北里大学医学部内科 福井光文◇ 近藤啓文 柏崎禎夫

概要 膠原病での家族内発症の報告は散見されるが、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease, MCTD) での家族内発症は極めてまれである。我々は、MCTDを発症した姉妹例を経験した。妹は、レイノー現象、手指硬化症、多関節炎、拘束性換気障害、白血球減少、血小板減少、CK値上昇、抗RNP抗体陽性であった。姉は、レイノー現象、手指硬化症、肺線維症、筋力低下、白血球減少、血小板減少、CK値上昇、抗RNP抗体陽性であった。姉妹ともに厚生省MCTD研究班の診断の手引きに合致しており、MCTDと診断し得た。姉妹のHLA抗原の分析では、共通してAw24, B7, Cw7, DR1抗原を有していた。かかる症例は、本症の発症に遺伝学的背景因子が存在する可能性を示唆するものと考えられた。

〔日内会誌 76:1573~1577, 1987〕

はじめに

全身性エリテマトーデス (以下SLE) では、一卵性双生児間の発症や、母娘、姉妹など家族内発症の頻度が高いことから、その病因に遺伝的因子が関与していると考えられている^{1)~3)}。これに対して、混合性結合組織病 (以下MCTD) での家族内発症は、現在までに数家系が報告されているにすぎない^{4)~8)}。今回我々は、MCTDを発症した姉妹例を経験し、本症の免疫遺伝学的背景を知る上で貴重な症例と考え報告する。

症 例 1

患者: MM, 20才, 女性, 妹。

主訴: レイノー現象。

既往歴: 特記すべきことなし。

家族歴: 本姉妹以外に膠原病リウマチ性疾患を認めない。

現病歴: 昭和49年11月頃 (20才時) よりレイノー現象が出現。50年5月より多関節痛、易疲労感、労作時呼吸困難に気づいた。5月下旬に手指の腫脹、6月上旬には発熱を認めたために、6月11日当院内科に入院となった。

入院時現症: 身長162cm, 体重51.5kg, 意識清明, 血圧124/68mmHg, 脈拍96/分, 貧血, 黄疸

なし。心音でII音の亢進を認めた以外に胸部および腹部に異常はなかった。手指硬化症、ソーセージ様指、および近位指節間関節、中手指節間関節、手関節の活動性滑膜炎を認めた。筋力低下、皮疹はなかった。

入院時検査所見 (表1): 末梢血では、白血球数4000/mm³, 血小板数8.4万/mm³であった。生化学検査では、γ-グロブリン2.72g/dl, LDH 528U, CK 550mU/mlと高値を示した。血沈は60mm (1時間値) と促進していた。免疫学的検査では、リウマトイド因子、抗核抗体 (1280×speckled type), 抗DNA抗体およびLE細胞現象が陽性であったが、低補体血症とSTSの生物学的偽陽性 (以下BFP) は認められなかった。抗ENA抗体を、Pel-Freeze社製の仔牛胸腺アセトンパウダーPBS可溶画分およびヒト肝抽出物を抗原としてゲル内二重免疫拡散法 (以下DID) で測定したところ、抗RNP抗体が16倍陽性であった。さらに、抗Sm抗体、抗SS-B抗体、抗SS-A抗体、抗Scl-70抗体、抗Jo-1抗体、抗Ku抗体、抗Ki抗体の沈降線とは一致しない未同定の沈降抗体が検出された。血清CK値の高値を認めたが、筋電図、筋生検像に異常はなかった。上部消化管造影は正常であった。呼吸

〔昭和61年10月23日受稿〕本論文の要旨は、第349回日本内科学会関東地方会において発表した。

Siblings with mixed connective tissue disease.

Terufumi FUKUI, Hirobumi KONDOU and Sadao KASHIWAZAKI, Department of Internal Medicine, School of Medicine Kitasato University, Sagami-hara

表1. 入院時検査所見 (M.M例)

Urinalysis : WNL	GOT	37 IU
Occult blood : (-)	GPT	25
CBC	ALP	5
WBC 4,000/mm ³	LDH	528
Neut. 63 %	BUN	20 mg/dl
Eosino. 2	Creatinine	0.6
Lymph. 25	CK	550 mU/ml
Mono. 6	Aldolase	5.0 mU/dl
Baso. 1	Serum immunology	
RBC 440×10 ⁴ /mm ³	CRP	(-)
Hb 12.0 g/dl	RA test	(-)
Ht 36.1 %	ANA	1280×sp.
Pl 8.4×10 ⁴ /mm ³	Anti-RNP ab.	16×
ESR 60 mm/h	Anti-DNA ab.	37 U
Blood chemistry	β ₂ C	94 mg/dl
T. protein 8.5 g/dl	β ₂ E	8
Alb. 47.5 %	IgG	2,600
α ₁ -gl. 2.7	IgA	340
α ₂ -gl. 6.4	IgM	98
β-gl. 9.7	Coombs test	(-)
γ-gl. 33.5	STS	(-)

表2. 来院時検査所見 (K.K例)

Urinalysis : WNL	GOT	26 IU
CBC	GPT	21
WBC 9,600/mm ³	ALP	64
Neut. 89.5 %	LDH	232
Eosino. 0.3	BUN	13 mg/dl
Lymph. 4.9	Creatinine	0.7
Mono. 4.2	CK	27 mU/ml
Baso. 0.7	Aldolase	0.9 mU/dl
RBC 487×10 ⁴ /mm ³	Serum immunology	
Hb 11.3 g/dl	CRP	(-)
Ht 35.3 %	RA test	(-)
Pl 18.2×10 ⁴ /mm ³	ANA	2560×sp.
ESR 27 mm/h	Anti-RNP ab.	160×
Blood chemistry	Anti-DNA ab.	23 U
T.P 7.8 g/dl	β ₂ C	102 mg/dl
Alb. 52.8 %	β ₂ E	24.7
α ₁ -gl. 2.8	IgG	2,060
α ₂ -gl. 8.9	IgA	187
β-gl. 9.7	IgM	165
γ-gl. 25.6	Coombs test	(-)
	STS	(-)

図1. M.M. 例 (妹) 臨床経過

機能検査では、拘束性換気障害 (%VC 67%, FEV_{1.0} %, 80%) を認めた。

入院時の胸部X線像では、著明な心拡大を認め、さらに心エコー図でも心膜液の貯留がみられたため、心膜炎の合併と診断した。

入院後の経過(図1): 発熱および心膜炎に対して、プレドニソロン(以下PSL)を1日80mg投与したところ諸症状の軽快をみた。PSLを減量し維持量(5mg/日)で治療中、昭和54年と58年に心膜炎の再燃を認めたが、その都度PSLの増量にて軽快した。一方、57年頃より筋力低下が出現した

が、ステロイド薬の維持量で経過を観察していたところ、58年には軽度の血清CK値の上昇および血小板減少がみられた。しかし、心膜炎に対してステロイド薬を増量したところ、筋力が回復し、血清CK値、血小板数も正常化した。なお経過中、原病の再燃とともに抗RNP抗体価は128倍、抗DNA抗体価は616Uまで上昇し、低補体血症も並行して認められた。

症例2

患者: KK, 30才, 女性, 姉。

主訴: 多関節痛。

既往歴: 特記すべきものなし。

家族歴: 既述。

現病歴: 昭和56年7月(30才時)第2子出産後血小板減少(6.4万/mm³)を指摘された。この頃より、手指の腫脹を認めた。58年3月より関節痛、レイノー現象出現。某病院にて抗核抗体陽性よりSLEと診断され、PSLを投与された。その後、PSLの減量に伴い多関節痛、易疲労感を認めたため、59年12月当院内科を受診した。

来院時検査所見(表2): 末梢血は好中球増加以外は正常。生化学検査では、γ-グロブリン2.0g/dlと高値を示した。血清CK値は正常であった。血

図 2. K.K. 例 (姉) 臨床経過

沈は27mm(1時間値)と軽度促進していた。免疫学的検査では、抗核抗体は陽性だったが(2560×speckled type)、抗DNA抗体、リウマトイド因子、LE細胞現象はいずれも陰性で、BFPと低補体血症も認められなかった。抗RNP抗体はDID法で160倍陽性であったが、他の抗ENA抗体は検出されなかった。筋電図および上部消化管造影は共に正常。呼吸機能検査で拘束性換気障害と拡散障害(%VC 75%, FEV_{1.0}% 89%, %DLco 64%)を呈した。胸部X線像では、両下肺野に線状網状陰影を認めた。

発症後の経過(図2): 来院時に活動性はなかった。PSL 1日11mgの投与で経過を観察した。60年10月に血清CK値の上昇と共に近位筋力の低下が出現し、白血球減少(3400/mm³)を認めたため原病の再燃と考え、PSLを1日20mgに増量したところ、上述の臨床症状と検査成績の軽快をみた。本例も再燃時に、抗RNP抗体価の上昇がみられた。

姉妹の臨床症状および検査所見の比較(表3): 姉妹に共通する臨床症状としては、レイノー現象、手指硬化症、多関節炎、リンパ節腫脹、筋力低下が認められた。検査所見では、白血球減少、血小板減少、拘束性換気障害、高γグロブリン血症、血清CK値の上昇、抗核抗体が共通して認められた。抗ENA抗体では、抗RNP抗体を共通して有していたが、妹(M.M.例)で未同定の沈降抗体が一本認められた以外に他の抗ENA抗体は検出され

表 3. 姉妹における臨床症状および検査所見の比較

	Case 1 M.M.	Case 2 K.K.
Raynaud's ph.	(+)	(+)
Sclerodactylia	(+)	(+)
Polyarthritia	(+)	(+)
Serositis	(+)	(-)
Lymphadenopathy	(+)	(+)
Lung fibrosis	(-)	(+)
% DLco < 75	(+)	(+)
Esophageal invol.	(-)	(+)
Muscle weakness	(+)	(+)
WBC	3400	3800 /mm ³
Platelet	6.4	6.4 × 10 ⁴ /mm ³
γ-globulin	3.2	3.9 g/dl
CK	616	450 mU/ml
EMG	myogenic	WNL
Anti-RNP ab.	128 ×	320 ×
Anti-DNA ab.	158	34 U
LE cells	(+)	(-)
Hypocomplementemia	(+)	(-)

WNL: within normal limit

図 3. 両親および姉妹のHLA

なかった。妹は、さらに抗DNA抗体、LE細胞現象が陽性で姉よりSLEとしての性格を強く持っていた。

家族調査: 本姉妹の両親について、抗核抗体、抗DNA抗体、抗ENA抗体、リウマトイド因子、補体(β₂C)、免疫グロブリン値を測定したが、いずれも陰性または正常値であった。姉妹および両親のHLA typingでは、図3にみられるように、姉妹はHLA-Aw24, B7, Cw7, DR1抗原を共通して有しており、また両親も共にHLA-Aw24, B7, Cw7, DR1抗原を有していた。すなわち、両親と姉妹には共通のハプロタイプが認められた。そのハプロタイプを姉は両親から得たホモ接合体と考えられ

た。妹は、母より得たものと推測された。

考 案

MCTDを含め結合組織疾患(以下CTD)の病因はいまだ十分には解明されていないが、その発症の一因に遺伝学的因子の存在も示唆されている。とくに、SLE¹¹⁻³⁾では家族内発症が高率にみられ、なかでも一卵性双生児で双方に発症する割合が極めて高いことから遺伝学的因子の発症への関与が強く想定されている。

これに対して、全身性硬化症(以下PSS)⁹⁾や多発性筋炎では家族内発症の報告は少ない。かかる3疾患のコンポーネントを持つMCTDでもその発症に遺伝的背景因子の存在が想定されているが、本症の家族内発症の報告は、いままでに数家系しかなくいまだ不明である⁴⁾⁻⁸⁾。Ramos-Niembroら⁴⁾の3家系は、MCTDとSLE例が2家系(母娘例、姉妹例)に、他の1家系がMCTDの姉妹例であった。Kishら⁵⁾のtwin例、宮川ら⁶⁾、Takeharaら⁷⁾の報告は臨床的にはMCTDと診断しがたい症例である。すなわち、一家族内で、両者共にMCTDと診断したのは、前記Ramos-Niembroら⁴⁾の一家系と、Hornら⁸⁾の兄妹例の報告があるのみで、本邦でも我々が調査した限りでは2家系にすぎない¹⁰⁾¹¹⁾。

さて、我々の症例1(妹)はレイノー現象、手指硬化症、心膜炎、多関節炎、リンパ節腫脹、拘束性換気障害、白血球減少、血小板減少、血清CK高値、抗RNP抗体陽性よりMCTDと診断した。本例では、さらに口腔内潰瘍を認め、抗DNA抗体、LE細胞現象陽性とアメリカリウマチ協会のSLEの診断予備基準の11項目の内6項目を満足しており、MCTDの中でもよりSLEの性格の強い症例と考えられる。

一方、症例2(姉)はレイノー現象、手指硬化症、多関節炎、肺線維症、筋力低下、血清CK高値、白血球減少、血小板減少、抗RNP抗体陽性よりMCTDと診断した。本例では、いずれのCTDの診断基準をも満足せず妹に比べより典型的なMCTDといえよう。しかし、姉妹共に厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班のMCTDの診

断の手引き¹²⁾に合致しており、典型的オーバーラップ症候群ともいえずMCTDと診断した。

姉妹の臨床症状および検査所見を比較すると、心膜炎を妹は再三繰り返していたが、姉には現在まで一度も認められていない。しかし、レイノー現象、手指硬化症、多関節炎、筋力低下などの臨床症状、および白血球減少、血小板減少、拘束性換気障害、血清CK高値などの検査所見で共通した点が多く、本症に遺伝的因子の関与が推定された。

CTDとHLA抗原との関連については、強直性脊椎炎とHLA-B27抗原¹³⁾、慢性関節リウマチとHLA-DR4抗原¹⁴⁾など疾患と高率に相関するHLA抗原の存在が知られている。MCTDとHLA抗原との関連について、高崎ら¹⁵⁾は13例のMCTDにおいてHLA-Bw55抗原が有意に多く、DR1抗原も高率に認められたと報告している。また、Toguchiら¹⁶⁾は24例について検討し、HLA-B7とDw1抗原の出現頻度が高いことを報告している。しかしながら、SLEと同様に¹⁷⁾、MCTDでも特異的なHLA抗原との相関はみられなかったという報告もあり¹⁸⁾¹⁹⁾、いまだ一定の見解は得られていない。本症例では、姉妹で共通してHLA-Aw24, B7, Cw7, DR1抗原を有していた。すなわち、本例でのHLA抗原はToguchiら¹⁴⁾がMCTDで高頻度に出現すると報告した抗原を共通して有していた。Hornら⁸⁾のMCTDの兄妹例の家系の中には、この兄妹と共通したハプロタイプを持ち、MCTDとは診断出来ないが、関節炎、レイノー現象、swollen handなどの症状を呈した症例がみられた。さらに、宮川ら⁶⁾も、MCTD様症状をもつ姉妹例は、レイノー現象を有する母親と同一のハプロタイプを有していたと報告している。これらのことから、MCTDの発症にはHLA系とリンクした遺伝学的因子の関与が示唆される。

本例の両親は、共に姉妹と共通するハプロタイプを有していたにもかかわらず、検索した限りにおいては、CTDを思わせる症状や、免疫学的異常所見を有していなかった。さらに、姉は両親から同一のHLA抗原を遺伝しながら、その発症は妹よりも遅かったことはMCTDの感受性がHLA系と

リンクしていたとしてもそれほど強いものではないことを示唆しているのかもしれない。この点の解明にはMCTD患者およびその家族についてのHLA系の研究の集積がさらに必要であると考えられた。

結 語

混合性結合組織病 (MCTD) の姉妹例を報告した。姉妹ともにMCTDであった症例は極めてまれであり、その発症および病像形成における遺伝学的因子の関与について若干の考察を加えた。

文 献

- 1) Block SR, et al: Studies of twins with systemic lupus erythematosus. A review of the literature and presentation of 12 additional sets. *Amer J Med* 59: 533, 1975.
- 2) 内田 憲, 他: 生活環境と発症時期を異にした一卵性双性児SLE症例. *リウマチ* 24: 263, 1984.
- 3) Lowenstein MB, et al: Familial study of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 20: 1293, 1977.
- 4) Ramos-Niembro F, Alarcon-Segovia D: Familial aspect of mixed connective tissue disease (MCTD). *J Rheum* 5: 433, 1978.
- 5) Kish LS, Steck WD: Mixed connective tissue disease in identical twins. *Cleveland Clinic Quarterly* 50: 205, 1983.
- 6) 宮川幸子, 他: 抗RNP抗体陽性を示した姉妹例. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班 (班長 粕川禮司), 昭和59年度研究報告書, 1985, p282.
- 7) Takehara K, et al: Antinuclear antibodies in the relative of patients with systemic sclerosis. *Brit J Dermatol* 112: 23, 1985.
- 8) Horn JR, et al: Mixed connective tissue disease in siblings. *Arthritis Rheum* 21: 709, 1978.
- 9) Sheldon WB, et al: Three siblings with scleroderma (systemic sclerosis) and two with Raynaud's phenomenon from a single kindred. *Arthritis Rheum* 24: 668, 1981.
- 10) 三友紀男, 他: 母娘発症mixed connective tissue disease (MCTD) 症例 (抄). *日内会誌* 72: 676, 1983.
- 11) 中尾影秀, 他: MCTD (mixed connective tissue disease) と思われる症状を呈した2姉妹例 (抄). *日腎誌* 22: 1572, 1980.
- 12) 粕川禮司, 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 (班長 粕川禮司), 昭和58年度研究報告書, 1984, p79.
- 13) Calin A: Ankylosing spondylitis. In Kelly WN (ed): *Textbook of Rheumatology* 2nd ed, Philadelphia, WB Saunders, 1985, p993.
- 14) Maeda H, et al: HLA-DR4 and rheumatoid arthritis in Japanese people. *Ann Rheum Dis* 40: 299, 1981.
- 15) 高崎芳成, 他: 混合性結合組織病 (MCTD) とHLA. 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班 (班長 粕川禮司), 昭和57年度研究報告書, 1983, p24.
- 16) Toguchi T, et al: Association between HLA and mixed connective tissue disease (MCTD). Proceeding of the First Asia-Oceania Histocompatibility Workshop & Conference, (ed by Tsuji, Komori), Japan HLA Association 1979, p301.
- 17) Nies KM, et al: HLA antigen and lymphocytotoxic antibodies in systemic lupus erythematosus (SLE). *Arthritis Rheum* 17: 397, 1974.
- 18) Alvarellos A, et al: Relationship of HLA-DR and MT antigens to autoantibody expression in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 25: 1533, 1983.
- 19) Bell DA, Maddison PJ: Serologic subsets in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 23: 1268, 1980.