

◎原 著

混合性結合組織病 (MCTD) の 1 症例

高田 一郎, 貴谷 光, 御船 尚志, 光延 文裕,
梶本 和宏, 松村 正, 横田 聡, 谷崎 勝朗,

岡山大学医学部附属病院三朝分院内科

要旨：症例は50歳女性で、1991年頃より両肘関節の疼痛とレイノー現象を自覚するようになり前医にて慢性関節リウマチ (Rheumatoid arthritis, 以下RAと略) との診断を受け加療受けるも症状の改善なく、当科を受診した。典型的な慢性関節リウマチの症状に乏しく、他の膠原病の存在を疑って検索したところ、抗RNP抗体陽性等の所見から、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease, 以下MCTDと略) と診断した。MCTDは初診時に慢性関節リウマチと誤診される例が多く、慢性関節リウマチに非典型的な症状を伴う場合は、MCTDが鑑別診断として重要と考えられた。

索引用語：混合性結合組織病, 慢性関節リウマチ, 抗RNP抗体

Key words：MCTD, Rheumatoid arthritis, Anti-RNP antibody

緒 言

多発性の関節症状を呈する代表的な疾患としては、慢性関節リウマチ、変形性関節症、膠原病などがあげられる。このうち慢性関節リウマチは関節滑膜にその主病変をおき、炎症反応による関節の腫脹、疼痛が高度で、進行すれば骨破壊を伴うため関節の変形が高度となるなど、他の疾患とはかなり異なった病像を呈する。しかし非典型例や軽症例では当然他の疾患との鑑別が必要となる。また膠原病に含まれる疾患のなかにも、関節症状を呈する疾患がしばしば見られる。混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease, 以下MCTDと略) は1972年Sharp G C¹⁾によって提唱された全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症 (PSS) および多発性筋炎 (PM) の諸症状が混在し、末梢血の抗RNP抗体の高力価陽性を特徴と

する疾患であり、最近その概念は定着しつつある。今回我々は当科としては初めて典型的なMCTDの1例を経験したので報告する。

症 例

患者：50歳、女性、会社員

主訴：多発性関節痛

家族歴および既応歴：特記すべきことなし

現病歴：1991年頃より両肘関節の疼痛と両手先のレイノー現象を自覚するようになり、近医を受診し、慢性関節リウマチとの診断にてLobenzarit disodium (商品名、カルフェニール)、非ステロイド系消炎鎮痛剤 (non steroidal anti-inflammatory drugs, 以下NSAIDsと略) 等にて治療を受けていた。しかし関節症状の改善がみられなかったため、1994年1月11日当科外来受診、1月13日入院となった。

入院時現症：身長153cm, 体重49kg, 体温36.5℃, 血圧100/62, 脈拍64/分, 整。眼瞼結膜に貧血, 黄疸はみられなかった。胸部では心音の亢進, 心雑音を聴取せず, 下肺野にては浅いfine crackle様の副雑音を聴取した。腹部は平坦, 軟で肝, 脾を触知せず。右膝関節に軽度の熱感と腫脹を認めたが, その他の四肢の関節には著変は認められず, 神経学的にも著変はみられなかった。

入院時検査成績(表1): 赤沈亢進を認めた。免疫学的検査では, CRPは0.3mg/dl, RA因子は(+). 免疫グロブリン定量においてはIgG2854mg/dlと高値を示した。全身関節のX線検査では骨性変化を認めなかった。

表1 入院時検査成績(その1)

尿潜血	PH	7	血清電解質	
蛋白	(-)		Na	148.3mmol/l
糖	(-)		K	3.71mmol/l
ウロビリノーゲン	正常		Cl	105.8mmol/l
潜血	(-)		Ca	9.5mmol/l
赤沈	64mm/hr, 114mm/2hr		血清脂質系	
末梢血一般			総コレステロール	203mg/dl
赤血球	386x10 ⁹ /mm ³		トリグリセライド	215mg/dl
血色素	11.6g/dl		血清蛋白とその分画	
ヘマトクリット	34.0%		総蛋白	7.8g/dl
白血球	5009/mm ³		アルブミン	58.3%
同分画	正常		α1グロブリン	2.6%
血小板	29.1x10 ⁹ /mm ³		α2	8.4%
肝機能検査			β	5.8%
GOT	34IU/l		γ	24.6%
GPT	29IU/l		免疫グロブリン定量	
ALP	66IU/l		IgG	2854mg/dl
γ-GTP	3IU/l		IgA	110mg/dl
腎機能検査			IgM	241mg/dl
尿尿酸	11.6mg/dl		血清補体反応	
血清クレアチニン	3.4mg/dl		TPHA (-)	
尿酸	0.6mg/dl		HB, 抗原(-), HCV-II (-)	
免疫学的検査				
CRP	0.3mg/dl			
RA	(+)			

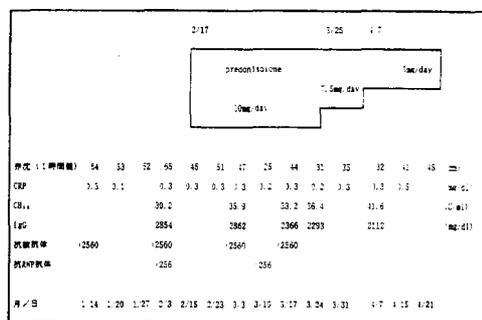
胞は陰性であったが, 抗RNP抗体が256倍と陽性であり, 呼吸機能検査においても拘束性換気障害を認めた(表2)。以上より, 厚生省特定疾患調査研究班による混合性結合組織病(MCTD)診断の手引きに照らし合わせると, RNP抗体陽性, レイノー現象を認め, 多発関節炎, 拘束性換気障害が存在する点が合致するためMCTDと確定診断した。平成6年2月17日からステロイド剤(prednisolone, 以下PSLと略, 10mg/日)の投与を開始, 3月10日の赤沈は一時間値25mmと著明に改善し, 多発性の関節痛はほぼ消失し, またレイノー症状も軽快した。また3月24日にはCH50も36.4U/mlと改善したため, 3月25日よりPSL7.5mg/日に減量した。その後も症状の増悪, 赤沈の亢進はみられず, 4月7日より, PSL5mg/日に減量した。その後, 4月23日退院し, 以後経過は良好である。

表2 入院時検査成績(その2)

免疫学的検査	RAHA	640倍以上	気管支肺動脈洗浄液	回収率	65.0%
	抗核抗体	2560倍(speckled型)		総細胞数	9.2x10 ⁶
	抗ds-DNA抗体	6.10U/ml		マクロファージ	76.0%
	抗RNP抗体	256倍		リンパ球	22.0%
	抗Sm抗体	(-)		好中球	2.0%
	LE細胞	陰性		好酸球	0%
	CH ₅₀	30.4単位		好塩基性顆粒	0%
末梢血リンパ球サブセット			気管支肺動脈洗浄液リンパ球サブセット		
CD4	26.3%		CD4	59.6%	
CD8	20.1%		CD8	17.1%	
CD4/CD8	1.31		CD4/CD8	3.49	
呼吸機能検査			動脈血ガス分析		
%FVC	64.1%		pH	7.438	
FEV1.0%	92.7%		paO ₂	92torr	
%MMF	65.7%		paco ₂	38.4torr	
%PEFR	56.3%				
%V ₁₀	69.3%				
%V ₂₅	44.4%				
DLCO	112.9%				

入院後経過：入院後当初は温泉を利用した理学療法およびLobenzarit disodium, NSAIDs等による薬物療法によって加療していたが, 関節痛はやや軽減したものの, 右手先のレイノー現象は, 寒冷刺激, 精神的緊張で増悪した。朝のこわばりは経過中みられず, またX線検査における関節の骨性変化等, 典型的な慢性関節リウマチの所見に乏しく, 治療効果もみられなかったため, 他の膠原病の合併を疑って, さらに免疫学的検索を進めたところ, 抗核抗体は2560倍であり, speckled型, 抗ds-DNA抗体は陰性, 抗Sm抗体は陰性, LE細

表3 入院後経過



考 察

混合性結合組織病(MCTD)は1972年Sharp G Cによって提唱された疾患概念であり、全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(PSS)および多発性筋炎(PM)の諸症状が混在し、末梢血の抗RNP抗体が高力価陽性を示す疾患である。しかしこれまでに報告されている同疾患のうち、初診時に慢性関節リウマチ(以下RAと略)と診断され、以後症状の経過の非典型的なことや、治療に余りにも抵抗性であることからその診断を疑問視され、免疫学的な検索によって初めてMCTDと診断された例は少なくない。このようにMCTDがRAと誤診される背景には何があるかを本症例において考察する。

本症例の初発症状は多発性の関節痛とレイノー症状であった。多発性関節炎はMCTDとRAに共通にみられる症状のひとつでありMCTD全体の79%にみられる²⁾。一方レイノー症状はMCTDにおいて比較的高率にみられる症状であり、MCTD全体の98%に認められる²⁾。一方、RAにおいてレイノー症状のみられることは稀である。本症例におけるレイノー症状は典型的な白、紫、赤という三相性の変化をとらず、白色などの途中経過をとらず急激に濃い紫色を呈するなど、その色調変化はかなり強く、循環障害は高度であった。また寒冷刺激、精神的緊張にて容易に再現され、本症例におけるレイノー症状は比較的激しいものであると考えられ、この点からも、この症状がRA以外の疾患に由来するものであることが疑われた。また本症例では、多発性の関節腫脹や局所熱感などのRA特有の関節症状は見られず、また全身関節のX線所見において骨性変化も認められなかった。多発性関節炎は厚生省特定疾患調査研究班による混合性結合組織病診断の手引き³⁾において全身性エリテマトーデス様所見のカテゴリーにあげられている。通常全身性エリテマトーデスにおける関節炎が骨性変化を認めないのに対し、MCTDの関節においてはX線上骨性変化を認めることは稀でないといわれており、X線所見がRAとの鑑別に有効であるかは疑問である。そして本症例に

おいて全身のX線所見はRAの診断を裏付けるものではなかったし、またRA特有の関節変化も見られなかった。本症例では、CRPは陰性であったが、赤沈は亢進しており、また $\alpha 2$ グロブリンは血清蛋白中の8.4%を占めており、いわゆる炎症マーカーの異常をみている。炎症マーカーは、RAでは活動性の評価項目として必須であるだけでなく⁴⁾、スクリーニングの際の指標としても有用であることは論を待たない。しかしMCTDでは炎症マーカーは診断には役立たないものと考えられている⁵⁾。

このように本症例は、1987年改訂されたアメリカリウマチ協会慢性関節リウマチ(RA)診断基準⁶⁾に照らし合わせても、その診断基準を満たさないことは明らかであり、1957年の診断基準⁷⁾ではProbable RAに該当する。多発性関節炎、RA因子、赤沈の亢進などclassical RAの症状は認められており、RAと誤診されたのもその為と推定される。MCTDは1972年Sharp G Cによって提唱された当時とは違い、その後本症のなかにも、RAと鑑別できない関節症状を呈する例があることが明らかになり⁸⁾、MCTDをRAと区別して考えることは必ずしも容易ではなくなっている。つまり、MCTDは全身性エリテマトーデス(SLE)、強皮症(PSS)および多発性筋炎(PM)に加え、RA症状も混在している疾患概念であり、RA様の関節症状を示す場合は、RAとMCTDの重複であると考えより、MCTDの一部分症状と理解したほうが妥当と考えられ⁹⁾、そういった点から、MCTDはRAと誤診されやすい疾患概念であると考えられる。

したがってRAとMCTDの誤診を避けるためには現症に注意し、RAに稀な所見を呈するときは他の膠原病の存在を疑うことが重要である。さらにそのうえで検査を進める場合にやみくもに疾患に特異性のある抗細胞質抗体を検索するのではなく、蛍光抗体法による抗核抗体を測定し、その染色型から対応する抗細胞質抗体を検索し¹⁰⁾、診断に結びつけるか、あるいは今回我々が行ったようにSLEなど比較的頻度の高い疾患を疑い免疫学的検索をしていき、それが否定されていく過程で

鑑別診断を行ない診断を確定するべきであろう。いずれにしても、最初の病歴の聴取、診察において得た重要な情報を短絡的に診断に結びつけず、その所見が高頻度に見られる疾患について鑑別診断をつけていく姿勢が大切と考えられた。

結 語

初診時に慢性関節リウマチと誤診されたMCTDの症例を報告した。MCTDは慢性関節リウマチと誤診されやすく、臨床的には慎重な鑑別診断が必要と考えられた。

参考文献

1. Sharp GC, et al. : Mixed connective tissue disease. An apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Amer J Med* 52 : 148, 1972.
2. 宮脇昌二, 粕川禮司, 西間木友衛, 他 : 混合性結合組織病の治療・予後アンケートー最終集計 厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班 昭和62年度研究報告書 p. 31, 1988.
3. 粕川禮司, 東條 毅, 宮脇昌二, 他 : 混合性結合組織病診断の手引き 厚生省特定疾患 混合性結合組織病調査研究班 昭和58年度研究報告書 p. 79-82, 1984.
4. 鎌谷直之, 柏崎禎夫 : 臨床的活動性の評価と予後に関する因子 慢性関節リウマチ. *Medicina* 27 : 2228-2230, 1990.
5. 吉野谷定美 : 膠原病の検査法と結果の解釈. *Medicina* 30 : 1853-1857, 1993.
6. Arnett FC, et al : The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 31 : 315-324, 1988.
7. Ropes MW et al : 1958 revision of diagnostic criteria for rheumatoid arthritis. *Bull Rheum Dis* 9 : 175, 1958.
8. Nimelstein SH, Brody S, Mcshane D, et al : Mixed connective tissue disease : A subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine*, 59 : 239, 1980.
9. 佐藤健比呂, 菊地正俊, 長尾政之助, 他 : 胸腺のLymphoid hyperplasiaを合併し、肺高血圧症で死亡したMCTDの1例. *リウマチ* 27 : 188-194, 1987.
10. 海瀬俊治, 西間木友衛 : 膠原病の診断と活動性の評価 Overlap症候群と混合性結合組織病. *Medicina* 30 : 1881-1883, 1993.

A case report of mixed connective tissue disease.

Ichiro Takata, Hikaru Kitani, Takashi Mifune, Fumihiro Mitsunobu, Kazuhiro Kajimoto, Tadashi Matsumura, Satoshi Yokota and Yoshiro Tanizaki

Division of Medicine, Misasa Medical Branch, Okayama University Medical School

A 50-year-old woman, diagnosed as rheumatoid arthritis (RA) in 1991, had been treated with Lobenzarit disodium and non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) before administration at our hospital. Despite the treatment with these drugs, her symptoms

did not improve. She was admitted to our hospital for her progressive bilateral elbow joint pain and Raynaud's phenomenon.

Although abnormal values of laboratory examinations such as an increased ESR (64 mm/hr), increased level of serum IgG (2854 mg/dl) and a positive RA test were shown, the clinical features of classical RA were not clear. There, she was diagnosed as mixed connective tissue disease (MCTD), because of high level of anti-RNP antibody in serum, Raynaud's phenomenon, multiple arthritis and constrictive ventilatory disturbance. Her symptoms and the results of laboratory examinations were clearly improved by glucocorticoid therapy.