

# 混合性結合組織病

## 1. 疾患名ならびに病態

混合性結合組織病(MCTD)

全身性エリテマトーデス様、強皮症様、筋炎様の臨床所見が混在し（混合所見）、血液検査で抗 U1-RNP 抗体が高値陽性となる疾患として提唱された。抗 U1-RNP 抗体は診断の必須項目であるが、その病原性に関しては不明な点が多い。経過中に病態が変遷する症例や、全身性エリテマトーデスとオーバーラップする症例などもある。共通所見として、「レイノー現象」、「指ないし手背の腫脹」が、特徴的な臓器所見として「肺動脈性肺高血圧症」、「無菌性髄膜炎」、「三叉神経障害」が MCTD の病態として重要と考えられている<sup>1, 2)</sup>。

## 2. 小児期における一般的な診療

### ◇ 主な症状<sup>2-5)</sup>

小児の MCTD では、レイノー現象が最も頻度の高い症状であり、寒冷刺激や精神的緊張により血管が収縮し手指が蒼白化する現象が出現する。また、“ソーセージ様手指”と呼ばれる手指・手背のびまん性腫脹も認めることが多い。初発時には必ずしも混合所見が揃わず、レイノー現象が認められる他は、決定的な所見は乏しいという症例が多い。一方で、初発時に発熱や多発関節痛、筋肉痛などの症状が顕在化し、精査により抗 U1-RNP 抗体陽性が判明し診断に至るも、以降は自覚症状のないまま成人期に至る症例もある。他の症状が病期によって徐々に加わっていくことがあるため、「MCTD の改訂診断基準 2019」の中では、小児では混合所見の 1 項目で 1 所見以上を満たせば診断可能となっている。

### ◇ 診断の時期と検査法<sup>1-3)</sup>

冬季の生活の他、ピアノの稽古や夏場のエアコン、プールの授業等のレイノー現象を契機に学童期に気づかれる症例が多く学童期～思春期に好発するが、学童前に気づかれる症例もある。女児に多い<sup>2-6)</sup>。

以下に診断に必要な一般的検査を掲げる。

- ・炎症を示す検査：血算、CRP、赤沈値
- ・診断のために用いる自己抗体検査：抗核抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗 DNA 抗体、抗二本鎖 DNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 ARS 抗体、抗 MDA5 抗体
- ・合併症を把握するための検査：筋原性酵素 (CK、アルドラーゼ)、AST、ALT、LDH、IgG、KL-6、BNP、補体 (C3、C4、CH50)、甲状腺機能 (TSH、freeT3、freeT4)、凝固線溶系 (フィブリノゲン、FDP、D ダイマー)、尿検査 (定性、沈査)、AMY、抗 Ro/SS-A 抗体、抗 La/SS-B 抗体、リウマトイド因子

※ 診断は「小児慢性特定疾病情報センターの診断の手引き」<sup>4)</sup>

([https://www.shouman.jp/disease/instructions/06\\_04\\_014/](https://www.shouman.jp/disease/instructions/06_04_014/)) もしくは、MCTD の改訂診断基準 2019」1)に基づいて行われる。

・臓器障害に関する検査：寒冷刺激試験もしくはサーモグラフィー（レイノー現象の有無を確認する）、心電図/心臓超音波検査（肺高血圧、心膜炎の評価）、胸部 CT/呼吸機能検査（間質性肺炎などの評価）。小児期発症 MCTD では間質性肺炎、肺高血圧症の頻度は極めて少ないとされているが、各画像検査は症状や臨床所見がなくとも診断時にはスクリーニング検査として一度は行っておくことが望ましい。

◇ 経過観察のための検査法<sup>1-3)</sup>

各症例において、合併症を把握するための検査を中心に定期的に血液・尿検査を行いながら、新たな症状の発症がないか経過観察していく。肺高血圧症の評価のための心電図・心臓超音波検査は非侵襲的な検査であり、病勢が安定していても年に 1 回の評価は継続することが望ましい。

◇ 治療法<sup>1-3)</sup>

根本治療のない慢性疾患のため、長期間の診療を要するが、糖質コルチコイド（GC）をはじめ、対症療法薬を正しく使えば疾患のコントロールは可能であり、予後は比較的良好であることを患者と共有することが大切である。

現状ではエビデンスの確立した治療は定まっていないが、一般に各臨床所見に準じた下記の治療が行われる。

・レイノー現象：保温に努め、ストレスや外傷を避ける。重度の場合、カルシウム拮抗薬、プロスタサイクリン誘導体、抗血小板薬、エンドセリン受容体拮抗薬などが用いられる。

・無菌性髄膜炎：薬剤誘発を考慮し、原因薬剤候補を中止する。GC で改善することが多い。非ステロイド性抗炎症薬は抗 U1-RNP 抗体陽性者に無菌性髄膜炎を誘発するリスクがあるため、使用に関しては注意啓発をしておくべきである。

・肺高血圧症：重症度に合わせプロスタサイクリン誘導体、選択的プロスタサイクリン受容体作動薬、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬などの選択的肺血管拡張薬や、免疫抑制薬を組み合わせるが、小児では稀である。

・全身性エリテマトーデス様、強皮症様、筋炎様の臨床所見（混合所見）：GC を中心とし、各疾患の診断基準を満たす場合には、該当疾患に準じた免疫抑制薬などを組み合わせ対応する。

◇ 合併症および障がいとその対応<sup>1-5)</sup>

腎障害を 1/4 程度に認める、全身性エリテマトーデスに比べ軽症が多い。成人期ではシェーグレン病の合併を 25%に認め、慢性甲状腺炎を 10%に合併する。逆流性食道炎（食道蠕動低下または拡張）の合併もあり、小児慢性特定疾病や指定難病の調査項目として重要なため、食後の胸焼けの有無などを確認しておくことが大切である。

### 3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

膠原病内科、産婦人科

病因が未解明の全身性疾患である。高校生から大学生の年齢で社会人になる前に、生涯を通じて医療機関への定期的通院が必要であること、患者教育を行い、理解を得ることが必要である。成人診療科への移行はその理解が得られてからが望ましい。今後、成人期や老年期に全身性エリテマトーデスや皮膚筋炎の様な症状を中心とした病勢が発症する可能性があることを説明し、主治医との連絡を継続することが不可欠である。成人期医療機関を探す手段として難病情報センターHP から指定医療機関を選択することができる。しかし、全ての指定難病に対する医師が揃っている医療機関は少ないので、移行先の病院については現在の主治医へ相談することも一つの方法である。

#### ◇ 成人期の診療の概要<sup>1)</sup>

推定患者数約 1 万人（2014 年度特定疾患医療受給者数 11,005 人）で、わが国における有病率は 100,000 あたり 8 人程度と考えられている。男女比は 1 : 13.4 と圧倒的に女性に多く、30~40 歳代の発症が多い。肺高血圧症および重症間質性肺疾患の合併は MCTD の重症度を悪化させる原因の一つであると考えられている。

## 4. 成人期の課題

#### ◇ 医学的問題<sup>1)</sup>

海外では MCTD という疾患概念が十分に認知されているとは言い難く、強皮症の亜型とする意見もあり、MCTD を主体とした臨床研究が国際的にも極めて少ない。予後は比較的良好な疾患とされていたが、1997 年の調査で 5 年生存率が 93.7%と、生命予後不良な患者が存在することが明らかとなっている。根本的治療法の開発やエビデンス度の高い臨床研究が進んでいないことも大きな課題である。

#### ◇ 生殖の問題<sup>1)</sup>

肺動脈性肺高血圧症など重篤な内臓病変がない限り妊娠は可能であるが、妊娠中および分娩後の数ヶ月間は注意深く経過観察し、分娩直後は家族の協力により過労を避ける方がよい。腎臓の合併症がある場合には、妊娠による増悪に注意する。また、免疫抑制薬による維持療法をおこなっている場合、使用している薬剤によっては胎児への影響の少ない薬剤への変更を主治医と相談して決定する必要がある。妊娠に関し、重要な自己抗体である抗リン脂質抗体や抗 SS-A/SS-B 抗体の検査を、できれば妊娠する前に検索しておくことも大切である。

#### ◇ 社会的問題<sup>1)</sup>

有熱時や急性増悪時、内臓病変の進行した場合を除いて、特別な労働の制限はない。しかし、過労を避け適度に休養をとり、寒冷環境を避けるなどのレイノー現象を予防する対策は重要となる。そのために家族や職場の理解と協力を得ることが肝要である。

## 5. 社会支援

#### ◇ 医療費助成

【小児慢性特定疾病】小児慢性特定疾病の膠原病疾患群に MCTD が含まれている。ただし、後述するように、指定難病制度とは認定する際の観点が異なる。具体的には、小児慢性特定疾病の医療意見書は「I. 中核的所見」と「II. 臨床症状および検査所見」、「III.

除外項目」で構成される診断基準を基に作成されていること、重症度評価の項目がないことが挙げられる。【指定難病】指定難病申請のための臨床調査個人票は「MCTDの改訂診断基準 2019」に基づいた構成である点、重症度分類に関する事項がある点が小児慢性特定疾病とは異なる。医療費助成の対象となるのは、原則として「指定難病」と診断され、MCTDの障害臓器別の重症度分類を用いて中等症以上の患者が対象となることに注意する。

◇ 生活支援

指定難病に認定されて重症と判断されれば、世帯の年間収入額に応じて医療費補助（一般では自己負担上限月額 0 円～30,000 円）を受けることができる。

◇ 社会支援

身体障害者手帳の交付申請は共通の書式であり、該当すれば重症度に応じて等級が判定されて手帳が給付される。

【参考文献】

<引用文献>

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）自己免疫疾患研究班 混合性結合組織病分科会 編集，MCTD（混合性結合組織病）診療ガイドライン 2021. 南山堂，東京，2021.
2. 謝花幸祐. 混合性結合組織病(MCTD). 日本小児リウマチ学会編集, 小児リウマチ学. 朝倉書店, 東京, 2020:155-159.
3. 上島洋二. 混合性結合組織病. Metropolitan Pediatric Rheumatology Conference 編集, 日本小児リウマチ学会編集協力. 小児リウマチレジデントガイド. 朝倉書店, 東京, 2022:78-86.
4. 小児慢性特定疾病情報センター. 診断の手引き混合性結合組織病. [https://www.shouman.jp/disease/instructions/06\\_04\\_014/](https://www.shouman.jp/disease/instructions/06_04_014/) (2014年10月6日記載)
5. Miyamae T, Ito S, Machida H, et al. Clinical features and laboratory findings in children with both anti-dsDNA and anti-U1-RNP anti-U1-RNP antibody. Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi. 2008;31:405-414.
6. Narazaki H, Akioka S, Akutsu Y, et al. Epidemiology and clinical features of paediatric rheumatic diseases based on the registry database of the Pediatric Rheumatology Association of Japan. Mod Rheumatol. 2023;33:1021-9.

【文責】

日本小児リウマチ学会運営委員会、日本小児リウマチ学会 以上順不同