

7

**症例 混合性結合組織病・重複症候群
(MCTD, Overlap synd.)**

全身多発性軟部腫瘍を呈した RA+PSS の一例

〔松山赤十字病院リウマチセンター〕 木谷 彰岐・山本 純己・仲田 三平・田窪 伸夫・重栖 孝
〔 同 内 科 〕 横田 英介

図表1 現病歴

患者：47歳 男性
主訴：右拇指～前腕掌側の腫脹、疼痛
現病歴：昭和49年、右肘、両手関節痛出現し、RAと診断される。
平成2年、発熱、全身倦怠感、両手指の浮腫性腫脹及びレイノー現象出現し、PSS+RAと診断される。
平成8年12月右拇指に腫脹、疼痛出現し、当科受診。化膿性蜂窩織炎と診断され、緊急入院、切開排膿術、病巣搔爬術を施行した。
既往歴：特記すべきことなし
家族歴：一卵性双生児の弟がRA

図表2 入院時現症

身長：167cm
体重：59kg
体温：36.8℃
血圧：124/80mmHg
脈拍：90/分 整
胸部：心雑音なし
両肺野にラ音聴取せず
腹部：平坦、軟
肝脾腫（-）
四肢：両手指、足部に皮膚硬化
両上肢筋萎縮著明

強皮症は結合組織代謝異常、末梢循環障害、免疫異常を特徴とする原因不明の疾患です。本症の皮膚症状としては、手指や四肢軀幹にみられる皮膚硬化とレイノー現象、皮膚潰瘍、指の拘縮が主ですが、皮下結合組織の病変についてはあまり記載がみられません。今回全身に多発性の軟部腫瘍を呈し、生検にて脂肪壊死と考えられたRA+PSSの一例を経験したので報告します。

症例は47歳、男性。現病歴は昭和49年、右肘、両手関節痛出現し、近医にてRAと診断され、同院にて治療されていました。平成2年、発熱、全身倦怠感、両手指の浮腫性腫脹、レイノー現象出現し、当院内科を受診、PSSとRAのoverlapと診断され、以後ステロイド剤とD-ペニシラミン(D-pc)にて加療されていました。平成8年12月、右拇指に腫脹、疼痛出現し、化膿性蜂窩織炎と診断され当科緊急入院、切開排膿術、病巣搔爬術を施行された。起炎菌はPeptococcusでした。約4週間の抗生剤投与と洗浄にて、治癒がえられています。既往歴に特記すべきことはなく、家族歴では一卵性双生児で、弟がRAです(図表1)。

入院時現症は、身長167cm、体重59kg、体温36.8℃、血圧124/80mmHg。胸部に心雑音なく、両肺野にラ音を聴取しません。腹部は平坦、軟で、肝脾腫は触知しません。両肩、左肘、両膝関節に腫脹、運動痛、可動域制

限を認め、両手指はいわゆる強指症を呈していました。右肘に対しては平成4年当院にて、人工関節置換術をうけています。顔貌は、仮面様顔貌を呈し、前胸部に毛細血管拡張を認めました。右三角筋部、右腋下部、左肩甲骨下部および、左第3・4指に、弾性軟の可動性の少ない腫瘍を触知しました(図表2)。

入院時一般検査(図表3)では、赤沈1時間値89mmと亢進し、検血では軽度の白血球増多と血小板増多を認めました。蛋白分画では、 α_2 -グロブリン分画が上昇し、軽度の肝機能障害を認めました。

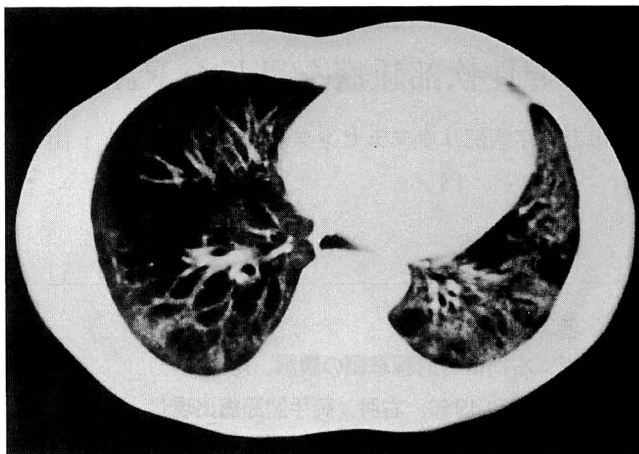
血清学的検査(図表4)では、CRP10.9mg/dlと高値を示し、リウマチ因子(RF)599IU/mlと陽性でしたが、IgG-RF、RAHAはともに陰性でした。抗核抗体は1280倍で、染色パターンは、homogeneous, nucleolar patternでした。さらに、抗Scl-70抗体が512倍と高値を示しましたが、他の自己抗体は陰性でした。免疫グロブリンイソタイプではIgAのみが485mg/dlと高値を示しました。補体値には異常を認めませんでした。HLAの検索では、A2、A24、BW52、BW62、CW1、DR2、DR9を認めました。

入院時胸部レントゲン像(図表5)では、両側下肺野は軽度のhoney comb lungの像を呈し、CT(図表6)にて両側下肺野を中心とした間質陰影の増強がより明らかに描出され、また、上葉には、気腫性変化を認めまし

図表3 入院時一般検査成績

血沈: 1時間値	89 mm	生化学	
検尿、検便:	異常なし	T.P	6.6 g/dl
末梢血		Alb	3.62 g/dl
RBC	515 × 10 ⁴ /mm ³	α ₁ -gl	3.9 %
Hb	14.9 g/dl	α ₂ -gl	12.8 %
Ht	44.3 %	β-gl	9.6 %
Reticulocyte	7 %	γ-gl	19.0
Plt	31.4 × 10 ⁴ /mm ³	T.Bil	1.4 mg/dl
WBC	10500 /mm ³	GOT	28 IU/l
Seg	59 %	GPT	45 IU/l
St	12 %	LDH	794 IU/l
Lymph	23 %	ALP	257 IU/l
Mon	5 %	BUN	13.4 mg/dl
Eo	1 %	Creatinine	0.9 mg/dl
		Uric Acid	5.6 mg/dl
		T. chol	171

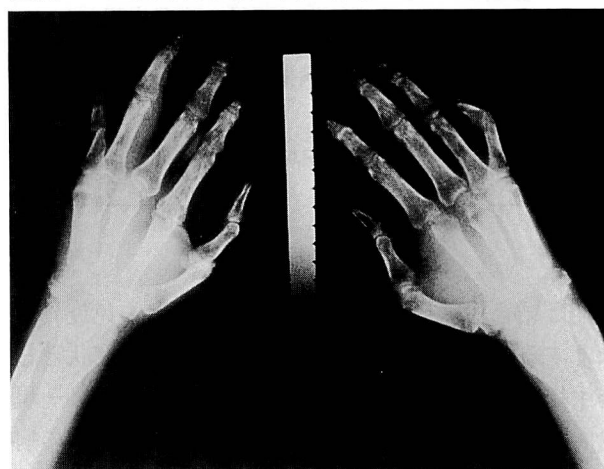
図表6 入院時胸部 CT 像



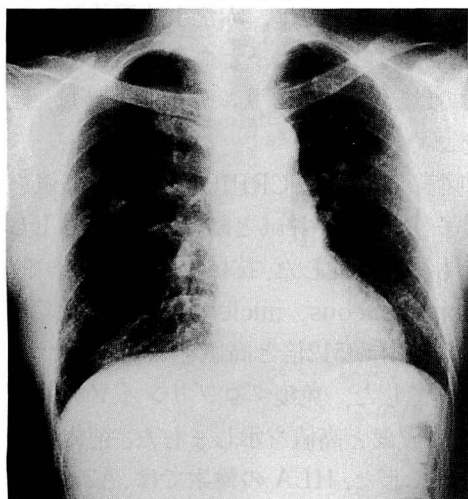
図表4 入院時血清学的検査成績

CRP	10.90 mg/dl	CH ₅₀	40.5
RF	599 IU/ml	C ₃	87.7
IgG-RF	(-)	C ₄	24.9
RAHA	(-)		
ANF	1280 倍 H+N	HLA	
anti-DNA	(-)	A 2, A 24	
Sm	(-)	BW 52, BW 62,	
SS-A	(-)	CW 1	
SS-B	(-)	DR 2	
Scl-70	512 倍	DR 9	
IgG	1860 mg/dl		
IgA	485 mg/dl		
IgM	285 mg/dl		

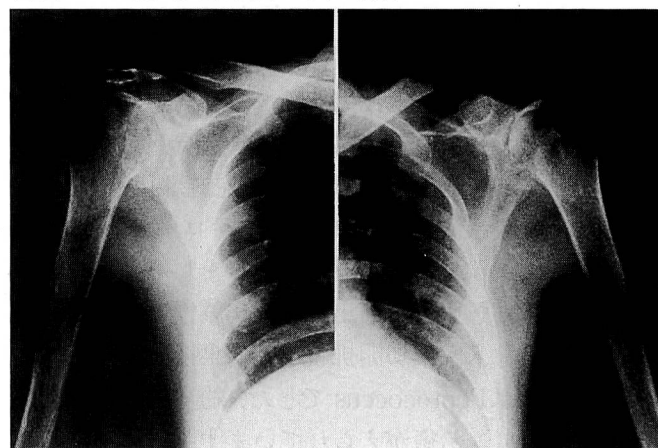
図表7 入院時両手指正面 X 線像



図表5 入院時胸部 X 線像



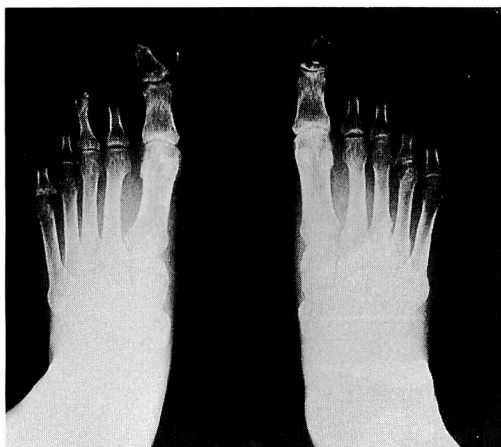
図表8 入院時両肩関節正面 X 線像



た。
両手指正面 X 線像 (図表7) では両手関節はほぼ骨性強直を呈し、一部に軟部の石灰化陰影を認めました。また、左1~5指、右1~3指のMP関節に骨びらんを、

左第5指基節骨遠位端に骨吸収像を認めました。
そのほか、図表8のX線像では両肩、図表9のX線像では両足趾MTP関節、図表10のX線像では、両肘関節に骨びらんと関節裂隙の狭小化を認め、右肘に対しては

図表9 入院時両足趾X線像



図表10 右肘X線像



人工関節置換術が行われていました。また、上部消化管造影(図表11)で食道の拡張像を認めました。

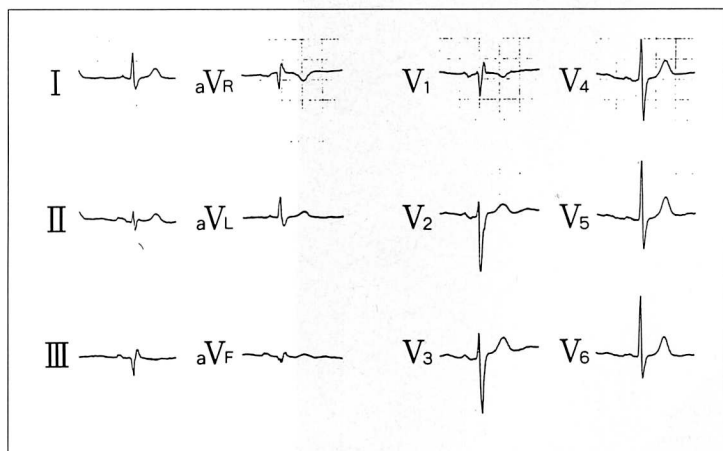
入院時心電図(図表12)にて、不完全右脚ブロックと陳旧性の下壁梗塞が疑われ、さらに心筋シンチ(図表13)にて、下壁に虚血を示唆する所見を認めたため、心臓カテーテル検査を行いました。冠動脈の狭窄所見を認めませんでした。

図表14は入院時の左肩甲骨部、図表15は同じく右三角

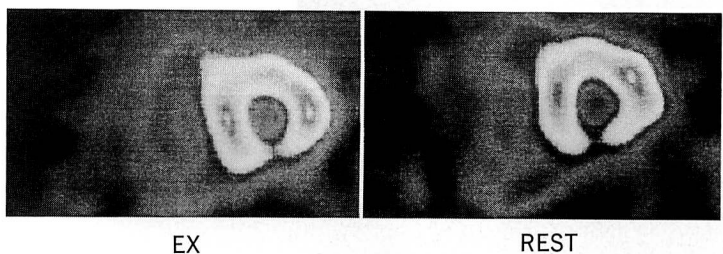
図表11 入院時食道造影像



図表12 入院時心電図



図表13 入院時心筋シンチグラフィ

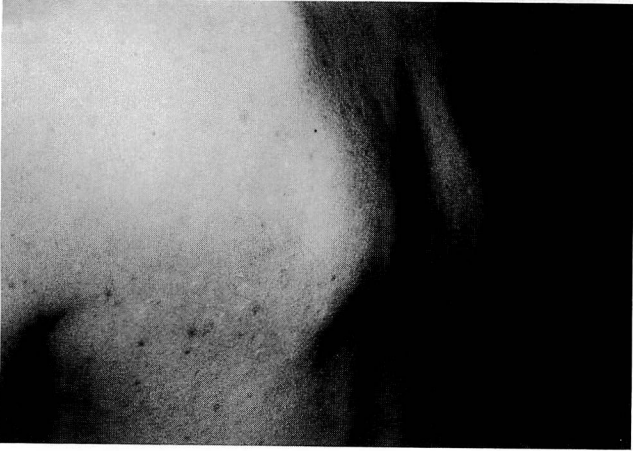


筋筋層内、図表16は同じく右腋下側胸部ですが多発性に弾性軟で可動性に乏しい皮下腫瘤を触知し、CT(図表17)においては同部に一致して、筋層内に均一なLDAが描出されました。

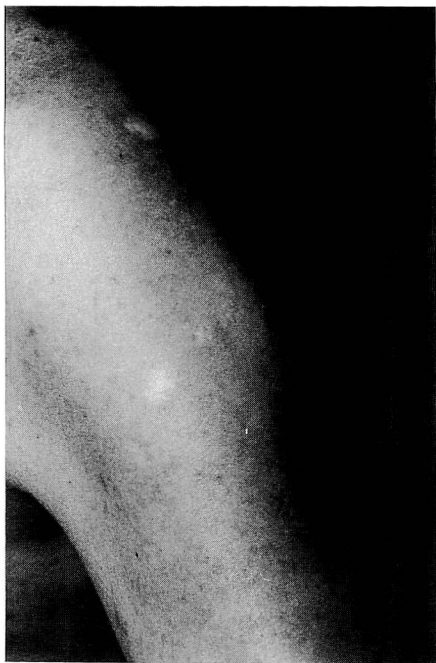
図表18は左第3・4指掌側、および、図表19では左第4指背側に同様の腫瘤を認めます。同部の疼痛を強く訴えるため、切除を行いました。

左第3・4指掌側の腫瘤は薄い皮膜を有し、皮膚およ

図表14 入院時左肩甲骨部



図表17 図表16の CT 像



図表15 入院時右三角筋筋層内

図表18 左手指



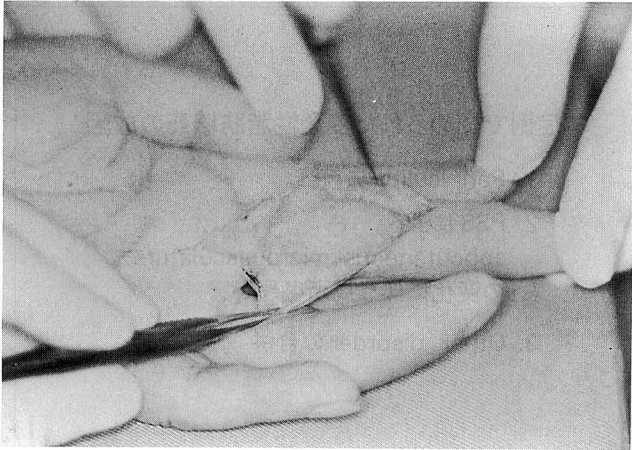
図表16 入院時右腋下側胸部



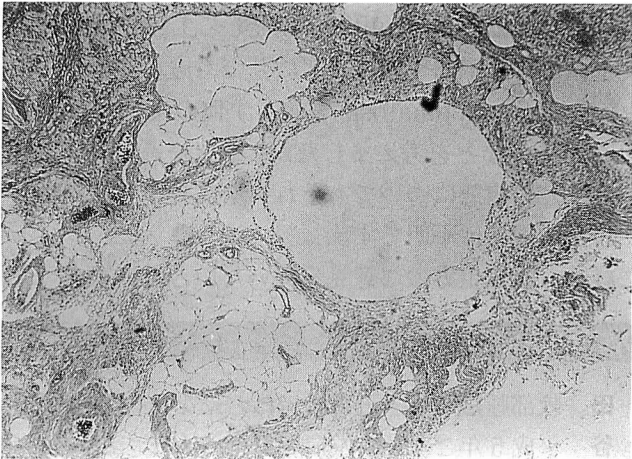
図表19 左手指



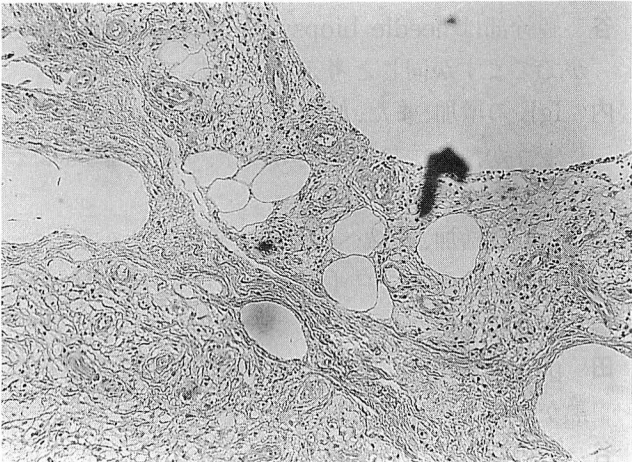
図表20 左手第4指腫瘍切除術



図表21 切除病理組織



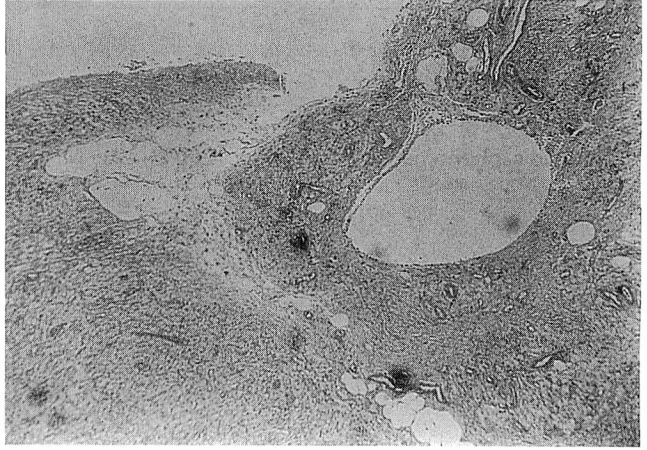
図表22 脂肪組織



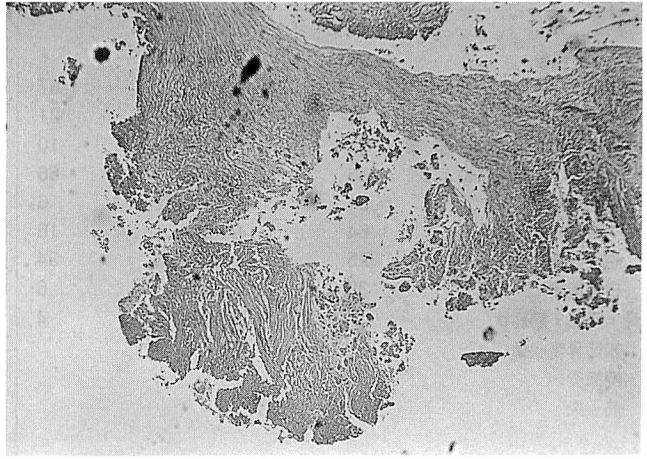
び屈筋腱との癒着、浸潤を認めませんでした。第4指背側の腫瘍は伸筋腱が断裂、膨化したもので切除を行いました(図表20)。

切除病理組織像(図表21)では、HE染色でeosin好性のmaterialを含む脂肪壊死の所見で壊死脂肪組織(図表

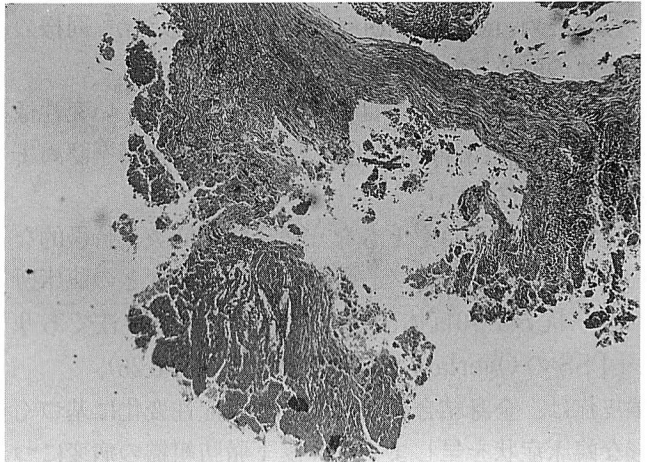
図表23 脂肪組織 PAS 染色



図表24 断裂腱 HE 染色



図表25 断裂腱 Dylon 染色



22)の周辺には、多数の foamy macrophage の出現と膠原繊維の増生を認めました。組織内小血管には病理学的変化を認めませんでした。また、PAS染色(図表23)では壊死脂肪組織周囲に陽性細胞を認めませんでした。軀幹部の軟部腫瘍はその性状より、MFH等悪性軟部腫瘍を

図表26 本症例に認められた臨床所見

erosive arthropathy	Scl-70	512倍
tendon rupture	RF	599 IU/ml
Raynaud's phenomenon	ANA	1280倍 H+N
肺線維症		
食道拡張		
リウマチ結節		
強指症		
毛細血管拡張		
多発性脂肪壊死		

図表28

本症例で認められた多発性脂肪壊死の成因
1. Panniculitis に続発
2. PSS による subcutaneous microvasculature の変化に伴う局所循環障害
3. Other disorder の合併

図表27 全身性強皮症の臨床症状とその出現度

○レイノー現象	99%	○内臓臓器症状	
○皮膚症状		食道病変	67
皮膚硬化		十二指腸病変	21
手指のみに限局	10	大腸病変	10
手、四肢、顔、頸部	54	肺線維症	66
軀幹におよぶ	36	肺高血圧症	6
屈曲拘縮	34	心拡大	16
毛細血管拡張症	64	心電図異常	34
石灰沈着	25	心膜炎	6
皮膚潰瘍	39	悪性高血圧	4
○骨・関節・筋症状			
末節骨吸収像	37		
関節炎	32		
筋炎	8		

疑われたため、needle biopsy が行われましたが、同様の脂肪壊死の所見でした。

断裂腱の HE 染色像では炎症細胞浸潤の乏しい変性像を示し(図表24)、Dylon 染色で amyloid の沈着を認めませんでした(図表25)。

本症例は骨びらんをともなう多発性関節炎、特徴的な手指の皮膚硬化、レイノー現象、内臓病変などの臨床所見および抗 Scl-70抗体、リウマチ因子が強陽性であり RA+PSS の Overlap と診断しました(図表26)。

強皮症は、全身結合組織の変性と炎症性変化に基づく多彩な臨床症状を呈しますが、皮下脂肪組織の病変についてはほとんど報告がみられません(図表27)。

本症例に認められた脂肪壊死の成因については(図表

28)、PSS による panniculitis に続発して生じたもの、PSS の皮下微小血管攣縮や内腔狭窄に基づく虚血性変化、また、脂肪壊死や lipomatosis をきたす他の疾患の coincidental な合併などを考えましたが、臨床経過や病理組織像からはどの病態についてもそれらを支持する所見に乏しく、現段階では不明です。

ご経験ある先生方のご意見を伺いたと思います。

DISCUSSION

横田 軟部腫瘍のでき方の経過はどんな具合でしたか、木谷 平成5年ごろから左肩甲骨部からはじまり、徐々に広がりました。

横田 軀幹部の腫瘍と右の手指のものとは同じですか、木谷 軀幹部は needle biopsy にて脂肪壊死との所見がでてますが同じと考えています。

山内 IgE の増加、また、好酸球の浸潤はありましたでしょうか。ステロイド使用の際、腫瘍の反応はどうでしたか。

木谷 IgE の増加、組織への浸食は認めませんでした。腫瘍のためのステロイド治療はしていませんのでわかりません。

横田 panniculitis に続発したときは、全身の痛みや発熱があると思いますが。

木谷 この症例の場合、認められませんでした。

横田 ほかに質問ありませんか。では、次に移ります。

症例発表(2)

小児期に発症した混合性結合組織病の三例

〔松山赤十字病院小児科〕 清水 順也・小谷 信行

図表1 症例1の現病歴

(症例1) 14歳女児
主訴: 手指腫脹
家族歴、既往歴: 特になし
現病歴: 10歳時より手指の腫脹があり、11歳時より他人よりも息切れすることが多いと感じていた。他院にて膠原病を疑われていたが、特に加療は受けていない。
現症: 身長152.6cm 体重46.5kg 体温36.6℃
 手、足指にソーセージ様腫脹、Raynaud現象
 両側耳下腺腫脹、軽度圧痛あり
 胸腹部理学的異常なし
 関節、筋肉に異常所見なし

MCTD (混合性結合組織病) は小児例は少ないとされており、わが国では1994年までの集計では23例が、96年までの日本小児リウマチ研究会の調査では66例が報告されているにすぎません。当科にて、93年以降、3例のMCTDを経験しましたので、報告、検討したいと思います。

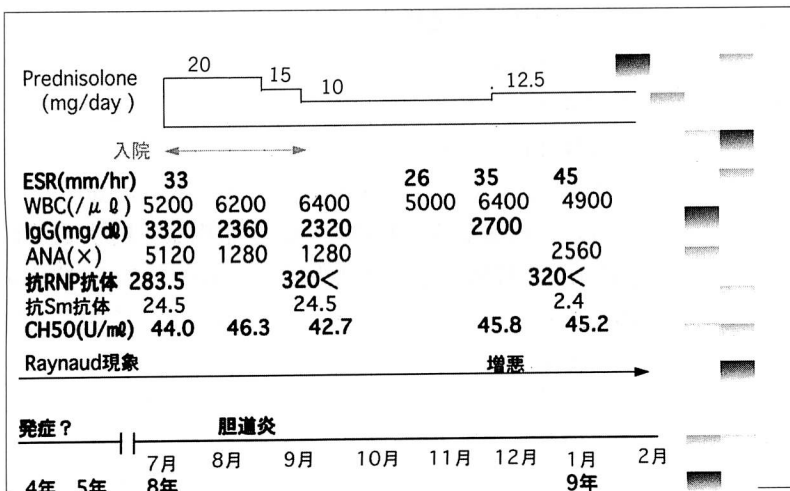
症例1は、14歳、女児で、10歳時より手指の腫脹、11歳時より他の人より息切れすることが多いと感じるようになり、他院にて(はっきり診断はされていませんが)膠原病として経過をみられていましたが、とくに加療されていませんでした。当院来院時には、手、足指にソーセージ様腫脹、Raynaud現象を認めました。また両側耳下腺部腫脹に軽度圧痛がありました。胸腹部、関節、筋肉には異常所見を認めませんでした(図表1)。

図表2 症例1の入院時検査所見

WBC 5200/ μ l	ASO 122倍	ds-DNA 0.80倍
Seg 40%	ASK 640倍	ss-DNA 0.90倍
St 11%	CK 137U/l	抗RNP抗体 283.5倍
Ly 38%	CK-MB 10U/l	抗Sm抗体 24.5倍
Mon 9%	ALD 2.97IU/l	抗SS-A抗体 256倍
Eo 2%	AMY 262IU/l	抗SS-B抗体 (-)
Hgb 12.5g/dl	フェリチン 1341ng	抗平滑筋抗体 10倍未満
Hct 36.0%	IgG 3320.0mg/dl	検尿: 異常なし
Plt 21.0万/ μ l	IgA 376.0mg/dl	ECG: 異常なし
ESR 1h 33mm	IgM 180.0mg/dl	UCG: 異常なし
2h 78mm	C3 62.0mg/dl	食道運動: 正常
CRP (-)	C4 26.7mg/dl	耳下腺、唾液腺
肝腎電解質 正常	CH50 44.0U/ml	両側分泌能低下
T.P. 8.9g/dl	RF 156IU/ml	眼科: 角膜びらん
α 1 1.9%	ANA 5120倍(sp)	結膜炎
α 2 8.3%		シルマーテスト
β 6.9%		左右とも0mm
γ 29.7%		呼吸機能: 異常なし

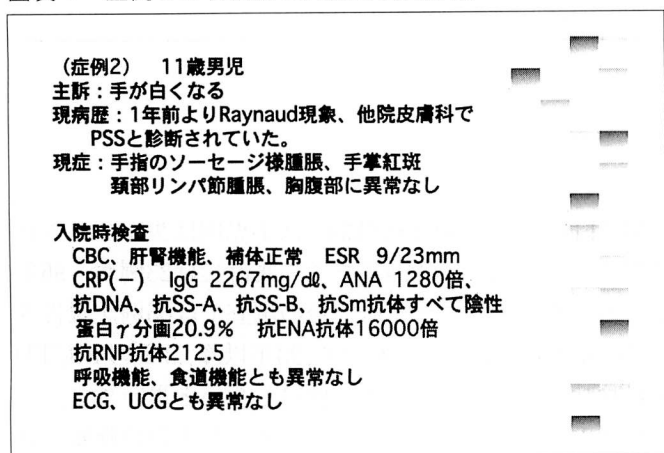
入院時検査所見は図表2のようですが、血沈の亢進、 γ -グロブリンの高値、フェリチン、IgGの高値、斑紋型抗核抗体(ANA)5120倍、抗RNP抗体、抗SS-A抗体陽性を認めます。心機能、腎機能、食道機能は正常でしたが、耳下腺、唾液腺の分泌能低下および両眼の乾燥症状を認めました。MCTDおよびシェーグレン症候群の合併と診断しました。

図表3は入院後の経過です。さまざまな検査を進めながら、プレドニン20mg/dayより内服開始しました。一度胆道炎によると思われる肝機能障害をきたしましたが、加療により、一過性に軽快しました。臨床的にとくに変化はありませんでしたが、プレドニン10mg/dayまで漸減

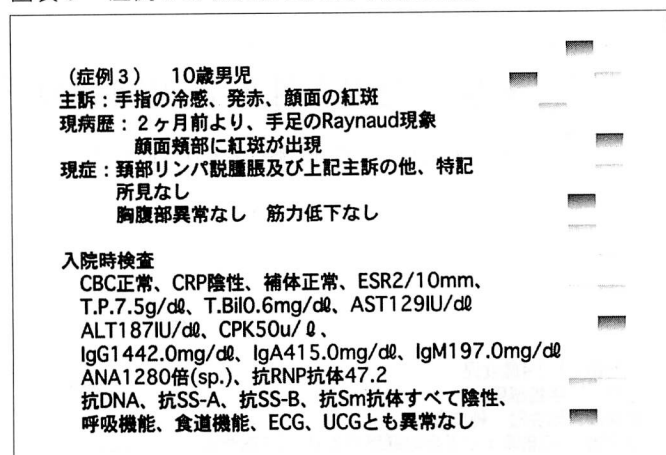


図表3 症例1の経過表

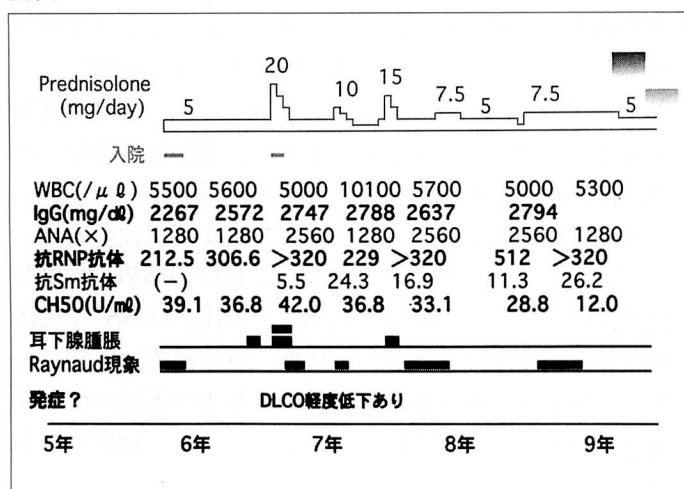
図表4 症例2の現病歴と入院時検査所見



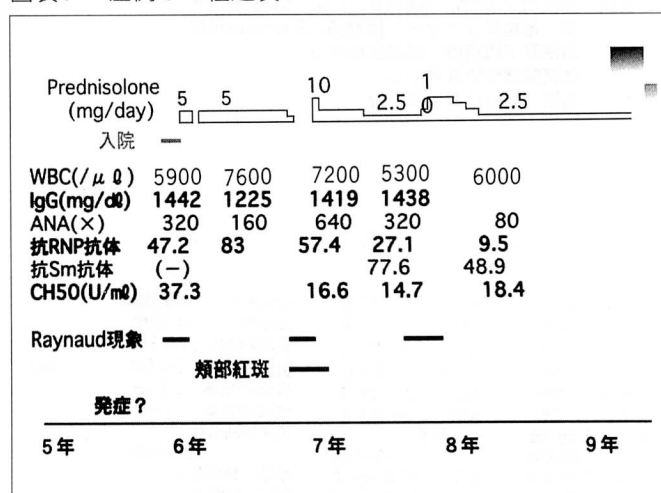
図表6 症例3の現病歴と入院時検査所見



図表5 症例2の経過表



図表7 症例3の経過表



したところで、外来フォローとしました。Raynaud現象の増悪がみられたところで、プレドニンを12.5mg/dayに増量しています。抗RNP抗体、抗核抗体の高値は続いています。

症例2は、11歳、男児です。1年前よりRaynaud現象があり、他院にてPSSと診断されていました。当院来院時に、手指のソーセイジ様腫脹、手掌紅斑、頸部リンパ節腫脹を認めました。入院時検査では、IgG、抗核抗体、γグロブリン、抗ENA抗体、抗RNP抗体の高値を認めました。心機能、腎機能、呼吸機能、食道機能に異常を認めませんでした。症例1と同様MCTDと診断しました(図表4)。

この症例の経過を図表5に示します。プレドニン5mg/dayより投与開始しました。臨床的にはRaynaud現象、耳下腺腫脹の寛解増悪を繰り返し、その都度プレドニンを調節しています。12歳時に両耳下腺炎で入院した際に、DLCOの軽度低下(65%)を認めました。現在は学校に

においてバスケットボール部でがんばっています。

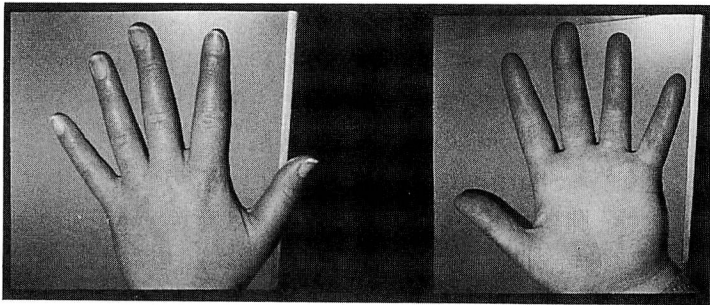
症例3は、10歳、男児です。手指の冷感、発赤、顔面紅斑を主訴に来院しました。やはり手足のRaynaud現象を認めました。入院時検査では、AST、ALTの軽度上昇、抗核抗体1280倍、抗RNP抗体陽性でした。この症例も心機能、腎機能、呼吸機能、食道機能に異常を認めませんでした(図表6)。

本症例は、診断基準は完全には満たしていませんでしたが、MCTDと診断し、プレドニン5mg/dayより内服開始しました。プレドニンを減量しますとRaynaud現象、頬部紅斑の増悪がみられるため、少量内服を続けています。抗RNP抗体は徐々に消失傾向にあります。抗Sm抗体が代わりに上昇しており、SLE様を呈してきています(図表7)。

図表8は、症例1の手指のソーセイジ様腫脹です。実際はこの写真よりも発赤が強く、腫脹しています。

各症例のおもな特徴を図表9にまとめてみました。3

図表 8 症例 1 の手指のソーセージ様腫脹



図表 9 各症例の比較

	症例1	症例2	症例3
推定発症年齢	10歳	11歳	10歳
診断時年齢	14歳	11歳	10歳
性別	女	男	男
症状			
手指の腫脹	あり	あり	あり
Raynaud現象	あり	あり	あり
頬部紅斑	なし	なし	あり
関節症状	なし	なし	なし
検査			
抗核抗体	5120	1280	1280
抗RNP抗体	283.5	212.5	47.2
γ-Glb	29.7%	20.9%	15.0%
補体	44.0	39.1	33.6
心機能	正常	正常	正常
腎機能	正常	正常	正常
呼吸機能	正常	DLCO低下	正常
食道機能	正常	正常	正常
反復性耳下腺炎	(±)	あり	なし
その他合併症	シェーグレン	なし	経過中に補体低下 抗Sm抗体価の上昇

図表10 Sharpらの診断基準

Sharpらの診断基準	
[大症状]	1. 筋炎 2. 肺病変 3. Raynaud現象または食道蠕動不全 4. 手指の腫脹または手指の皮膚硬化 5. 抗ENA抗体高値かつ抗U1RNP(+)/抗Sm(-)
[小症状]	1. 脱毛 2. 白血球減少 <4000 3. 貧血 4. 胸膜炎 5. 心膜炎 6. 関節炎 7. 三叉神経症 8. 蝶形紅斑 9. 血小板減少 <100,000 10. 筋炎, 軽症 11. 手の腫脹歴
診断	
Definite	大症状 4つ かつ 抗Sm抗体陰性
Probable	A. 大症状 3つ B. 大症状 2つ および小症状 2つ
Possible	A. 大症状 3つ B. 大症状 2つ および抗U1RNP抗体陽性 C. 大症状 1つ と小症状 3つ および抗U1RNP抗体陽性

図表11 小児例と成人例の比較

	小児例 横田ら (23例) %	成人例 粕川ら (81例) %
Raynaud現象	100	97.7
手指の腫脹	73.9	93.8
抗RNP抗体	100	99.0
<SLE様所見>		
多関節炎	91.3	63.3
顔面紅斑	42.9	27.2
<強皮症様所見>		
手指の皮膚硬化	47.6	39.5
肺線維症	55.6	34.7
食道運動低下	7.1	55.4
<多発性筋炎様所見>		
筋力低下	68.4	56.7
筋原性酵素の上昇	61.9	55.5
筋電図異常	44.4	54.9

例とも初発時に手指の腫脹、Raynaud現象を認め、抗核抗体、抗RNP抗体、γ-グロブリンの高値を認めています。心機能、腎機能、食道機能はいずれの症例でも正常でした。症例1はシェーグレン症候群の合併がありました。症例2で経過中にDLCOの軽度低下、すなわち肺拡散障害を認めましたが、拘束性、閉塞性の障害は認めませんでした。症例3は初診時の抗RNP抗体はそれほど高値でなく経過中に徐々に低下、また抗Sm抗体が上昇、補体が低下してきてSLE様となっています。この症例は頬部紅斑もきたしています。

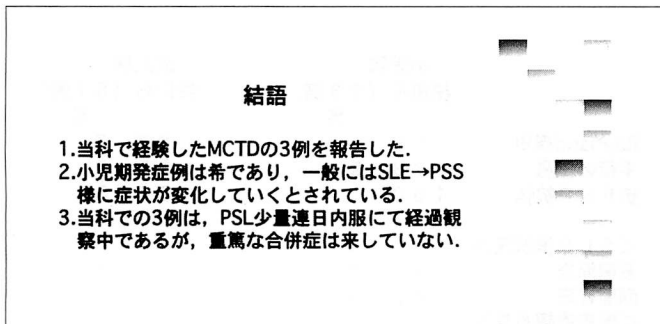
次にMCTDの診断基準を示します。図表10はSharpらの診断基準です。わが国で用いられている厚生省の基準よりも厳しく、これによると症例1はPossible、症例2はProbable、症例3はPossibleとなります。厚生省の基準ではRaynaud現象、抗RNP抗体陽性に加え、SLE、PSS、PMのうちいずれか2つの症状をもつものとして作成されています。症例1と3は完全には満たしていませんが、それでもMCTDと診断して治療を開始しています。

図表11は小児例と成人例の比較ですが、小児では多関節炎、顔面紅斑のSLE様所見が成人例に比べて多く、成人になると、食道運動低下のPSS所見が増えてくるようです。PSSの所見は肺線維症、肺高血圧症等の重篤なものがあり、小児期からの治療目標としてはこれらの予防が問題になってくると思われます。

まとめ (図表12)

当科で経験したMCTDの3例を報告しました。小児期発症例はまれであり、いずれも診断基準を完全に満たし

図表12



てはませんが、MCTDと診断して、治療を開始しています。当科の3例は幸いなことに、1例で軽度DLCOの低下を認める以外はとくに重篤な合併症を認めることなくフォローされています。これらの症例のようにステロイドを予防的に少量内服することについて、何かご意見をいただけたらと思います。

DISCUSSION

横 田 一般に、PSS、Raynaud現象にステロイドは効果ないように思いますが、これらの症例では、どのような点からステロイドを使ったのですか。治療の指標をお聞かせください。

小 谷 全身症状や炎症反応、また耳下腺の腫れに対しステロイドを増やし、それらが寛解してきたらRaynaud現象があっても減量して維持しています。今回、これら症例を当会に提示したのは、

ひとつに、小児科で長期間経過をみていますが、症状に大きな変化なく持続（継続）しています。成人になってからはどうなのか、内科的経験をうかがいたいという意味合いもあります。

横 田 若年発症の例はあまり経験していません。

Sharpらによると予後はよいとされていますが、肺高血圧症等に注意しなければならないと思います。

小 谷 肺に対する予防というのはありますか。

横 田 残念ながら予防的なものはないと思います。臨床症状、所見、胸写、エコーなどからPSSを早期に発見して対応することくらいだと思います。その意味で症例1の息切れがするというのは予兆的症状だと思います。

狩野先生、何かコメントございますか。

狩 野(自治医科大学病院) 当院でのMCTDは成人がほとんどです。小児発症MCTDだろうと思われる症例はありましたが、来院したときはPSSの症状しか残っていませんでした。これは特殊例だとは思いますが、多発性肺梗塞で亡くなりました。

成人に関しては、内臓障害がなければ、とくに投薬せずに長期間日常生活を続けている人もいます。関節症状等が悪化した場合、ステロイドでコントロールしますが、やっかいなのは、やはり肺高血圧症で、これはよい治療法はありません。血管拡張剤や酸素を使う程度です。