

混合性結合組織病 (MCTD) に伴う神経筋障害

新潟大学脳研究所神経内科学教室 (主任: 宮武正教授)

李 宝春・田中 恵子・松原 奈絵・湯浅 龍彦

Neurological Complications in MCTD

Baschun RI, Keiko TANAKA, Nae MATSUBARA
and Tatsuhiko YUASA

*Department of Neurology, Brain Research Institute, Niigata University
(Director: Prof. Tadashi MIYATAKE)*

Mixed connective tissue disease (MCTD) is a syndrome with overlapping clinical features of SLE, scleroderma and polymyositis. Multiple organs like skin, joint, muscle, lung, heart, kidney and so on are affected with this entity. Nervous system disorder is one of the important complications in MCTD.

We reported four patients with MCTD who had various neurological complications such as trigeminal neuropathy, meningitis, cerebral infarction and polyneuropathy respectively. The percentage of MCTD patients with neurological complications is reported as 10~50%, in which, the trigeminal neuropathy and meningitis are most frequent. Psychosis, convulsion, cerebellar ataxia and progressive stupor are also reported to be seen in MCTD.

Myositis is reported to manifest in 70% of MCTD patients. The clinicopathological feature of myositis in MCTD is not clearly differed from pure polymyositis (PM), however the muscle pathology of the myositis in MCTD tend to show more infiltrated inflammatory cells at perimysium than PM, whereas PM shows larger number of muscle fibers with simple necrosis. Neuropathic changes are frequently seen neurophysiologically and pathologically in MCTD. PM is seen in younger age group. The pharyngeal and respiratory muscles are more frequently affected in PM. PM shows higher CK levels at acute stage.

In this article, we focused on an unexpectedly high incidence of various neurological complications in MCTD and compared the features of myositis in MCTD with PM.

Key words: mixed connective tissue disease, neurological complication, myositis.

混合性結合組織病, 神経系合併症, 筋炎

Reprint requests to: Tatsuhiko YUASA,
Department of Neurology, Brain Research
Institute, Niigata University, Asahimachi-
Dori, 1, Niigata City, 951, JAPAN.

別刷請求先: 〒951 新潟市旭町通1番町
新潟大学脳研究所神経内科学部門

湯浅龍彦

はじめに

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD) は、1972年 Sharp らにより提唱された疾患概念であり、臨床的には全身性エリテマトーデス (SLE)、強皮症 (PSS)、多発性筋炎 (PM) に類似した病像を併せ持ち、抗 RNP 抗体が陽性の一群をまとめたものである。本症では様々な神経系の合併症が報告されておりその臨床像は極めて多様である。

我々は MCTD の自験4例を紹介し、その筋症状を多発性筋炎と比較しながら、その特徴を明らかにし、又、その他の神経系合併症について、文献的考察を加え、MCTD の多様性を浮き彫りにすることを試みた。

症例

以下に神経系合併症を有する自験例を紹介する (表1)。

症例1. (神内—4684)

患者：47歳、女性

主訴：右手指のこわばり、脱力、両下肢の感覚障害

家族歴：特記事項なし

既往歴：特記事項なし

現病歴：1987年、寒冷時に右手指がしびれ、蒼白になることが時々あった。1988年、舌尖部のしびれ及び両下腿部以下のビリビリ感が生じた。1989年1月、全身の諸関節痛、易疲労感、咳嗽、喀痰、胸痛が出現し、発熱も認めた。この頃、右手指の屈曲が殆どできず庖丁が握れなかった。5月、右手から前腕、肩にかけて、しびれが出現し、右手の脱力が強くなった。最初は尺側に強かった症状も5月中旬より正中神経領域にも認められるようになり、また下肢の反射も亢進していたために頸部の脊髓腫瘍を疑われたが、頸部の MRI では特に異常は認めなかった。5月下旬より、右手の腫脹が認められ、7月上旬より視野狭窄を自覚するようになったため多発性硬化症を疑われ7月21日当科に入院した。

入院時一般身体所見：身長 162cm、体重 51kg、体温 36.9℃、脈拍78/分、血圧 120/80mmHg。胸腹部理学的所見では特記すべきことはなく、頸部リンパ節は触知しなかった。

神経学的所見：意識は清明、神経機能も正常であった。脳神経系では、三叉神経第一枝領域でしびれ感を認めるが、他に異常なく、運動系では上肢遠位部優位に MMT で3～4程度の筋力低下があり、特に右側で低下していた。筋握痛はなく、深部反射では、上肢及び膝蓋腱反射が亢進していた。病的反射は認めなかった。感覚系では四肢遠位部の痛覚低下が見られた。

検査所見：一般血液、生化学検査では、赤血球沈降速度が1時間値 23mm と亢進し、LDH 620IU/L 及び CPK が 373IU/L と増加していた。総蛋白は 7.3g/dl でγグロブリンが 24.2% と増加していた。免疫グロブリンは IgA 396mg/dl、IgG 2143mg/dl、IgM 363mg/dl と IgG が増加し、CRP は陰性であった。血清抗体価では、抗 RNP 抗体陽性、抗 Sm 抗体陰性であった。CSF では、初圧 130mmH₂O、蛋白 17mg/dl と正常であり、心電図、脳波、体性感覚誘発電位、聴性脳幹反応も正常であった。筋電図では筋原性変化を認めた。筋生検は、大腿四頭筋で行なったが、筋線維の大小不同、筋線維の再生像、壊死像ははっきりせず、筋周膜に炎症細胞浸潤を認めた。また、神経原性を思わせる変化はなかった。

症例2. (神内—4707)

患者：39歳、女性

主訴：座位からの立ち上がり困難

家族歴：姉が SLE

既往歴：特記事項なし

現病歴：1978年8月頃より手指の腫脹、疼痛及び右肘関節痛が出現した。その後レイノー現象、手のこわばり、微熱、諸関節痛、顔面、右上肢、両下腿、左手指にしびれ感が順次出現し、1979年2月には握力低下、両上肢挙上困難を認めた。1979年6月、抗核抗体が5120倍と高値であり、膠原病が疑われ入院となった。

入院時現症：一般身体所見では、皮膚硬化が見られた以外異常なく、神経学的検査では、右の三叉神経第2枝領域で全感覚低下を認めたが、咬筋の筋力は正常であった。その他の脳神経に異常はなく、運動系では、両手、肘、膝、股関節に運動時痛と両手、指、肘関節に可動域制限を認めた。MMT では、両上肢近位部は4+～5-、両下肢近位部は5-レベルの筋力低下が認められた。両肩甲帯、両手掌に筋萎縮も認められた。両上腕、大腿に筋握痛が認められた。運動失調は認めなかった。深部反射は、上腕二頭筋で(2+)と亢進している以外異常なく、病的反射は認めなかった。感覚系では、両手、両足背に異常感覚、左足背に触覚低下を認めた。

検査成績：一般血液検査では、白血球が 3600/mm³ とやや低値であり、血清酵素では、LDH 732U/l、CPK 550U/l と、高値であった。血清総蛋白は 8.6g/dl、免疫グロブリンは、IgG が 4299mg/dl と高値であった。血清抗体価は、ANA が5120倍と高く、抗 ENA 抗体陽性、(抗 RNP 抗体+, 抗 SSA 抗体+, 抗 Sm 抗体-) であった。肺機能は% VC 92.0%、FEV₁ 86.0%

であるが、DLCO は65.2%と低下していた。凝固系では、フィブリノーゲンが 349.8mg/dl と高値であった。髄液所見では、細胞数は 0/3、蛋白 34mg/dl、IgG 8mg/dl と IgG が高値であった。頭部 CT、脳波、体性感覚誘発電位、聴性脳幹反応は正常であったが、筋電図では、棘上筋、上腕二頭筋、大腿四頭筋など各筋群に神経原性変化を認めた。胸部 CT では極く軽度の間質性肺病変を認め、消化管の X線造影では食道蠕動の軽度の低下を認めた。唾液線造影では慢性炎症の所見が認められた。頸椎 X線は C2～C6 で後縦靱帯骨化症が見られた。筋生検は大腿四頭筋で行ったが、筋線維大小不同は、はっきりせず少数の再生筋線維が見られた。軽度ながら筋線維の淡明化などの変性像も認めた。筋周膜、内膜とも明らかな炎症細胞浸潤を認め、軽度の線維化が見られた。散在性に小角化線維が多数見られたが群集萎縮はなかった。

症例 3. (神内—4604)

患者：50歳、女性

35歳時慢性関節リウマチ、44歳でメニエール氏病の診断を受けた。47歳時レイノー現象が出現。48歳、Sjögren 症候群の診断を受けている。1988年（49歳）、上肢近位筋の萎縮、上下肢近位筋筋力低下を指摘された。平成1年3月、一過性に複視、左顔面、左手のしびれが出現し、その後右片麻痺、右半身のしびれがあり、脳梗塞の診断で入院した。神経学的検査では、軽度の右片麻痺に加え、四肢近位筋優位の筋萎縮及び筋力低下が認められた。血清の抗 RNP 抗体は陽性で、筋電図では、筋原性及び神経原性変化の混在を認めた。胸部 X線上、間質性肺炎が見られ、頭部 CT 及び MRI で大脳基底核、下部延髄に多発性脳梗塞巣を認めた。筋生検では筋線維の大小不同、筋線維壊死、変性、貧食像が認められ、筋周膜細小血管周囲の単核球浸潤が著明で、細動脈の中膜肥厚が認められた。また、fiber type grouping など神経原性変化も認めた。

症例 4. (神内—2672)

患者：23歳、女性

表 1 MCTD 自験 4 例のまとめ

| | A.H. | T.T. | E.K. | M.C. |
|-------------|------------------------------|--------|---------------------------|-----------------|
| 性 | 女 | 女 | 女 | 女 |
| 年齢 | 39 | 47 | 50 | 23 |
| 発症年齢 | 38 | 45 | 35 | 22 |
| レイノー現象 | (+) | (+) | (+) | |
| 手の腫脹 | (+) | (+) | | |
| 抗 (n)RNP 抗体 | (+) | (+) | (+) | 抗 ENA 抗体 64000倍 |
| SLE 様症状 | 多発関節炎 | 多発関節炎 | 多発関節炎 | 多発関節炎、顔面紅斑 |
| PSS 様症状 | 肺拡散能低下(DLCO 65.2%) 食堂蠕動低下 | | 肺線維症、肺拡散能低下 (DLCO 47%) | 皮膚硬化 |
| 筋炎症状： | | | | |
| 筋肉痛 | (+) | (-) | (-) | (+) |
| 筋力低下 | 四肢近位筋 | 両上肢遠位筋 | 四肢近位筋 | 四肢近位・遠位筋 |
| CPK 値 (U/l) | 550 | 373 | 31 | 680 |
| 筋電図 | 神経原性変化 | 筋原性変化 | 筋原性及び神経原性変化 | 筋原性及び神経原性変化 |
| 神経伝導速度 | 正常 | 遅延 | 正常 | 正常 |
| 筋病理： | | | | |
| 筋線維の変性・壊死 | (+) | (-) | (+) | (-) |
| 間質の細胞浸潤・ | | | | |
| 筋内膜 | (2+) | (-) | (-) | (-) |
| 筋周膜 | (2+) | (+) | (+) | (+) |
| 血管壁の肥厚 | (-) | (-) | (+) | (-) |
| 神経原性変化 | (-) | (-) | (+) | (+) |
| 合併症 | 三叉神経障害 | 末梢神経障害 | Sjögren 症候群、脳梗塞 | 髄膜炎 |

1975年慢性関節リウマチと診断された。1980年2月、発熱、嘔気があり発熱が持続性であるため入院した。入院時髄液圧が320mm H₂Oと高く、細胞数774/3、蛋白97mg/dlと高値で髄膜炎の所見であった。数日後、顔面に湿疹様発赤が出現すると共に、全身痙攣発作が出現した。同年3月当科に入院したが、入院時、発熱、全身諸関節の疼痛、両頬部 erythema を認めた。意識は清明で、四肢近位、遠位筋とも軽度の筋力低下を認めた。腱反射はアキレス腱で亢進していたが、他の部位では正常であった。血清中のLDHが1111U/l、CPKは680U/lと高値であり、免疫グロブリン(IgA 408mg/dl, IgG 2420mg/dl, IgM 306mg/dl)も高値であった。CRP 5+, RA(+), 抗ENA抗体64000倍で、筋電図で筋原性、神経原性変化を混在していた。頭部CTは正常であった。筋生検では周膜内の細胞浸潤および神経原性変化を認めた。

以上、4例をまとめて表1に示すが、自験4例はすべて女性で、発症年齢は平均35歳、3例にレイノー現象、2例に手指腫脹を認め、全例に抗RNP抗体、SLE様症状がありPSS様症状も3例で認めた。4例とも筋炎症状があり、それぞれ三叉神経障害、末梢神経障害、脳梗塞、髄膜炎を合併していた。

考 察

MCTDの臨床症状は皮膚、関節、筋肉、食道平滑筋、肺、心、腎など、多臓器に及ぶ多彩な像を呈し、神経系の合併症についても多くの報告がある。Sharp¹⁾はMCTDの10%に神経障害を認め三叉神経障害が最も多いとしている。一方、Bennettら²⁾は、55%の症例に神経障害を認め、そのうち、最も多いのが無菌性髄膜炎で20%にみられた。その他、神経症状、痙攣発作、三叉神経障害、末梢神経障害、小脳性失調症、意識障害などの合併症を記載している。本邦では、河本ら³⁾が23例のMCTD中13%に精神症状や髄膜炎などの中枢神経障害が見られたとしているが、三叉神経障害についての記述はない。このようにMCTDにおける神経系合併症については報告により頻度が異なるものの、神経組織が本症の標的臓器として重要な位置を占めるようになってきている。自験4例ではそれぞれ三叉神経障害、末梢神経障害、脳梗塞、髄膜炎を合併した。MCTDは、SLE、PSS、PMの臨床像を併せ持つが、SLEに精神神経症状の合併が多いことはよく知られており、特に無菌性髄膜炎を呈するSLEでは抗RNP抗体陽性者が多いことから、神経症状と抗RNP抗体の関連が示唆されると同時に、

MCTDはよりSLEに近いとの考えもある²⁾。しかし、MCTDでよく見られる三叉神経障害や末梢神経障害はSLEでは稀であり、腎障害の様式、抗Sm抗体の有無など異なる点も多い。MCTDに伴う無菌性髄膜炎は、これが初発症状となることもある。また、ibuprofenなどの非ステロイド系消炎剤投与により惹起されることもある⁴⁾。これらの例では髄膜刺激症状、髄液中細胞数の増加、蛋白の増加を認め、髄液中抗RNP抗体が臨床経過に並行して増減する例もある⁵⁾。

三叉神経障害もMCTDの合併症として頻度の高いものの一つであるが、これが初発症状となることもある。知覚枝の障害(特に第2、3枝)が多いが、運動枝の障害も報告されている。片側性のことも両側性のこともある⁶⁾。MCTDにおける三叉神経障害の原因としてGasserian ganglionや神経栄養血管での血管炎や、免疫複合体の沈着による神経障害などが考えられている⁷⁾が、三叉神経がなぜ他の神経系に比べて障害を受け易いのかなど説明が困難である。

精神障害としては、意識混濁、パラノイド、妄想、失認などが記載されている²⁾。

Weissら⁸⁾は、横断性脊髄症を合併したMCTDの剖検例を報告しているが、胸髄で広範囲な髄鞘や軸索の消失、血管壁の肥厚、血管周囲の炎症細胞の浸潤が認められた。原因は明らかではないものの、血管炎に伴う局所的循環障害が推測されている。又、末梢神経障害の合併はあまり多くの報告がない。橋井ら⁹⁾は、Sjögren症候群を合併し、痙性対麻痺を主徴としたMCTDの1例を報告した。この例は、右顔面神経の中核性麻痺、下顎、四肢腱反射亢進を認め、頭部CTでは、両側基底核、小脳歯状核、虫部に石灰化が認められた。

以上のようにMCTDに合併する神経障害は中枢から末梢まで多彩な症候を呈しうる。

次の本症の筋炎について考察する。MCTDではその70%が筋炎症状を呈するが、筋炎像そのものは多発性筋炎(PM)と明らかに異なるものではない。MCTDの好発年齢は15~63歳(平均47歳)で、PMでは31~60歳(平均36.5歳)でありPMの方が若年者に多い。男女比は1:2と両者とも同様であり、又どちらも緩徐進行性の経過をとる。両者とも四肢近位筋が罹患するが、PMでは、頸筋、呼吸筋、咽頭筋がしばしば障害されるのに対し、MCTDでは四肢筋のみのことが多い。一方、MCTDでは四肢遠位筋の障害をしばしば早期に認めるが、これは自験例でも見られ、これらの例では、筋電図、筋生検所見とも神経原性変化の混在が高率であることか

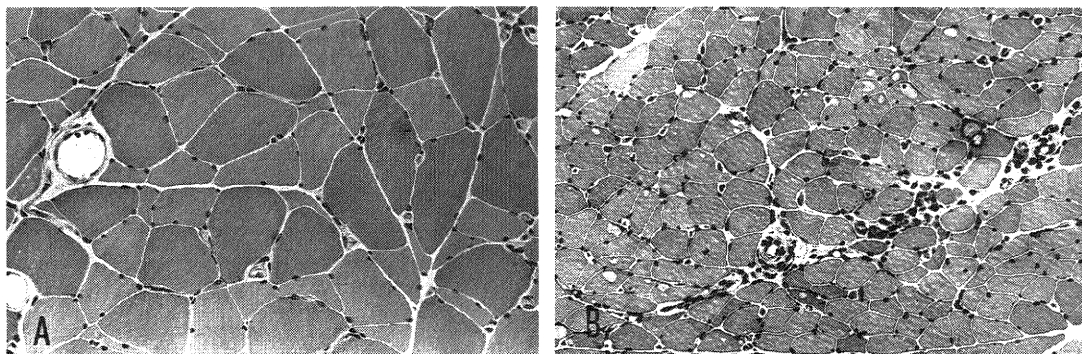


図1 筋生検像

a: 神経原性変化を示唆する散在性の小角化線維（H and E 染色, ×40）

b: 筋周膜および血管周囲の炎症細胞浸潤（H and E 染色, ×20）

ら、末梢神経障害による可能性がある。筋炎のマーカーとして有用な血清 CPK 値は、PM では急性期には、一般に 2000 U/l 以上の高値を示すが、MCTD の自験 4 例では 373～680 U/l と上昇は軽度であった。

次に筋病理所見について述べる。自験 4 例全例で筋生検を施行されているが、4 例とも軽度の筋線維の壊死と筋周膜および筋内膜の単核細胞浸潤に加え、2 例では小角化線維や小群集萎縮などの神経原性変化を認めている。（図 1）Oxenhandler ら¹⁰⁾ は 13 例の MCTD の筋病理につき検討を加えているが、13 例中 8 例に間質へのリンパ球浸潤が見られ、4 例に小静脈周囲のリンパ球浸潤を、7 例に筋線維壊死を、3 例に per fascicular atrophy を認めている。筋内膜の結合組織の増生は目立たず、フィブリノイド変性を伴うような血管炎の所見はない。その他、小群集萎縮や小角化線維などの神経原性変化もわずかに混在する。そのほか、Singsen ら¹¹⁾ は小児の MCTD で同様の炎症性細胞浸潤の所見を報告している。また granulomatous polymyositis の病理像を呈する例の報告もある¹²⁾。

これらの所見はいずれも PM にも認められる所見であり、MCTD に特異的な病理所見というものはない。これまでの記載も MCTD と PM ではその筋病理所見は overlap することが殆どであるとされている¹³⁾。当科経験例での検討でも PM との間に有意な差異は認められなかったが筋線維壊死や筋内膜の結合組織の増生は PM により強く、筋周膜の炎症性変化は MCTD でより強い傾向が伺われた。

Oxenhandler ら¹⁰⁾ は 13 例中 10 例に direct immunofluorescence を施行し、2 例に血管壁への IgG あるいは IgM の沈着を、7 例に sarcolemmal-basement

membrane への IgG の沈着を、5 例に筋線維への IgG の沈着を認めた。いずれも他の免疫グロブリン、アルブミン、補体などの沈着は認められず、多発性筋炎では、変性した筋線維への免疫グロブリンの沈着を認めるものの、アルブミン、補体などの沈着も見られ、二次性変化と考えられるのに対し MCTD では筋病変発現の機序に液性因子が重要な働きをしている可能性が強いとしている¹⁴⁾。このように PM と MCTD に伴う筋炎では、発症年齢、好発罹患部位、CPK 上昇の程度などがことになっており、MCTD では筋電図、筋病理像上神経原性変化の混在が高率であることを自験 4 例を含め文献的考察を加えて示した。

稿を終わるに臨み、留学期間中、神経内科学の御指導を賜り、また本論文の御校閲をいただきました宮武正教授に深く感謝申し上げます。そして、4 症例の主治医であった教室の大野司、柳沢勝彦、石川厚、桑原武夫、その他の諸先生に感謝申し上げます。

参 考 文 献

- 1) Sharp, G.C., Irvin, W.S., Tan, E.M., 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.
- 2) Bennett, R.M., Bong, D.M. and Spargo, B.H.: Neuropsychiatric problems in mixed connective tissue disease. Am. J. Med., **65**: 955～962, 1978.
- 3) 河本紀一, 宮脇昌二: Mixed connective tissue

- disease の臨床免疫学的研究. リウマチ, **19**: 310~318, 1979.
- 4) 川合真一, 吉田 正, 三森経世, 富永敦洋: イブプロフェン無菌性髄膜炎. 診断と治療, **70**: 2441~2444, 1982.
- 5) 熊本一朗, 新名主宏一, 野元正弘, 大勝洋祐, 井形昭弘: 無菌性髄膜炎を初発症状とした mixed connective tissue disease (MCTD) の2症例. 神経内科, **22**: 555~559, 1985.
- 6) 明神和弘, 太田仁士, 池田久男: Mixed connective tissue disease における三叉神経障害とその治療薬剤に対する反応. 臨床神経, **24**: 908~911, 1984.
- 7) 井上雄吉, 杉本恒明, 林 治朗, 松本三千夫, 水村泰治: Trigeminal sensory neuropathy を合併した mixed connective tissue disease (MCTD) の2例. 臨床神経, **23**: 75~82, 1983.
- 8) Weiss, T.D., Nelson, J.S., Woolsey, R.M., Zuckner, J. and Baldassare, A.R.: Transverse myelitis in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheumatism, **21**: 982~986, 1978.
- 9) 橋井美奈子, 駒井清暢, 松原四郎, 井手芳彦, 高守正治: Sjögren 症候群. MCTD を合併し, 痙性対麻痺を主徴とした1例. 臨床神経, **29**: 1052~1054, 1989.
- 10) Oxenhandler, R., Hart, M., Corman, L., Sharp, G. and Adelstein, E.: Pathology of skeletal muscle in mixed connective tissue disease. Arthritis Rheumatism, **20**: 985~988, 1977.
- 11) Singsen, B.H., Bernstein, B.H., Kornreich, H.K., King, K.K., Hanson, V. and Tan, E.M.: Mixed connective tissue disease in childhood. J. Pediatr, **90**: 893~900, 1977.
- 12) 田中 真, 妹尾陽子, 岡本幸市, 森松光紀, 平井俊策: Mixed connective tissue disease に伴った granulomatous polymyositis の1例. 臨床神経, **25**: 1039~1045, 1985.
- 13) Ziko, P.J.: Myopathy in connective tissue diseases other than polymyositis. In Inflammatory disease of muscle. eds. Mastaglia, F.L., pp107~124, Blackwell Scientific, 1988.
- 14) Dawkins, R.L., Garlepp, M. and McDonald, B.: Immunopathology of Muscle. In Skeletal Muscle Pathology. eds. Mastaglia, F.L., Walton, J., pp461~482, New York, Churchill Livingstone, 1982.

(平成2年3月2日受付)