

混合性結合組織病の 診療ガイドライン (改訂第3版)

編 集

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業
混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班
研究代表者： 三森 経世

緒 言

一本ガイドライン（改訂第3版）の作成に当たって

混合性結合組織病（MCTD）の診療ガイドラインは、1987年に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」として最初のガイドラインが公表された。次いで1996年に東條班より「混合性結合組織病の治療指針」が発表され、病態別の詳細な治療指針が初めて示された。さらに、2005年には近藤班より「混合性結合組織病の治療ガイドライン」として、1996年治療指針の改訂版が出版された。今回は最後のガイドライン出版から6年目の改訂であり期間的には短いものの、この6年間でいくつかの重要なエビデンスが追加されたこともあり、改訂する運びとなった。

今回のガイドライン改訂に当たっては、項目立ては東條班および近藤班のものを踏襲しつつ、さらなるエビデンスの重視を目指した。内容については、まずMCTDの病態ごとに過去約25年間の治療に関する文献をPubMed、Medlineなどで検索し、それらの研究デザインに基づいて論文のエビデンスレベルを分類した。これらの文献の結果に基づいて、可能な限りエビデンスレベルの高い治療法を中心に現状で考えられる限りの治療法を網羅し解説した。さらに、エビデンスレベルの高さ、研究や症例の数、有効性、有害性などを総合的に勘案して、個々の治療法には「推奨度」を明記した（「このガイドラインの使い方」参照）。しかし、この推奨度は決して万人に当てはめるべきものではなく、あくまでも一つの目安と考えていただきたい。実際の治療にあたっては、治療法のエビデンスのみならず個々の症例の状況、すなわち病歴、病態、重症度、合併症、過去の治療歴、コンプライアンス、医療経済学的要因などを総合的に鑑みて、最も適切と考えられる治療法を選択すべきである。

個々の章を読んでいただければお分かりになると思うが、海外ではMCTDが過去に独立疾患として認められない時期があったこともありMCTD自身の治療に関する論文数は少なく、SLEや強皮症、筋炎の治療のエビデンスを当てざるを得ない部分も多かった。さらに、この領域における治療法の多くは、ケースシリーズや症例報告といった過去の経験の積み重ねや履歴研究を中心とした、エビデンスレベルがあまり高くないとされる臨床研究や報告の上に成立しているものが多い。しかし、現在得られる限られた情報をすべて集積して解析し、その中で最も有用と考えられるものをセレクトすることこそが重要であると考えられ、このような手法によってはじめて現状の問題点が明らかになり、今後どのような研究を進めるべきかの方向性が明確となろう。その意味で本ガイドラインは現状で考えうる最良の情報を提供する良い機会と考えられる。このガイドラインが日常診療に従事される全国の医師の参考となり、MCTDの診療に少しでも役立つことがあれば幸いである。

本ガイドラインの作成に当たっては、厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業による「混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究」（平成20～22年度）の助成を受け、研究代表者および研究分担者が中心となって執筆に当たった。

最後に、本ガイドラインの作成に当たられた研究班の分担研究者、協力者、およびご支援をいただいた厚生労働省健康局疾病対策課の皆様方に厚く御礼申し上げます。

平成23年3月

厚生労働科学研究費補助金・難治性疾患克服研究事業
混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班
研究代表者 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)

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頁の冊子で、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があるようになった。分担研究者の賛同を得て、このたび治療指針を改定することとした。

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（MCTM: mixed connective tissue disease）は昭和57年（1982年）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った。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った。

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た。

これを受けて本研究班では、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方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）と柏木平八郎教授（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断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
混合性結合組織病調査研究班
班長 東條 毅

改訂第3版執筆者一覧

●編集者

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

●執筆者（執筆順）

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

岡田 純 北里大学健康管理センター・教授

横田 俊平 横浜市立大学医学部小児科・教授

京谷 晋吾 独立行政法人国立循環器病センター心臓血管内科・客員研究員

田中 廣壽 東京大学医科学研究所先端医療研究センター免疫病態分野・准教授

澤井 高志 岩手医科大学医学部病理学第一講座・教授

佐々木 信人 岩手医科大学医学部病理学第一講座

鎌滝 章央 岩手医科大学医学部病理学第一講座

諏訪 昭 東海大学医学部内科学系リウマチ内科・准教授

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

三森 明夫 独立行政法人国立国際医療センター・副院長

高橋 裕子 独立行政法人国立国際医療センター膠原病科

桑名 正隆 慶應義塾大学医学部リウマチ内科・准教授

高崎 芳成 順天堂大学医学部膠原病内科・教授

川口 鎮司 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・准教授

原 まさ子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター・教授

藤井 隆夫 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・准教授

川畑 仁人 東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科・特任講師

野島 崇樹 京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学・非常勤講師

目次

このガイドラインの使い方	1
I. MCTDの疾患概要	三森経世
1. MCTDはどのような疾患か	2
2. 膠原病におけるMCTDの位置付け	2
3. MCTDと重複症候群	2
4. MCTDの診断基準	3
5. MCTDの疫学像	3
6. MCTDの臨床症状	3
7. MCTDの生命予後と主死因	6
II. MCTDの病態と治療の基本方針	
1. MCTDの自然経過	岡田 純 7
2. MCTDの重症度	三森経世 8
3. 小児MCTDの特徴	横田俊平 9
4. 日常生活指導	京谷晋吾 9
5. MCTDの薬物療法	田中廣壽 11
6. 治療効果の判定	田中廣壽 15
7. MCTDの免疫異常と病理所見	澤井高志ほか 15
III. MCTDの病態別治療指針	
1. 発熱	諏訪 昭 19
2. 血液障害	諏訪 昭 21
3. 肺高血圧症	吉田俊治 27
4. 末梢循環障害	三森明夫ほか 32
5. 間質性肺疾患	桑名正隆 35
6. 腎障害	高崎芳成 39
7. 筋炎	川口鎮司ほか 44
8. 漿膜炎	岡田 純 48
9. 関節炎	藤井隆夫 51
10. 神経症状	川畑仁人 53
11. 小児MCTD	横田俊平 56
IV. MCTDにおける合併症対策	藤井 隆夫ほか
1. 消化器病変	59
2. シェーグレン症候群	60
3. ステロイドの副作用	61

このガイドラインの使い方

- ・ ガイドラインの作成においては、単なる教科書的内容ではなく、エビデンスを重視した内容を目指した。
- ・ 治療に関する文献にはエビデンスレベルを示した（注1）。
- ・ 個々の治療法には「推奨度」を明示した（注2）。しかし、この推奨度は決して万人に当てはめるべきものではなく、あくまでも一つの目安にすぎない。実際の治療に当たっては、個々の症例の病歴、病態、重症度、合併症、過去の治療歴、コンプライアンス、医療経済学的要因などを総合的に鑑みて、個々の症例に最も適切な治療法を選択すべきものである。
- ・ 我国では使用不可能な治療法（治験中の薬剤や販売が中止されている薬剤など）は原則として記載していない。しかし、ここで記載された治療法の中にはエビデンスレベルが高く我国で使用可能な治療法であっても、健康保険適応外の使用となるものがあるので留意する必要がある。そのような場合には十分なインフォームドコンセントを取得すべきである。

注1. 「エビデンスのレベル」分類

レベルⅠ	システマティックレビュー／メタアナリシス
レベルⅡ	1つ以上のランダム化比較試験による
レベルⅢ	非ランダム化比較試験による
レベルⅣ	分析疫学的研究（コホート研究や症例対象研究）による
レベルⅤ	記述研究（症例報告やケースシリーズ）による
レベルⅥ	患者データに基づかない専門委員会や専門家個人の意見

- ・ 番号が小さいものほどエビデンスのレベルは高いと考えられる。

注2. ガイドラインにおける推奨の強さの分類

推奨A	行うよう強く勧められる
推奨B	行うよう勧められる
推奨C	行うよう勧められるだけの根拠が明確でない
推奨D	行わないよう勧められる

- ・ 推奨度は以下の要素を勘案して総合的に決める
 1. エビデンスのレベル
 2. エビデンスの数と結論のばらつき（同じ結論のエビデンスが多ければ多いほど、そして結論のばらつきが小さければ小さいほど推奨は強いものとなる。必要に応じてメタアナリシスを行う）
 3. 臨床的有効性の大きさ
 4. 臨床上の適用性
 5. 害やコストに関するエビデンス

（福井・丹後「診療ガイドライン作成の手引き」Version 4.3 より）

I. 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見られる。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、単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 (U1-ribonucleoprotein) 抗体で、抗 n-RNP (nuclear-RNP) 抗体または単に抗 RNP 抗体とも呼ばれる。膠原病に見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えることができる。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 の位置付け ■

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、従来みられなかった 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 と重複症候群 ■

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同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 U1 RNP 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）、定型的な蝶型紅斑、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は重複があり、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、不明確な例もでてくる。

■ 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⁾。さらに、2004 年に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を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て、付記の 3 は削除した(表 1)⁵⁾。

1996 年版と 2004 年版の診断基準については後年検定が行われ、ともに感度・特異度に優れていることが確認された⁶⁾。

■ 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。これらを特定疾患医療受給者数でみると、1988 年度 4,602 名で、2008 年度は 9,016 名と増加している。また年間には、300 名以上の新患者の発生があるものと推定される^{7) 8)}。

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 2,000 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⁹⁾。

■ 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^{10) 11)}、この成績により MCTD で頻度の高い臨床所見として、表 3 の各項目を挙げる事ができる。

表 1. 混合性結合組織病診断基準(2004 年度再改訂版)⁵⁾

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 U1-RNP 抗体がみられる疾患である

I. 共通所見

1. Raynaud 現象
2. 指ないし手背の腫脹
3. 肺高血圧症

II. 免疫学的所見

抗 U1-RNP 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、肺拘束性換気障害(%VC=80%以下)または肺拡散能低下(%DL_{CO}=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 項目以上につき、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 U1-RNP 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。
-

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) 陽性%	1994 研究班症例** (n = 304) 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
	筋力低下	41.7	41.5
多発性筋炎様所見	筋酵素上昇	34.8	46.3
	筋電図以上	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 (n = 850) 陽性%	1994 研究班症例* (n = 304) 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とである。最近の MCTD では、手指の浮腫の比率がより高くなってきている^{10) 11)}。

表4. MCTD の初発症状*

初発症状	1992 成績 (n = 850) 陽性%
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 抗体に相関する臨床所見として理解されるようになっていく。

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⁸⁾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^{10) 11)}。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¹²⁾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¹⁰⁾。

■ 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良いものか否かが問題となってきている。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 93.72% であった¹³⁾。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¹³⁾。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) 粕川禮司: 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. pp515, 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. pp8-11, 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. P3, 1996
- 5) 近藤啓文: 混合性結合組織病の病態, 治療と関連する遺伝的因子, 自己抗体の研究. 厚生労働省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平成 16 年度研究報告書, pp1-6, 2005
- 6) 三森経世、藤井隆夫、塩見葵、他: 混合性結合組織病診断基準の診断特性について. 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究平成 21 年度研究報告書. pp15-17, 2010
- 7) 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 (1998-1992 年度) の成績. 日本医事新報 3601: 49-52, 1993
- 8) 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. pp3-6, 1993
- 9) 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. p15-17, 2002
- 10) 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. 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. pp9-14, 1994
- 11) 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). 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. pp20-23, 1996
- 12) 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: 1159-1166, 1991
- 13) 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 年度研究報告書. pp7-10, 1999

(三森経世)

II. 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 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の特徴

- 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なくない [3, 4]。

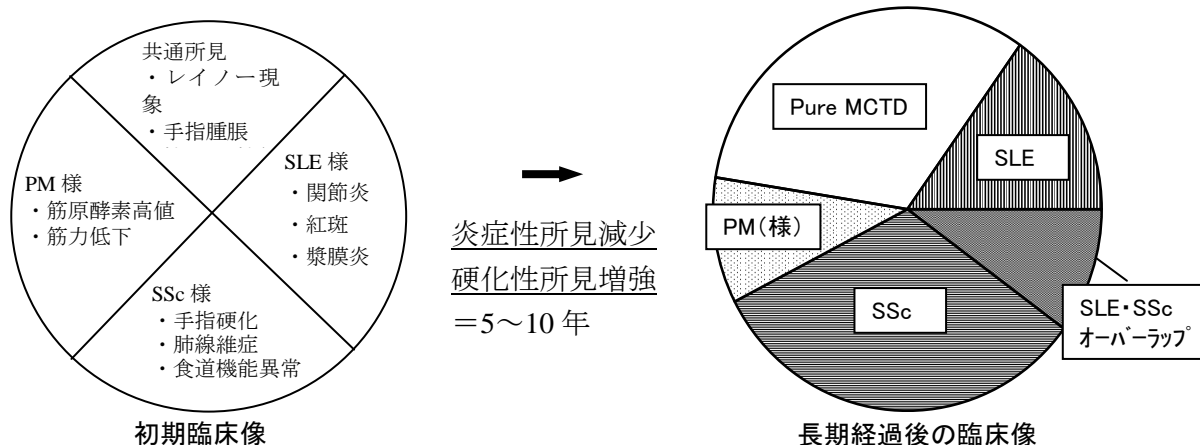


図1. 自然経過に伴う MCTD の臨床像の推移

参考文献

1. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, Holman HR: Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59(4): 239-48.
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* 1996; 85: 1265-8.
3. 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). 厚生省特定疾患皮膚・結合組織病調査研究班 混合性結合組織病分科会平成 7 年度研究報告書 1996: 20-23.
4. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42(5): 899-909.

(岡田 純)

■ 2. MCTD の重症度 ■

MCTD は当初は予後良好の疾患とされ、重篤な臓器病変は少なく、たとえあっても進行することはまれで、中等量程度の副腎皮質ステロイドによく反応すると言われてきた。

しかし、MCTD の生命予後を左右する因子として、肺高血圧症（PH）の存在が我国の調査で明らかにされた。また、一部の症例では急速に進行する間質性肺炎、高度の肺線維症、腸管機能不全、重度腎障害、中枢神経症状、高度の血小板減少症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度でないことが多いが、一部の症例では指尖部の壊死にいたることもある。表6に MCTD で見られる病態の重症度分類を示した。重症は生命に関わる可能性があり積極的治療を要するもの、中等症は何らかの治療介入を要するもの、軽症は経過観察か対症療法ですむものである。

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

(三森経世)

■ 3. 小児 MCTD の特徴 ■

小児期発症の MCTD の治療は、臨床像が多彩であり、疾患の長期経過・予後の観察が十分でないため複雑である。成人では若年者ほど SLE 様所見が強く老年者ほど SSc 様所見が強い傾向から推察されるように、小児例の臨床像は SLE 様所見が多く SSc 様所見が少ない。このことから SLE との鑑別が重要になり、さらに MCTD 疾患標識抗体である抗 U1-RNP 抗体とともに SLE 疾患標識抗体である抗 dsDNA 抗体の両者を有する中間型病態も存在する。このような例では、SLE のループス腎炎、中枢神経ループスなど、また MCTD の肺高血圧症など、それぞれの臓器予後を念頭においた対応が必要である。とくに肺高血圧症に対しては定期的な心超音波検査の励行が望まれる。

腎炎の併発は約 7% であり、組織分類上は膜性腎炎（WHO 分類 V 型、V + IV 型）が多い。これまで膜性腎炎は治療が困難であったが、マイコフェノレート・モフェチール(MMF)（セルセプト®）がメザンギウム増殖性腎炎とともに膜性腎炎の治療に適用されるようになった。

日常生活の指導においては、小児期は絶えず成長と発達を遂げている時期であることを念頭に置き、また学業・進学などに支障が生じないように、治療法の選択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

小児 MCTD の治療は成人 MCTD と同じくステロイド薬（中等量：10～20 mg/日、その後漸減）に免疫抑制薬の併用が行われる。

発熱、関節炎、筋炎、腎炎、心膜炎、胸膜炎などを呈する急性増悪期と、寛解維持期それぞれに適切なステロイド薬の種類・投薬方法を選択し、継続的に用いる免疫抑制薬の選択を行う。

ステロイド薬の副作用については成人 MCTD と同じく充分留意するが、とくに小児の場合には成長障害、骨粗鬆症への影響について配慮が必要である。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。初期治療としてメチルプレドニゾロン・パルス療法の導入も選択肢のひとつである。

非ステロイド抗炎症薬は、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。

とくに腎炎併発例では、免疫抑制薬の早期導入が望まれる。シクロホスファミド・パルス療法、維持薬剤としてマイコフェノレート・モフェチール（MMF）が用いられる。

表； 小児 MCTD における免疫抑制薬の適応

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

日常的な問題として肺高血圧症による日常動作の制限、レイノー現象による手指・足指の指尖部疼痛・小潰瘍がある。プロスタグランジンなどの血管拡張薬、ボセンタン（エンドセリン受容体拮抗薬）などを適宜使用する。

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。

（横田俊平）

4. 日常生活指導

適切な一般療法により薬物療法の導入を回避できる、あるいは薬物使用量を軽減できる場合がある。また薬物療法で十分改善できない病態（肺高血圧症、肺線維症など）においては、一般療法の成否が予後を規定する。従って一般療法の主である日常生活指導は薬物療法と同様に重要なので、具体的に判りやすく説明す

る。

特に無用な不安を与えないように Quality of Life (QOL)からみた疾患の予後が比較的良好であることを伝えた上で、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をよく指導する。

1) 疾患の説明

本疾患においては肺高血圧症や肺線維症を合併していない症例の予後は比較的良好であることを過不足なく説明することが重要である。

表7. 混合性結合組織病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、長期間の診療を要すること
 - 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生命及び 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
 - ④肺高血圧の有無を確認するために、胸部レントゲン、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これらの検査をして、肺高血圧の有無を確認すること
 - ⑤根治的な治療はないこと
 - ⑥副腎皮質ホルモン薬(ステロイド薬)をはじめ、対症療法を正しく使えば、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

急性増悪時を除いて特別な労働制限はないが、内蔵病変の進行した症例では病状に応じた対応が必要である。

- ①過労を避ける。
- ②適度の急用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、温水を用いる
- ④ハンドクリーム（保湿剤入りがよい）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注意する。

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への配慮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剰に忌避して、医師の指示通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、正しく服薬してもらう。

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。患者の方から尋ねられなくとも、MCTD と妊娠の関係について説明しておくことは、患者一医師間の信頼関係の確立に好ましい。重篤な内臓障害（肺高血圧症など）がみられる症例においては注意が必要である。特に肺高血圧合併例では妊娠により肺高血圧が悪化すると、ほぼ有効な手だてなく死に至る可能性があるために、基本的には確実な避妊が推奨されている。また妊娠時には人工妊娠中絶が必要である。軽症例においては出産可能な場合もある。妊娠前に軽症であってもなお死に至る危険があることを説明し、理解した上でなお強く希望する場合は、こうした症例の管理や分娩の経験豊富な産科医、循環器医と相談し、慎重な妊娠経過観察と出産計画をたてるようにする。

表8. 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（肺高血圧症など）がない限り、妊娠、出産は可能である。
- 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妊娠中及び分娩後の数ヶ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明らかに腎症がある場合には、妊娠による増悪を慎重に評価する必要がある。
- ⑤肺高血圧を合併している場合は、確実に避妊することが望ましい。中等度以下の症例においては出産可能な場合もあるが、死に至る危険があることを説明し理解を得た上で、なお強く希望する場合は経験豊富な産科医、循環器医と相談し、妊娠経過観察および出産を計画的に行うようにする。
- ⑥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ンを服用する。

この項目では特に EBM レベルの報告はない

(京谷晋吾)

■ 5. MCTD の薬物療法 ■

患者の病態を把握した上で最も重篤な病態に焦点を合わせて治療法を決定することを原則とする。MCTD と診断した際も治療すべき病態が無い場合は特別な治療は必要ないが、実際には多くの症例で炎症や免疫異常を抑制ないし是正する治療と各種臓器徴候・障害を改善するための治療とが適宜組み合わせ用いられる。前者に関して、全身性炎症反応が強い場合には副腎皮質ステロイド薬（以下ステロイド薬）による治療が主となる。免疫抑制薬なども使用されることも多い。炎症徴候が軽微で、発熱、関節痛、筋痛などに限定されている場合は非ステロイド系抗炎症薬が中心となる。後者に関しては、末梢循環障害に対する血管拡張薬などがある。MCTD の治療に関してエビデンスのレベルは低く、その症例数が少ないにもかかわらず病態は多様であり、現時点では後述の病態別治療指針を参考にして症例ごとに適切な治療を選択する。

1) ステロイド薬（推奨 A）

ステロイドの初回投与量は病態の重症度によって決定する。重症の場合体重 1kg あたりプレドニゾン換算で 1~1.2 mg/日の大量療法を行う。より重篤な病態で速やかな薬効の発現を期待する場合にはパルス療法（原則的にはメチルプレドニゾン 1g/日を 3日間投与）も考慮される。中等症、軽症の病態に対してはより中等量（20-40mg/日）～少量（20mg 以下）のステロイド薬から開始する。病態の改善に伴い、2-4 週間投与後漸減する。減量の速度は 2 週間で 10%を目安とする。MCTD におけるステロイド療法の治療エビデンスは乏しく、SLE、RA、PM/DM などにおけるエビデンスが参考となる。

ステロイド薬として表 9 に示すような各種のグルココルチコイド製剤が利用可能である。経験的にプレドニゾンが用いられることが多い。なお、初期量のプレドニゾン投与によっても疾患活動性がコントロー

ルできない場合などでは作用時間や薬物相互作用を考慮して他のステロイド薬が選択されることもある。ステロイド薬投与後は副作用の発生に留意するとともに適切な予防措置をとる。表10、11にステロイド薬の副作用を示した(1)。なお、参考として、リウマチ性疾患治療におけるステロイド療法の、エビデンスに基づいたヨーロッパリウマチ協会による推奨事項(案)を、当ガイドラインにおける推奨度を含めて表12に掲げた(2)。

2) 免疫抑制薬 (推奨 B)、生物学的製剤 (推奨 C)、免疫グロブリン大量静注療法 (推奨 C)

MCTD の治療においては、これらの治療法は特に重篤な病態やステロイド薬が無効な病態に対して考慮される。しかし、MCTD 治療におけるエビデンスは乏しく、あくまで SLE、RA、PM/DM などにおけるエビデンスが参考となる。また、寛解導入後の具体的維持療法や長期予後に与える影響も不明であり、医療経済学的側面も含めて今後検討されなくてはならない。表13に主な免疫抑制薬とその作用機序をまとめた。MCTD 治療においても、腎炎、筋炎など多くの病態に対して試みられている。近年、抗 TNF α 抗体などの生物学的製剤の開発が急速に進展し(表14)、RA などの疾患治療指針も変わりつつある。しかし、MCTD 治療においてはその適応や有効性、有用性は不明であり、エタネルセプト投与後 SLE 様徴候の増悪を認めた MCTD 症例の報告などもある。したがって、現時点ではその適応はきわめて慎重に決定されるべきであり、使用に際しても厳重な注意が必要である。免疫グロブリン大量静注療法は、筋炎、皮膚徴候、血小板減少などにおいて試みられ、重篤な副作用は比較的少ないとされている(3)。

3) 非ステロイド系抗炎症薬 (推奨 B)

発熱、関節痛、関節炎、筋痛が主体の軽症例に投与されることが多い。無菌性髄膜炎の誘因となる可能性もあり注意する。

4) DMARDs (推奨 B)

MCTD 治療において、RA 様の骨破壊を伴う関節炎に対して用いられることがある。

参考文献

- 1) ステロイド薬 選び方・使い方ハンドブック 山本一彦 編、羊土社、2007 (レベル VI)
- 2) Hoes JN, Jacobs JW, Boers M, et al. EULAR evidence-based recommendations on the management of systemic glucocorticoid therapy in rheumatic diseases. Ann Rheum Dis. 2007;66:1560-7. (レベル VI)
- 3) Ulmer A, Kotter I, Pfaff A, Fierlbeck G. Efficacy of pulsed intravenous immunoglobulin therapy in mixed connective tissue disease. J Am Acad Dermatol 2002;46:123-7 (レベル V)

表9. 合成ステロイド薬の特徴

	ステロイド薬	糖質コルチコ イド作用	鉱質コルチコ イド作用	1錠の量 (mg)	血漿消失半減 期(時間)	生物学的半減 期(時間)
短時間作用型	コルチゾール	1	1	10	1.2	8~12
	コルチゾン	0.7	0.7	25	1.2	8~12
中時間作用型	プレドニゾン	4	0.8	1, 5	2.5	12~36
	プレドニゾン	4	0.8	5	3.3	12~36
	メチルプレドニゾン	5	0	4	2.8	12~36
	トリアムシノロン	5	0	4	3	24~48
長時間作用型	パラメタゾン	10	0	2	3.5	36~54
	デキサメタゾン	25	0	0.5	3.5	36~54
	ベタメタゾン	25	0	0.5	3.5	36~54

表10. ステロイド薬の副作用

Major side effects	Minor side effects
感染症誘発・増悪	満月様顔貌
消化管潰瘍・出血	座瘡様発疹
精神神経障害	中心性肥満
糖尿病誘発・増悪	食欲亢進
骨粗鬆症	体重増加
無菌性骨壊死	月経異常
ステロイドミオパチー	皮下出血
血栓形成促進	紫斑
白内障、緑内障	多尿
急性膵炎	多汗
脂肪肝	不眠
ステロイド離脱症候群	浮腫
	低カリウム血症

表11. ステロイド薬投与期間と副作用

数時間から(大量投与)	数日から(中等量以上)	1~2ヶ月(中等量以上)	3ヶ月以上(少量でも)
高血糖	高血圧	感染症	感染症
不整脈	不整脈	無菌性骨壊死	満月様顔貌
	高血糖、糖尿病	骨粗鬆症	骨粗鬆症
	精神障害	満月様顔貌	高脂血症、動脈硬化
	浮腫	高脂血症	白内障、緑内障
		精神障害	消化管潰瘍
		緑内障	高血糖、糖尿病
		ステロイド筋症	二次性副腎不全
		消化管潰瘍	
		高血糖、糖尿病	

表12. ステロイド療法におけるエビデンスに基づいた推奨(EULAR 案)

	推奨事項	推奨度		Evidence level
		VAS100 (95%CI)* ¹	A+B %* ²	
1a	ステロイド療法開始前には、患者にその副作用についてよく話し合う	92 (85-100)	93	IV
1b	その際、ステロイドに関する情報を提供することによって補完する	88 (80-96)	93	IV
1c	一定期間のステロイド投与が見込まれる場合は、投与開始日、初期投与量、減量から維持量に至る経過を記載した「ステロイドカード」を携帯させる	78 (67-89)	79	IV
1a+1b+1c		91 (86-96)	92	

2a	初期投与量、減量速度、長期投与の必要性は、治療対象となる疾患病態、疾患活動性、危険因子、個人の反応性によって規定される	92 (83-100)	86	IA-III
2b	疾患活動性と内因性グルココルチコイド分泌両者の日内変動を考慮した投与時刻の設定も重要である	74 (59-89)	57	
2a+2b		83 (70-97)	85	
3	ステロイド療法開始を決定したら、副作用など*に関してその罹患率、危険因子を評価し、必要に応じて治療すべきである(*、高血圧、糖尿病、消化管潰瘍、新たな骨折、白内障/緑内障、感染症、脂質代謝異常、非ステロイド系抗炎症薬の併用)	92 (87-96)	100	IV
4	長期間投与する場合、ステロイド量は必要最小限にする。疾患活動性が低いか寛解している場合、常に減量を考慮する。投与継続すべき理由を定期的に確認する	81 (68-94)	86	IV
5	投与中は、個々の患者の危険因子、投与量・期間、に応じて、患者の体重、血圧、浮腫、心機能、脂質、血糖・尿糖、眼圧をモニターする	89 (81-97)	93	IV
6a	プレドニゾロン 7.5mg/以上を3ヶ月以上投与する場合はカルシウムとビタミンD製剤を投与する	95 (91-99)	100	IA
6b	ステロイド誘発骨粗鬆症を抑制する目的で骨吸収阻害薬であるビスフォスフォネートは、骨密度測定などによってリスクを評価した上で投与する	96 (92-96)	93	IB-III
6a+6b		95 (89-100)	100	
7	ステロイド薬に非ステロイド系抗炎症薬を併用する場合は、プロトンポンプ阻害薬、ミソプロストールなどの適切な胃粘膜保護作用を有する薬剤を投与するか、後者をシクロオキシゲナーゼ-2 選択的阻害薬に変更する	91 (84-98)	93	IA-IB
8	ステロイド薬を1ヶ月以上投与されている患者が手術を受ける際は、副腎不全を予防するため周術期には補充療法を考慮する	91 (84-99)	93	IV
9	ステロイドリスクは妊娠期間中であつても母子ともども変わらない	87 (78-96)	86	IB-III
10	小児患者にステロイド療法を行う場合、定期的に身長を測定し、成長障害の場合は成長ホルモンの補充を考慮する	93 (85-100)	93	IB

*1、VAS, visual analogue scale (0-100 mm、0=推奨しない、100=推奨する)

*2、強く、ないし 100% 推奨するとして医師の割合

表13. 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	DNA 合成阻害
アザチオプリン	イムラン、アザニン	DNA 合成阻害
ミゾリビン	ブレディニン	ピリミジン代謝障害
ミコフェロール酸モフェチル	セルセプト	DNA 合成阻害
メトトレキサート	メトトレキサート、リウマトレックス	葉酸代謝阻害
シクロスポリン	ネオーラル	T 細胞活性化阻害
タクロリムス	プロGRAF	T 細胞活性化阻害

表14. リウマチ性疾患診療に用いられる生物学的製剤

一般名	商品名	作用点
インフリキシマブ	レミケード	TNF α
エタネルセプト	エンブレル	可溶性TNFレセプター
リツキシマブ	リツキサン	CD20
アダリムマブ	ヒュミラ	TNF α
トシリズマブ	アクテムラ	IL-6
アナキンラ	キネレット	IL-1
アバタセプト	オレンシア	CTLA4
セルトリズマブ ペゴル	シムジア	TNF α

(田中廣壽)

■ 4. 治療効果の判定 ■

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ー可能な臨床検査・画像検査、疾患活動性上昇と相関する臨床検査値などの改善から総合的に治療効果を判定する。

臓器病変の臨床症状とその臓器病変をモニター可能な臨床検査・画像検査などに関しては、各種臓器障害の治療指針を参照すること。

疾患活動性上昇に伴って異常を呈する検査として、赤沈（亢進）、CRP（増加）、血清補体価（低下）、免疫グロブリン（増加）、などがある。特異性は低いが、ステロイドや免疫抑制薬の治療効果判定や減量の指標として用いられる。なお、抗 U1RNP 抗体価は MCTD の疾患活動性や重症度と相関せず、治療効果判定には用いられない。

(田中廣壽)

■ 5. MCTD の免疫異常と病理所見 ■

MCTD は 1972 年 G. Sharp によって提唱された膠原病の一つで、その疾患概念は SLE、SSc、PM/DM の症状を部分的に発現しながら抗 U1RNP 抗体が高いという点を特徴とする。当初は SSc の初期病変ではないかといわれて、その独立性を認めない医師も多かった。しかし、1996 年には厚生省（現厚労省）によって改訂された診断基準が提唱され、また、肺高血圧症が本疾患に合併しやすく死亡原因として高い割合を占めるといった独特の特徴から、我国では独立疾患として認知され、今日にいたっている。本疾患は上記のように免疫異常を呈してはいるものの、その病態については不明な点が多い。たとえば本疾患に特徴的な抗 U1RNP 抗体がどのような病原性を持つのか、高い死因を占める肺高血圧症の本態は何かなど未だ解明すべき点が多い。ここでは、MCTD が示す免疫異常の特徴について述べる。

1) MCTD の免疫異常

免疫異常としては抗 U1RNP 抗体が挙げられる。これは MCTD の疾患標識抗体であり、我が国の診断基準でも必須項目である。疾患特異性はなく、他の膠原病でも陽性となりうる。SLE でも約 25% で抗 U1RNP 抗体は陽性となる。MCTD と SLE を比較すると SLE では肺血管障害が少なく両者に差が認められる¹⁾。また U1RNP を構成する蛋白質の一つである U1-70K を免疫したマウスで間質性肺炎の発現が認められることから、抗 U1RNP 抗体が臓器障害に関わっていると考えられる²⁾。

抗 U1RNP 抗体は抗核抗体検査で斑紋型（Speckled pattern）として検出される。そのため Speckled pattern が高力価で検出された場合は抗 U1RNP 抗体陽性を疑うべきである。抗 U1RNP 抗体が単独陽性であれば診断は容易であるが MCTD では他の抗体も陽性になる。抗 Sm 抗体(9-10%)、抗 ds-DNA 抗体 (28-48%)、抗 SS-A

抗体（抗 Ro 抗体）、抗 SS-B 抗体（抗 La 抗体）も陽性になる場合がある。また、まれではあるが抗 Jo-1 抗体も陽性となることがある。肺高血圧症と関連が報告されている抗内皮細胞抗体も検出される³⁴⁾。抗 U1RNP 抗体は snRNP (small nuclear ribonucleoprotein) の 1 つである U1RNP に対する自己抗体である。U1RNP は U1RNA と 9 個のポリペプチド (70K、A、B/B'、C、D、E、F、G) により構成されており、この中で 70K、A、C 蛋白質を抗 U1-RNP 抗体は認識する (図 2)。特に U1-70K は U1RNP 抗体産生応答の初期の血清に反応することから、エピトープを介して U1RNP 複合体の他の蛋白に対する抗体発現の誘因となることが推察される⁵⁾。すなわち U1RNP が自己免疫寛容を崩壊させて、他の自己抗体発現誘因となり MCTD の特徴となる症状および自己抗体多様性を誘導している可能性が示されている⁶⁾。

(1) 抗 U1RNP 抗体と臨床との関連

Raynaud 現象とソーセージ様手指が出現し、その後多様な膠原病疾患症状の混在が認められた場合は抗 U1RNP 抗体を測定する必要がある。MCTD と同様に多様な症状が混在する Overlap 症候群との鑑別については、Overlap 症候群と診断された症例の抗 U1RNP 抗体陽性率はわずかと報告があるため⁷⁾、多様な症状と抗 U1RNP 抗体陽性の場合には MCTD とする。抗 U1RNP 抗体陽性との関係が報告されている臨床症状としては肺高血圧症⁸⁾、無菌性髄膜炎⁹⁾、Raynaud 現象¹⁰⁾が挙げられる。特に無菌性髄膜炎は SLE に比較して MCTD は出現頻度が 3 倍であることから無菌性髄膜炎症例であれば MCTD を疑うべきである。しかし、現在のところ抗 U1RNP 抗体が上記疾患にどのように関連するかについては明らかにされていない。

抗 U1RNP 抗体は MCTD 以外の膠原病でも陽性になり、疾患特異性および病原性に関して、抗 ds-DNA 抗体と SLE のような関係は明確にはなっていない。しかし、長期緩解状態が続けば次第に抗 U1RNP 抗体も陰性化するという報告もあり¹¹⁾、治療の効果判定に使うには問題があるが、長期的緩解状態確認に利用できる可能性がある。

(2) 抗 U1RNP 抗体の遺伝的因子および産生に関わる因子の最近の学説

アメリカでは白人に比べ 2 倍の頻度でアジア人および黒人に抗 U1RNP 抗体が検出されている。他の遺伝的背景として、欧米では HLA-DR4 との関連¹²⁾、本邦では三森らにより DQB1*0302 との相関関係が報告されている¹³⁾。抗体産生機序として自己抗原と他の抗原との分子相同性による交差反応が寄与している可能性が示されており、①U1RNP の 70K 蛋白とレトロウイルス p30^{gag}、インフルエンザウイルス¹⁴⁾¹⁵⁾、②C 蛋白とヘルペスウイルス¹⁶⁾、③U1-70K、Sm-B 蛋白とサイトメガロウイルスおよび EB ウイルス¹⁷⁾¹⁸⁾との間に分子相同性認められ、ウイルス感染による自己抗体産生が示唆されている。

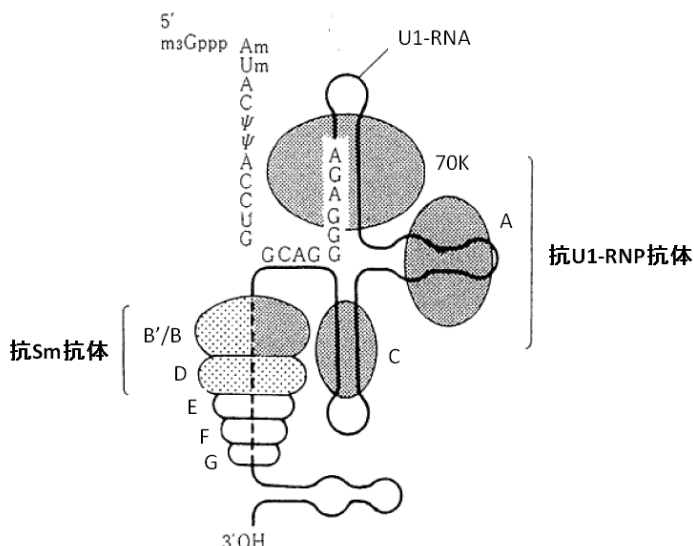


図2. U1 RNP の構成成分

U1RNP は、U1RNA と 9 つの蛋白質 (70K、A、B/B'、C、D、E、F、G) で構成される。

2) MCTD にみられる病態と臓器病変

以前、厚労省 MCTD 班で剖検症例を対象として MCTD 患者の臓器病変を検索したことがある¹⁹⁾。剖検としての制約はあるが、それでもある程度、疾患としての特徴を示していると思われるのでここに紹介したい。

(1) 臓器病変の頻度と程度

32 例の剖検例でみられた組織病変を程度の順に表 15 に示した。前述のごとく、この結果は剖検例という特殊な状態であり、通常の臨床の外来を訪れる患者がすべてこのような状態を示すものではない。表の右の数値は程度の軽い 0 点からもっとも変化の高度な 3 点まで grade をつけ、全症例の値を平均したものである。肺病変がもっとも高い値を示すが、よく知られているように肺病変はいかなる剖検例でも相対的に高くなる。一方、2 位の唾液腺や 3 位の食道病変は疾患の特異性を反映したものと見える。

表 15. MCTD 剖検例における組織の病変の程度

病変臓器	傷害の程度の score 平均値*	病変臓器	傷害の程度の score 平均値*
1 肺	2.59	11 小腸	1.11
2 唾液腺	1.95	12 筋肉	1.11
3 食道	1.74	13 腎臓	1.03
4 肝臓	1.59	14 血管	0.89
5 心臓	1.50	15 胃	0.86
6 副腎	1.48	16 骨髄	0.83
7 皮膚	1.48	17 甲状腺	0.64
8 脾臓	1.41	18 膵臓	0.63
9 中枢神経	1.30	19 膀胱	0.63
10 リンパ節	1.21	20 大腸	0.54

*病変の程度 0 なし 1 軽度 2 中等度 3 高度

(2) 主な臓器病変

主な臓器の病変内容について述べる。肺では、肺線維症が 50%、血管型の肺高血圧症が 43% と圧倒的に多く、MCTD では肺高血圧症が死因の上位を占めるという結果と一致している。2 位は唾液腺炎であるが、これは程度の差こそあれ、ほとんどの症例に認められる。MCTD の患者では乾燥症状を訴える人が多いが、組織学的にはかなり高度の唾液腺炎の像を示し、極端な場合は萎縮が高度で肉眼的に唾液腺が見つからないこともある。次の食道病変は直接死因に結びつくことは少ないが、調べてみると結構頻度が高い。平滑筋の萎縮とそれに続く線維化などがみられる。炎症性細胞浸潤は少ないが、この食道病変の原因が自己抗体によるものかどうかは明確ではない。ただ、患者さんのなかにはこの食道の硬化症に伴い嚥下障害を訴える人も少なくないのでないかと思われる。心臓は一般に肺病変の陰に隠れて目立たないが、心外膜炎、心筋炎など程度は軽いもののかなり高頻度に発症している。特に心外膜炎は頻度が高いが、経過観察中に心臓に心嚢液が貯溜することを示しているので、是非、念頭に置く必要がある。

(3) その他の特徴的な臓器病変

MCTD においては、一般に腎病変は軽いという特徴がある。本疾患でも高度なループス腎炎の病態や強皮症(SSc)腎のような小葉間動脈の高度の内膜肥厚を示し、病毒症や急激な血圧上昇によって脳出血などの形をとる症例もあるが²⁰⁾、一般的には膜性腎症をとるものが多い²¹⁾。肝臓については、脂肪肝の像が多くみられたが、これは治療と関係しているのではないかと思われる。なかにはルポイド肝炎のような像もあるが、一般的には稀である。MCTD は SSc との異同が指摘されてきており、皮膚病変でも基本的には SSc と類似した像を示す。しかし、SSc にみられる皮膚変化が浮腫期、硬化期、萎縮期と経過するのに対し、MCTD では病期が長くなっても浮腫期あるいは硬化期の初期ぐらいで病変が持続しているのが特徴である。

(4) 今後の課題

前述のように MCTD の場合には臨床症状、自己抗体、組織病変が別々に進むような印象を受けるが、臨床症状は組織所見をある程度反映している。しかし、一番の問題は MCTD の最大の特徴とされる抗 U1RNP 抗体と組織病変、臨床症状との関係であり、この点についての究明が望まれる。

参考文献

1) Fagan KA, Badesch DB: Pulmonary hypertension associated with connective tissue disease. Prog Cardiovasc Dis 45:225-34, 2002

- 2) Greidinger EL, Zang Y, Jaimes K, et. Al: A murine model of mixed connective tissue disease induced with U1 small nuclear RNP autoantigen. *Arthritis Rheum.* 54:661-9, 2006
- 3) Bodolay E, Csipo I, Gál I, Sipka S, et.al: Anti-endothelial cell antibodies in mixed connective tissue disease: frequency and association with clinical symptoms.*Clin Exp Rheumatol.* 22:409-15, 2004
- 4) 佐々木信人、黒瀬顕、澤井高志ほか：混合性結合組織病に合併する肺高血圧症に対する抗内皮細胞抗体の関与について。 *リウマチ* 42:885-894, 2002
- 5) Greidinger EL, Hoffman RW: The appearance of U1 RNP antibody specificities in sequential autoimmune human antisera follows a characteristic order that implicates the U1-70 kd and BV/B proteins as predominant U1 RNP immunogens. *Arthritis Rheum* 44:368– 75, 2001
- 6) Greidinger EL, Hoffman RW: Autoantibodies in the pathogenesis of mixed connective tissue disease.*Rheum Dis Clin North Am.* 31:437-50, 2005
- 7) Zimmermann C, Steiner G, Skriner K, et al: The concurrence of rheumatoid arthritis and limited systemic sclerosis: clinical and serologic characteristics of an overlap syndrome. *Arthritis Rheum* 41:1938–45, 1998;
- 8) V egh J, Szodoray P, Kappelmayer J, et al: Clinical and immunoserological characteristics of mixed connective tissue disease associated with pulmonary arterial hypertension. *Scand J Immunol.* 64:69-76, 2006
- 8) Nishimaki T, Aotsuka S, Kondo H, et al: Immunological analysis of pulmonary hypertension in connective tissue diseases. *J Rheumatol.* 26:2357-62, 1999
- 9) Okada J, Hamana T, Kondo H: Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol.* 32:247-52, 2003
- 10) Reichlin M, Van Venrooij WJ: Autoantibodies to the URNP particles: relationship to clinical diagnosis and nephritis. *Clin Exp Immunol.* 83:286-90, 1991
- 11) Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 42:899–909, 1999
- 12) Black CM, Maddison PJ, Welsh KI, et al: HLA and immunoglobulin allotypes in mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum.* 31:131-4,1988
- 13) 三森経世, 桑名正隆, 岡野 裕:抗U1-RNP抗体産生および混合性結合組織病に関与する免疫遺伝学的要因. *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9年度研究報告書, 1998, p29-33.*
- 14) Query CC, Keene JD: A human autoimmune protein associated with U1 RNA contains a region of homology that is cross-reactive with retroviral p30gag antigen. *Cell.* 51:211-20, 1987
- 15) Guldner HH, Netter HJ, Szostecki C, et al: Human anti-p68 autoantibodies recognize a common epitope of U1 RNA containing small nuclear ribonucleoprotein and influenza B virus. *J Exp Med.* 171:819-29, 1990
- 16) Misaki Y, Yamamoto K, Yanagi K, et al: B cell epitope on the U1 snRNP-C autoantigen contains a sequence similar to that of the herpes simplex virus protein. *Eur J Immunol.* 23:1064-71, 1993
- 17) McClain MT, Rapp EC, Harley JB, et al: Infectious mononucleosis patients temporarily recognize a unique, cross-reactive epitope of Epstein-Barr virus nuclear antigen-1. *J Med Virol* 70:253– 7, 2003
- 18) Newkirk MM, van Venrooij WJ, Marshall GS: Autoimmune response to U1 small nuclear ribonucleoprotein (U1 snRNP) associated with cytomegalovirus infection. *Arthritis Res* 3:253– 8, 2001
- 19) Sawai T, Murakami K, Kasukawa B, et al: Histopathological study of mixed connective tissue disease from 32 autopsy cases in Japan. *Jpn J Rheumatol.* 7:279-292, 1997
- 20) 氏家一尋、山崎康司、月野木智子ほか: ループス腎炎様の多彩な糸球体病変を呈した混合性結合組織病(MCTD)の1例. *日本腎臓学会誌* 42:459, 2000.
- 21) Sawai T, Murakami K, Kurasono Y: Morphometric analysis of the kidney lesions in mixed connective tissue disease (MCTD). *Tohoku J Exp Med.* 174:141-54, 1994

(澤井高志、佐々木信人、鎌滝 章央)

Ⅲ. 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) に比して高頻度にみられる (88% vs 21%)。38℃以上の高熱も MCTD/SLE で、MCTD/non-SLE に比して高頻度にみられる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

(1) 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。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 16. 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)
-

(2) 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。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。

(3) 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。CRP 上昇を伴い赤沈亢進を認める場合には、感染症を疑う。

表17. 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

(4) 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。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

(1) 基本的な考え方（文献¹⁾より、一部改変）

- 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治療方針決定までは、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。2回以上の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、ベタメサ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。

(2) 薬物療法

A. 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。【推奨 C】
- ② NSAIDS 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。【推奨 C】
- ③ 重症例では、ステロイド薬が第一選択となり、ステロイド大量療法無効例では、ステロイドパルス療法を考慮する。【推奨 C】

B. 投与量

- ① NSAIDS を投与は、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。
- 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 日間点滴静注するステロイドパルス療法を行う。

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。長期投与後の減量は、反跳現象や離脱症状に注意して慎重に行う。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

- 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18. MCTD の発熱に対する処方例

①NSAIDs【推奨 C】	
ロキソプロフェンナトリウム(ロキソニン) ²⁾	180mg/日(分3)
ジクロフェナック・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【推奨 C】	
プレドニゾロン(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【推奨 C】	
メチルプレドニゾロン(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経口投与	

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, p.115-116, 1995.
- 2) 勝 正孝, 松岡康夫, 入交昭一郎, 他: 急性上気道炎の発熱に対する Loxoprofen sodium (CS-600E)の解熱効果-多施設二重盲検法による60mg および120mg 単回投与による比較-. 臨床医薬 9(10): 2321-2331, 1993. (レベルII)
(諏訪 昭)

■ 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。このほか、血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群(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、治療の対象となることは少ない。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、一般に50,000~100,000/ μ l と軽度~中等度で、出血傾向を認めない。一部の症例では30,000/ μ l 以下で、出血傾向を呈し治療を要する¹⁾。

表19. MCTD における血球障害の頻度(文献²⁾より、一部改変)

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

2) 貧血

MCTD の貧血に対する基本的な考え方

- ① MCTD 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（AIHA）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～低色素性で、血清鉄は低下するが、鉄結合能は正常である。鉄剤には不応性である。
- ③ NSAIDS 服用中は、消化管性出血による鉄欠乏性貧血の合併に注意する。
- ④ AIHA 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。クームス試験はしばしば陽性となる。
- ⑤ AIHA には、血小板減少症を伴うことがある。
- ⑥ AIHA に対する治療は、SLE の溶血性貧血と同様に扱う。

表20. 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【推奨 A】	
ラニソプラゾール(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)
②AIHA に対して【推奨 C】	
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	
*保険適応外の治療	

3) 白血球減少症またはリンパ球減少症

MCTD では、しばしば白血球減少症またはリンパ球減少症を認めるが、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。合併病態に使用される副腎皮質ステロイド薬（ステロイド薬）により、血球障害は通常改善する。重症例（白血球数 $1,000/\mu\text{l}$ 以下）の治療では、少量ステロイド³⁾または顆粒球コロニー刺激因子（G-CSF）を用いる。G-CSF の効果は一時的とされる一方で、40 ヶ月以上の長期改善の報告もある⁴⁾。

表21. MCTD の白血球減少に対する処方例

①ステロイド薬【推奨 B】	
プレドニゾン(プレドニン)	10～15mg/日(分3)
②G-CSF【推奨 B】	
フィルグラステム(グラン)*	400 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ /日点滴静注
*保険適応外の治療	

4) 血小板減少症

(1) 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、特発性血小板減少性紫斑病（ITP）や SLE のそれと同様である。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% と頻度は低い^{2,3)}。自己免疫性血小板減少症を合併しやすい MCTD 例の特徴は以下の通りである。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¹⁾。

(2) 病態の診断

A. 臨床症状

- ①自己免疫性血小板減少症による出血傾向のほか、発熱を合併することもある。
- ②血小板数が 50,000~100,000/ μ l では、誘因なしでは異常出血は起こらない。外傷や手術時に、止血の遷延あるいは血腫形成を認める。
- ③50,000/ μ l 以下、とくに 30,000/ μ l 以下で出血傾向を認めやすい。
- ④抗リン脂質抗体症候群併発症例では、しばしば血小板減少を伴う。血栓塞栓症状も同時に認めやすく、注意する。
- ⑤出血症状は以下の特徴を示す。
 - a.皮膚・粘膜： 紫斑（点状、斑状）、採血や穿刺部位の紫斑、鼻出血、
 - b. 歯肉出血
 - c. 内臓： 血尿、月経過多、女性器出血、消化管出血、脳内出血
 - d. 凝固異常でみられる血腫、関節内出血はまれ

B. 検査所見

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) を参考にする。

表22. 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血小板特異抗体*：	血小板膜蛋白(GP II b-III a、GP I b-X)に対する自己抗体 ⁵⁾ が陽性となることがある

*保険適応外の特種検査

C. 診断の進め方

自己免疫性血小板減少症と判断するためには、自己免疫性血小板減少症、血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群(TTP/HUS)、血球貪食症候群、薬剤性血小板減少症、感染症、播種性血管内凝固症候群(DIC)、偽性血小板減少症など血小板減少を来す他の要因を除外する必要がある。EDTA 依存性偽性血小板減少症では、ヘパリン（あるいはクエン酸塩）を抗凝固薬として用いる¹⁾。

(3) 治療指針

A. 基本的な考え方

自己免疫性血小板減少症は、急性型（急性の経過をとり著明な出血傾向を呈する）と慢性型（慢性の経過をとり出血傾向に乏しい）に大別される。治療は、臨床経過、血小板数、出血傾向を参考に判断する。米国血液学会により成人 ITP における治療ガイドラインが作成されている⁵⁾。

表23. MCTD における自己免疫性血小板減少症の治療適応(文献⁶⁾より、一部改変)

- ①血小板数 20,000/ μ l 以上、30,000/ μ l 未満の例
- ②血小板数 30,000/ μ l 以上、50,000/ μ l 未満で重要な粘膜・性器出血がみられる例
- 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

B. 標準的治療法

a) ステロイド薬【推奨 A】

中等度から重症の自己免疫性血小板減少性紫斑病の標準的治療法である。

ITP における複数のランダム化比較試験でステロイド薬による速やかな血小板数の回復が示されているが、慢性型 ITP における有効性や生命予後への影響などを検討した無作為、前向き試験はない。至適用量に関して十分なエビデンスはないが、初期投与量としてプレドニゾロン 0.5~1.0mg/kg/日を 3~4 回/日の分割投与

する⁷⁾。初期投与量を2～4週間継続後に1～2週間毎に血小板数を確認し、漸減する。反応例では数日で血小板数は増加するが、効果は一過性で減量中に減少することもある。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、ステロイドパルス療法を行う。ITPの初期治療として、ステロイド薬、免疫グロブリン大量静注(IV-IG)療法および両者の併用で、反応性に差がないとした試験があるが、症例数が少なく明確な結論は得られていない⁸⁾。

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。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。免疫異常と臓器障害が多様な症例では、脾摘前に免疫抑制薬による治療を試み、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¹⁾。

a) 免疫抑制薬【推奨C】(保険適応外)

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。アザチオプリンではITPの20%で血小板数が正常化し、無治療で数ヶ月～数年寛解を維持できたとの報告があり、SLEに伴う血小板減少症でもPSLおよび摘脾無効例で有効性が報告されている⁹⁾。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症状への効果も期待できる¹⁰⁾。シクロスポリンA3～5mg/Kg/日^{11,12)}、タクロリムス(血中濃度5～15ng/ml)が用いられることもある。

b) 蛋白同化ステロイド薬【推奨C】(保険適応外)

ダナゾール400～600mg/日をステロイド薬と併用で用いる。ITPでの有効性は10～80%⁶⁾、SLEでの有効性は60%とされるが、一方副作用の出現による中止例もあり、再発率も高い¹³⁾。

b) 摘脾【推奨C】(保険適応外)

ITPにおける脾摘の効果を示すエビデンスレベルは低いが、ステロイド療法無効例、あるいは有効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⁶⁾。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)療法反応例では、有効性が期待される。摘脾後の寛解率はITPにおいて60～70%であるが⁶⁾、SLEにおける摘脾後の再発や疾患活動性の増加の報告もあり、慎重な経過観察が必要である¹⁴⁾。摘脾後の肺炎球菌感染予防には、肺炎球菌ワクチンを接種する。

D. 緊急の治療法

a) 免疫グロブリン大量静注(IV-IG)療法【推奨B】

ITPにおいて本治療法の有効性が示され⁶⁾、SLEの自己免疫性血小板減少症においては60～70%で血小板数の改善が明らかとされている¹⁵⁾。MCTDにおいても、高度の血小板減少を認め、著明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、あるいはステロイドパルス療法、血小板輸血と併用で行う。初期治療で本治療が生命予後を改善するかは明らかでない。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。効果は一過性で、3～4週間で血小板数は元の値まで減少する¹⁵⁾。本治療法は高価である。

b) 血小板輸血【推奨B】

血小板輸血は、致命的出血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【推奨C】(保険適応外)

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。ITPにおけるそのほかの治療として、脾照射、脾部分塞栓術、副脾摘、ビタミンC、コルヒチン、プロテインA免疫吸着、併用化学療法、インターフェロン α が示されてるが、有効性は確立されていない(エビデンスレベルV)⁶⁾。*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、注目されている¹⁶⁾。

表24. 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【推奨 A】
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、1~2 週毎に 10%ずつ減量
 - ②ステロイドパルス療法【推奨 A】
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
 - ③蛋白同化ステロイド薬【推奨 C】
ダナゾール(ボンゾール)* 400~600mg/日(分 2~3)
 - ④免疫抑制薬【推奨 C】
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【推奨 B】
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
- *保険適応外の治療

5) 血栓性血小板減少性紫斑病/溶血性尿毒症症候群 (TTP/HUS)

(1) 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。SLE、MCTD などの自己免疫疾患は、一部の TTP/HUS の基礎疾患となる。vom Willebrand 因子 (vWF) を切断する酵素 (vWF-CP/ADAMTS13) 活性の低下が先天性 TTP/HUS に関与することが明らかにされている¹⁷⁾。

(2) 検査所見

表25. TTP/HUS 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*

*保険適応外の特種検査

(3) 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 (【推奨 A】)、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)

(1) 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¹⁸⁾。

(2) 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。

(3) 診断の進め方

HPSの診断基準は、複数提唱されている^{19,20)}。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。

(4) 治療指針

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²¹⁾、シクロホスファミドパルス療法²¹⁾、IV-IG療法²¹⁾、血漿交換療法²²⁾などを行う（【推奨C】、いずれも保険適応外）。

参考文献

- 1) 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, p.117-119, 1995.
- 2) 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, p.11-14, 1999.
- 3) 清田育男, 若杉恵介, 小原啓子, 他: 著明な好中球減少を呈した混合性結合組織病(MCTD)の1例. 同愛医学雑誌 23(1): 105-109, 2004. (レベルV)
- 4) Hellmich B, Schnabel A, Gross WL.: Treatment of severe neutropenia due to Felty's syndrome or systemic lupus erythematosus with granulocyte colony-stimulating factor. *Semin Arthritis Rheum.* 29(2):82-99, 1999. (レベルIV)
- 5) Kuwana M, Okazaki Y, Kaburaki j, et al.: 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.
- 6) George BJN, Woolf SH, Raskob GE, et al.: Idiopathic Thrombocytopenic Purpura: A Practice Guideline Developed by Explicit Methods for The American Society of Hematology. *Blood* 88: 3-40, 1996. (レベルI)
- 7) Bellucci S, Charpak Y, Chastang C, et al.: Low doses v conventional doses of corticoids in immune thrombocytopenic purpura (ITP): Results of a randomized clinical trial in 160 children, 223 adults. *Blood* 71:1165-1169, 1988. (レベルII)
- 8) Jacobs P, Wood L, Novitzky N: Intravenous gammaglobulin has no advantages over oral corticosteroids as primary therapy for adults with immune thrombocytopenia: A prospective randomized clinical trial. *Am J Med* 97:55-59, 1994. (レベルII)
- 9) Abu-Shakra M, Shoefeld Y: Azathioprine therapy for patients with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 10:152-153, 2001. (レベルV)
- 10) 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. (レベルV)
- 11) Quartuccio L, Sacco S, Franzolini N, et al.: Efficacy of cyclosporine-A in the long-term management of thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *Lupus* 15:76-79, 2006. (レベルV)
- 12) Manger K, Kalden JR, Manger B.: CyclosporinA in the treatment of systemic lupus erythematosus: results of an open clinical study. *Br J Rheumatol* 35:669-675, 1996. (レベルIV)
- 13) Ahn YS, Rocha R, Mylvaganam R, et al.: Long-term danazol therapy in autoimmune thrombocytopenia: unmaintained remission and age-dependent response in woman. *Ann Intern Med* 111:723-729, 1989. (レベルV)
- 14) Hall S, McCormick JL Jr, Greipp PR, et al.: Splenectomy dose not cure the thrombocytopenia of systemic lupus erythematosus. *Ann Intern Med* 102:325-328, 1985. (レベルV)
- 15) Arnal C, Piette JC, Leone J, et al.: Treatment of severe immune thrombocytopenia associated with systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 29:75-83, 2002. (レベルV)
- 16) Gasbarrini A, Franceschi F, Tartaglione R, et al.: Regression of autoimmune thrombocytopenia after eradication of *Helicobacter pylori*. *Lancet* 352: 878, 1998. (レベルV)
- 17) Fujimura Y, Matsumoto M, Yagi H, et al.: Von Willebrand factor-cleaving protease and Upshaw-Schulman syndrome. *Int J Hematol* 75:25-34, 2002.
- 18) Kumakura S, Ishikura H, Ando J, et al.: Autoimmune-associated hemophagocytosis. *Am J Hematol* 50:148-149, 1995.
- 19) Imashuku S: Differential diagnosis of hemophagocytic syndrome: underlying disorders and selection of the most effective treatment. *Int J Hematol* 66:135-151, 1997.

- 20) Tsuda H : Hemophagocytic syndrome (HPS) in children and adults. Int J Hematol 35:215-226, 1997.
- 21) Qian J, Yang CD : Hemophagocytic syndrome as one of main manifestations in untreated systemic lupus erythematosus: two case reports and literature review. Clin Rheumatol. 26(5):807-10, 2007. (レベル V)
- 22) Aleem A, Al-Sugair S : Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with systemic lupus erythematosus. Acta Haematol. 115:68-73, 2006. (レベル V)

(諏訪 昭)

■ 3. 肺高血圧症 ■

1) 病態の概念

(1) 定義および病態

肺高血圧症(pulmonary hypertension、PH)は、肺動脈圧が異常に高い状態であり、WHO が採用している「平均肺動脈圧が安静時に 25mmHg 以上のもの」を定義として用いることが多い。

肺動脈圧が高くなる原因として肺毛細血管より前に原因があるものと後にあるものがあり、前者を前毛細血管性 PH、後者を後毛細血管性 PH と呼んでいる。前毛細血管性 PH は肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension: PAH)とも呼ばれている。

(2) 疫学

厚生省の混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)調査研究班が 1998 年に行った全国疫学調査¹⁾によると、MCTD1,651 例中 PH 合併例は 83 例(5.02%)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)で 9,015 例中 82 例(0.90%)、強皮症(systemic sclerosis: SSc)で 3,778 例中 100 例(2.64%)、多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/ dermatomyositis: PM/DM)で 3,349 例中 19 例(0.56%)にみられた。特発性 PAH(idiopathic PAH: IPAH)の一般人口における有病率が 100 万人あたり 1~2 人であることを考えると、この膠原病四疾患の PH 合併率は著しく高いことがわかる。さらに 2003 年の検討²⁾では、無症状で心臓超音波検査にて肺高血圧を認めた症例がほぼ同数有り、PH を疑う徴候の見られない患者でもその検索の必要なことが示唆される。PH に関する WHO のシンポジウムでも、SSc 関連疾患(つまり SSc と MCTD)では、症状の有無や変化に関わらず毎年心臓超音波検査をすべきであるとしている。

(3) 予後

一般に PH の予後は著しく不良である。また予後良好とされた MCTD に PH が高率に合併し、MCTD の最大の死因であることが判明している。MCTD に合併する PH を解析すると、予後が比較的良好な群と通常の PH と同様予後不良な群に分けられることが判明した。統計学的解析により予後悪化因子として抽出されてきたものは、肺線維症、肺拡散能障害、労作時胸骨後痛、胸骨左縁収縮期雑音、疲れ易さ、筋逸脱酵素上昇があった³⁾。また多変量解析では多発関節炎、PH の確診例、筋逸脱酵素上昇、SSc 関連の皮膚病変が抽出された。また、PM/DM の診断基準を満たす例の生命予後は不良であった。

(4) 病型分類

MCTD 合併 PH は、病態からみて次の 4 つに分けられる。

- ・ PAH : 肺動脈の末梢での内腔の狭窄、閉塞によるもので、IPAH と類似し膠原病性 PH の主要病態である。
- ・ 間質性肺病変による PH : 間質性肺病変による右心室への負荷によるもの。実際には、間質性肺病変が強くてもあまり肺動脈圧は上がらないと言われている。
- ・ 慢性肺血栓塞栓症による PH : 肺血流センチで IPAH と鑑別可能な区域肺動脈以上を閉塞する慢性マクロ肺血栓塞栓症と鑑別不可能な筋性肺動脈以下を閉塞する慢性マイクロ肺血栓閉塞症に分けられる。抗リン脂質抗体症候群でみられやすいが、高度の PAH では併存する。
- ・ 肺動脈末梢の血管炎による PAH : SLE や高安動脈炎などで報告がある。

(5) 重症度分類

MCTD 合併 PH の重症度分類はなされていないが、IPAH については、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班より 1998 年度に重症度基準案が作成された⁴⁾。それによると、stage 分類を基本として、NYHA 心機能分類を優先したものとなっている。具体的には、stage1 は NYHA I 度、stage2 は NYHA II 度、stage3 は NYHA III 度で平均肺動脈圧が 55mmHg 未満、stage4 は NYHA III 度で平均肺動脈圧が 55mmHg 以上、stage5 は NYHA IV

度となっている。さらに心胸郭比が 60%以上の場合や、右心不全の既往のある症例では、stage を 1 ランク上げる。この重症度分類は、MCTD 合併 PH にも準用できる可能性があり、今後の検討が必要である。

2) 病態の診断

MCTD 合併 PH も IPAH と基本的には変わりはないが、前者では IPAH の治療には用いられない免疫抑制療法などの可能性も考えられるため、早期診断の重要性は論を待たない。

PH の診断方法でもっとも高頻度になされるのがドップラー心臓超音波検査と右心カテーテル検査である。厚生労働省 MCTD 研究班では、軽症・無症候患者に対するスクリーニング検査も念頭に置き、この度 MCTD における PH 診断の手引き⁵⁾を改訂した(図 3)。しかしながら治療を行う際には右心カテーテル検査で肺動脈圧の上昇を確認することが望ましい。

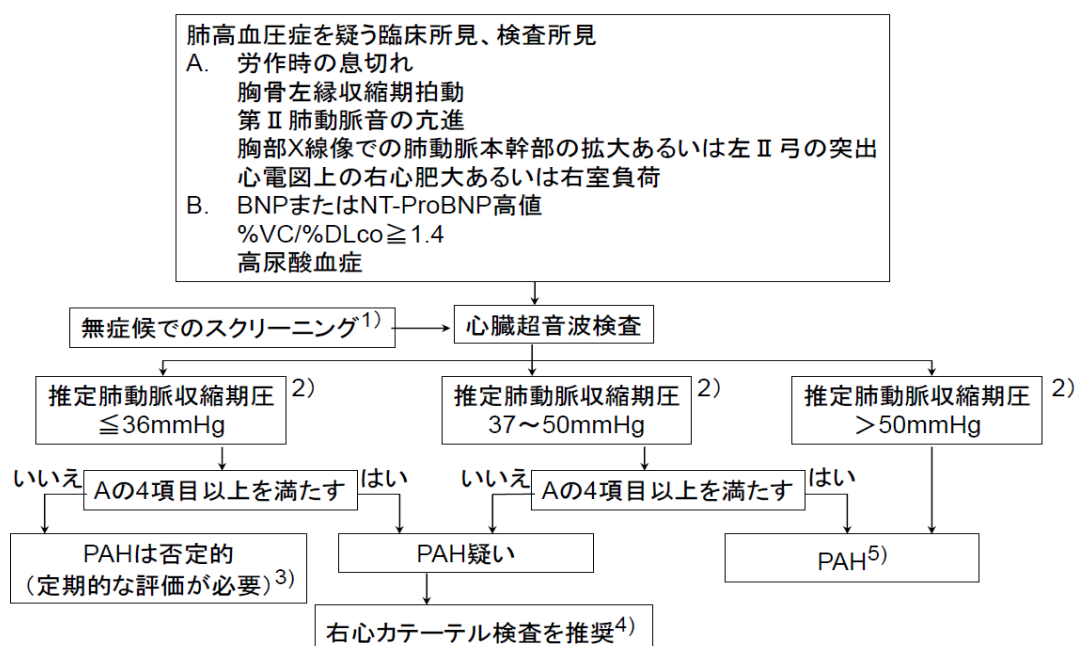


図3. MCTD 肺高血圧症改訂診断の手引き(アルゴリズム)(文献 5 より)

(注)

- 1) MCTD 患者では肺高血圧症を示唆する臨床所見、検査所見がなくても、心臓超音波検査を行うことが望ましい。
- 2) 右房圧は 5mmHg と仮定。
- 3) 推定肺動脈収縮期圧以外の肺高血圧症を示唆するパラメーターである肺動脈弁逆流速度の上昇、肺動脈への右室駆出時間の短縮、右心系の径の増大、心室中隔の形状および機能の異常、右室肥厚の増加、主肺動脈の拡張を認める場合には、推定肺動脈収縮期圧が 36mmHg 以下であっても少なくとも 1 年以内に再評価することが望ましい。
- 4) 右心カテーテル検査が施行できない場合には慎重に経過観察し、治療を行わない場合でも 3 か月後に心臓超音波検査を行い再評価する。
- 5) 肺高血圧症の臨床分類、重症度評価のため、治療開始前に右心カテーテル検査を施行することが望ましい。

3) 治療指針

(1) MCTD-PH の治療

大部分の MCTD 合併 PH は前毛細血管性のものであり、また IPAH にはしばしば免疫異常が伴うことから、MCTD-PH は IPAH と類似した病態を示していると考えられている。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。それ以外の IPAH 類似の MCTD 合併 PH の治療を簡単にまとめると、

- ・速やかに抗凝固薬を使用する

- ・右心負荷の軽減のため、有効な肺血管拡張薬を用いる
- ・生活指導も重要で、安静に努め、PHの増悪因子である喫煙、感染症、発熱、貧血、塩分・水分の過剰摂取、寒冷暴露、疲労の除去に努める。

MCTDのPHに対する薬物療法については、1996年、厚生省MCTD研究班が治療指針⁶⁾を出している。その後、改訂作業が行われ、2002年治療指針改訂案が提案された。さらに新規の薬剤の登場などから改訂作業が継続され、厚生労働省のMCTD班のほか「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」班、「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」班が協議して合同で2005年に改訂版⁷⁾が作成された。

その後、いくつかの重要な進歩が見られた。わが国における薬剤について、ベラプロスト徐放薬、シルデナフィル、アンブリゼンタン、タダラフィルが認可され、さらに複数の薬剤の治療が進行している。またIPAHの治療ガイドラインが、米国⁸⁾やヨーロッパ⁹⁾、我が国¹⁰⁾で改訂された。膠原病性PHの治療においてIPAHの治療ガイドラインともっとも異なる点は、ステロイド薬など免疫抑制療法の扱いである。従来、まとまった報告はみられなかったが、2006年にretrospectiveではあるが、多数例の免疫抑制療法に関する報告がなされ、その有用性が再認識された。これらを踏まえ、MCTD班において修正したガイドラインを作成した(図4)。

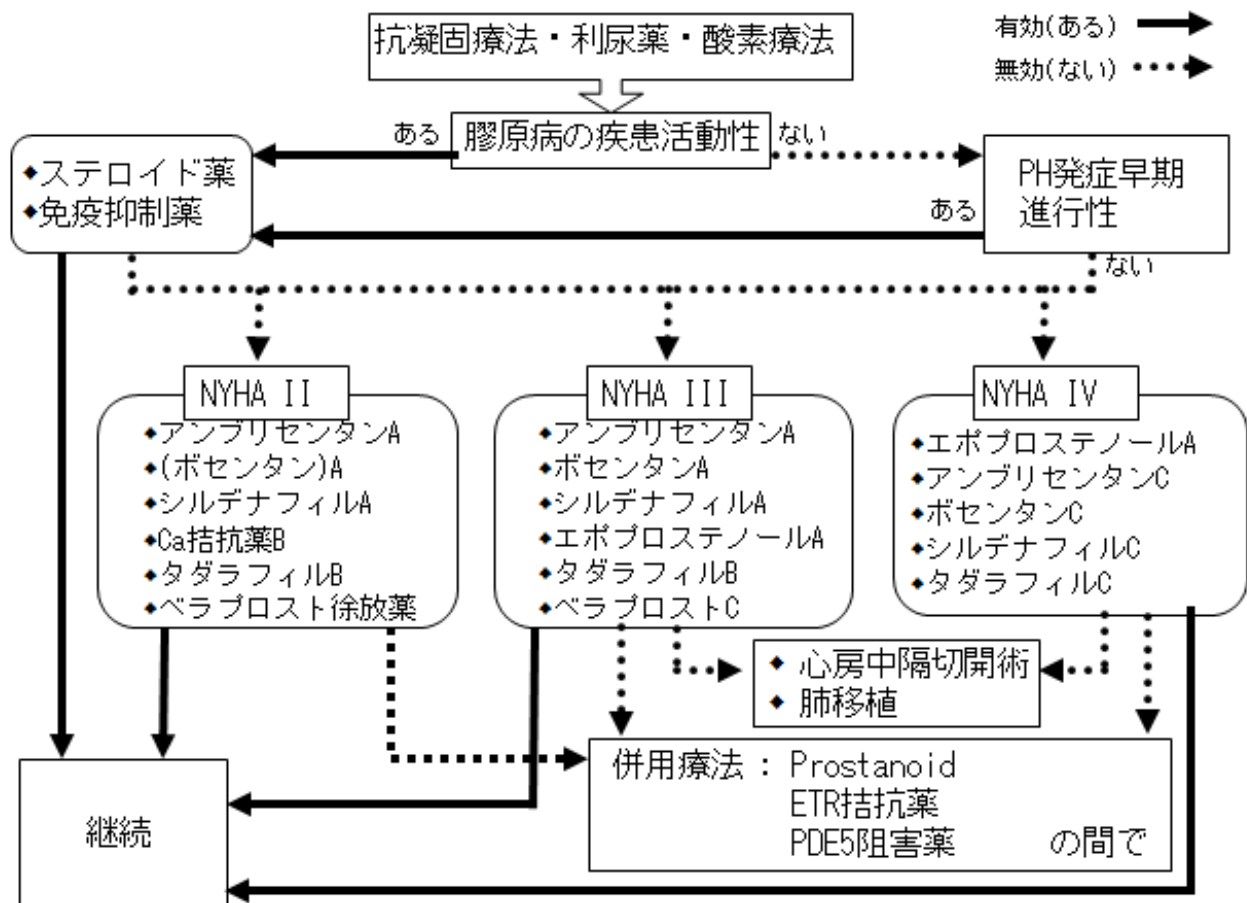


図4. MCTD 合併 PH の治療ガイドライン案(2011年)

- ・薬剤名の後のアルファベットは、文献8による推奨度である。同じ推奨度の中ではABC順に薬剤名を記した。
- ・ボセンタンはNYHA III度以上に保険適応が限定されているため、NYHA II度の欄ではカッコを付けた。
- ・ETR拮抗薬: エンドセリン受容体拮抗薬(アンブリゼンタン、ボセンタン)
- ・PDE5阻害薬: ホスホジエステラーゼ5阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)

(2) 主な治療薬 (表 2 5)

A. 酸素、抗凝固薬、カルシウム拮抗薬など

- ・酸素吸入は SaO_2 が 90% 以上を保つように使用する [推奨 A]。
- ・抗凝固薬の適応は①消化管に潰瘍のない例、②抗リン脂質抗体症候群併存例ではアスピリン服用にもかかわらず PH を認める例とする [推奨 C]。
- ・カルシウム拮抗薬の投薬は、急性血管拡張試験で有効な場合に行う¹¹⁾ [推奨 B]。
- ・ジギタリス、利尿薬、カテコールアミンの使用は IPAH に準ずる [推奨 B]。

B. 副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬 [推奨 C]

以前から、ステロイド薬や免疫抑制薬が膠原病性 PH に有効と思われる症例のあることが報告されている。また厚生省 MCTD 研究班内の約 40 例の PH 合併膠原病の治療状況を見ると、ステロイド薬が 64% に使用されており、ステロイド薬投与群は非投与群に比し肺動脈圧の改善度が有意に優れていた¹²⁾。多数例の retrospective な研究では、シクロホスファミド間欠静注療法とステロイド薬大量療法を行うと、PH の改善する例が見られ、NYHA 機能分類の I、II 度の症例や心拍出量、総肺血管抵抗など肺血行動態のよい症例で有効例は多かった。このようにステロイド薬・免疫抑制薬の有効な症例は存在し、特に発症早期・軽症の PH に有効な可能性が考えられる。ただ発症早期の定義や投与量については今後の検討が必要であるが、NYHA I 度(あるいは II 度まで)で肺高血圧症の症状が出る前が望ましい。

C. プロスタサイクリン(プロスタグランジン I_2 (PGI_2))療法 [推奨 A]

PGI_2 は血管内皮で合成される PG で、強力な血小板凝集抑制作用と血管平滑筋弛緩による血管拡張作用を主たる作用とし、抗炎症作用や好中球遊走抑制作用、線溶系賦活作用も有する。肺では強力な肺血管拡張作用と強力な血小板凝集抑制作用および肺の血管透過性抑制作用がみられる。

我が国でも本薬剤の経口薬(ベラプロスト)と静注薬(エポプロステノール)が使用されており、最近、ベラプロストの徐放薬も認可された。特に静注薬のエポプロステノールは有効性が高く¹³⁾、重度の PH 患者の福音となりうる。ただし 24 時間持続投与が必要であり、有効治療域に達するまで薬剤量を漸増する必要のあることや、わずかな投与量の変動で作用・副作用が変動しやすいこと、ほぼ毎日新たに薬液を調製する必要があることなど煩雑な面もある。本薬剤の副作用・問題点としては、血小板減少、神経障害性下肢痛、腹水、耐性による効果減弱がある。在宅持続静注療法も肺動脈性 PH に対して保険適用がある。ベラプロストは軽症例には使用しやすい薬物であるが、血中濃度の急激な増加による顔面紅潮などの副作用で十分量投薬出来ない症例もみられる。徐放薬¹⁴⁾ではこの副作用が軽減されるため、有効性の高まることが期待される。

D. エンドセリン受容体拮抗薬 (アンブリセンタン、ボセンタン) [推奨 A]

エンドセリンは、血管内皮細胞から産生される生体内でもっとも強力な血管収縮物質であり、また血管平滑筋細胞の増殖因子でもある。その受容体には、血管平滑筋細胞表面にあり血管収縮や平滑筋増殖に作用する A 型受容体と、血管内皮細胞にありむしろ血管拡張に作用する B 型受容体がある。ボセンタンは、A、B 型両方の受容体に結合する物質、アンブリセンタンは A 型受容体にのみ結合する物質で、いずれも強力な血管収縮抑制作用がある。IPAH にも膠原病合併 PH にも有効性が確認されている¹⁵⁾。わが国でも PAH 全般に対して適応がある経口薬であり、その効果は、ベラプロストより強くエポプロステノールより弱い程度と思われる。

E. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル) [推奨 A]

サイクリック GMP 特異的ホスホジエステラーゼ 5 型に対する選択的阻害薬である。この酵素は肺と陰茎に多量に存在し、陰茎動脈を拡張することから肺の血管拡張の可能性が考えられ、実際、IPAH にも膠原病合併 PH にも有効性が確認されている¹⁶⁾。体血圧は低下させないが、肺動脈圧を有意に低下させ、心拍出量を増加させる。

4) おわりに

膠原病性 PH はその頻度が高く、しかも予後を規制する因子が見いだされている。その存在に常に留意し、早期診断に努めると共に、近年優れた薬物が使用可能となっていることを十分認識し、適切な治療が望まれる。

表26. 膠原病性肺高血圧症に有効な可能性のある治療法

薬剤名	市販名	推奨の強さ	投与方法
酸素		B	吸入
ワルファリンカリウム	ワーファリン	B	経口 1~3mg/日
プレドニゾン	プレドニン	C	経口 30~60mg/日
ニフェジピン	アダラートL	B	経口 40mg/日
ベラプロスト	ドルナー プロサイリン	B	経口 60~180μg/日
<u>ベラプロスト徐放錠</u>	ケアロード LA ベラサス LA	B	経口 120~360μg/日
<u>ボセンタン</u>	トラクリア	A	経口 250mg/日
<u>アンプリセンタン</u>	ヴォリブリス	A	経口 5mg/日
<u>シルデナフィル</u>	レバチオ	A	経口 60mg/日
<u>タダラフィル</u>	アドシルカ	A	経口 40mg/日
<u>エポプロステノール</u>	フローラン	A	点滴静注

下線のある薬剤は膠原病性 PAH に保険適応のあるもの

参考文献

- 1)東條毅、秋谷久美子、鳥飼勝隆、ほか：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、p3-6、1999(レベルIV)
- 2)吉田俊治、深谷修作：膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析。厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書、p.40-43、2004(レベルIV)
- 3)鳥飼勝隆、深谷修作、松本美富士、ほか：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、p.20-23、1999(レベルIV)
- 4)岡田修、田辺信宏、巽浩一郎、ほか：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、p.130-133、1999(レベルVI)
- 5)吉田俊治、深谷修作、京谷晋吾、ほか：混合性結合組織病(MCTD)の肺動脈性肺高血圧症(PAH)診断の手引き改訂について。厚生労働省難治性疾患克服研究事業混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究平成22年度報告書、pp7-13、2011(レベルVI)
- 6)国枝武義：MCTDの病態別治療指針、肺高血圧症。鳥飼勝隆、柏木平八郎、東條毅・編：厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班混合性結合組織病の治療指針、p.26-31、1996(レベルVI)
- 7)吉田俊治：MCTDの病態別治療指針、肺高血圧症。近藤啓文・編：厚生労働省混合性結合組織病に関する調査研究班 混合性結合組織病の治療ガイドライン、p.29-35、2005(レベルVI)
- 8)Barst RJ, Gibbs JSR, Ghofrani HA, et al: Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. J Am Col Cardiol, 54(suppl):S78-84, 2009. (レベルVI).
- 9)Galie N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. Eur Heart J, 30:2493-2537, 2009.
- 10)循環器病の診断と治療に関するガイドライン(2005年度合同研究班報告):肺高血圧症治療ガイドライン(2006年改訂版)、日本循環器学会ホームページ、2006(レベルVI)
- 11)Sitbon O, Humbert LJ, Jais X, et al: Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. Circulation 111:3105-3111,2005(レベルIV).
- 12)Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al: Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. Chest, 130:182-189,2006(レベルVI).
- 13)Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the

scleroderma spectrum of disease: a randomized, controlled trial. Ann Intern Med 132:425-434,2000(レベルII).

14) Ikeda D, Tsujino I, Sakaue S, et al: Pilot study of short-term effects of a novel long-acting oral beraprost in patients with pulmonary arterial hypertension. Circulation J 71:1829-1831,2007(レベルIV).

15) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 346:896-903,2002(レベルII).

16) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. N Engl J Med 353:2148-2157,2005(レベルII).

(吉田俊治)

■ 4. 末梢循環不全 ■

1) 病態の概念

MCTDの末梢循環不全は強皮症と共通であり、血管狭窄・収縮反応(レイノー現象)・血小板作用に起因し、指先血流は不良でも橈骨動脈拍動はよく触れるのが特徴である。疼痛と潰瘍・壊死が臨床的問題となる。レイノー現象は、MCTD初発時85~93%に認め、12年の経過で71%に減少した集計がある。神経性のエピネフリン・バソプレッシン・ブラジキニン・ヒスタミン・ロイコトリエン・ノルエピネフリン・アセチルコリン・サブスタンスP、セロトニン・ATP、血管内皮細胞由来のプロスタサイクリン・エンドセリンなどが関与する。レイノー現象は健常人の2-3%にも生じるが、抗核抗体陽性・高齢発症の場合に病的意義が強まる。寒冷・振動などの職業環境でも誘発され、検出法が標準化されている。膠原病臨床では、検出は診察・問診で十分であるが、治療効果の判定には厳密な方法が必要となり、サーモグラフィー・指尖容積脈波による評価はとくに、文献情報に基づいて測定条件を均一化することが非常に重要である。

2) 病態の診断

(1) 臨床症状

末梢循環障害による臨床症状は、指趾の冷感・レイノー現象・チアノーゼ・凍瘡(しもやけ)・潰瘍まれに壊疽などが認められる。レイノー現象とは寒冷刺激・ストレスなどが誘因となって、主に指趾先端の小動脈が攣縮し、その部分が蒼白となり、この後に紫色、最後に反応性充血のため赤色となり、正常な皮膚色に回復する、2~3相性の色調変化を経ることをいう。舌・内臓にも生じることがある。指趾が、寒冷によって蒼白になる場合があるが、これは肢端チアノーゼと呼び、レイノー現象と区別する。

(2) 検査所見

臨床症状を丁寧に問診することで診断は容易である。客観的に評価するために冷水負荷検査、サーモグラフィー、指尖容積脈波、手指冷却負荷による手指収縮期血圧(FSBPまたはFSP)測定などがある。動脈造影も必要によっては行うこともある。

3) 治療方針

(1) 基本的な考え方

- ① レイノー現象の誘因を避けるよう保温・日常生活を工夫する。また禁煙。
- ② レイノー現象が強く、指趾潰瘍の危険がある場合は薬物療法を考慮する。
- ③ 潰瘍・壊疽が生じたとき、すぐに受診し、薬物療法と局所処置。

(2) 予防 【推奨A】

保温が重要であり、手足のみでなく体全体、局所暖房でなく家全体を保温し、冷たい飲料、夏の冷房、強い精神的緊張、ストレス、喫煙も避ける。

(3) 薬物療法

レイノー現象の症状が強く、潰瘍にまで発展した場合、上記の予防に加えて薬物療法も併用される。しかしほとんどの薬剤が保険適応にはなっていない。

A. ステロイド薬 【推奨C】

血管炎症状による皮膚潰瘍の場合、効果であるという報告もあるが、血管攣縮の場合は無効。

B. プロスタグランジン製剤（保険適応外）【推奨 B】

アルプロスタジル（パルクス[®]、リプル[®]）・ベラプロスト（ドルナー[®]）：レイノー現象の出現頻度に関してはさまざまであるが、潰瘍治癒などの末梢循環障害に関しては有効であるということが多施設・二重盲検比較試験で報告されている。臨床試験では強皮症のレイノー現象に対して冷水負荷の変化をサーモグラフィにて評価し、PG 製剤投与で改善を認めている報告も見られる。

C. PDE5 阻害薬（保険適応外）【推奨 B】

シルデナフィル（レバチオ[®]）、タダラフィル（アドシルカ[®]）：肺高血圧症に対して投与中に、同時に皮膚潰瘍にも効果があった症例報告が散見される。末梢血管拡張により、レイノー現象と皮膚潰瘍の治癒を促進することが考えられる。

D. エンドセリン受容体拮抗薬（保険適応外）【推奨 B】

ボセンタン（トラクリア[®]）、アンプリセンタン（ヴォリブリス[®]）：現在、肺高血圧症のみに保健適応がある。エンドセリン A/B 受容体拮抗薬であり、血管拡張作用が強力なため、レイノー現象、皮膚潰瘍に効果が期待されている。皮膚潰瘍の治癒は、症例報告にみられるが、集計では投与時点に存在した皮膚潰瘍の治癒に関しては投与群・プラセボ群に差がなく、新たな潰瘍出現を予防しているという結果となっている。

E. カルシウム拮抗薬（保険適応外）【推奨 C】

臨床試験は、主に 1984 年～1988 年になされ、短い投与期間、少数例のものが多い。血管攣縮予防のためと考えられている。

F. ACE 阻害薬・ARB（保険適応外）【推奨 C】

ACE 阻害薬・ARB をレイノー現象の治療に使用した臨床試験をまとめたメタアナリシスでは、指先の血流改善やレイノー現象出現頻度の改善はあったが、それぞれの試験人数・投与期間が短かった。

G. 抗血小板薬（保険適応外）【推奨 C】

アスピリン（バイアスピリン[®]）、イコサペント酸（エパデール S[®]）、シロスタゾール（プレタール[®]）、塩酸サルボグラレート（アンプラーグ[®]）、塩酸チクロピジン（パナルジン[®]）：レイノー現象 58 人に二重盲検法で塩酸チクロピジン 250mg を 6 週間投与したが、投与群・非投与群伴にレイノー現象の出現頻度は変わらなかった。

H. ニコチン酸（ユベラ[®]）（保険適応外）【推奨 C】：

表27. レイノー現象に対して用いられる薬剤と推奨度

薬剤名	商品名	推奨度	投与法	副作用
ステロイド薬	プレドニン	C		
プロスタグランジン製剤	リプル ドルナー	B	10μg/日 5μg/日 60～180μg/日	血圧低下 頭痛
PDE5 阻害薬	レバチオ アドシルカ	B	60mg/日 20mg/日	血圧低下
エンドセリン受容体拮抗薬	トラクリア ヴォリブリス	B	125～250mg/日 2.5mg/日	低血圧 肝機能障害
カルシウム拮抗薬	アダラートなど	C		血圧低下 顔面紅潮
ACE・ARB 阻害薬		C		血圧低下 咳
抗血小板薬	バイアスピリン アンプラーグ	C	100mg/日 150～300mg/日	出血傾向
ニコチン酸	ユベラ	C	300mg/日	食欲不振

(4) 末梢循環不全による、皮膚潰瘍の処置について（推奨 A）

一般に、完全な阻血による壊死では切断が避けがたく、血管炎では炎症抑制が、治癒の必要条件となる。

しかし MCTD、強皮症の循環不全による虚血性潰瘍では、これらの問題がないことが多く、血流改善と潰瘍処置によって軽快が期待できる。その成否は、方法のエビデンスでなく処置の全過程を適正に実行するかどうかに依存する。洗浄の徹底（消毒薬は無効か有害；イゾジンは組織障害をおこす）、デブリドマン（十分な鎮痛対策を併用）、傷口の密封による乾燥防止（ガーゼは有害）が基本条件である。使用する薬剤・基材の選択よりも、実際に被覆と清潔維持が実現されているかを常に確認することが重要である。

(5) 交感神経節ブロック（推奨 B）

交感神経ブロックは血管収縮を部分的に軽減する。血管内皮細胞由来のエンドセリンなど他の血管収縮物質による収縮には無効であるが、臨床効果が得られる場合はある。

(6) 疼痛コントロール（推奨 A）

疼痛は、適切な局所処置の実行を妨げ、レイノー現象も誘発する。乾燥防止と保温が、疼痛緩和に有効である。潰瘍面の十分な洗浄（37℃の生理食塩水または水道水）とデブリドマンが必須なので、疼痛のため実行できない場合、潰瘍表面をリドカインで表面麻酔してから洗浄し、下肢では硬膜外麻酔を併用してもよい。文献エビデンスレベルは（V）だが、以上のことは明らかである。

(7) 被覆剤（推奨 A）

褥創治療に準じる。乾燥を防ぐことが、治癒の条件であり疼痛対策にもなる。浸出液が多いときハイドロサイト、少ないときデュオアクティブがよく使われる。滲出液を吸った被覆材が周囲の健常皮膚を浮腫化し、新たな傷の拡大を招く失敗を避けねばならない。治療者が常に傷を観察し工夫することの重要性は、最も強調すべきことである。フィブラストスプレーは、創面の色がよくなっているときに潰瘍周から始まる治癒を促進する。灰色の創面（不良肉芽）に使用しても無効である。

参考文献

1. Abdul-Wahab, Al-Allaf and Jill J F Belch, Raynaud's phenomenon Rheumatology. Third edition Vol.2.2 .New York. Mosby: 2003, p.1507-1512,
2. 東條 毅：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。1994, 9-14,
3. 鳥飼勝隆, 浜本龍夫, 小野真奈美, 吉田俊治：MCTDの末梢循環不全に対する治療の検討。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。1994, 128-130,
4. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al: Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheum 1999. 42:899-909,
5. Mizushima, Y., et al., A multicenter double blind controlled study of lipo-PGE1, PGE1 incorporated in lipid microspheres, in peripheral vascular disease secondary to connective tissue disorders. J Rheumatol, 1987. 14(1): 97-101. (レベルII)
6. Vayssairat, M., Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. J Rheumatol, 1999. 26(10): 2173-8. (レベルII)
7. Vayssairat, M., Controlled multicenter double blind trial of an oral analog of prostacyclin in the treatment of primary Raynaud's phenomenon. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. J Rheumatol, 1996. 23(11): 1917-20. (レベルII)
8. 渥美達也, et al., レイノー症状を呈する膠原病患者への beraprost sodium の投与 サーモグラフィーを用いた冷水負荷試験による検討。日本臨床免疫学会会誌, 1993. 16(5): 409-414. (レベルIII)
9. Friedman, E.A., et al., The effects of tadalafil on cold-induced vasoconstriction in patients with Raynaud's phenomenon. Clin Pharmacol Ther, 2007. 81(4):503-9. (レベルV)
10. Levien, T.L., Phosphodiesterase inhibitors in Raynaud's phenomenon. Ann Pharmacother, 2006. 40(7-8): 1388-93. (レベルV)
11. Colglazier, C.L., P.G. Sutej, and K.S. O'Rourke, Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. J Rheumatol, 2005. 32(12): 2440-2. (レベルV)
12. Chung, L. and D. Fiorentino, Digital ulcers in patients with systemic sclerosis. Autoimmun Rev, 2006. 5(2): 125-8. (レベルV)
13. Korn, J.H., et al., Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. Arthritis Rheum, 2004. 50(12): 3985-93. (レベルII)
14. Launay, D., et al., [Bosentan for treatment of active digital ulcers in patients with systemic sclerosis]. Presse Med, 2006. 35(4 Pt

- 1): 587-92. (レベルⅢ)
15. Humbert, M. and J. Cabane, Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)*, 2003. 42(1): 191-3. (レベルⅤ)
16. Ramos-Casals, M., et al., Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2004. 43(11): 1454-6. (レベルⅤ)
17. Chamaillard, M., et al., Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. *Arch Dermatol*, 2007. 143(1): 125-6. (レベルⅤ)
18. White, C.J., et al., Objective benefit of nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon. Double-blind controlled study. *Am J Med*, 1986. 80(4): 623-5. (レベルⅡ)
19. Creager, M.A., et al., Nifedipine-induced fingertip vasodilation in patients with Raynaud's phenomenon. *Am Heart J*, 1984. 108(2): 370-3. (レベルⅢ)
20. Thompson, A.E., et al., Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001. 44(8): 1841-7. (レベルⅠ)
21. Wood, H.M. and M.E. Ernst, Renin-angiotensin system mediators and Raynaud's phenomenon. *Ann Pharmacother*, 2006. 40(11): 1998-2002. (レベルⅠ)
22. Rajagopalan, S., et al., Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol*, 2003. 92(11): 1310-5. (レベルⅡ)
23. Greengrass, R.A., et al., Continuous regional anesthesia before surgical peripheral sympathectomy in a patient with severe digital necrosis associated with Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Reg Anesth Pain Med*, 2003. 28(4): 354-8. (レベルⅤ)
24. Ozgocmen, S., A. Kaya, and B.K. Coskun, Topical lidocaine helps reduce pain of digital ulcers in systemic sclerosis (scleroderma). *Clin Rheumatol*, 2006. 25(3): 378-9. (レベルⅤ)
25. Benyamin, R., J. Kramer, and R. Vallejo, A case of spinal cord stimulation in Raynaud's Phenomenon: can subthreshold sensory stimulation have an effect? *Pain Physician*, 2007. 10(3): 473-8. (レベルⅤ)
26. Nay, P.G. and K. O'Brien, Acute vasospastic attack after extradural block in a patient with Raynaud's disease. *Anesth Analg*, 2000. 90(6): 1417-8. (レベルⅤ)
27. 鈴木 定, 医師とナースのための褥瘡診療指針 第2版, 医学書院
(三森明夫、高橋裕子)

■ 5. 間質性肺疾患 ■

1) 病態の概念

MCTD の 30-40%に間質性肺疾患（間質性肺炎または肺線維症）が合併し、MCTD の内臓病変の中で最も頻度が高い。その頻度は強皮症（SSc）より少ないが、多発性筋炎・皮膚筋炎（PM/DM）に匹敵する。MCTD 患者の死因としても重要で、感染症や悪性腫瘍を除くと肺高血圧症に次いで多い。

MCTD に伴う間質性肺疾患の多くは組織学的に非特異的間質性肺炎（non-specific interstitial pneumonia; NSIP）に分類され、通常型間質性肺炎（usual interstitial pneumonia; UIP）は少ない。慢性に経過する例がほとんどで、SSc に伴う間質性肺疾患の臨床症状に似る。ただし、蜂巣肺から呼吸不全へと移行する症例は SSc に比べて少ない。

少数ではあるが、急激に発症して全身症状や呼吸器症状の強い急性間質性肺炎を認めるが、PM/DM に伴う急速進行性間質性肺炎と異なり、ステロイド療法に対する反応は比較的良好である。また、横隔膜の挙上、肺野の縮小。%VC の著しい低下を特徴とする縮小肺（Shrinking lung）を時に認める。強い肺野濃度の浸潤影を特徴とする器質性肺炎（organizing pneumonia; OP）を併発することがある。

2) 病態の診断

(1) 臨床症状

①慢性間質性肺炎の病初期は無症状のことが多い。線維化が進行すると、乾性咳嗽、呼吸困難、労作時の息切れを認める。感染が加わると喀痰が増加する。

- ②急性間質性肺炎、器質化肺炎では乾性咳嗽、呼吸困難を認め、発熱などの全身症状を伴うことが多い。また、他の疾患活動性と平行することが多い。
- ③理学的所見では、胸部の聴診で背側下肺野に捻髪音またはベルクロラ音を聴取する。

(2) 検査所見

①胸部 X 線所見：

両側下肺野を中心に粒状、網状、線状、スリガラス様陰影を呈する。進行すると蜂窩肺となる。器質化肺炎では非対称性の浸潤影を呈し、無治療でも改善、移動する。

②胸部 CT スキャン：

間質性陰影は下肺野背部の胸膜直下から始まり、次第に上肺野へ広がる。MCTD では他疾患に比べて肺胞隔壁の肥厚が多いとされる。CT は被爆があるものの浸襲が少なく、X 線で明らかな変化がでる以前から間質性変化を検出できる。器質化肺炎では胸膜直下あるいは気管支血管束に沿って分布する肺野濃度の強い均等な浸潤影を呈する。高解像度 CT (HRCT) の陰影パターンからある程度の病態評価が可能である。スリガラス様影は胸膜に接した末梢性の淡い陰影で、炎症性細胞浸潤や細胞外基質の盛んな産生を反映する。網状、線状影は肺野に不均等な分布を示し、細胞成分や細胞外基質の蓄積を反映する。蜂窩や嚢胞所見は線維化による構造破壊により生じた不可逆的な変化である。これらのパターンは混在する場合が多く、たとえ無治療でも経時的に変化する。初期はスリガラス様、網状影が主体で、経過とともに蜂窩、嚢胞状変化が増加する。

③肺機能検査：

拘束性換気障害 (%TLC、%VC の低下)、肺拡散能 (DLco) の低下を認める。%VC の低下に比して %DLco 低下が顕著の場合は肺高血圧症の存在を示唆する。

④動脈血ガス：

多くは正常であるが、慢性型の進行例や急性型では PaO₂ の低下を認める。ただし、PaCO₂ 増加を示すことは少ない。

⑤一般血液検査：

特徴的な所見を認めないが、急性型では LDH の増加、炎症反応 (赤沈、CRP) 上昇を認めることが多い。KL-6、SP-D は急性型で上昇するが、慢性型では進行度や重症度と必ずしも相関しない。

⑥Ga シンチグラム： 活動性の評価に役立つことがある。特に急性型ではアイソトープの取りこみが増加することが多い。

⑦気管支肺胞洗浄液検査 (BALF)：

BALF はニューモシスティス肺炎など感染症や他疾患の鑑別に有用である。BALF 中の細胞数とその分画は活動性評価に役立つ場合があるが、その有用性は限定的である。肺炎を伴うと細胞数が増加し、分画で好中球、リンパ球、好酸球のいずれかが増加する。器質化肺炎ではリンパ球増加に加えて CD4/CD8 比の低下が診断の参考になる。

⑧肺生検：

組織型の確定診断に有用だが、経気管支肺生検 (TBLB) では十分な情報が得られないことが多い。外科的あるいは胸腔鏡下での開胸肺生検は浸襲が大きいため、その適応は限られる。

⑨6 分間歩行距離：

慢性型の予後予測や治療効果の判定に有用とされる。

(3) 診断の進め方

胸部 X 線、CT など画像検査による検出は容易である。急性型や器質化肺炎では感染症との鑑別が必要である。活動性評価には HRCT 所見が参考となる。

(4) 重症度と予後

重症度は %TLC、%VC、PaO₂、6 分間歩行距離による呼吸機能評価により行う。さらに、呼吸機能障害が急速に進行する例は予後が悪い。慢性型では、厚生労働省研究班による強皮症の間質性肺疾患に対する重症度分類が役立つ。ただし、呼吸不全が死因となる例は SSc や PM/DM に比べて少ない。

表28. 強皮症の肺線維症の重症度分類

0(normal)	1(mild)	2(moderate)	3(severe)	4(very severe)
肺間質性変化なし ¹	肺間質性変化あり ¹ かつ%VC ≥ 80%	肺間質性変化あり ¹ かつ%VC 65-79%	肺間質性変化あり ¹ かつ%VC 50-64%	肺間質性変化あり ¹ かつO ₂ 吸入療法導入 または%VC < 50%

¹胸部 X 線または CT による。

3) 治療指針

(1) 基本的な考え方

MCTD の間質性肺疾患の治療に際しては、①慢性間質性肺炎（肺線維症）、②急性間質性肺炎、③縮小肺、④器質化肺炎、の 4 種類に分けて考える必要がある。大多数は慢性型であり、他の病型はまれである。慢性型でも感染、手術（生検）などを契機に急性増悪を呈する場合がある。

(2) 日常生活指導

全例で禁煙を指導する【推奨A】。気道感染の予防のため、うがいと手洗いを励行し、人混みではマスク着用を勧める。インフルエンザウイルス、肺炎球菌に対するワクチン接種も推奨される【推奨B】。食道病変による誤嚥が間質性肺疾患の進行と関連する可能性があり、食後に起座位を保つなど胃内容の逆流を減らす指導をする。

(3) 薬物療法

A. 慢性間質性肺炎（肺線維症）

SSc に伴う肺線維症に類似するが、多くは呼吸機能障害をきたすまで進行せず無治療でも安定する。この場合には副腎皮質ステロイド（ステロイド薬）などの薬物療法の効果は期待できず、積極的な治療の必要はない。ただし、感染などを契機に短期間に呼吸機能が悪化する場合（急性増悪）はステロイド薬の投与または増量を行う（プレドニゾン 0.5-1 mg/kg/日）。呼吸器症状に対して対症的に鎮咳薬、去痰薬、気管支拡張薬などを使用する。ただし、自覚症状、胸部 X 線、CT、肺機能検査による注意深い経過観察を行う。時に肺疾患に伴う肺高血圧症を伴うことから、画像所見に比べて自覚症状や低酸素血症の悪化、%VC/%DLco 比の上昇（2 以上）を認める場合は心エコー、右心カテーテルによる評価を行う。

画像検査や呼吸機能検査で進行がみられる場合は治療の対象となる。

a) シクロホスファミド【推奨A】

MCTD を含む SSc を対象とした履歴的調査やオープン試験によりシクロホスファミド投与による肺線維症の進行阻止が報告されてきた。さらに、この効果は最近ランダム化比較試験により確認された。経口投与または間欠静注療法が行われ、小～中等量のステロイド薬が併用される場合が多い。ただし、悪性腫瘍誘発などの副作用のため、その継続は 1 年程度を限度とし、他の免疫抑制薬に変更する（c 参照）。無効例や呼吸機能が高度に低下した例に対して漫然と投与することは避けるべきである。

b) ステロイド薬【推奨C】

有効とする症例報告もあるが、単独使用での有効性については否定的な報告も多い。ただし、中等量（0.5mg/kg）以下のステロイド薬の併用はシクロホスファミドの効果を増強する可能性がある。

c) 他の免疫抑制薬（アザチオプリン以外は保険適応外）【推奨C】

アザチオプリン、シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチルが用いられることがある。ただし、現時点で効果を示すエビデンスはない。

d) イマチニブ（保険適応外）【推奨C】

有効とする症例報告があるが、特発性肺線維症を対象とした無作為二重盲検試験では有効性が否定された。

e) 呼吸機能低下例に対する在宅酸素療法【推奨B】

呼吸機能低下例では呼吸苦と廃用性筋萎縮のために行動制限が強い。早期の在宅酸素療法導入は呼吸不全に対する補充としてだけでなく、肺血管病変の進行抑制、筋萎縮予防、QOL 改善に有用である。

表29. 慢性間質性肺炎に対して用いられる治療法

薬剤名	商品名	推奨の強さ	投与方法	注意すべき副作用
シクロホスファミド	エンドキサン	A	経口 1-2mg/kg/日を12ヶ月間 間欠静注療法 500-750mg/m ³ 1-2ヶ月毎に計6回	出血性膀胱炎 性腺機能不全 二次性悪性腫瘍
ステロイド薬	プレドニン	C	経口 0.5-1mg/kg/日	
アザチオプリン	イムラン アザニン	C	経口 1-2mg/kg/日	骨髄障害 肝機能障害
シクロスポリン	ネオール	C	経口 2-5mg/kg/日	腎機能障害
タクロリムス	プロGRAF	C	経口 0.03-0.1mg/kg/日	腎機能障害
イマチニブ	グリベック	C	経口 400mg/日	末梢性浮腫、嘔気

B. 急性間質性肺炎

急性間質性肺炎または慢性型の急性増悪は急激な低酸素血症をきたし、放置すれば呼吸不全となり生命に危険が及ぶ可能性があるため、速やかな対処が必要である。必要に応じた酸素投与に加えて、ステロイド薬大量投与（プレドニゾロン 1 mg/kg/日またはメチルプレドニゾロン・パルス療法）を行う【推奨B】。初期には呼吸器感染症との鑑別が困難なことが多いため、抗菌薬の併用が望ましい。ニューモシスティス肺炎が疑われる場合は、速やかに□-D-グリカン測定、喀痰やBALFのPCR、グロコット染色を行い鑑別する。

C. 縮小肺

縮小肺として症状がすでに完成していれば、無治療でよい。しかし、縮小肺の原因として考えられている繰り返す胸膜炎や横隔膜の筋炎を病初期に活動性ととも認める場合には中等量のステロイド薬（プレドニゾロン 20-30 mg/日）を試みる価値がある【推奨C】。

D. 器質化肺炎

呼吸器症状が強い場合、呼吸機能障害を伴う場合、発熱などの全身症状を伴う場合にはステロイド薬を投与する。ステロイド薬に対する反応性は比較的良好であり、中等量のステロイド薬（プレドニゾロン 20-30 mg/日）で十分な場合が多い【推奨B】。ただし、反応性が不良の場合や再発を繰り返す場合にはステロイド薬の大量投与（プレドニゾロン 1 mg/kg/日）を行う【推奨C】。一部で無治療でも自然寛解がみられることがある。

参考文献

- 1) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班. 強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版, 2007
- 2) Bodolay E, Szekanecz Z, Dévényi K, et al.: Evaluation of interstitial lung disease in mixed connective tissue disease (MCTD). Rheumatology 44:656-661, 2005
- 3) Kozuka T, Johkoh T, Honda O, et al.: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: high-resolution CT findings in 41 patients. J Thorac Imaging 16(2):94-98, 2001
- 4) Saito Y, Terada M, Takada T, et al.: Pulmonary involvement in mixed connective tissue disease: comparison with other collagen vascular diseases using high resolution CT. J Comput Assist 26:349-357, 2002
- 5) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al.: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. Am J Respir Crit Care Med 165:1581-1586, 2002
- 6) Black CM, du Bois RM: Organ involvement: pulmonary. In: Systemic sclerosis. 1st ed, Frust DE, Clements PJ, editors, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p299-331 (レベル VI)
- 7) White B: Interstitial lung disease in scleroderma. Rheum Dis Clin North Am 29: 371-390, 2003 (レベル VI)
- 8) Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al.: Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: a retrospective study. Arthritis Rheum 37: 1290-1296, 1994 (レベル IV)
- 9) White B, Moore WC, Wigley FM, et al.: Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. Ann Intern Med 132: 947-954, 2000 (レベル IV)
- 10) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al.: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med

354:2655-2666, 2006 (レベル II)

11) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al.: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006 (レベル II)

12) Khanna D, Yan X, Tashkin DP, et al. Impact of oral cyclophosphamide on health-related quality of life in patients with active scleroderma lung disease: results from the scleroderma lung study. *Arthritis Rheum* 56:1676-1684, 2007 (レベル II)

13) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al.: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 176:1026-1034, 2007 (レベル II)

14) Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al.: Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 36:75-83, 1993 (レベル IV)

15) Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 39:865-869, 2000 (レベル IV)

16) 根川しのぶ、斉藤広幸、坂本夏美、他：少量シクロスポリン A 併用療法が有効と考えられた MCTD 間質性肺炎の 1 例. *呼吸* 23:161-167, 2004 (レベル V)

17) Distler JH, Manger B, Spriewald BM, et al.: Treatment of pulmonary fibrosis for twenty weeks with imatinib mesylate in a patient with mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 58:2538-2542, 2008 (レベル V)

(桑名正隆)

■ 6. 腎障害 ■

MCTD では一般に腎病変を有す例は少なく、軽症に経過するとされている。しかし、蛋白尿や尿細胞円柱などの出現率は比較的高率で、なかには治療抵抗性のネフローゼ症候群に至る症例も認められる。また、腎病理組織像における糸球体病変も SLE に比較し、軽症型が多いものの基本的に相違はない。定型的な SLE に比較し、比較的少量のステロイド剤に良く反応を示すとされているが、その重症度に応じ適正な投与量を決定する必要がある。

1) 病態の概念

MCTD は 1972 年、Sharp らによって全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(SSc)および多発性筋炎(PM)の症状を重複して有し、高力価の抗 U1-RNP 抗体を特徴とする新たな疾患単位として報告された¹⁾。この際、抗 Sm 抗体などの血清学的所見に加え、本症では腎障害の発症がほとんど認めれないという点が SLE との相違として強調された¹⁾。しかし、その後の検討では蛋白尿、血尿なども比較的高率に認められ、時には重症の腎症を有す例も存在することが報告された²⁾。また、厚生省 MCTD 調査研究班の全国調査(二次調査)でも、細胞性円柱が 11%、蛋白尿が 21%に認められ、39 例の死亡症例中 3 例(7.7%)が腎不全で死亡していることが明らかにされている³⁾。病理学的にも MCTD では SLE に比較して微小変化群の比率が相対的に高いものの、膜性腎炎や増殖性糸球体腎炎の症例も認められ、両者の間に本質的な相違は認められないとされている⁴⁾。また、まれではあるが強皮症腎を起こすこともある⁵⁾。

2) 病態の診断

(1) 臨床症状

一般に軽症型が多く自覚症状には乏しい。

ネフローゼ症候群を呈すると体重増加、乏尿、浮腫などの症状が出現し、高度の場合には腹水や胸水が認められるようになる。まれではあるが進行性腎不全の状態になると乏尿、無尿、浮腫、肺水腫、高血圧症などに加え、悪心・嘔吐、痙攣、意識障害、心膜摩擦音など尿毒症の症状が出現する。

(2) 検査所見

A. 尿検査所見

軽症例は尿所見の異常で発見される。尿蛋白、細胞性円柱などが出現する。アメリカリウマチ学会の SLE

分類基準では 0.5g/日以上を目安に尿蛋白陽性と判定している。3.5g/日以上の蛋白尿が認められる場合はネフローゼ症候群を疑う。

B. 血液検査所見

a) **一般検査：**腎機能障害が進行して糸球体濾過値(GFR)が 30ml/min 以下に低下すると血液尿素窒素(BUN)、クレアチニン値などが上昇する。

さらに進行すると尿酸値、アミラーゼなどの上昇、さらに高カリウム血症、高リン血症、低カルシウム血症などの電解質異常が出現し、代謝性アシドーシスの状態となる。

b) **血清学的検査：**腎障害を認める症例では血清低補体価、抗二本鎖 DNA(dsDNA)抗体、抗 Sm 抗体など SLE に特徴的な免疫学的異常所見の出現率が高くなる³⁾。

C. 腎生検

腎生検では腎糸球体基底膜に免疫グロブリンや補体の沈着を伴うループス腎炎 WHO 分類(近年は ISN/RPS 分類が用いられる)の I-VI 型に相当する組織像が認められ、SLE と本質的な相違は無い^{3,5)}。しかし、I あるいは II 型の軽症例が SLE に比較して多い。ネフローゼ症候群を呈する症例では IV 型がしばしば認められる^{3,5)}。

(3) 診断

一般にアメリカリウマチ学会の SLE の分類基準に準じ、0.5g/日以上の蛋白尿、もしくは尿細胞性円柱を認めた場合に腎病変陽性と診断する。腎障害との強い相関を示す高力価の抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体の出現、さらに血清低補体価などの所見は診断の参考になる。鑑別診断としては進行した強皮症様病変に伴う腎不全や薬剤の副作用などを考慮する。診断の確定のためには腎生検が必要な場合もある。

(4) 重傷度・予後

軽症例が多く、一般にステロイド薬に対する反応もよく、軽快する¹⁾。まれに膜性腎炎によるネフローゼ症候群で、治療に抵抗性を示す症例も存在する⁵⁾。腎不全による死亡は死因の 7.7%で SLE に比較し低率である^{3,5)}。

3) 治療指針

(1) 基本的な考え方

- ①腎障害を認める症例はステロイド薬による治療を必要とする。
- ②投与量はループ腎炎に準じて腎病変の重症度によって異なる。
- ③一般的には定型的な SLE に比べ相対的に少量のステロイド薬によく反応する。
- ④ステロイド薬による治療に抵抗性を示す症例や、副作用のために充分量のステロイド薬を使用できない症例ではメチルプレドニゾロンのパルス療法や免疫抑制剤の使用を考慮する。

(2) 日常生活指導

腎不全の状態に陥っている場合の日常生活指導

- ①水分、塩分、蛋白、高カリウム食の制限などの食事療法が必要である。
- ②過激な運動はさけ、十分な睡眠を心がける。
- ③感冒などでの非ステロイド性抗消炎薬の服用は、腎血流量を減少させる。
- ④治療上投与されている以外の服薬は、できるだけさけるよう注意する。

(3) 薬物療法

MCTD の腎炎の薬物療法は基本的にループス腎炎に準じる。ループス腎炎では病理組織型に応じ、その治療の目安が設定されている。I および II 型の腎症で持続性の尿所見異常が認められる場合にはプレドニゾロン(PSL)換算で 40mg/日以下のステロイド薬を投与する⁶⁻⁸⁾[推奨 A]。III および IV 型は臨床的には同一の群として治療され、PSL60mg/日、もしくは体重 1kg あたり 1mg/日のステロイド薬大量投与が行われる⁶⁻¹¹⁾[推奨 A]。IV 型の腎炎や、ネフローゼ症候群、さらに治療に抵抗性を示す腎炎の場合はステロイド大量静注(パルス)療法および免疫抑制療法を行う⁶⁻¹⁸⁾[推奨 A]。CI の高いハイリスク群や特にステロイド薬に対する治療抵抗性

の高い群にはシクロfosファミド(CY)大量間歇静注療法(CYIVP)の実施を考慮する^{8,15-17,19}[推奨 A]。V型は、原発性に比較してステロイド薬に対する反応性は良いとされているが、慢性の経過をとり抵抗を示す症例もある。急性期にはPSL40-60mg/日の中等量で治療する⁶⁻⁸[推奨 A]。

MCTDの腎炎の治療は基本的に上述のループス腎炎に準じるものの、定型的なSLEに比較して少な目のステロイド薬で反応するとされている^{1,5}。

A. 間欠的な蛋白尿を認める軽症腎炎

- ①プレドニゾン換算で一日30mg以下のステロイド剤を投与する^{5-8,20}[推奨 A]。
- ②初回投与量を3-4週維持し、蛋白尿、腎機能、および抗dsDNA抗体価、血清補体価などを勘案しながら2-3週ごとに10%ずつ減量する。
- ③改善が得られない場合には20%の増量を行う。
- ④5-7.5mg以下を維持量とする。
- ⑤4から5年の維持により軽症例ではステロイドの投与を中止できる症例も認められる⁵。

B. 持続的蛋白尿(3.5g/日以下)を認める中等度の腎炎

- ①プレドニゾン換算で一日40-50mgを投与する^{5-8,20}[推奨 A]。
- ②無効の場合は20%程度増量するか、メチルプレドニゾンのパルス療法を施行する(ソルメドロール500-1000mg/日、三日間連続点滴静注)¹²[推奨 A]。本邦の102例を対象とした経口投与との比較対照試験でもパルス療法の方が最終全般改善度や有用性の点で優れていたことが確認され、ループス腎炎に対しては400mg/日のセミパルス療法でも有効であると報告されている¹³[推奨 B]。
- ③Aと同様に減量を進めるが、減量の過程で再燃の傾向を示す症例ではシクロfosファミド(CY)、アザチオプリン(AZ)およびミゾリビン(MZR)などの免疫抑制剤の併用も考慮する。

CYおよびAZは、通常50-100mg/日を経口でステロイド薬と併用投与する¹⁴[推奨 A]。MZRはループス腎炎に対する使用が保険で認可されている¹⁶[推奨 B]。通常150mg/日が投与されるが、腎臓で排泄されるために腎障害を有す例では予測以上に血中濃度が上昇することがあるので注意を要する。

C. WHO III-V型の重症腎炎およびネフローゼ症候群を示す症例

- ①原則的に60mg/日以上(1mg/体重1kg/日)のステロイド剤を投与する。
- ②メチルプレドニゾンのパルス療法も適応となる。
- ③治療に抵抗性を示す症例では、AZ、CY、MZRなどに加え、タクロリムス(FK506)²¹およびシクロスポリンA(CyA)⁸などの免疫抑制剤の併用も考慮する[推奨 B]。

一連の免疫抑制剤の効果は遅効性であることと、副作用に留意し、一定期間投与後、寛解が維持されるようであれば副作用の発現を考慮して中止する。

- ④シクロfosファミドの大量間歇静注療法(500-1000mg/4-12週)も施行されている³。本法は経口持続投与に比較し、骨髄抑制や無月経などの副作用が起こりにくいとされ、特にIV型に対する有効性が示されている。体表面積1m²当たり0.5-1.0g、通常500-750mgを1-2カ月に一回の割で実施する。導入時、および腎障害を有す例に対しては副作用を予防する目的で少量から開始する。また、出血性膀胱炎予防の目的で投与当日に積極的に補液を行い、3000ml以上の利尿をつける。また、最近出血性膀胱炎の予防治療としてメスナーの静注投与が認可されている[推奨 A]。重篤な副作用を呈する場合もあるので3-5カ月で効果が無ければ中止し、長期的にも1-2年の投与をめどとする[推奨 A]^{17,22}。一連の検討では、CYIVPとステロイド薬の少量併用療法はステロイド薬の単独投与より有意に有効であったと報告されている^{8,16,17,19,22}。副作用に関してはAustinら⁸が出血性膀胱炎や悪性腫瘍の発症など、CYの副作用の発現率は持続的経口投与に比較して低いと報告している¹⁷。

(4) 血漿交換療法

Clarkら⁸は血漿交換療法の比較対照試験を行い、ループス腎炎に対する有効性を報告し、EulerらもCYPとの併用がステロイドの離脱を可能とすると報告している[推奨 B]⁸。しかし、多くの対照試験でその有用性が否定されており、血漿交換療法のループス腎炎に対する効果については議論がある⁸。

(5) 慢性期の治療

慢性期には長期予後改善の目的で組織障害とその修復過程のリモデリングを指向し、アンジオテンシン変

換酵素阻害薬(ACE)、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)およびスタチンなどの併用を個々の症例に応じて考慮する[推奨 C]⁸⁾。ACE および ARB は腎不全に伴う高血圧症のコントロールとともに蛋白尿を減少させる効果がある²³⁾。

(6) その他の治療法

現在、ループス腎炎の新たな治療として、抗 CD20 抗体（リツキシマブ）による B 細胞減少療法の臨床試験が行われ[推奨 C]^{8,24)}、ミコフェノール酸モフェテチルの一日 1-2g の有効性も報告されているが[推奨 C]^{8,25)}、MCTD の症例で必要とされることはきわめて希である。

表30. MCTD の腎炎の治療法

薬剤名	市販名	推奨度*	投与方法
プレドニゾン	プレドニン	A	経口 重症度に応じ 20-80mg/日
メチルプレドニ ゾンパルス療法	ソル・メドロール	A	500mg もしくは 1000mg/日 を3日間点滴静注
シクロホスファミド	エンドキサン	A	経口 5-100mg/日
シクロホスファミド 大量静注療法	エンドキサン注	A	体表面積1m ² 当たり 0.5-1.0g を 1-2 カ月に一回
アザチオプリン	イムラン	A	経口 5-100mg/日
ミゾリビン	ブレディニン	B	経口 50-150mg/日
タクロリムス	プロGRAF	B	経口 0.03-0.1mg/Kg/日
シクスポリン	ネオーラル	C	経口 2-5mg/Kg/日
ミコフェノール酸 モフェテチル	セルセプト	C	経口 1-2g/日
ロサルタンカリウム	ニューロタン	C	経口 25-50mg/日
血漿交換療法		C	月2回実施

* 推奨度は SLE のループス腎炎に対するエビデンスに基づく

参考文献

- 1)Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, Gould RG, Holman HR. Mixed connective tissue disease—an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). Am J Med 52:148-59, 1972 (レベル IV)
- 2)Pettersen I, Wang G, Smith EI, Wigzell H, Hedfors E, Horn J, Sharp, GC: The use of immunoprecipitation of (U) small nuclear ribonucleoprotein in analysis of sera of patients with connective tissue disease and systemic lupus erythematosus: A cross-sectional, longitudinal study. Arthritis Rheum. 29: 986-996, 1986 (レベル IV).
- 3)粕川禮司、東條 毅、吉田 浩、中江公祐: 混合性結合組織病全国二次調査中間報告.厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 60 年度研究報告書:18-34, 1986 (レベル IV)

- 4) 沢井高志、京極方久、吉村ゆかり、細田泰弘、池原進：混合性結合組織病の剖検例にみられた腎病変について一組織学的解析—厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 61 年度報告書、240-243、1987 (レベル IV)
- 5) 粕川禮司:混合性結合組織病 (MCTD). リウマチ 23:168-177, 1983 (レベル IV).
- 6) Appel GB, D'Agati V. Lupus nephritis: In text book of Nephrology, ed. Massry SG, Glasscock RJ, 2000, pp.777-784. Baltimore, USA: Williams & Wilkins. (レベル I)
- 7) Catham WW, Kimberly R: Treatment of lupus with corticosteroids. Lupus 10: 140-147, 2001 (レベル I)
- 8) Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G: Advance in the treatment of lupus nephritis. Annu Rev Med 52: 63-78, 2001 (レベル I)
- 9) Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE: Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting outcome. Kidney Int 25: 689-95, 1984 (レベル IV)
- 10) Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P: Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. Scand J Rheumatol 28: 288-99, 1999 (レベル IV)
- 11) Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J: Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. Kidney Int. 59: 2156-63, 2001 (レベル IV)
- 12) Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG: Beneficial effect of methylprednisolone “pulse” therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. Lancet 1: 163-166, 1976 (レベル V)
- 13) 本間光夫, 市川陽一, 秋月正史 他 : ループス腎炎に対する U-67, 590A の後期第二相臨床試験—至適投与量検討試験—. 基礎と臨床 27: 5191-5225, 1993(II)
- 14) Donadio JV Jr, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC: Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. Ann Intern Med 77: 829-35, 1972 (レベル III)
- 15) Austin HA III, Boumpas DT, Vaughn EM, Balow JE: Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. Kidney Int 45: 544-50, 1994 (レベル IV)
- 16) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S: Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. Clin Nephrol 60: 390-4, 2003 (レベル IV)
- 17) Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL: Therapy of lupus nephritis; Controlled trial of cytotoxic drug. N J Med 314: 614-9, 1986 (レベル II)
- 18) Tokano Y, Amano H, Takai S, Ymanaka K, Sugawara M, Takasaki Y, Hashimoto H: Long term prognosis in lupus nephritis: Relation to the renal biopsy data, therapy and the grade of remission. Jpn J Rheumatol 9: 135-145, 1999 (レベル IV)
- 19) Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE: Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. Am J Med 75: 382-91, 1983 (レベル IV)
- 20) 高崎芳成:腎障害.混合性結合組織病の治療ガイドライン、近藤啓文、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、(株)日相印刷、神奈川、43-47、2005 (レベル IV)
- 21) Tse KC, Lam MF, Tang SCW, Tang CSO, Chan TM: A pilot study on tacrolimus treatment in membranous or quiescent lupus nephritis with proteinuria resistant to angiotensin inhibitor or blocker. Lupus 16: 4651, 2007 (レベル IV)
- 22) Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. Lancet 340: 741-5, 1992 (レベル II)
- 23) Campbell R, Sangalli F, Peticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A, Remuzzi A, Bertocchi F, Fagiani L, Remuzzi G, Ruggenti P. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. Kidney Int. 63:1094-103, 2003 (レベル II)
- 24) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloand JA, Rosenblatt J, Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. Arthritis Rheum 50:2580-9, 2004 (レベル IV)
- 26) Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. Am J Kidney Dis 43:197-208, 2004 (レベル I)

(高崎芳成)

■ 7. 筋 炎 ■

1) 病態の概念

MCTD の筋炎は、疾患構成要素の一つである多発性筋炎様所見として、診断上大切な所見である。臨床的には多発性筋炎と同様、四肢近位筋や頸筋の筋力低下、筋痛があるが、一般的に軽症のため自覚症状を欠き、筋原性酵素の上昇のみを示す症例も多い。

筋炎の頻度は文献により様々である。Sharp ら¹⁾の original series によると 72%であるが、欧米からの報告では、15.6-55%と報告により差があった²⁾⁻⁵⁾。我が国の全国疫学調査 1016 例の分析では、筋脱力症状 41%、筋電図筋原性変化 40%、筋原性酵素クレアチンキナーゼ(CK)上昇 35%であった⁶⁾。2000 年の全国から集計された MCTD の臨床調査個人票 3595 人のうち確診例 2544 例の解析では筋力低下は 46.2%、筋電図筋原性変化 11.8%、筋原性酵素の上昇は 36.2%に認められている⁷⁾。

一般に MCTD に関連した筋炎の臨床像は他の炎症性筋疾患と同様と考えられ、肩甲帯より骨盤帯の筋肉がおかされ易く、通常低い椅子より立ち上がりにくい、階段昇降がしにくい、腕を頭の上に挙げる仕事がしにくいなどの訴えが多い。眼周囲の筋肉は免れるが、頸筋がおかされることがある。

しかし、MCTD の筋炎の程度は多発性筋炎に比べて軽症のものが多く、CK 値も 1000IU/L を超える例は少ない⁸⁾。1996 年臨床経過を他の膠原病と比較した検討でも、多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) に比較して有意差が認められている⁹⁾。

2) 病態の診断

筋炎の診断は PM 様の筋力低下、CK 上昇、筋電図の筋原性変化をもって行う。

(1) 臨床症状

- ①立ち上がり、階段昇降時の脱力、肩や手を挙げ難い、起き上がり難いなどの近位筋の筋力低下症状。
- ②筋の自発痛、運動痛、把握痛
- ③嚥下筋障害による嚥下障害、鼻声、呼吸筋障害による呼吸障害はまれである。
- ④四肢末梢の筋肉（遠位筋）は正常に保たれている。

(2) 検査所見

- ①筋原性酵素 CK、AST、LDH、アルドラーゼの上昇が認められる。特に CK は鋭敏で、特異性が高く、アイソザイムは MM 型を示す。
- ②筋電図で筋原性変化を示し、NMU 活動電位の低下と持続時間の短縮、自発運動時の多相性パターンの放電が見られる。
- ③筋生検で筋組織へのリンパ球を主体とする炎症細胞浸潤が見られる。
- ④筋の MRI の T2 強調画像および脂肪抑制画像で高信号領域を示す炎症所見が得られる¹⁰⁾¹¹⁾。
- ⑤尿中クレアチン排泄量は一般に正常範囲だが筋障害が進むと高値を示す。

Vianna ら¹²⁾は免疫組織学的検討を行い、MCTD14 例と PM8 例、DM5 例、他の疾患 4 例の筋組織を比較した。MCTD では血管周囲と筋周膜付近にリンパ球浸潤がみられ、血管濃度の減少、血管壁への膜障害性複合体沈着など液性因子の関与する血管障害が主体で、DM により近いと結論づけている。

Lundberg ら¹³⁾も 21 例の PM/DM と 7 例の MCTD の筋組織を比較している。PM 患者は主に筋内膜にリンパ球浸潤があり、DM と MCTD では筋周膜に浸潤していたと報告している。

(3) 診断

- ①近位筋の筋力低下、筋原性酵素の上昇、筋電図による筋原性変化の 3 項目のうちいずれか一つあれば良い。中でも筋原性酵素の上昇が鋭敏である。
- ②筋生検所見、筋の MRI 所見も有用であるが一般に軽度である。

(4) 重症度

重症度は四肢近位筋の筋力低下の程度と血清 CK 値により、軽症、中等症、重症に分けられる。MCTD の筋炎は多発性筋炎に比較すると、自覚症状、筋原性酵素の上昇いずれも軽症例が多い。

(5) 予後

筋炎の治療反応性は PM/DM に比べ良好で、MCTD の病態の中では比較的速やかに改善しやすい予後良好な病態であるが、限局性の筋炎¹⁴⁾ や、横隔膜の機能障害による呼吸器症状¹⁵⁾、食道横紋筋障害による嚥下障害、心筋炎^{16,17)} の報告もある。

一般に日常生活に支障を来すような、筋萎縮による後遺症は残さない。Coppo ら¹⁸⁾、Lundberg ら¹³⁾ は抗 RNP 抗体陽性の筋炎は同程度の筋力低下や赤沈、CK 値であっても筋生検組織の変化は少なく、ステロイド治療に良く反応して、86%が完全寛解にいたりステロイドを中止できたと報告している。Burdet ら⁵⁾ も MCTD の 15 年の経過観察で、6%の患者が活動性の筋炎を有していたにすぎなかったと報告している⁵⁾。これらの報告は、MCTD における筋炎は PM/DM に比べ、軽症で治療反応性が良いことを示唆する。

3) 治療指針

(1) 基本的な考え方

- ・炎症性筋炎に準じ、筋炎の活動性がある時期は安静を保つ。
- ・関節可動域の運動を行い、拘縮を防ぐ。
- ・治療は薬物療法が主体である。
- ・薬物療法により筋原性酵素が正常化したら、筋力トレーニングを行い、筋力の回復に努める。

(2) 薬物療法

炎症性筋炎は症例がすくないので、randomized controlled trial (RTC)は少なく、MCTD の筋炎においては全くない。治療は PM/DM のガイドラインに準ずる。

副腎皮質ステロイドは第一選択であるが、placebo 対象の RTC により評価された報告はない。PM/DM においてステロイドの用量、用法についていくつかの報告がある¹⁹⁻²⁰⁾。

通常 MCTD の筋炎は PM と異なり、ステロイド薬の反応性が良く、単独治療で大多数が改善する。ステロイド薬に抵抗性の症例には免疫抑制薬が併用される²¹⁻²⁷⁾。

重症例は筋原性酵素の上昇が高度で、筋力低下の著しい症例で、多発性筋炎の診断基準を満たす症例である。

A. 第一選択薬

a) 副腎皮質ステロイド [推奨 A]

多発性筋炎における retrospective uncontrolled study で 0.5mg/kg 以下(7.5~30mg/日)のプレドニゾロンはそれ以上の大量(40~100mg/日)と機能の改善、CK 値の低下において同等で、副作用が少なかったとの報告がある²⁸⁾。

MCTD の軽症の筋炎ではプレドニゾロン換算、20~30mg/日で改善するが、中等症では 30~60mg/日、重症では 60mg/日以上を要する。重症例では PM/DM において有効性が報告されている²⁹⁾³⁰⁾、メチルプレドニゾロン 500~1000mg/日、3 日間点滴静注によるパルス療法が有効で、プレドニゾロンの総投与量を減ずる事が出来る。

作用機序として細胞膜の安定化と免疫担当細胞の活性を抑制し、炎症性のメディエーターの産生を抑制することが考えられている。

ステロイド初期投与量を 2~4 週間継続して、CK が正常化したら、1 週間に 10%程度減量する。筋炎以外の重篤な症状がなく、再燃がみられなければ、プレドニゾロン換算 10mg/日を維持量とする。

減量中に再燃したり、減量が困難な例やステロイドが副作用で大量長期に使用できないときには、免疫抑制薬を併用する。

B. 第二選択薬

a) シクロホスファミド [推奨 B]

RCT による検討はないが、5 例の治療抵抗性の PM 症例にシクロホスファミド 500~750mg/月の間欠大量静注療法 (パルス療法) を行い、4 例が寛解に達したとの報告³¹⁾もあり、ステロイドとの併用が勧められる。

b) アザチオプリン [推奨 C]

無治療の筋炎にたいして 60mg/日のプレドニゾロンと併用でプラセボを対照に 3 ヶ月間の RCT が行われたが、有為差はなかった。その後の open-label の試験では 1 年後の筋力改善とステロイドの減量効果が認めら

れた²¹⁾。

c) MTX [推奨 B]

PM/DMにおける成績は少ないが、Bohanらの²³⁾retrospectiveな検討ではステロイド抵抗性の筋炎において有意な改善が見られた。Vencovskyら²⁴⁾のシクロスポリンを対照としたRCTによる検討では、CK値、筋力、MRI所見において両群とも改善がみられ、MTXの方がより有効であった。

d) シクロスポリン [推奨 B]

ステロイドの併用なく、単独にてDMにおいて検討されている²⁵⁾。5mg/kg/dayを1ヶ月内服後、トラフ値が200—300ng/mlになるように減量して続けた。ステロイドで加療された群に比べ、部分的、あるいは完全緩解に達するまでの期間が短かった。

e) その他の治療法 (保険適応なし)

免疫グロブリン大量静注療法 [推奨 A]: ステロイド抵抗性のDMに免疫グロブリン大量静注療法(IVIg)のRCTが行われ、筋力、機能改善、病理的改善が認められ、MCTDの筋炎にも有効と考えられている³²⁾⁻³⁴⁾。

抗TNF療法 [推奨 C]: PMの筋組織、あるいはDMの血管内皮においてTNFのmRNA発現が高い事、活動性のPM/DM患者血清中に可溶性TNFR1およびTNFR2の上昇が認められることから、治療抵抗性のPM/DMにTNF阻害療法の適応が試みられている。Control studyはなく、種々の薬剤との併用による症例報告のみ³⁵⁾⁻³⁷⁾。

Rituximab [推奨 C]: PM/DMの治療の報告があり、B細胞による抗原提示または副刺激を抑える事で、T細胞の作用を抑えるものと考えられている。いずれも他剤併用による症例報告³⁸⁾⁻⁴¹⁾。

幹細胞移植 [推奨 D]: PM/DMにおいて研究され、MCTDにおいて1例報告があるが⁴²⁾、改善はみとめられていない。

これらの治療法のMCTDへの応用は今後の課題である。

表31. 処方例

1. プレドニン錠(5mg)6錠 分3
2. プレドニン錠(5mg)8~12錠 分3
3. ソル・メドロール注 1回 500~1000mg ソリタ T3号注 500ml 点滴静注 3日間(保険適応外)
以下いずれも(保険適応外)
4. アザニン錠(50mg)1~2錠 分1~2
5. メソトレキセート錠(2.5mg) 2~3錠/週 分2~3(12時間ごと投与)
6. ネオールカプセル(50mg)3mg/kg 分1 朝食後
7. エンドキサン注 1回 500~750mg 5%ブドウ糖 500ml 点滴静注 1月1回

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 extractible nuclear antigen(ENA). Am J Med 1972; 52: 148-59.
- 2) Alarcon-Segovia D. Mixed connective tissue disease and overlap syndromes. Clin Dermatol 1994; 12: 309-16.
- 3) Kitridou RC, Akmal M, Turkel SB, et al. Renal involvement in mixed connective disease: a longitudinal clinicopathologic study. Seminer Arthritis Rheum 1986; 16: 135-45. (レベルIV)
- 4) Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, et al. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. J Rheumatol 1996; 42: 899-909. (レベルIV)
- 5) Burdet MA, Hoffman RW, Sharp GC et al: Long-term outcome in mixed connective tissue disease-Longitudinal clinical and serologic findings. Arthritis Rheum 42(5), 899-909, 1999. (レベルIV)
- 6) 粕川利司、東條毅、吉田浩、他：混合性結合組織病全国疫学二次調査報告書。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和60年度研究報告書。18-34, 1986. (レベルIV)
- 7) 西間木友衛、松寄記、小林浩子、他：MCTDの筋炎に体する治療法。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。141-142, 1995. (レベルIV)

- 8) 近藤啓文、岡田純：混合性結合組織病臨床調査個人票からの MCTD の疫学的調査。厚生科学研究費補助金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 12 年度研究報告書。 5-8, 2000. (レベル IV)
- 9) 近藤啓文、岡田純、湯原孝典、他：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. (レベル IV)
- 10) Park JH, Olsen NJ. Utility of magnetic resonance imaging in the evaluation of patients with inflammatory myopathies. *Curr Rheumatol Rep* 2001; 3: 334-45. (レベル IV)
- 11) Scott DL, Kingsley GH. Use of imaging to assess patients with muscle disease. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 678-83. (レベル IV)
- 12) Vianna MAAG, Borges CTL, Borba EF, et al. Myositis in mixed connective tissue disease: a unique syndrome characterized by immunohistopathologic elements of both polymyositis and dermatomyositis. *Arq Neuropsiquiatr* 2004; 62: 923-34. (レベル IV)
- 13) Lundberg I, Nennesmo I, Hedfors E. A clinical, serological and histopathological study of myositis patients with and without anti-RNP antibodies. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 127-38. (レベル IV)
- 14) Rivest C, Miller FW, Love LA, et al. Focal myositis presenting as pseudothrombophlebitis of the neck in a patient with mixed connective tissue. *Arthritis Rheum* 1996; 39: 1254-8. (レベル V)
- 15) Martens J, Demedts M. Diaphragmatic dysfunction in mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 1982; 11: 165-7. (レベル V)
- 16) Alpert MA, Goldberg SH, Singsen BH, et al. Cardiovascular manifestation of mixed connective tissue disease in adults. *Circulation* 1983; 68: 1182-93. (レベル V)
- 17) Lash AD, Wittman A-L, Quismorio FP. Myocarditis in mixed connective tissue disease : clinical and pathological study of three cases and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15: 288-96. (レベル V)
- 18) Coppo P, Clauvel JP, Bengoufa D, et al. Inflammatory myositis associated with anti-U1-small nuclear ribonucleoprotein antibodies: a subset of myositis associated with a favourable outcome. *Rheumatol* 2002; 41: 1040-6.
- 19) Choy EH, Isenberg DA. Treatment of dermatomyositis and polymyositis. *Rheumatology (Oxford)* 2002; 41: 7-14. (レベル II)
- 20) Lundberg I, Chung Y. Treatment and investigation of idiopathic inflammatory myopathies. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 7-17. (レベル IV)
- 21) Bunch TW, Worthington JW, Combs JJ, Lstrup DM, Engel AG. Azathioprine with prednisone for polymyositis. A controlled, clinical trial. *Ann Intern Med* 1980; 92: 365-9. (レベル II)
- 22) Villalba L, Hicks JE, Adams EM. Et al. Treatment of refractory myositis: a randomized crossover study of two new cytotoxic regimens. *Arthritis Rheum* 1998; 41: 392-9. (レベル II)
- 23) Bohan A, Peter JB, Bowman RL, Pearson CM. Computer-assisted analysis of 153 patients with polymyositis and dermatomyositis. *Medicine (Baltimore)* 1977; 56: 255-86. (レベル IV)
- 24) Vencovsky J, Jarosova K, Machacek S, et al. Cyclosporine A versus methotrexate in the treatment of polymyositis and dermatomyositis. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 95-102. (レベル II)
- 25) Grau JM, Herrero C, Casademont J, Fernandez-sola J, Urbano-Marquez A. Cyclosporine A as first choice therapy for dermatomyositis. *J Rheumatol* 1994; 21: 381-2. (レベル III)
- 26) Pisoni CN, Caudrado MJ, Khamashita MA, Hughes GR, D'Cruz DP. Mycophenolate mofetil treatment in resistant myositis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 516-8. (レベル IV)
- 27) Majithia V, Harisdangkul V. Mycophenolate mofetil (CellCept): an alternative therapy for autoimmune inflammatory myopathy. *Rheumatology (Oxford)* 2005; 44: 386-9. (レベル IV)
- 28) Nzeusseu A, Brion F, Lefebvre C, Knoops P, Devogelaer JP, Houssiau FA. Functional outcome of myositis patients: can a low-dose glucocorticoid regimen achieve good functional results? *Clin Exp Rheumatol* 1999; 17: 441-6. (レベル III)
- 29) Mastaglia FL, Zilko PJ. Inflammatory myopathies: how to treat the difficult cases. *J Clin Neurosci* 2003; 10: 99-101. (レベル IV)
- 30) Matsubara S, Hirai S, Sawa Y. Pulsed intravenous methylprednisolone therapy for inflammatory myopathies: evaluation of the effect by comparing two consecutive biopsies from the same muscle. *J Neuroimmunol* 1997; 76: 75-80. (レベル IV)
- 31) De Vita S, Fossaluzza V. Treatment of idiopathic inflammatory myopathies with cyclophosphamide pulses: clinical experience and a review of the literature. *Acta Neural Belg* 1992; 92: 215-27. (レベル V)

- 32) Dalakas MC, Illa I, Dambrosia JM, et al. A controlled clinical trial of high-dose intravenous immune globulin infusions as treatment for dermatomyositis. *N Engl J Med* 1993; 329: 1993-2000. (レベル II)
- 33) Dalakas MC, Hohlfield R. Polymyositis and dermatomyositis. *Lancet* 2003; 362: 971-82. (レベル IV)
- 34) Kiely PD, Heron CW, Bruckner FE. Presentation and management of idiopathic inflammatory muscle disease: four case reports and commentary from a series of 78 patients. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 575-82. (レベル V)
- 35) Efthimiou P, Schwartzman S, Kagoen LJ. Possible role for tumor necrosis factor inhibitors in the treatment of resistant dermatomyositis and polymyositis : a retrospective study of eight patients. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1233-6. (レベル V)
- 36) Labioche I, Liozon E, Weschler B, Loustaud-Ratti V, Soria P, Vidal E. Refractory polymyositis responding to infliximab: extended follow-up. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 531-2. (レベル V)
- 37) Dold S, Justiniano ME, Marquez J, Espinoza LR. Treatment of early and refractory dermatomyositis with infliximab: a report of two cases. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 1186-8. (レベル V)
- 38) Levine TD. Rituximab in the treatment of dermatomyositis: an open-label pilot study. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 601-7. (レベル IV)
- 39) Noss EH, Hausner-Sypek DL, Weinblatt ME. Rituximab as therapy for refractory polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1021-6. (レベル IV)
- 40) Chung L, Genovese MC, Fiorentino DF. A pilot trial of rituximab in the treatment of patients with dermatomyositis. *Arch Dermatol* 2007; 143: 763-7. (レベル IV)
- 41) Mok CC, Ho LY, To CH. Rituximab for refractory polymyositis: An open-label prospective study. *J Rheumatol* 2007; 34: 1864-8. (レベル IV)
- 42) Myllykangas-Luosujarvi R, Jantunen E, Kaipainen- Seppanen O, et al. Autologous peripheral blood stem cell transplantation in a patient with severe mixed connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 2000; 29: 326-7. (レベル V)

(川口鎮司、原まさ子)

■ 8. 漿膜炎 ■

1) 病態の概念

漿膜炎の多くは、SLE の要素として臨床症状を呈することが多く、また、胸膜炎と心膜炎とは共存していることが多いが、腹膜炎は極めて稀である[1]。全身性エリテマトーデス(SLE)と比較すると MCTD の漿膜炎は、1)経過中の再燃時に出現し易く、2)胸水貯留よりも心嚢液貯留がより著明にみられる傾向がある[2-4]。

2000 年の全国から集計された MCTD の臨床調査個人票 3595 名から確診例 2544 名の解析では心膜炎は 11.6%に、胸膜炎は 13.2%に認められている[5]。強皮症に伴う心膜炎ではステロイドに対する有効が少ないため、随伴する臨床症状から心膜炎が強皮症または SLE の要素であるかを鑑別することが重要である[6]

1996 年の臨床経過を他の膠原病と比較した検討でも、心膜炎・胸膜炎の予後は良好である[7]。Sharp らの長期予後調査においても同様に漿膜炎の予後は良好である成績を報告している[8]。MCTD で漿膜炎併発例の約半数は、その後、肺高血圧症を併発しており、漿膜炎を発症した MCTD 患者には肺高血圧症に対する嚴重な経過観察が必要である[2, 3]。しかし、治療法に関しては、エビデンスの確立した治療法はない。

2) 診断

(1) 臨床症状

炎症に伴う発熱・胸痛、胸水や心嚢液貯留による、胸痛、浮腫、息切れ、疲れ易さ、呼吸困難、動悸などの心肺機能低下に伴った症状がみられる。肺うっ血が生じると、咳嗽、血痰、チアノーゼもみられる。

(2) 検査所見

MCTD の胸膜炎は通常両側性に生じ、胸部 X 線写真、胸部 CT スキャンで胸水貯留を確認する。心膜炎は胸部 X 線写真で心拡大としてみられ、胸部 CT スキャンや心エコーで心嚢液貯留が確認される。心電図での低電位、血液ガス分析での低酸素血症がみられることもある。多くの症例で、赤沈亢進、CRP 陽性を認める。穿刺液の検査では、SLE のコンポーネントによる漿膜炎では、穿刺液の補体成分の低下、抗核抗体力価が血

清より高値となることが参考になる場合もある[9]。

(3) 診断

胸部 X 線写真、胸部 CT スキャン、心エコーなどの画像診断による。感染症に伴う漿膜炎もあるため、感染の可能性がある場合は、胸水、心嚢液、腹水等の穿刺を行い、感染を否定する。

(4) 重症度

①胸水や心嚢液の浸出量が多いほど重症である。

②患者に対する影響は、胸水貯留よりも心嚢液貯留のほうが大である。心エコーで心嚢液量と同時に心機能、肺高血圧症の評価も行い、厳重に観察し、経過をみていく必要がある。

(5) 予後

胸膜炎、心膜炎の予後はいずれも比較的良好で、薬物療法で軽快しやすい。

3) 治療方針

治療は、原疾患の活動性抑制を目的とした薬物療法が主体となる。心機能の状態に応じて、利尿薬、ジギタリス、カテコラミンを適時使用する。

MCTD の漿膜炎に対する薬物療法の主体は、副腎皮質ステロイド薬である。心機能低下例には利尿薬、ジギタリス、カテコラミンなどの補助療法も使用される[推奨 A]。強皮症の病態に伴う心膜炎ではステロイドの効果は少ないとされている。

軽症例ではインドメタシン等の NSAIDs[10] [推奨 C]や少量のステロイド薬に反応するが[推奨 B]、重症例では免疫抑制薬の併用も必要とされている [10] [推奨 C]。重症な心膜炎に対しては、免疫抑制薬の併用が有効であった症例報告はある[10, 11]。心不全の治療、副腎皮質ステロイド薬以外は、いずれも保健適応はない。

(1) 副腎皮質ステロイド薬

MCTD の漿膜炎に対して、副腎皮質ステロイド薬がプレドニゾン換算で 20mg/日から重症例では 60mg/日使用される。胸膜炎での、自然寛解する症例もあり、胸膜炎単独例では、軽症例と考え、ステロイド薬は少量から使用する。一方、心膜炎は、比較的重症でタンポナーデを来す症例もあり、中等量以上を要することが多い。しかし、慢性で、SLE のコンポーネントが少なく、強皮症のコンポーネントが強い症例では、心膜炎・心嚢液貯留が強皮症に関連した病態である場合がある[2] [12] [13]。このような症例では、ステロイド治療が無効の場合もあり、慎重に行う。漿膜炎に対するステロイド薬の有効性に関するレベル III 以上のエビデンスはない[推奨 B]。重症例では、ステロイドパルス療法も使用されるが[14]、有効性に関するエビデンスは得られていない[推奨 C]。

(2) 免疫抑制薬

漿膜炎にステロイドおよび免疫抑制薬の併用を行った症例報告はあるが、有効性のエビデンスは少ない[推奨 C]。

SLE の種々の臓器病変の一つで心膜炎を合併した症例、エンドキサンプルス[15, 16] アザチオプリンの併用[17]が有効であった報告はあるが、報告例も少ない[推奨 C]。いずれも、保健適応はない。

(3) その他の治療

胸膜炎、心膜炎では、軽症例もあり、NSAIDs が有効とする症例報告があり[10, 18]、欧米の成書には、漿膜炎の軽症例治療にインドメタシンの投与が推奨されている。しかし、レベル IV 以上のエビデンスはなく、保健適応もない。

心嚢液や胸水貯留が大量の時、感染症合併時には、心エコー下で、直接穿刺を行い排液することが必要な例もある[推奨 B]。また、慢性の心膜炎では、心膜の fenestration が有効とする報告もある[19]。

表32. MCTD 漿膜炎の治療と処方例

治療例	
①	ステロイド薬の初期投与量は、プレドニゾン換算 40～60mg/日が必要である。
②	高熱などの全身症状が強いときにはメチルプレドニゾン 500mg/日、3 日間点滴静注のパルス療法を行い、以後プレドニゾン 60mg/日の経口投与に切り換えて治療する。
③	漸減法は軽症例とほぼ同様に 1～2 週間で 10%の減量。
④	維持量は軽症例に準じる。
MCTD 漿膜炎の薬物療法－重症例	
①	ステロイド薬の初期投与量は、メチルプレドニゾン 500～1000mg/日とし、3 日間点滴静注のパルス療法を行う。
②	以後中等症例の治療に準じる。
MCTD 漿膜炎に対する処方例－重症例	
処方例	
1. ステロイド薬	
①	プレドニゾン換算 20～60mg/日
②	メチルプレドニゾン(ソルメドロール) 500～1000mg/日 (3 日間点滴静注)
全身症状が強い時には②を行い、①に切り換える。	
2. 免疫抑制薬	
	アザチオプリン(イムラン、アザニン) 50～100mg/日(分 1～2)
	シクロホスファミド(エンドキサン) 50～100mg/日(分 1～2)

参考文献

- Prakash UB, Luthra HS, Divertie MB, Turner-Stokes L, Turner-Warwick M: Intrathoracic manifestations in mixed connective tissue disease. *Intrathoracic manifestations of SLE. Mayo Clin Proc* 1985; 60(12): 813-21.
- 西間木友衛, 松盲博記, 伊藤理, 他: MCTD の漿膜炎に対する治療法. 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 1995: 143-145.
- 西間木友衛, 横張龍一, 青塚新一, 他: 混合性結合組織病肺高血圧症予後調査のまとめ. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班昭和 63 年度研究報告書 1989: 60-65.
- Sharp GC, Anderson PC: Current concepts in the classification of connective tissue diseases. Overlap syndromes and mixed connective tissue disease (MCTD). *J Am Acad Dermatol* 1980; 2(4): 269-79.
- 近藤啓文, 岡田純: 混合性結合組織病臨床調査個人票からの MCTD の疫学的調査. 厚生科学研究費補助金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 12 年度研究報告書 2000: 5-8.
- Sato T, Oominami SY, Souma T, Hagiwara K, Kobayashi S, Akiyama O: [A case of systemic sclerosis and Sjogren's syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis]. *Arerugi* 2006; 55(7): 827-31.
- 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). 厚生省特定疾患皮膚・結合組織病調査研究班 混合性結合組織病分科会平成 7 年度研究報告書 1996: 20-23.
- Burdett MA, Hoffman RW, Deutscher SL, Wang GS, Johnson JC, Sharp GC: Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42(5): 899-909.
- 小村一浩, 中條園子, 早川郁子 他: 経過中にループス胸膜炎及びループス腎炎を伴った MCTD 抗 Sm 抗体価が病勢を反映した 1 例. *臨床皮膚科* 2003; 57 %Q(8): 692-694.
- Man BL, Mok CC: Serositis related to systemic lupus erythematosus: prevalence and outcome. *Lupus* 2005; 14(10): 822-6.
- Weich HS, Burgess LJ, Reuter H, Brice EA, Doubell AF: Large pericardial effusions due to systemic lupus erythematosus: a report of eight cases. *Lupus* 2005; 14(6): 450-7.
- Botstein GR, LeRoy EC: Primary heart disease in systemic sclerosis (scleroderma): advances in clinical and pathologic features, pathogenesis, and new therapeutic approaches. *Am Heart J* 1981; 102(5): 913-9.
- Fritzler MJ, McCarty GA, Ryan JP, Kinsella TD: Clinical features of patients with antibodies directed against proliferating cell nuclear antigen. *Arthritis Rheum* 1983; 26(2): 140-5.

14. 湯本義一, 田嶋政治, 吉田道明, 奥田哲也, 中村憲昭: DIC で発症し,胸腹水を伴い,治療抵抗性で急激な経過をたどった SLE. 総合臨床 2004; 53(2): 407-9.
15. 大橋弘幸, 太田策啓, 出井良明, 近藤真偉智, 齋藤美和子, 林秀晴: 全身性エリテマトーデスにおける血球貪食症候群の検討. 中部リウマチ 2003; 34 %Q(2): 96-97.
16. 加藤雅志, 佐藤慎二, 鈴木美佐子 他: 血球貪食症候群(HPS)に対してシクロホスファミド間歇静注療法が奏効した混合性結合組織病(MCTD)の一例. 日本臨床免疫学会誌 2004; 27 %Q(5): 345-349.
17. 田中正巳, 前田誠造, 西戸孝昭, 松山公彦: 心嚢液,胸水貯留を契機に発見され,多彩な自己免疫疾患を合併した SLE の 2 例. 内科 2004; 93(2): 396-399.
18. Porcel JM, Selva A, Tornos MP, Galve E, Soler-Soler J: Resolution of cardiac tamponade in systemic lupus erythematosus with indomethacin. Chest 1989; 96(5): 1193-4.
19. Ito R, Matsukawa Y, Takei M, et al.: Endoscopic pericardial fenestration for a patient with sustained lupus pericarditis. Clin Exp Rheumatol 1999; 17(5): 605-6.

(岡田 純)

■ 9. 関節炎 ■

1) 病態の概念

関節炎は MCTD の経過中 96%ときわめて高頻度に出現し,初発症状となる場合も多い(86%)¹⁾。通常多関節炎であるが,軽症かつ一過性に認められる場合(60-70%)には骨破壊・関節変形を伴うことは少ない。一方,関節リウマチ(RA)と同様に骨びらんを生じる症例が約 30%程度に認められる²⁾。

2) 病態の診断

(1) 診断と基本的な考え方

関節の圧痛や腫脹が認められれば,関節炎と診断できる。朝のこわばりを認めることも多い。単関節炎の場合には化膿性関節炎や骨壊死を除外する。MCTD 関節炎で 1987 年のアメリカリウマチ学会(ACR)の診断基準を満たす症例もあるが,RA を「混合所見」の一つと考えて副腎皮質ステロイドで治療される場合が多い。その場合,抗 CCP(cyclic citrullinated peptide)抗体や関節 X 線検査は必須であるが,MCTD 関節炎では RA 基準を満たす場合でも抗 CCP 抗体の陽性率が低いと報告されている³⁾。

(2) 検査所見

表33. 治療法を決定するために必要な検査

①RF・抗 CCP 抗体

RF は MCTD の 50-70%で陽性となる²⁾。一方,MCTD における抗 CCP 抗体の陽性率は ACR の 1987 年 RA 基準を満たす場合でも 50%程度で,抗 CCP 抗体が陰性であっても骨びらんの出現に注意する³⁾。

②赤沈値・CRP・MMP-3

多関節炎は一般に疾患活動性の高い時期に認められる。赤沈値や CRP は MCTD 関節炎および他の臓器病変の活動性の指標となりうる。一方で MMP-3 はステロイド服用例,腎障害例で非特異的に上昇するので,参考にとどめる。

③関節 X 線検査

関節炎が持続する場合には X 線検査を行い,骨びらんの出現に注意する。

④関節 MRI 検査

関節 X 線では明らかな変化がなくとも,早期の滑膜炎を検出できる。またステロイド大量投与後の症例では,無菌性骨壊死の鑑別も重要である。

⑤関節液検査

化膿性関節炎が疑われる場合には必須であるが,疾患活動性と平行した多関節炎の場合には通常行わない。

3) 治療指針

(1) 日常生活指導

関節局所の安静を保つ。特に長時間歩行や重いものを持つなどの作業は避ける。また MCTD の他の臓器病変を有する場合には全身の安静を心がける。

(2) 関節症状の薬物療法

A. 単関節炎の場合、あるいは関節炎が比較的軽症で疾患活動性が低い場合

単関節炎の場合には化膿性関節炎や骨壊死の可能性を除外する。これらが否定的である MCTD 関節炎の場合にはパップ剤や塗布剤にて経過を見る【推奨 B】。また疼痛の強い場合には非ステロイド抗炎症薬 (NSAIDs) を使用するが、イブプロフェン⁴⁾⁶⁾とスリンダク⁷⁾⁸⁾【いずれも推奨 D】は MCTD あるいは抗 U1RNP 抗体陽性患者において無菌性髄膜炎の報告が多いため使用を避ける。また、セレコックス、ジクロフェナックをはじめとした他の NSAIDs【推奨 C】についても SLE で無菌性髄膜炎の発症に充分注意する。NSAIDs が使用しにくい場合や効果不十分な場合には少量の副腎皮質ステロイド【推奨 B】の適応となる。

B. 関節炎に加えて疾患活動性を示す他の臓器障害がある場合

原則として副腎皮質ステロイドが選択され、その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¹⁾⁹⁾¹²⁾【推奨 A】。多関節炎に対しては、プレドニゾン換算で 20 mg/日以上を必要とすることは少ない。

C. 多関節炎が慢性持続性の場合

疼痛関節の X 線所見で骨びらんがなく、抗 CCP 抗体が陰性である場合には少量ステロイドを使用する【推奨 A】。しかしプレドニゾン換算で 15 mg/日以上の使用にてもコントロールがつかない症例、骨びらんを認める症例、抗 CCP 抗体陽性症例では RA の治療に準じて抗リウマチ薬 (DMARDs)・免疫抑制薬を考慮するがその有用性については報告が少ない。D-ペニシラミン¹³⁾¹⁴⁾【推奨 D】は、RA に使用された際、まれにループス様症状を誘発することが知られている。またスルファサラゾピリジン【推奨 C】でもループス様症状の誘発が報告されている¹⁶⁾¹⁷⁾ので注意する。さらにメトトレキサート (MTX)【推奨 C】を使用された MCTD 患者で重篤な皮膚病変¹⁸⁾やサイトメガロウイルス肺炎¹⁹⁾の報告がある。他の DMARDs・免疫抑制薬についても MCTD 関節炎に対するエビデンスは乏しいため、間質性肺炎などの合併症に注意しながら慎重に使用する。

(3) TNF 阻害薬の使用について

近年、RA に対して積極的に生物学的製剤が使用されるようになった。インフリキシマブやエタネルセプトを MCTD に使用した後、ループス様症状が増悪した例が報告されている²⁰⁾ことから、現時点でその有用性は明らかではない【推奨 C】。

なお、ここにあげた外用薬、NSAIDs、抗リウマチ薬・免疫抑制薬、TNF 阻害薬は MCTD の保険薬ではないが、RA あるいは全身性エリテマトーデスの保険薬として承認されている。また海外では高頻度にハイドロキシクロロキシンが使用される²¹⁾が、本邦では使用できない。

参考文献

1. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease. Longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 42: 899-909, 1999.
2. Ramos-Niembro F, Alarcon-Segovia D, Hernandez-Ortiz J. Articular manifestations of mixed connective tissue disease. *Arthritis Rheum* 22: 43-51, 1979.
3. Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol* 14: 367-375, 2004.
4. Bernstein RF. Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Ann Intern Med* 92: 206-207, 1980. (レベル V)
5. Hoffman M, Gray RG. Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. *Clin Rheumatol* 1: 128-130, 1982. (レベル V)
6. Okada J, Hamada T, Kondo H. Anti-U1 RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue disease. *Scand J Rheumatol* 32: 247-252, 2003. (レベル V)
7. Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathological study of 20 cases. *Semin Arth Rheum* 10:

- 25-51, 1980. (レベル V)
8. Yasuda Y, Akiguchi I, Kameyama M, et al. Sulindac-induced aseptic meningitis in mixed connective tissue disease. Clin Neurol Neurosurg 91: 257-260, 1989. (レベル V)
9. Sharp GC, Irvine WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease-an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). AM J Med 52: 148-159, 1972. (レベル V)
10. Lundburg I, Hedfors E. Clinical course of patients with anti-RNP antibodies. A prospective study of 32 patients. J Rheumatol 18: 1511-1519, 1991. (レベル V)
11. Nimelsen SH, Brody S, McShane D, et al. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. Medicine (Baltimore) 59: 239-248, 1980. (レベル V)
12. Bennett RM, O'Connell DJ. Mixed connective tissue disease: a clinicopathological study of 20 cases. Semin Arthr Rheum 10: 25-51, 1980. (レベル V)
13. Penas PF, Buezo GF, Carvajal I, et al. D-penicillamine-induced pemphigus foliaceus with autoantibodies to desmoglein-1 in a patient with mixed connective tissue disease. J Am Acad Dermatol 37: 121-122, 1997. (レベル V)
14. Lin H-C, Hwang K-C, nLee H-J, et al. Penicillamine induced lupus-like syndrome: a case report. J Microbiol Immunol Infect 33: 202-204, 2000. (レベル V)
15. Donnelly S, Levison DA, Doyle DV. Systemic lupus erythematosus-like syndrome with focal proliferative glomerulonephritis during D-penicillamine therapy. Br J Rheumatol 32: 521-523, 1993. (レベル V)
16. Tsai WC, Chen CJ, Yen JH, et al. Sulfasalazine-induced systemic lupus erythematosus in a patient with ankylosing spondylitis. Clin Rheumatol 21: 339-340, 2002. (レベル V)
17. Clementz GL, Dolin BJ. Sulfasalazine-induced lupus erythematosus. Am J Med 84: 535-538, 1988. (レベル V)
18. Nezonet-Chetaille AL, Brondino-Riquier R, et al. Panniculitis in a patient on methotrexate for mixed connective tissue disease. Joint Bone Spine 69: 324-326, 2002. (レベル V)
19. Wallace JR, Luchi M. Fatal cytomegalovirus pneumonia in a patient receiving corticosteroids and methotrexate for mixed connective tissue disease. South Med J 89: 726-729, 1999. (レベル V)
20. Christopher-Stine L, Wigley F. Tumor necrosis factor- α antagonists induce lupus-like syndrome in patients with scleroderma overlap/mixed connective tissue disease. J Rheumatol 30: 2725-2727, 2003. (レベル V)
21. Venables PJW. Mixed connective tissue disease. Lupus. 15: 132-137, 2006.

(藤井隆夫)

■ 10. 神経症状 ■

1) 病態の概念

MCTD は、多彩な中枢神経症状および末梢神経症状を呈すること知られている¹⁾。その中でも頻度が高い症状は、無菌性髄膜炎および三叉神経障害であり、これらは抗 U1RNP 抗体との関連も示唆されている。このほか、精神症状や痙攣などの中枢神経症状や、多発性神経炎、横断性脊髄炎、肥厚性硬膜炎などの合併も報告されている。

MCTD では約 10~20%に神経症状を合併すると報告されている。比較的頻度の高い神経障害として、無菌性髄膜炎や三叉神経障害、多発性神経炎の合併が知られている。このほか、全身性エリテマトーデス類似の精神症状や痙攣、認知障害などの中枢神経病変や、横断性脊髄炎、肥厚性硬膜炎、多発性神経炎、慢性炎症性脱髄性多発根神経炎などの合併も報告されている。

MCTD が呈する多彩な神経症状の中でも、無菌性髄膜炎や三叉神経障害は、抗 U1RNP 抗体との関連が指摘されており、頻度の高い特徴的な神経病変と考えられる。

2) 無菌性髄膜炎

(1) 病態の概念

無菌性髄膜炎は、MCTD における神経障害の中でも頻度の高い症状であり¹⁾、抗 U1RNP 抗体との関連が指摘されている。非ステロイド性抗炎症薬などの薬剤が誘因として考えられる症例では、その薬剤を中止する。

治療には副腎皮質ステロイド投与が行われる。

無菌性髄膜炎は、MCTD の中枢神経症状の約 15%を占め、SLE と比較しても頻度の高い症状と考えられる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 抗体陽性例が多く³⁾⁴⁾、抗 U1RNP 抗体陽性膠原病症例の 12%に無菌性髄膜炎が合併することも報告されている⁵⁾。これらのことから、抗 U1RNP 抗体と無菌性髄膜炎の関連が示唆されている。

誘因として薬剤投与、特に非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs)(イブプロフェン、スリダク、ジクロフェナク、ナプロキセン、ロキソプロフェンなど)、中でもイブプロフェンによるものが知られている⁶⁾。この他にも抗菌薬(ペニシリン、サルファ剤、ST 合剤、イソニアジドなど)やγグロブリン製剤の報告もある。したがって、注意深い病歴聴取が重要である。

(2) 病態の診断

主症状は、頭痛および発熱である。必ずしも項部硬直や Kernig 徴候、Brodzinski 徴候などの髄膜刺激症状が明瞭でない症例も存在する。通常、意識は清明で、傾眠傾向が生じる場合はあっても、昏睡や神経脱落症状が生じることはない。この場合は、MCTD やヘルペスなどによる(髄膜)脳炎を考慮すべきである。

無菌性髄膜炎の診断には髄液検査は必須であり、髄液の塗抹染色標本や培養から細菌が検出されないことを確認しなければならない。髄液検査では細胞数や生化学、細菌、真菌、抗酸菌に対する塗抹染色、培養などの検査や、血清や髄液におけるクリプトコッカス抗原やウイルス抗体(エコーウイルスやコクサッキーB 群ウイルス、ムンプスウイルス、単純ヘルペスウイルス 2 型など)検査も考慮する。急性期典型例では、単核球優位の細胞数増加、初圧上昇、蛋白増加の上昇を認める。また、MCTD による無菌性髄膜炎であっても、髄液所見で糖の低下や多核白血球増多を示す例も存在する。糖の低下や臨床所見などから感染性髄膜炎を否定できない場合は、髄液移行性のよいセフトリアキソンやセフォタキシム(高齢者や免疫抑制状態ではアンピシリン併用)などの抗生剤を投与しながら、感染に関する諸検査の結果と臨床経過を確認し、最終的に MCTD による無菌性髄膜炎であることの確認を行わなければならない場合もある。

(3) 治療指針

A. 誘因薬剤の中止 [推奨 A]

誘発原因として疑われる薬剤が存在する場合は、それをまず中止する³⁾⁶⁾。薬剤投与の中止のみで軽快する症例も存在する。

B. 副腎皮質ステロイド薬 [推奨 B]

プレドニゾン換算 0.4~1.0mg/kg の副腎皮質ステロイド薬投与が行われることが多い¹⁾²⁾³⁾⁶⁾。一方、誘因薬剤の有無に関わらず経過観察のみで軽快する例があることも報告されている³⁾。ステロイド薬に対する反応は良好な病態であり、多くの例で 20~30mg の中等量で軽快を認める。他の病態のように長期間の投与は必要とせず、症状が改善すれば速やかな減量も可能である。ただし、原病の活動性上昇を伴っている場合は、他の臨床所見や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。

痙攣や意識低下など脳炎の合併が考えられる重篤な場合は、ステロイドパルス療法の施行や、シクロホスファミド間欠静注療法の併用なども考慮する¹⁹⁾。

3) 三叉神経障害

(1) 病態の概念

約 10%の MCTD 患者に三叉神経障害が生じると報告されている¹⁾。純粋な感覚障害であり、特発性の三叉神経障害と比較して両側性の場合や持続的な疼痛を認めることもある。また初発症状として出現する場合があることも知られている⁷⁻¹⁰⁾。

MCTD の約 10%に三叉神経障害を認めると報告されており、無菌性髄膜炎とともに頻度の高い神経症状と考えられる¹⁾。抗 U1RNP 抗体陽性膠原病症例の 13%に三叉神経障害を認めることや⁵⁾、強皮症における三叉神経障害例では 45%に抗 U1RNP 抗体陽性を認めたとする報告や¹¹⁾、三叉神経障害における膠原病合併例では MCTD が多いということからも¹²⁾¹³⁾、MCTD もしくは抗 U1RNP 抗体と三叉神経障害との関連が示唆されている。三叉神経障害が生じる機序に関しては不明である。

(2) 病態の診断

三叉神経の 3 枝とも障害されうるが、第 2、第 3 枝領域が最も多く、複数領域にわたることが多い。初発症状の一つとして認められることもある⁷⁻¹⁰⁾。障害領域の感覚鈍麻や異常知覚、疼痛、味覚異常などの症状

を呈し、純粋な感覚障害である。特発性の三叉神経障害と比較して、MCTD では両側性の場合や持続的な疼痛を認める場合が多いとの指摘もある¹⁰⁾。腫瘍や動脈瘤、頬・顎部病変、多発性硬化症などによる三叉神経障害も鑑別となる。

(3) 治療指針

A. 副腎皮質ステロイド薬 [推奨 C]

MCTD における三叉神経障害に対する治療では、副腎皮質ステロイド薬に関しては、ほとんど効果を認めないとする報告から¹⁴⁾、部分的な場合も含めて約 30%で効果を認めるとの報告もある¹⁰⁾。一般的に副腎皮質ステロイド薬の有効性は低いと考えられるが、症状出現からの期間、原病の活動性や症状の進行性、他の症状なども考慮して、適応を判断するのが望ましい。

B. その他の治療 [推奨 C]

特発性三叉神経痛ではカルバマゼピンが第一選択薬であり¹⁵⁾、フェニトイン、プレガバリンなどのその他の抗てんかん薬なども用いられるが、MCTD に伴う三叉神経障害に対する有効性は不明である。特発性三叉神経痛に準じてこれらの薬剤を用いる場合は、効果と副作用に注意をしながら使用を慎重に判断していくことが望ましい。

4) その他の神経症状の治療指針

意識障害や精神症状などの全身性エリテマトーデス類似のびまん性中枢神経症状や、横断性脊髄炎¹⁶⁾、肥厚性硬膜炎¹⁷⁾に対しては、他疾患の鑑別を行ったうえで、副腎皮質ステロイド薬による治療が行われる [推奨 A]。多くの場合、高用量が必要であり、状況によりステロイドパルス療法の併用なども行われる¹⁸⁾。また重症例では、シクロホスファミド間欠静注療法の併用が行われる場合もある [推奨 B]¹⁹⁾²⁰⁾。

参考文献

- 1) Bennett RM, Bong DM, Spargo BH: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. Am J Med 65: 955-962,1978 (レベルIV)
- 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、日本臨床免疫学会誌 23:647-651,2000 (レベルIV)
- 3) Okada J, Hamana T, Kondo H: Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. Scand J Rheumatol 32:247-252,2003 (レベルV)
- 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 (レベルV)
- 5) 岡田純, 是洞桂子, 岡野哲朗, 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 (レベルIV)
- 6) Hoffman M, Gray RG: Ibuprofen-induced meningitis in mixed connective tissue disease. Clin Rheumatol 1:128-30,1982 (レベルV)
- 7) Searles RP, Mladinich EK, Messner RP: Isolated trigeminal sensory neuropathy: early manifestation of mixed connective tissue disease. Neurology 28:1286-1289,1978 (レベルV)
- 8) 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 43:458-460,1980 (レベルV)
- 9) Edmondstone WM, Shepherd TH, Price DK, Goody WW: Mixed connective tissue disease presenting as trigeminal neuropathy. Postgrad Med J 58:237-238,1982 (レベルV)
- 10) Hojaili B, Barland P: Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. J Clin Rheumatol 12:145-147,2006 (レベルV)
- 11) Farrell DA, Medsger TA Jr: Trigeminal neuropathy in progressive systemic sclerosis. Am J Med 73:57-62,1982 (レベルIV)
- 12) Hagen NA, Stevens JC, Michet CJ Jr: Trigeminal sensory neuropathy associated with connective tissue diseases. Neurology 40:891-896,1990 (レベルV)
- 13) Lecky BR, Hughes RA, Murray NM: Trigeminal sensory neuropathy. A study of 22 cases. Brain 110:1463-1485,1987 (レベルV)
- 14) 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 日本内科学会誌(0021-5384) 85 巻 8 号. 1244-1247,1996 (レベルV)
- 15) Attal N, Cruccu G, Baron R, Haanpää M, Hansson P, Jensen TS, Nurmikko T: European Federation of Neurological Societies.

- EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. Eur J Neurol. 17:1113-1123, 2010 (レベル I)
- 16) Bhinder S, Harbour K, Majithia V: Transverse myelitis, a rare neurological manifestation of mixed connective tissue disease--a case report and a review of literature. Clin Rheumatol 26:445-447, 2007 (レベル V)
- 17) Fujimoto M, Kira J, Murai H, et al.: Hypertrophic cranial pachymeningitis associated with mixed connective tissue disease; a comparison with idiopathic and infectious pachymeningitis. Intern Med 32:510-512, 1993 (レベル V)
- 18) Harisdangkul V, Doorenbos D, Subramony SH: Lupus transverse myelopathy: better outcome with early recognition and aggressive high-dose intravenous corticosteroid pulse treatment. J Neurol 242: 326, 1995 (レベル V)
- 19) Kovacs B, Lafferty TL, Brent LH, et al.: Transverse myelopathy in systemic lupus erythematosus: an analysis of 14 cases and review of the literature. Ann Rheum Dis 59:120-124, 2000 (レベル V)
- 20) Barile-Fabris L, Ariza-Andraca R, Olgún-Ortega L, et al.: Controlled clinical trial of IV cyclophosphamide versus IV methylprednisolone in severe neurological manifestations in systemic lupus erythematosus. Ann Rheum Dis 64:620-5, 2005 (レベル II)

(川畑仁人)

■ 1 1 . 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、数ヶ月から数年後に発熱、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。成人に比べ SLE 様所見が強く、SSc 様所見や DM/PM 様所見を認める例は少ない。低補体性腎炎を伴う例は約 7%で、また約 1/3 の症例でシェーグレン症候群を合併する。

2) 小児期発症例の診断の手引き

小児期発症の MCTD の診断は、成人とは異なる臨床像を呈するため、成人の診断基準による診断例は約 30% にとどまる。そこで成人の診断基準をもとに、レイノー現象と抗 U1-RNP 抗体の存在を中核とした「小児の診断の手引き」が作成され用いられている(表)。この「小児の診断の手引き」の感度は診断時 89.4%、全経過 95.5%、SLE に対する特異性は 0.9 である。

表34. 小児 MCTD 診断のための手引き

I. 中核的所見
1. レイノー現象
2. 抗 U1-RNP 抗体陽性
II. 臨床症状および検査所見
1. 手指の腫脹・浮腫
2. 顔面紅斑
3. 関節痛・関節炎
4. 筋炎(筋原性酵素上昇、筋電図所見、生検所見)
5. 高 γ -グロブリン血症(蛋白分画の 20%以上)
6. リウマトイド因子陽性
7. 血球数減少(白血球数<4,000/ul、血小板数<10 万/ul)

以上の(I)中核的所見2項目を満たし、かつ(II)臨床症状および検査所見7項目中3項目を満たす場合、小児混合性結合組織病と診断する。

短期的予後を左右する症状としては、心膜炎、胸膜炎、心筋炎、腎炎などが挙げられる。長期的には、レイノー現象に伴う指尖部潰瘍化、肺高血圧、肺拡散機能低下、食道蠕動不全などが予後にかかわる。

表35. 小児 MCTD の疾患活動性・臓器症状と治療選択

治療段階

- 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
NSAID(イブプロフェン、フルビプロフェン、ナイキサンなど)
(プレドニゾロン:10~20 mg/日(朝、分1)、漸減し維持量 5~10 mg/日)
- II 高熱の持続、関節炎、筋炎など定型的な小児 MCTD 発症時・再燃時症状
プレドニゾロン:15~20 mg/日(朝、分1)、漸減し維持量 5~10 mg/日
(メチルプレドニゾロンパルス療法:2クール、後療法:プレドニゾロン:15~20 mg/日(朝、分1)、漸減し維持量 5~10 mg/日)
- III 定型的症状に加え、①高熱の持続、②心膜炎・心筋炎、③胸膜炎、④低補体性腎炎やネフローゼ型腎炎、⑤肺高血圧症、など

寛解導入: メチルプレドニゾロンパルス療法:2クール+シクロホスファミド・パルス療法*

*シクロホスファミド・パルス療法(短期コース)は、500 mg/m²(DIV)を月1回を計6回。

維持療法: プレドニゾロン:15~20mg/日(朝、分1)*+MMF 1g/日(朝・夕、分2)**

*漸減後、寛解維持:5~10 mg/日

**MMF は開始時には半量(0.5 g/日、分2)、3~5 日のうちに腹痛や下痢がなければ常用量(1 g/日)に移行する。

注:小児期の発症例は8歳以降が多いので、この年齢層における標準量を示した。

3) 治療指針

(1) 基本的な考え方

薬物療法は、長期的視点に立ち、臨床症状の種類・重症度に応じて選択されるべきである。また、小児期発症 MCTD は、寛解と増悪を繰り返すリウマチ・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ことにより、炎症の慢性化を防止する。

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について配慮する。たとえば寛解導入療法でのステロイド^g薬投与では、プレドニゾロンの蓄積を避け、入院期間を短縮するため、メチルプレドニゾロン・パルス療法を導入する。寛解維持にはマイコフェノレート・モフェチールを加え、ステロイド薬を少量にすることにより、ステロイド^g薬の長期投与に伴う副作用への配慮を行う。

(2) 日常生活上の指導

小児 MCTD は慢性炎症性疾患であり、患児が学業期にあることに鑑み、治療や検査のみならず、学業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。レイノー現象に対処するため、寒冷暴露を避け、保温に努めることを話す。

表36. 小児 MCTD における日常生活への一般注意

- 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うけないように注意する。

(3) 薬物療法

小児 MCTD の臨床像を以下の3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37. 段階 I: 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

- ① 非ステロイド抗炎症薬(NSAID)を用いて対症的に経過をみてよい時期がある。なお診断が確定するまでの処置として同様の方法をとることがある。この段階の治療は長期的にみると過渡期的な治療になる。
- ② 関節炎など少数の自・他覚所見に対しては、プレドニゾロン(10~20 mg/日)を投与し、反応をみて漸減し5~10 mg/日を維持量として経過観察する。

表38. 段階Ⅱ: 弛張熱、関節炎、筋炎、皮疹など定型的症状の発症、あるいは再燃時の対処

- ① 初期治療としてプレドニゾロン(15~20 mg/日)の内服を行う。同時にミコフェノール酸モフェチル(MMF)を併用することもある。プレドニゾロンは 2~4 週間を初期治療の目安として、以後漸減に入り、5~10 mg/日を維持量とする。
- ② 約 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・診断確定までに長時間を経て、筋炎、関節炎などが進行している場合には、この間に寛解に入らなければ次の(段階Ⅲ)に準じた寛解導入を行う。

表39. 段階Ⅲ: 段階Ⅱの定型的症状に加え、①~⑥の所見がある場合

この段階の治療は、①~⑥の所見があり、重症度の高い小児 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 発熱の持続、
- ② 心膜炎、心筋炎などの心合併症、
- ③ 胸膜炎、
- ④ 低補体血症を伴う腎炎、
- ⑤ ネフローゼ型腎炎、
- ⑥ 肺高血圧症

1. 寛解導入療法

メチルプレドニゾロン・パルス療法を第一選択とし 2 クール実施する。1 クールはメチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日(最大量:1g/日)を 3 日間点滴静注とする。

2. 寛解維持療法

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)はメチルプレドニゾロン・パルス療法開始とともに投薬を始める。経口プレドニゾロン後療法(15~20 mg/日)はメチルプレドニゾロン・パルス療法終了翌日より開始する。2~4 週間後より漸減を始め、数週間ごとに 2.5mg/日ずつ漸減し、5~10 mg/日にて寛解維持を行う。

表40. 小児 MCTD におけるメチルプレドニゾロン・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 メチルプレドニゾロン 30 mg/kg/日の点滴静注は 2 時間以上かけて行い、同時にヘパリン、ウロキナーゼなどの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40. 特殊な症状、緊急を要する病態に対する治療

- (1) 異常な高 γ -グロブリン血症に伴う症状(呼吸障害、出血症状、全身痛など)を呈する場合には、血漿交換療法・血液浄化療法などが適応となる。
- (2) 肺高血圧症、増殖性血管炎、急速進行性腎炎を伴う場合(最重症例)には、[段階Ⅲ]の寛解導入療法に加え、シクロホスファミド・パルス療法を早期から導入する。

(4) 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、エンドセリン受容体拮抗薬が投与される。成人 MCTD に準じて治療する。カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン、ボセンタンなどを用いる。
- ② 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成人 MCTD に準じて血漿交換療法も考慮される。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。

(横田俊平)

IV. MCTD における合併症対策

■ 1. 消化器病変（逆流性食道炎） ■

1) 病態の概念

MCTD において最も重要な消化管病変は食道蠕動運動の低下に伴う逆流性食道炎である。他に自己免疫性肝炎、原発性胆汁性肝硬変、腸間膜動脈炎、pneumatosis intestinalis（腸壁気腫症）、蛋白漏出性胃腸症なども報告があるが、低頻度である。なお MCTD 患者では健常人に比し抗 *Helicobacter Pylori* 抗体が高頻度であるとされている¹⁾。

MCTD の消化管病変は強皮症の消化管病変と類似する。食道平滑筋層の線維化により食道下部括約筋の弛緩、食道下部の蠕動運動低下が生じるが、逆流した胃酸を再び胃におくれないことや、高頻度に合併するシェーグレン症候群合併による唾液分泌低下により胃酸中和作用が減弱するため慢性の食道炎が起これると考えられている。

2) 病態の診断

(1) 臨床症状

逆流性食道炎の自覚症状として、胸焼け、嚥下困難（胸のつかえ感）、胃内容物の逆流・突然の嘔吐、胸部不快感、腹痛の訴えが多い。MCTD 患者では 48% が胸焼けを訴え、38% が嚥下障害を有する²⁾。しかし無症状の場合もあるためスクリーニング検査は必要である。

(2) 逆流性食道炎に関する検査

① 上部消化管 X 線造影検査（スクリーニング）

- ・食道下部における蠕動、低下あるいは消失、下部の拡張が認められる。
- ・蠕動運動を見るために抗コリン剤を使用せずに造影することが必要である。早期の軽度蠕動運動低下を検出するには臥位での造影が勧められる。

② 上部消化管内視鏡検査

- ・食道下部粘膜の線状や地図上の発赤、びらん、潰瘍、白色混濁などがあれば食道炎の診断が確定する。
- ・なおこのような粘膜病変がなくても、逆流による症状があれば胃食道逆流症（GERD）と診断できる。

③ 食道内圧検査

- ・下部食道括約筋部静止圧超小型センサーでモニターする。逆流性食道炎や GERD では圧の低下が認められることが多いが、MCTD 患者では健常人より明らかに低い、強皮症より高い（健常人に近い）とされる³⁾。

3) 治療指針

(1) 食事および生活指導

逆流性食道炎に対しては、1 回に食べる量を減らして逆流を減少させ、その代わりに食事の回数を増やすようにする。胃酸の分泌を刺激して食道下部括約筋圧を低下させるコーヒー、過度の香辛料、ガーリック、アルコール、脂肪を多く含む食事はひかえさせる。また服はゆったりしたものとし、腹部をきつくしめないように注意する。食後 2-3 時間は横にならない。特に逆流の症状がつよいときには就寝後も頭を 15-20 cm 高くしておくのがよい。

(2) 薬物治療

逆流性食道炎に対しては、主として胃酸分泌抑制薬と消化管運動機能亢進薬が用いられる。診断が確定すれば PPI が第一選択薬である[推奨 A]。また副腎皮質ステロイド[推奨 C]を使用することにより MCTD の下部食道括約筋圧の改善が見られたとする報告²⁾もある。

Petrokubi らは 15 例の強皮症患者でシメチジンと過去の制酸薬とを二重盲検試験で検討したところ、シメチジン投与が 8 週間後の胸焼けと内視鏡による食道炎を改善させることを報告した⁴⁾。しかし食道下部括約筋圧を改善する効果は認められなかった。ラニチジンでも同様の報告⁵⁾があり、有効性は示されているものの重症例や難治例では十分にコントロールできない症例も経験される。最近では PPI が多用されるようになった。代表的な PPI であるオメプラゾールでは長期有効性も報告されている^{7),8)}。またラベプラゾールナトリウムは他の PPI と異なり肝薬物代謝酵素チトクローム P450 の分子種である CYP2C19 の寄与率が低いため薬

物相互作用が少なく、多くの薬物を服用している MCTD 患者では安全性が高い。

クエン酸モサプリドは消化管に内在するコリン作動性神経上の選択的セロトニン 5-HT₄ 受容体刺激剤でありドパミン D₂ 受容体遮断作用がないため中枢神経系に対する副作用が少ない。メトクロプラミドも食道蠕動運動を亢進させることが知られているが、抗ドパミン作用があるため、錐体外路症状に注意する必要がある。エリスロマイシンは、強皮症の消化管症状を改善させることが報告されている¹³⁾。ただし症例によって1-2ヶ月で効果が減弱すること、薬物相互作用が多いこと、本邦では逆流性食道炎に対しては保険適応外である。

表4.1. MCTD の逆流性食道炎に用いられる薬剤

薬剤	推奨度	文献
①胃酸分泌抑制薬		
H2 ブロッカー		
シメチジン(タガメット [®])	B	4
ラニチジン(ザンタック [®])	B	5
ファモチジン(ガスター [®])	B	-
プロトンポンプインヒビター(PPI)		
オメプラール(オメプラール [®] 、オメプラゾン [®])	A	6-8
ラベプラゾールナトリウム(パリエット [®])	A	9
ランソプラゾール(タケプロン [®])	A	-
②消化管蠕動運動機能亢進薬		
クエン酸モサプリド(ガスマチン [®])	B	10
メトクロプラミド(プリンペラン [®])	B	11, 12
エリスロマイシン(エリスロシン [®])	C	13

■ 2. シェーグレン症候群 ■

1) 病態の概念と診断

涙腺や唾液腺の炎症により眼・口腔内の乾燥症状を有する膠原病であり、MCTD では合併が多い。MCTD では約 43%で乾燥症状を有し、33%に抗 SS-A/Ro 抗体を、4%に抗 SS-B/La 抗体が陽性と報告されている¹⁴⁾。乾燥性角結膜炎、口腔乾燥によるう歯の増加や口臭の悪化、反復する耳下腺炎（耳下腺腫脹）をきたす。なお診断には 2002 年のヨーロッパ基準¹⁵⁾が使用されることが多い。

2) 治療指針

(1)乾燥性角結膜炎に対して

1 日数回点眼薬（人工涙液）を使用する。長期間使用する場合にはヒアレインミニ（0.3%）、マイティアドライアイミニ点眼薬、ソフトサンティア点眼薬など防腐剤無添加のものがより好ましい[いずれも推奨 A] が、点眼時にまつげなどと接触しないよう留意し、1 週間をごとに廃棄する必要がある。上記が用意できない場合にはヒアレイン点眼薬（0.1%）、コンドロン点眼薬（3%）[推奨 B] を使用する。また角結膜炎の強い場合には短期間フルオロメトロン点眼薬 [推奨 C] を一時的に併用する。また一般に口腔内乾燥症状に対して用いられる塩酸セベメリン（サリグレン[®]、エボザック[®]）^{16),17)}、塩酸ピロカルピン（サラジェン[®]）^{18),19)}[いずれも推奨 A]は、ドライアイに対しても有効であることが複数の二重盲検試験で確認されている。十分な効果が得られない場合にはドライアイ保護用めがねの使用や涙点閉鎖手術[いずれも推奨 B] も考慮する。

(2) 口腔内乾燥症状に対して

定期的にうがいをしたり、水分を補給することが勧められる。M3型ムスカリン性アセチルリンレセプター刺激薬である塩酸セベメリン（サリグレン[®]、エボザック[®]）^{17),19)}、塩酸ピロカルピン（サラジェン[®]）²⁰⁾ [いずれも推奨 A] は保険薬であり有用である。また、免疫抑制薬であるミゾリピン [推奨 C] がシェーグレン症候群による口腔乾燥症を改善させることが報告されている²¹⁾。しかし MCTD、シェーグレン症候群に対して保険適応外で、白血球減少などの副作用についても注意が必要である。本邦ではアネトールトリシオン（フェルビテン[®]） [推奨 C] が保険適応となっているが、有効性は明らかでなく、シェーグレン症候群患者で腸管気腫性嚢胞症を誘発した症例²²⁾ が報告されており、便秘などの便通異常に対しては注意が必要である。

■ 3. 副腎皮質ステロイドの副作用 ■

本稿では副腎皮質ステロイド（CS）副作用の中でも注意すべき合併症（感染症、骨粗鬆症、無菌性骨壊死）について記載する。

1) 感染症

(1) 病態の概念・診断

CS 投与（および免疫抑制薬の併用）によりあらゆる感染症の罹患率が用量依存性に増加する。対策は、うがい、手洗いの励行、予防接種 [推奨 A] が重要である。ただし一般抗菌薬の予防投与は多剤耐性菌の問題や真菌感染増加などのため通常行わない [推奨 D]。

(2) 治療指針

著しい免疫抑制状態にある場合、ニューモシスティス肺炎に対して ST 合剤の予防投与²³⁾ が必須である [推奨 A]。また陳旧性結核症がある場合にはイソニアジドの予防投与が勧められる [推奨 B]。

2) 骨粗鬆症

(1) 病態の概念・診断

わが国ではステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2006 年版²⁴⁾ が策定されており、MCTD の CS 治療中もこのガイドラインに沿った管理・治療が必要と考えられる。

(2) 治療指針

表 42. ステロイド性骨粗鬆症の管理および治療

一般指導	生活指導、栄養指導（カルシウム、ビタミン D・K 摂取）、飲酒・喫煙制限 [推奨 B]
経過観察	骨密度測定と胸腰椎 X 線を定期的に行う。（6 ヶ月～1 年毎）
薬物治療	1. ビスホスホネート製剤を第一選択薬とする。[推奨 A] 2. 活性型ビタミン D3、ビタミン K2 は第二選択薬とする。[推奨 B]

注）本ガイドラインは 18 歳以上を対象とする。骨密度測定は原発性骨粗鬆症に準ずる。

3) ステロイド性骨壊死（大腿骨頭壊死）

(1) 病態の概念

MCTD や SLE など、膠原病のステロイド大量投与に関連して起こる病気で、多くは大腿骨頭に壊死が生じる。（上腕大腿骨頭や大腿骨遠位端、脛骨近位端などに起こることもある）。SLE での大腿骨頭壊死発症率は 5-10% とされ、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 ヶ月後より大体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。

(2) 病態の診断

早期診断には大腿骨頭の MRI が有用であるが、無症状であっても CS 大量投与例の約 40% に大腿骨頭 MRI の異常が発現（発生）するとされ、その全例で症状が発症するわけではない。

自覚症状としては、急に生じる股関節部痛が特徴的であるが、股関節周辺には自覚症状がなく、腰痛、膝部痛、殿部痛などで初発する場合もあるので注意が必要である。自覚症状は大腿骨頭の圧潰が生じたときに出現し、この時点が大腿骨頭壊死症の発症である。

(3)治療指針

治療法の選択には、患者背景（年齢、内科的合併症、職業、活動性、片側性か両側性か）および病型分類や病期分類を考慮する。高用量のCSを用いたSLEにおける大腿骨頭壊死に対してワーファリン[推奨C]の予防的な効果を示唆する報告²⁵⁾があるが、予防および治療に確立された薬物はない。

壊死領域の大きさと位置により、大腿骨頭の圧潰が将来発生するかどうかが予測でき、ごく小範囲の壊死であれば自然消退する場合がある。

A. 保存的治療

関節症性変化が進むまで可動域は比較的保たれるため、積極的な可動域訓練は必要なく、疼痛が強い時期には安静を指示すべきである。杖などによる免荷[推奨A]とともに、体重維持（または減少）、長距離歩行の制限、重量物の運搬禁止、アルコールの禁止など生活指導を行う[推奨B]。疼痛に対しては鎮痛消炎剤の投与[推奨B]を行う。しかしこれらの方法でも圧潰の進行防止を防げないことが多く、進行した場合の手術時機を逸しないよう配慮することが大切である。

B. 手術療法

症状があり圧潰の進行が予想されるときは速やかに手術適応を決定する。若年者においては骨切り術を主とした関節温存手術が第一選択となるが、壊死範囲の大きい場合や骨頭圧潰が進んだ症例では関節置換術が必要となる[推奨B]。

参考文献

1. Shoji Y, Nozawa R, Sato K, et al. Seroprevalence of helicobacter pylori infection in patients with connective tissue disease. *Microbiol Immunol* 40: 499-503, 1996.
2. Marshall JB, Kretschmar JM, Gerhrdt DC, et al. Gastrointestinal manifestations of mixed connective tissue disease. *Gastroenterology* 98: 1232-1238, 1990. (レベルV)
3. Doria A, Bonavina L, Anselmino M, et al. Esophageal involvement in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 18: 685-690, 1991.
4. Petrokubi RJ, Jefferies GH. Cimetidine versus antacids in scleroderma with reflux esophagitis; a randomized double-blind controlled study. *Gastroenterology* 77: 691-695, 1979. (レベルII)
5. Hendel L, Aggrestrup S, Stentott P. Long-term ranitidine in progressive systemic sclerosis (scleroderma) with gastroesophageal reflux. *Scand J Gastroenterol* 21: 799-805, 1986. (レベルIV)
6. Klinkenberg-Knol EC, Jansen JM, Festen HP, et al. Double-blind multicentre comparison of omeprazole and ranitidine in the treatment of reflux oesophagitis. *Lancet* 1: 349-351, 1987. (レベルII)
7. Hendel L, Hage E, Hendel J, et al. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 6: 565-577, 1992. (レベルII)
8. Hallerback B, Unge P, Carling L, et al. Omeprazole or ranitidine in long-term treatment of reflux esophagitis; the Scandinavian Clinics for United Research Group. *Gastroenterology* 107: 1305-1311, 1994. (レベルII)
9. 佐藤 伸一、永岡 徹也、藤井 秀孝、ほか。プロトンポンプ阻害剤 Rabepazole の全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対する臨床効果。 *臨床と研究* 78: 771-775, 2001. (レベルIV)
10. 佐藤 伸一、竹原 和彦。全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対する、クエン酸モサプリドとシサプリドの臨床効果の比較検討。 *臨床と研究* 79: 167-169, 2002. (レベルIV)
11. Ramirez-Mata M, Ibanez G, Alarcon-Segovia D. Stimulatory effect of metocloramide on the esophagus and lower esophageal sphincter of patients with PSS. *Arthritis Rheum* 20: 30-34, 1977. (レベルIII)
12. Johnson DA, Drane WE, Curren J, et al. Methoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis; effects on esophageal and gastric motility abnormalities. *Arch Intern Med* 147: 1597-1601, 1987. (レベルIV)
13. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al. Effects of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 29: 807-813, 1994. (レベルIV)
14. Setty YN, Pittman CB, Mahale AS, et al. Sicca symptoms and anti-SSA/Ro antibodies are common in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 29: 487-489, 2002.
15. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, et al. Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 61: 544-558, 2002.

16. Ono M, Takamura E, Shinozaki K, et al. Therapeutic effects of cevimeline on dry eye in patients with Sjögren's syndrome: a randomized, double-blind clinical study. *Am J Ophthalmol* 138: 6-17, 2004. (レベル II)
17. Petrone D, Condemni JJ, Fife R, et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled study of cevimeline in Sjögren's syndrome patients with xerostomia and keratoconjunctivitis sicca. *Arthritis Rheum* 46: 748-754, 2002. (レベル II)
18. Tsifetaki N, Kitsos G, Paschides CA, et al. Oral pilocarpine for the treatment of ocular symptoms in patients with Sjögren's syndrome: a randomized 12 week controlled study. *Ann Rheum Dis* 62: 1204-1207, 2003. (レベル II)
19. Vivino FB, Al-Hashimi I, Khan Z, et al. Pilocarpine tablets for the treatment of dry mouth and dry eye symptoms in patients with Sjögren's syndrome. A randomized, placebo-controlled, fixed-dose, multicenter trial. *Arch Intern Med* 159: 174-181, 1999. (レベル II)
20. Fife RS, Chase WF, Dore RK, et al. Cevimeline for the treatment of xerostomia in patients with Sjögren's syndrome. *Arch Intern Med* 162: 1293-1300, 2002. (レベル II)
21. Nakayamada S, Saito K, Umehara H, et al. Efficacy and safety of mizoribine for the treatment of Sjögren's syndrome: a multicenter open-label clinical trial. *Mod Rheumatol* 17:464-469, 2007. (レベル III)
22. 加藤 秀章、西 祐二、大山 展、ほか. アネトールトリチオン投与中にシェーグレン症候群患者に認められた腸管気腫性嚢胞症の1例. *日本消化器病学会雑誌* 7: 900-904, 2005. (レベル V)
23. Enomoto T, Azuma A, Matsumoto A, et al. Preventive effects of sulfamethoxazole-trimethoprim on *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with interstitial pneumonia. *Intern Med* 47: 15-20, 2008. (レベル V)
24. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2006 年版. 編集 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会 (代表 折茂肇), ライフサイエンス出版 106-108, 2006.
25. Nagasawa K, Tada Y, Koarada S, et al: Prevention of steroid-induced osteonecrosis of femoral head in systemic lupus erythematosus by anti-coagulant. *Lupus* 15: 354-7, 2006. (レベル III)

(藤井隆夫、野島崇樹)

混合性結合組織病の診療ガイドライン（改訂第3版）

発行日 平成 23 年 4 月 1 日

発行人 三森 経世

発行所 厚生労働科学研究費 難治性疾患克服研究事業
混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班
〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54
京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学 内
電話：075-751-4380
FAX：075-751-4338

印刷所 (株)キクザワ

〒602-0005 京都市上京区寺之内通新町西入妙顕寺前町 506