) などの抗生剤や抗結核剤を投与しながら経過を観察することも必要である。人格・記憶障害など大脳症状が強いときには、単純ヘルペスによる脳脊髄炎を疑わねばならない。

c. 治療方針

誘発原因として疑われる薬剤投与中止。プレドニゾン換算0.4~1.0mg/kgの副腎皮質ステロイド薬 (ステロイド薬) 投与。

ステロイド薬に対する反応良好な病態であり、プレドニゾン換算0.4~1.0mg/kgのステロイド薬が投与されるが、ほとんどの症例では20~30mgの中等量で軽快する事が多い^{1,2)}。他の病態のように長期の投与を必要とせず、症状が改善すれば急速に減量することも可能である。経過観察のみで軽快する例もある。但し、SLEで髄膜炎を呈する時のように、原病の活動性上昇を伴っている場合は、臨床検査値をモニタリングしながら、減量を考慮したほうがよい。痙攣、意識低下を伴う重篤な場合には、ステロイドパルス療法も考慮する。NSAIDsが誘発原因として疑われる場合は、そのNSAIDsの投与中止のみで軽快する症例も存在するので、疑われる薬剤はまず投与中止にすべきである。

(2) 三叉神経障害

a. 病態の概念

約10%前後のMCTD患者に三叉神経障害が合併するとされる⁷⁾。また初発症状としてみられたという報告がある^{8~10)}。三叉神経障害は他の膠原病、特に強皮症でも合併する。

Farrelらは、強皮症患者442例中4%に三叉神経障害を認めた。その中で、三叉神経障害を認めない強皮症患者では8%が抗U1RNP抗体陽性であったのに対して、三叉神経障害を認める患者では45%の症例が抗U1RNP抗体陽性でしかも高力価であったと報告している¹¹⁾。さらに、この強皮症で三叉神経障害を呈した症例では、筋炎、白血球減少、甲状腺機能低下症、Sjögren症候群、高 γ グロブリン血症が高頻度にみられ、MCTD或いはoverlapに近い病態を持つことがわかる。Hagenらの三叉神経障害患者81人のうち、MCTDが26%、全身性强皮症が19%、分類不能膠原病が47%であり¹²⁾、Leckyらも三叉神経障害22例中MCTDが3例であった¹³⁾。従って、三叉神経障害もMCTDと密接に関連する病態であると考えられる。

発症機序は不明である。末梢での皮膚硬化や膠原線維の沈着による機械的圧迫という説もあるが、皮膚硬化の程度と三叉神経障害に全く相関がなく、否定的である。膠原病に認められる末梢神経症状は血管炎に伴うことが多く、実際シェーグレン症候群で三叉神経障害を生じるときに、他の血管炎を思わせる神経症状を伴う例もあることから、MCTDのそれも血管炎の関与だとする説もある。しかし、ステロイド剤投与が奏功することは殆どなく、この考え方も疑問視されている。MRIにて、三叉神経の浮腫と症状の相関が認められた強皮症症例の報告がある¹⁴⁾。しかし、この例では症状が一過性であることから、この病態全体を説明することは難しいと考えられる。

b. 臨床症状と診断

三叉神経の3枝とも冒されうるが、第2、3枝領域が多い。また、左右両側が冒されることが多い。感覚鈍麻、異常知覚、しびれ、疼痛、味覚異常などの症状を呈し、感覚障害に留まり、運動障害を来さないtrigeminal sensory neuropathyが殆どである。一過性の例は少なく、症状は持続する。診察上角膜反射低下を認める。味覚の障害が指摘される例もある。三叉神経の走行経路上に生じた炎症、腫瘍を鑑別する必要がある。

c. 治療方針

治療は、前述のように殆どの症例でステロイド剤は効果なく、その使用は原則として勧められない。一般の三叉神経障害に準じて、カルバマゼピン、フェニトインの投与や三叉神経ブロックを行う¹⁵⁾。一方、三叉神経単独で冒されるとされているが、聴覚障害、平衡機能障害、顔面神経障害など程度の差こそあれ、検出されるとする報告も散見される。他の脳神経症状を伴う進行性の病態であればステロイドの投与はやむを得ない。

参考文献

- 1) Bennett RM, Bong DM, Spargo BH: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. Am J Med 65(6): 955-62, 1978
- 2) 三森経世, 安岡秀剛, 鈴木美佐子, 他: 混合性結合組織病の髄膜炎, 日本臨床免疫学会会誌23: 647-651, 2000

- 3) Okada J, Hamana T, Kondo H: Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. Scand J Rheumatol 32(4): 247-52,2003
- 4) 近藤啓文, 岡田純, 濱名俊也: 無菌性髄膜炎と抗U1RNP抗体. 混合性結合組織病班平成9年度研究報告書. 46, 1998
- 5) 岡田純, 是洞桂子, 岡野哲郎, 他: 抗U1RNP抗体陽性例の自然歴に関する研究. 混合性結合組織病班平成11年度研究報告書. 11, 2000
- 6) Ellerin TB, Walsh SR, Hooper DC: Recurrent meningitis of unknown aetiology. Lancet, 29:1772. 2004
- 7) Bennett RM, Bong DM, Spargo BH: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. Am J Med 65(6): 955-962, 1978
- 8) Searles RP, Mladinich EK, Messner RP: Isolated trigeminal sensory neuropathy: early manifestation of mixed connective tissue disease. Neurology 28(12): 1286-9, 1978
- 9) Vincent FM, Van Houzen RN: Trigeminal sensory neuropathy and bilateral carpal tunnel syndrome: the initial manifestation of mixed connective tissue disease. J Neurol Neurosurg Psychiatry 43(5): 458-60, 1980
- 10) Edmondstone WM, Shepherd TH: Price DK, Goody WW. Mixed connective tissue disease presenting as trigeminal neuropathy. Postgrad Med J 58(678): 237-8, 1982
- 11) Farrell DA, Medsger TA Jr: Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. Neurology 40(6): 891-6, 1990
- 12) Hagen NA, Stevens JC, Michet CJ Jr: Trigeminal sensory neuropathy associated with connective tissue diseases. Am J Med 73(1): 57-62, 1982
- 13) Lecky BR, Hughes RA, Murray NM: Trigeminal sensory neuropathy. A study of 22 cases. Brain 110 (Pt 6): 1463-85, 1987
- 14) Jimenez-Moreno J, Selva-O'Callaghan A, Rovira-Canellas A, Solans-Laque R, Len O, Olias M, Fonollosa-Pla V, Vilardell-Tarres M: Trigeminal sensory neuropathy in systemic sclerosis. Br J Rheumatol 37(5): 587-9, 1998
- 15) 岡田純: 混合性結合組織病: 診断と治療の進歩 三叉神経障害 日本内科学会雑誌(0021-5384) 85巻8号. 1244-1247, 1996

.....

■ 11) 小児のMCTD ■

(1) 病態の概念

小児期発症のMCTDの臨床像は、先行してレイノー現象が出現し、数ヵ月から数年後に弛張熱、関節炎（痛）筋痛・筋力低下、顔面紅斑を含む皮疹などの症状を伴って顕在化するの一般である。
発病初期から低補体性腎炎を伴う例は少なく、他方約1/3の症例でシェーグレン症候群を合併する。

短期的予後を左右する症状として、まれではあるが心膜炎、胸膜炎、心筋炎、腎炎などが挙げられる。また長期的には、レイノー現象に伴う指尖部潰瘍化、肺高血圧症、肺拡散機能低下、食道蠕動不全、などが予後を左右する。

表81. 小児MCTDの疾患活動性・臓器症状と治療選択

治療段階	疾患活動性・臓器障害	治療薬剤と用量
I	軽微な症状・軽度検査所見の異常、確定診断前の対症療法	アスピリン:30~70mg/kg/日など 非ステロイド抗炎症薬または 少量プレドニゾン:10~20mg/日 漸減し維持量:5~10mg/日
II	弛張熱、関節炎、筋炎など定型的な小児MCTD発症時・再燃時症状	中等量プレドニゾン:30~40mg/日 漸減し維持量:5~10mg/日
III	定型的症状に加え ①弛張熱の持続 ②心膜炎・心筋炎 ③胸膜炎 ④低補体血症腎炎やネフローゼ型腎炎 ⑤肺高血圧症 ⑥他	寛解導入:メチルプレドニゾンパルス療法 後療法:プレドニゾン20~30mg/日 寛解維持:プレドニゾン慎重に漸減し維持 維持量:5~10mg/日
IV	段階IIIに加え、肺高血圧症や増殖性血管障害急速に進行する腎炎	段階IIIの治療に加え、更に免疫抑制薬の併用

注:小児期発症例は8~10歳以上が多いので、この年齢における標準量を示した。
免疫抑制薬はシクロホスファミド、アザチオプリン、ミゾリビンなど。

(2) 治療指針

a. 基本的な考え方

薬物療法は、顕在化したこれらの症状の種類・重症度に応じて選択されるべきである。また、小児期発症のMCTDは、寛解と増悪を繰り返す膠原病一般の特徴を有しており、増悪期を早期に把握して強力に炎症抑制を図る。

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。すなわち、寛解導入療法での副腎皮質ステロイド薬(ステロイド薬)投与でも、プレドニゾン大量療法の変わりにメチルプレドニゾンのパルス療法を導入し入院期間を極力短縮することも考えられる。

それとともに、寛解維持にはできるだけ少量のステロイド薬を用いることにより、ステロイド薬の長期投与に伴う副作用への配慮が重要である。

b. 日常生活上の指導

小児期発症MCTDが長期慢性疾患であり、患児が学業期であることに鑑み、治療や検査のみならず、学業をも含めた生活全般にわたっての助言と指導、あるいは相談に十分な時間を割くようにする。

表82. 小児MCTDにおける日常生活への一般的注意

- ①過労や寝不足を避ける.
- ②全身の保温に努める.
- ③レイノー現象に対しては、寒冷暴露を避け、「使い捨てカイロ」などの携帯を薦める.
- ④皮膚および爪周囲に外傷を受けないように注意する.

c. 薬物療法

小児MCTDの臨床像を以下の4段階に分け、各段階の臨床所見と治療法の実際について述べる。

表83. レイノー現象や関節痛など軽微な自・他覚所見のみの場合【段階Ⅰ】

- ①ステロイド薬を使用しないで、アスピリンなどの非ステロイド抗炎症薬を用いて経過をみてよい。なお、診断が確定するまでの処置としても、同様の方法を用いることができる。この段階の治療は長期的にみると過渡期的な治療に属する。
- ②関節炎など少数の自・他覚所見に対しては、少量のプレドニゾン（10～20mg/日）を投与し、反応をみて漸減し5～10mg/日を維持量として経過観察してもよい。

表84. 弛張熱、関節炎、筋炎、皮疹など定型的症状の発症・再燃時【段階Ⅱ】

- ①初期治療として中等量のプレドニゾン（30～40mg/日、または1mg/kg/日）の内服を行う。2～4週間を初期治療の目安として、以後漸減に入り、5～10mg/日を維持量とし4～5年維持する。
- ②2～4週間の間に寛解に至らなければ、次の【段階Ⅲ】に準じた治療に切り替える。
受診・診断確定までに長期間を経て、筋炎、関節炎が進行している場合には、2～4週間では寛解に入りやすく、次の【段階Ⅲ】に準じた寛解導入を必要とすることがある。

表85. 段階Ⅱの定型的症状に加え、①～⑥の所見がある場合【段階Ⅲ】

この段階の治療は、①～⑥の所見があり、重症感のある小児MCTDに適応される治療である。また【段階Ⅱ】の治療では寛解に入らない場合も適応となる。

①弛張熱の持続、②心膜炎、心筋炎など心合併症、③胸膜炎、④低補体血症を伴う腎炎、⑤ネフローゼ型腎症、⑥肺高血圧症。

1. 寛解導入療法

メチルプレドニゾン（ソルメドロール）によるパルス療法を第一選択とし、1～2クール実施する。1クールは原則としてメチルプレドニゾン15mg/kg/日（最大量:1g/日）を3日間点滴静注とする。なお経口ステロイド薬の副作用および入院の長期化に伴う影響を考慮し、この段階でこれまで用いられていた大量ステロイド薬（50～60mg/日または2mg/kg/日）の経口使用は避ける。

2. 寛解維持療法

パルス療法終了後から経口プレドニゾン後療法（20～30mg/日）を開始する。2～4週間後より漸減を始め、数週間～数ヵ月ごとに5mg/日ずつ漸減し、5～10mg/日にて寛解維持を行う。

表86. 小児MCTDにおけるメチルプレドニゾンのパルス療法の実際

- ①開始前後に眼圧測定、血圧測定、尿糖の検索を行う。
- ②眼圧が高い場合には緑内障点眼治療薬を用い、血圧が高い場合にはパルス療法の適応からはずす。③尿糖は一過性に陽性になることがあり、治療後経過を追う。
- ④メチルプレドニゾンの点滴静注は2時間以上かけて行い、同時にヘパリン、ウロキナーゼなど抗凝固療法を必ず加える。点滴中の血圧のモニタリングは必須である。

表87. 肺高血圧症、増殖性血管炎、急速進行性腎炎を伴う場合【段階Ⅳ】

【段階Ⅲ】の寛解導入療法に加え、免疫抑制薬を早期から使用する。免疫抑制薬には、シクロホスファミド（エンドキサン）、アザチオプリン（イムラン）、メトトレキサート（メソトレキサート）が候補として挙げられる。この段階の治療を必要とする例は少ないが、皆無ではない。

d. その他の治療法

①レイノー現象などに対して血管拡張薬が投与される。

成人MCTDに準じて治療する。すなわち、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン薬などを用いる。

②成人MCTDに準じて、著しい免疫異常、低補体性腎炎の進行、血行障害の増悪に対して血漿交換療法も考えられる。しかし単独の治療法としての効果は一時的であり、一般に基礎的な薬物療法を行いつつ補完的治療法として用いる。

4. MCTDにおける合併症対策

以下に掲げたMCTDにおける合併症は、シェーグレン症候群を除くと、MCTD固有の症状というよりも、様々な治療薬（特に非ステロイド抗炎症薬（NSAIDs）や副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬））の副作用として生ずる可能性が高いものである。したがって、かかる合併症を引き起こさないための予防が最も大切であるが、発症した場合には速やかな診断と対処が必要である。

■ 1) 感染症 ■

MCTDに合併する感染症は、多くの場合、ステロイド薬や免疫抑制薬の服用中に起こる日和見感染である。

このため、一般には見られないような病原菌が原因となることが少なくなく、また治療によって修飾されるため、非定型的な症状をとることが多い。結核のほか、健常人では病原性の低い一般弱毒菌、真菌、原虫、ウイルスが時として病原性を発揮することがあり、診断が遅れると命を脅かすこともありうる。

発熱を見た場合に、MCTDの活動性によるものか、感染によるものかの判断がしばしば困難となる。感染のfocal signの有無、他の活動所見の有無、白血球数、CRP値が参考となるが、確定診断は原因菌の検出である。

表86. 感染症の予防と治療

予防： 1) うがい、手洗いの励行。
2) 予防接種の励行。
3) 結核症の既往、陳旧性結核巣がある場合で、ステロイド投与量が多い（PSL \geq 30mg）時は、イソニアジドの予防投与が勧められる。
治療：原因菌に応じた抗菌薬の投与。呼吸器感染の原因菌の特定にBALは有用。

■ 2) 骨粗鬆症 ■

ステロイド薬の長期投与が原因で起こることが多く、しばしば閉経後に増悪する。下部胸椎から腰椎にかけての圧迫骨折をきたしやすく、他の様々な部位の骨折の原因ともなる。

表87. 骨粗鬆症の予防と治療

<p>予防： 1) カルシウム摂取の励行（1日800mg以上） 適度の運動の励行。</p> <p>2) 活性化ビタミンD₃，ビタミンK₂製剤が骨粗鬆症を 予防する可能性がある。</p> <p>3) 閉経後であれば，女性ホルモン補充療法 （エストロゲン0.625mg/日）が有効。</p> <p>治療： 1) 予防の2) 3) に準ずる。</p> <p>2) 骨塩量を測定して%YAM（若年成人女性平均値） <80%であれば，ビスホスフォネート製剤を用いる。</p> <p>3) 圧迫骨折の場合は，（1）安静，（2）コルセット装着， （3）カルシトニン20単位週1回筋注 （ビスホスフォネートとの併用は注意する）。</p>

■ 3) 消化性潰瘍 ■

消化性潰瘍はNSAIDsが原因となることが最も多く，しばしば無痛性のため発見が遅れることがある。ステロイド薬も潰瘍の原因とされるが，実際には併用するNSAIDsが原因となっていることが多い。定期的な便潜血検査，上部消化管透視，内視鏡検査が望ましい。

表88. 消化性潰瘍の予防と治療

<p>予防： 1) 禁煙の指導，アルコールや刺激物摂取の制限。</p> <p>2) NSAIDsの2剤以上の併用は慎む。</p> <p>3) NSAIDsで胃腸症状が強ければ，より胃粘膜障害の少ないCOX-2選択性の高い薬剤，坐剤，プロドラッグに変更する。ただし，これらの薬剤といえども胃粘膜障害を引き起こす可能性はある。</p> <p>4) プロスタグランジン製剤（ミソプロストール）を併用する。制酸薬，胃粘膜保護薬，常用量H₂ブロッカーにはNSAIDs潰瘍の予防効果は証明されていない。</p> <p>治療： 1) 原因薬剤（NSAIDs）の中止。</p> <p>2) プロトンポンプ阻害薬（PPI）およびミソプロストールを第1選択薬とし，制酸薬，胃粘膜保護薬を併用する。6～8週後にPPIをH₂ブロッカーに切り替える。</p>
--

■ 4) 大腿骨頭壊死 ■

ステロイド薬大量投与の1～3年後に発症することが多い。ステロイドの副作用と考えられているが、ステロイド治療を必要とする疾患によって発症率に差があり、疾患要因にステロイドが加わって発症すると考えられる。

SLEでの大腿骨頭壊死発症率は5～10%であるが、MCTDでもほぼ同程度と考えられる。股関節痛発症時にはX線上異常を認めないことが多く、約1ヵ月後より大腿骨頭内に帯状硬化像または透亮像、軟骨下骨の骨折線（crescent sign）が出現する。早期診断には大腿骨頭のMRIが有用である。しかし、無症状であってもステロイド薬大量投与例の約40%で3ヵ月以内に大腿骨頭MRIの異常が発現するとされ、その全例で症状が発症するわけではないが、MRI異常を認めた場合には注意深い経過観察が必要である。

表89. 大腿骨壊死の予防と治療

予防：確立された予防法はない。アルコールとの関連も指摘されているので、飲酒を避ける。

治療：1) 杖などによる免荷。
2) 骨頭陥没の危険があれば手術。

■ 5) シェーグレン症候群 ■

シェーグレン症候群は疑い例も含めるとMCTDの約1/3に認められる頻度の高い合併症である。眼・口腔乾燥症状（dry eye, dry mouth）を訴え、乾燥性角結膜炎、口腔乾燥症、反復する耳下腺腫脹をきたす。

診断は、シルマー試験による涙分泌検査、ローズベンガル試験または蛍光色素試験による乾燥性角結膜炎の証明、ガムテストまたはサクソテストによる唾液分泌量の測定、^{99m}Tc-唾液腺シンチグラム、耳下腺造影、口唇小唾液腺生検に基づいて行う。腺症状にはステロイドが無効であり、対症療法を中心に行う。

表90. シェーグレン症候群の治療

治療：1) 点眼薬（人工涙液）。
2) 人工唾液の使用。
3) 塩酸セビメリンの投与。

略語一覧

AAHS	自己免疫関連血球貧食症候群	(autoimmune associated hemophagocytic syndrome)
ACEI	アンジオテンシン変換酵素阻害薬	(angiotensin converting enzyme inhibitor)
ANA	抗核抗体	(antinuclear antibody)
ARB	アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬	(angiotensin Ⅱ receptor blocker)
BALF	気管支肺胞洗浄液	(bronchoalveolar lavage fluid)
BOOP	閉塞性細気管支炎器質性肺炎	(bronchiolitis obliterans organizing pneumonia)
CCP	環状シトルリン化ペプチド	(cyclic citrullinated peptide)
CFS	脳脊髄液	(cerebro spinal fluid)
CK	筋原性酵素	(creatine kinase)
CNSループス	中枢神経障害症状	(central nervous system lupus)
CRP	C反応性蛋白(炎症などの検査法)	(C-reactive protein)
CTR	心胸郭比	(cardiothoracic ratio)
DIC	播種性血管内凝固症候群	(disseminated intravascular coagulation)
DID	二重免疫拡散法	(double immunodiffusion)
Dlco	一酸化炭素に対する肺拡散能力	(diffusing capacity of the lung for carbon monoxide)
DM	皮膚筋炎	(dermatomyositis)
DMARD	疾患修飾性抗リウマチ薬	(disease-modifying anti-rheumatic drug)
DNA	デオキシリボ核酸	(deoxyribonucleic acid)
dsDNA	抗二本鎖DNA	(double-stranded DNA)
EBM	EBM	(evidence-based medicine)
ED	成分栄養剤	(elemental diet)
EDTA	エチレンジアミンテトラ酢酸	(ethylenediaminetetraacetic acid)
ELISA	酵素免疫測定法	(enzyme-linked immunosorbent assay)
GFR	糸球体濾過率	(glomerular filtration rate)
HPS	血球貧食症候群	(hemophagocytic syndrome)
HUS	溶血性尿毒症症候群	(hemolytic uremic syndrome)
ITP	特発性血小板減少性紫斑病	(idiopathic thrombocytopenic purpura)
IV-IG	免疫グロブリン大量静注	(intravenous-immunoglobulin)
MAHA	微小血管障害性溶血性貧血	(microangiopathic hemolytic anemia)
MCTD	混合性結合組織病	(mixed connective tissue disease)
NSAID	非ステロイド性抗炎症薬	(nonsteroidal antiinflammatory drug)
NSIP	非特異的間質性肺炎	(non-specific interstitial pneumonia)
NYHA	ニューヨーク心臓協会心疾患機能分類	(New York Heart Association classification of cardiac patient)
Overlap症候群	重複症候群	(overlap syndrome)
PaO ₂	動脈血酸素分圧	(arterial O ₂ pressure)
PAH	肺動脈性肺高血圧症	(pulmonary artery hypertension)

PA-IgG	血小板結合性免疫グロブリンG	(platelet associated immunoglobulin G)
PG	プロスタグランジン	(prostaglandin)
PH	肺高血圧症	(pulmonary hypertension)
PM	多発性筋炎	(polymyositis)
PPI	プロトンポンプ阻害薬	(proton pump inhibitor)
PSL	プレドニゾロン	(prednisolone)
PSS	強皮症	(systemic scleroderma)
QOL	生活の質	(quality of life)
RA	関節リウマチ	(rheumatoid arthritis)
RNP	リボ核蛋白	(ribonucleoprotein)
SjS	シェーグレン症候群	(Sjögren's syndome)
SLE	全身性エリテマトーデス	(systemic lupus erythematosus)
SSc	全身性強皮症	(systemic sclerosis)
TBLB	経気管支肺生検	(transbronchial lung biopsy)
TMA	血栓性微小血管障害症	(thrombotic microangiopathy)
TTP	血栓性血小板減少性紫斑病	(thrombotic thrombocytopenic purpura)
vWF	von Willebrand 因子	(von Willebrand factor)
iPH	特発性肺高血圧症	(idiopathic pulmonary hypertension)
%VC	%肺活量	(% vital capacity)

混合性結合組織病の治療ガイドライン

発効日 平成17年3月
発行者 近藤 啓文
発行所 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
〒228-8555 神奈川県相模原市北里1丁目15番1号
北里大学医学部膠原病・感染内科学教室内
TEL：042-778-9347
FAX：042-778-9465
印刷所 (株)日相印刷
〒228-0828 神奈川県相模原市麻溝台8-2-7