

混合性結合組織病 (MCTD) 患者の長期経過に関する検討

和田 達彦¹, 荘 信博¹, 小川 英佑¹, 有沼 良幸¹, 永井 立夫¹,
田中 住明¹, 岡田 純², 近藤 啓文³, 廣畑 俊成¹

¹北里大学医学部膠原病・感染内科学

²北里大学保健衛生専門学院管理栄養科

³北里大学医学部

目的: 混合性結合組織病 (MCTD) の長期経過を明らかにすることを目的とした。

対象および方法: 1974年から2012年まで北里大学病院膠原病・感染内科においてMCTDと診断された患者を対象とし、その長期経過を診療録に基づいて後ろ向きに解析した。「他の膠原病の診断」または「死亡」をイベントとし、MCTDと診断されてからイベント発生までを観察期間としてKaplan-Meier法で生存分析した。

結果: 184名 (女性: 169名) が初診時にMCTDと診断された。診断時の年齢は40.4 ± 14.2歳 (mean ± SD) であり、観察期間は10.3 ± 8.5年 (範囲: 0.1~37.3) であった。診断がMCTDのみであった症例は133例で、他の膠原病の診断が下された症例は51例であった (全身性エリテマトーデス 31名, 強皮症8名, Overlap症候群7名, 関節リウマチ2名, 血管炎2名, 多発性筋炎1名)。診断がMCTDのみであった133例中、死亡例は13例 (9.8%) であり、その生存期間中央値は33.1年 (95% CI: 32.1~37.3) で、その生存率は初診10年後, 20年後, 30年後にそれぞれ91.8%, 84.3%, 77.4%であった。

結語: 本研究の結果, MCTDは独立した疾患概念として捉えられるべきであり, その生命予後は比較的良好であることが確認された。

Key words: 混合性結合組織病, 長期経過, 診断変化, 生存曲線

諸 言

混合性結合組織病 (MCTD) は1972年Sharpによって臨床的に予後良好な疾患として提唱された¹。その後、欧州を中心にMCTDの生命予後や死因について報告されている。すなわち、NimelsteinはSharpが診断した25名のMCTD患者を3~25年経過観察し、全身性強皮症 (SSc) への診断の変化が22名中10名と多いことと、MCTD患者の死亡が25名中8名 (32.0%) と予後が決して他の膠原病より良好とはいえないことを示した²。Burdetは、Kasukawaの診断基準³を満たすMCTD患者47名を対象に長期経過観察を行い、平均観察期間15 ± 8年 (範囲: 3~29) で、死亡は47例中11例 (23.4%) でみられ、そのうち6例の死因が肺高血圧症であることを報告している⁴。Szodorayは201例のMCTD患者を、U1-RNP抗体や抗カルジオリピン抗体陽性で肺高血圧症や血栓イベントの臨床症状を示す群をCluster 1、間質性肺炎、筋炎、食道蠕動運動障害を主症状とする群をCluster 2、そして、骨びらんを伴う関節炎症状を有する群をCluster 3に分け、12.5 ± 7.2年 (範囲: 1~28) 観察した。ここでは、Cluster 1の予後が他のClusterと比較し

不良であることが示されている⁵。Hajasはハンガリー人のMCTD患者280名を13.1 ± 7.5年 (範囲: 1~33) 前向きに観察し、肺高血圧症が主な死因であり、心血管イベント、悪性腫瘍、血栓イベントの発生がMCTD経過中に増加し、抗内皮細胞抗体が死亡リスクを上昇させることを示している⁶。一方、本邦ではMCTD患者について、「他の膠原病の診断」や「死亡」に関する長期観察での報告はない。そこで、本研究では長期観察によりMCTDの転帰を明らかにすることを目的とした。

対象と方法

1. 対象

1974年から2012年までの間に、北里大学病院膠原病・感染内科において、初診時にMCTDと診断された患者を対象とした。

2. 方法

「他の膠原病の診断」と生存について、診療録に基づき後ろ向きにより解析した。「他の膠原病の診断」、または「死亡」をイベントと定義し、初診時MCTDと診

Received 16 June 2014, accepted 23 July 2014

連絡先: 和田達彦 (北里大学医学部膠原病・感染内科学)

〒252-0374 神奈川県相模原市南区北里1-15-1

E-mail: wadatatu@med.kitasato-u.ac.jp

断されてからイベント発生までを観察期間としてKaplan-Meier法で生存分析を行った。「他の膠原病の診断」とは、MCTDに他疾患が追加されたことを示す。例えば、初診時MCTDと診断された後に全身性エリテマトーデス (SLE) の診断基準を満たした場合、SLEがMCTDに追加されたとしてイベント発生と定義した。また、初診時にMCTDと他の膠原病の診断基準を満たす場合には、新たに別の疾患 (膠原病) の診断が追加された場合のみイベント発生とした。

・ 診断基準

MCTDの診断基準は、Kasukawaの診断基準³を使用した。SLEの診断には、1982年の米国リウマチ学会 (ACR) のSLE診断基準⁷、SScの診断には1980年のACRの診断基準⁸、多発性筋炎 (PM) の診断には1975年のBohanとPeterによる診断基準⁹を使用した。そして、関節リウマチ (RA) は1987年のACR診断基準¹⁰により、血管炎は1999年の厚生労働省研究班による診断基準¹¹により診断した。

本研究はヘルシンキ宣言¹²および、1998年改定の厚

生労働省の「疫学研究に関する倫理指針」¹³を遵守して施行された。

結 果

1. 患者背景

対象となるMCTD患者は184名で、その背景と臨床像をTable 1に示す。初診時の年齢は40.4 ± 14.2歳 (mean ± SD)、女性が169名で91.8%を占めた。観察期間は中央値8.5年 (範囲: 0.1~37.3) であった。20年以上、30年以上観察された患者の割合は、それぞれ13.6%、3.8%であった。臨床像および検査所見では、全例で抗U1-RNP抗体陽性であり、97.8%の症例でRaynaud現象を呈していた。関節炎は63.5%の症例でみられ、手指の皮膚硬化は44.6%であった。合併症では、間質性肺炎9.8%、肺高血圧症8.1%、無菌性髄膜炎4.9%、腎炎5.4%であった。抗体検査では抗DNA抗体および抗Sm抗体陽性患者の割合が、それぞれ25.6%、30.9%であり、抗Sm抗体陽性例が高いことが特徴である。

Table 1. Clinical characteristics for the patients with mixed connective tissue disease at diagnosis

Clinical/Laboratory findings	(%)
Raynaud's phenomenon	97.8
Swollen hand	75.0
Polyarthrtis	63.5
Lymphadenopathy	20.7
Pleuritis	5.9
Pericarditis	6.3
Muscle weakness	19.0
Asptic meningitis	4.9
Interstitial pneumonia	9.8
Pulmonary hypertention	8.1
Nephritis	5.4
Elevation of serum CPK*	25.0
Digital sclerosis	44.6
Anti-DNA antibody positive	25.6
Anti-U1-RNP antibody positive	100
Anti-Sm antibody positive	30.9

*CPK: creatine phosphokinase

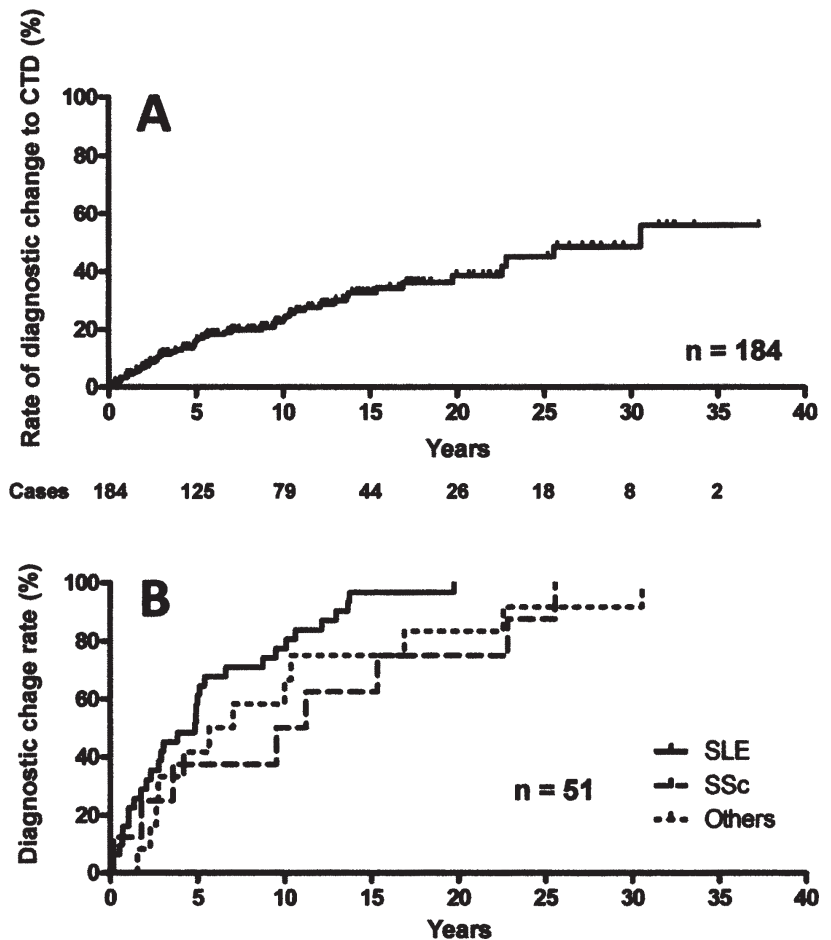


Figure 1. Kaplan-meier estimates of diagnostic change in patients with mixed connective tissue disease. A. Cumulative diagnostic change rate in total 184 patients B. The relationship between observation periods and diagnostic change rate in each group (SLE 31 patients, SSc 8 patients, and Others 12 patients) CTD, connective tissue disease (other than MCTD)

2. 他の膠原病の診断について

MCTD患者184例中、他の膠原病の診断を受けた症例は51例で、全体の27.7%を占めた。その内訳は、SLEが31例(60.8%)と最も多く、その他、強皮症(SSc)8例、多発性筋炎1例、Overlap症候群7例(SLE+SSc4例、SLE+SSc+PM3例)、関節リウマチ2例、血管炎2例であった。「他の膠原病の診断」をイベントとして、観察期間とイベント発生率の関係を検討したKaplan-Meier曲線をFigure 1Aに示す。イベント発生までの観察期間の中央値は、4.92年(範囲:0.1~30.6)であった。また、初診から1年後、3年後、5年後、そして10年後のイベント発生率は、それぞれ2.7%、7.7%、12.6%、そして23.6%であった。Figure 1Bには、他の膠原病の診断を受けた51例をSLE、SSc、その他の3群に分け、観察期間とイベント発生率の関係を示した。SLE、SSc、その他3群におけるイベント発生率が50%に達するまでに要

をFigure 1Aに示す。イベント発生までの観察期間の中央値は、4.92年(範囲:0.1~30.6)であった。また、初診から1年後、3年後、5年後、そして10年後のイベント発生率は、それぞれ2.7%、7.7%、12.6%、そして23.6%であった。Figure 1Bには、他の膠原病の診断を受けた51例をSLE、SSc、その他の3群に分け、観察期間とイベント発生率の関係を示した。SLE、SSc、その他3群におけるイベント発生率が50%に達するまでに要

Table 2. Relationship between the presence of anti-DNA antibody at the initial visit and the diagnosis during the follow-up period

Diagnosis during the follow-up periods	Anti-DNA antibody at initial visit	
	Positive (%)	Negative (%)
MCTD alone	23 (18.5)	101 (81.5)
MCTD + SLE	16 (51.6)	15 (48.4)
MCTD + others	6 (31.6)	13 (68.4)

chi-square test p = 0.007

MCTD, mixed connective tissue disease; SLE, systemic lupus erythematosus; Others (Overlap syndrome, rheumatoid arthritis, vasculitis)

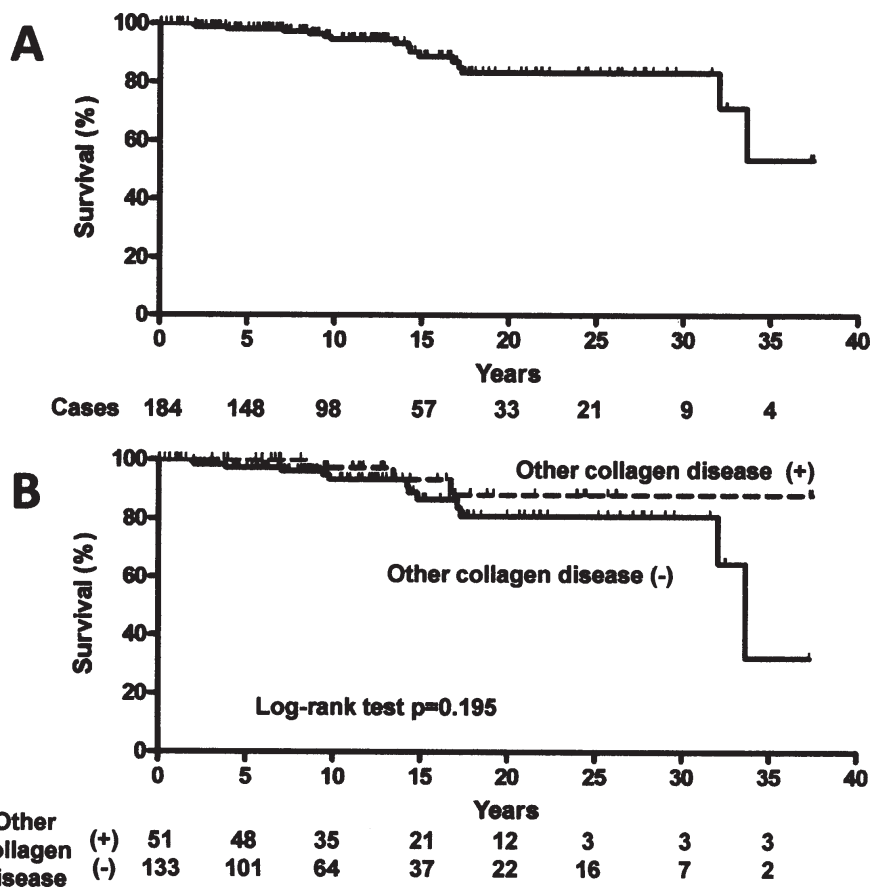


Figure 2. Kaplan-Meier estimates of survival rate in patients with mixed connective tissue disease. A. Survival in all the patients B. Comparison of survival of patients with or without collagen disease other than MCTD

した期間は、それぞれ3.9年、9.5年、5.6年であり、SLE群は他の疾患と比較しMCTD診断後早期より診断追加イベントの発生が多い傾向が見られた。

次に、初診時の抗DNA抗体と抗Sm抗体の存在が、「他の膠原病の診断」に影響を与えるかを解析した。初診時の抗Sm抗体の有無は「他の膠原病の診断」の割合について有意な影響を及ぼしていなかった。しかし、初診時に抗DNA抗体陽性であった場合に、「他の膠原病の診断」の割合(特にSLEの診断が追加となる場合)が、抗体陰性である場合よりも有意に高くなる傾向が見られた ($p=0.007$, chi-square test) (Table 2)。また、初診時抗DNA抗体陽性であった45例中、測定可能であった42例の抗DNA抗体価は、平均 24.5 ± 19.4 IU/mlであった。さらにSLEと診断された群とそうでない群の抗DNA抗体価は、それぞれ 36.1 ± 25.0 , 18.8 ± 12.9 IU/mlであり、SLE群で有意に高かった (chi-square test $p=0.02$)。そして、SLEへの診断変化を予測する初診時抗DNA抗体価の、ROC曲線におけるカットオフ値は25.0 IU/ml (感度64.3%, 特異度75.0%, AUC 0.723)であった。

3. 死亡率

MCTD 184例の観察期間中の全死亡数は16名 (8.7%)であった。Figure 2Aに全患者の生存曲線を、Figure 2Bには「他の膠原病の診断」の有無で分けた生存曲線を示す。全症例の生存率は、5年で98.2%, 10年で94.6%, 15年で88.8%, 30年で83.1%であり、長期での予後は良好であった。「他の膠原病の診断」の有無で生存曲線を分けると、「他の膠原病の診断」がある群で予

後良好な傾向が見られるが、統計学的に有意差はなかった。

Table 3に全死亡16名の初診時年齢、性別、初診時から死亡までの期間、全経過中の膠原病性肺動脈性高血圧症 (CTD-PAH) の有無と死因を示す。全死亡では、脳血管障害や心血管疾患による死亡が目立つ。また、観察期間10年以上の症例で悪性腫瘍の合併がみられる。CTD-PAHに関して、184例中初診時にCTD-PAH合併と判断された症例は15例 (8.1%)であり、その後の経過で3例が新たにCTD-PAHと診断された。その結果、全経過中で184例中18例 (9.8%)にCTD-PAHの合併が見られた。全死亡16例中、CTD-PAHを合併していたのは6例で、全死亡の37.5%であった。「他の膠原病の診断」を受けた患者での初診時CTD-PAH合併死亡例は3例中2例で、「他の膠原病の診断」を受けた患者では13例中2例がCTD-PAHに起因する死亡と考えられた。残りCTD-PAH合併の2例の死因は、CTD-PAHとは別の原因であった。

考 察

Sharpらが、抗U1-RNP抗体高力価で、SLE様症状、SSc様症状、PM様症状を呈する患者群をMCTDと提唱して以来、その疾患概念や診断基準について議論されている¹⁴⁻¹⁸。Smolenは、遺伝的に、血清学的に、そして臨床データからもMCTDは独立した疾患概念として存在することを示した¹⁴。本邦ではMCTD研究班により他の膠原病との比較がなされている。すなわち、MCTDでは、SScと異なり手背の腫脹が最終観察時まで

Table 3. Characteristics and causes of death in fatal patients with mixed connective tissue disease. Patients No. 1-3: Diagnosis of collagen diseases other than MCTD

No.	Age at the first vist	Gender	Time to death (years)	CTD-PAH	Cause of death
1	61	F	1.7	+	CTD-PAH
2	37	F	2.1	-	Septic shock
3	36	F	12.1	+	CTD-PAH
4	24	F	1.9	-	SAH
5	46	F	2.0	+	Acute exacerbation of IP
6	60	M	3.8	-	Rupture of AAA
7	61	F	7.0	+	Sudden death
8	49	F	9.4	-	Liver cirrhosis
9	46	F	9.7	-	TTP
10	17	F	14.2	+	CTD-PAH
11	56	F	14.3	-	Nasopharyngeal cancer
12	49	F	14.8	-	Lung cancer
13	53	F	17.1	-	VT, VF
14	34	F	17.3	-	Adult T cell leukemia
15	28	F	32.1	-	Esophageal cancer
16	44	F	33.6	+	SAH

認められることや、CTD-PAHの合併が多いことが臨床的に示されている¹⁵。診断基準に関して、Amiguesは、45名の抗U1-RNP抗体陽性患者を対象にSharp, Kasukawa, Alarón-Segovia¹⁶、そしてKahnによる4つの診断基準を比較し、RA, SLE, SSc, Overlap症候群といった他の診断との独立性において、Alarón-Segoviaによる診断基準が優れていると述べている¹⁷。一方で、Cappelliは、161名のMCTD患者の平均8年の長期経過を観察した研究の中で、初診時と2008年時での診断をSharp, Kasukawa, Alarón-Segoviaの3つの基準を使用し比較した結果、Kasukawaの基準による診断一致率が最も優れていることを示した¹⁸。本研究では、初診時にKasukawaによる基準を使用しMCTDと診断された患者における、最長37年の長期経過と生命予後について検討し、「他の膠原病の診断」によらず経過が良好であることと、CTD-PAHが予後に関係している可能性が高いことから、MCTDは独立した疾患概念として捉えられるべきであることを示した。

Nimelsteinらによる25名のMCTD患者を対象とした研究では、最長8年の経過でみた限り、SScへの診断変化が生存者14名中6名(42.9%)に見られている²。この中でSLEやPMは炎症性の結合組織病として考えられ、ステロイド治療により炎症が抑えられ、非炎症性の結合組織病であるSScが残ると考えられている²。一方、本研究において、「他の膠原病の診断」を受けたMCTD患者のうち、最も多かったのはSLEであった。それと一致して、初診時の抗DNA抗体陽性症例が25.6%と多かった。事実、初診時の抗DNA抗体陽性率は、SLEを含む「他の膠原病の診断」を受けた群で有意に高かった。こうした、抗DNA抗体陽性のMCTDが多いことが、本邦における特徴であるのかについては、全国規模での調査が必要である。

本研究では、抗DNA抗体と同じく、初診時抗Sm抗体陽性率が30.9%と高いことが示されている。しかしながら、抗DNA抗体とは異なり、初診時での抗Sm抗体の存在は、「SLEの診断」を有意に増加させていなかった。その理由は不明であるが、一つの可能性として、抗Sm抗体と抗RNP抗体は認識する抗原が類似していることから¹⁹、MCTDにおいても低濃度で抗Sm抗体が産生されることが推察される。従って、MCTD診断時には、むしろ抗DNA抗体の有無に注意し、抗DNA抗体が陽性の場合(特に抗DNA抗体が25.0 IU/ml以上の場合)はSLEへの診断変化を常に念頭に置く必要がある。さらに、SLEの診断はMCTDの診断から比較的早い時期にみられることにも注意しておく必要がある。

MCTDの生命予後を左右する臓器障害として、CTD-PAHが挙げられる。鳥飼らは、MCTD患者の7.0%にCTD-PAHの合併がみられることを示している²⁰。本研究でも、初診時スクリーニングでは、8.1%の患者でCTD-PAHが認められ、経過観察中において、さらに3

例のCTD-PAH発生を確認できた。しかし、CTD-PAHの合併は、「他の膠原病の診断」の有無では、有意な差を認めていない。この理由としては、初診時にMCTDと診断された場合、「他の膠原病の診断」に関わらず、抗RNP抗体の存在がCTD-PAHの発症に重要な役割を果たしているのではないかと考えられる。

初診時MCTDと診断された184例の予後は良好であった。「他の膠原病の診断」の有無により、Kaplan-Meier曲線での生存率に関する比較においても有意差を認めなかった。これはMCTDの生命予後が概ね良好であることを裏付けるものである。全患者の死因について、CTD-PAHを含む心血管イベントおよび悪性腫瘍が多く関係している。CTD-PAHについては、全死亡中CTD-PAH合併率は37.5%と高い。さらに、CTD-PAHは他の膠原病の診断の有無によらず、致命的になる可能性がある。SLEに合併するCTD-PAHは、MCTDのCTD-PAHより予後がよいと報告されているが、本研究結果から、MCTD + SLEに合併した場合も、MCTDに合併したCTD-PAHより予後がよいとは判定できず、両者は同じように扱うべきであると考えられる。

悪性腫瘍が死因になった症例は、いずれも10年以上の経過を有しており、観察期間が長いと悪性腫瘍が増えることから、MCTD自体とは無関係であると思われる。間質性肺炎の急性増悪や血栓性血小板減少性紫斑病(TTP)は原病の悪化に伴う合併症と考えられる。TTPに関して、Souto Filhoらは、10例の症例報告をまとめ、MCTD患者で抗内皮細胞抗体陽性率が高いことから、それに伴うMCTD血管炎と血栓性微小血管障害がTTP発症に関連する可能性を考察している²¹。稀ではあるが致命的な合併症と考えるので、今後も注意すべきと考えられる。

以上まとめると本研究の結果から、初診時にMCTDと診断された場合、「他の膠原病の診断」の有無によらず、CTD-PAHを含む心血管イベント発生に注意して経過観察すべきであることが示された。

文 献

1. Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, 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* 1972; 52: 148-59.
2. Nimelstein SH, Brody S, McShane D, et al. Mixed connective tissue disease: a subsequent evaluation of the original 25 patients. *Medicine (Baltimore)* 1980; 59: 239-48.
3. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S, et al. *Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease*. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987; 41-7.
4. Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 899-909.

5. Szodoray P, Hajas A, Kardos L, et al. Distinct phenotypes in mixed connective tissue disease: subgroups and survival. *Lupus* 2012; 21: 1412-22.
6. Hajas A, Szodoray P, Nakken B, et al. Clinical course, prognosis, and causes of death in mixed connective tissue disease. *J Rheumatol* 2013; 40: 1134-42.
7. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, et al. The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1982; 25: 1271-7.
8. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
9. Bohan A, Peter JB, et al. Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 344-7.
10. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, et al. The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 315-24.
11. 吉田雅治, 小林茂人, 居石克夫, 他. 中・小型血管炎の臨床に関する小委員会報告. 厚生省特定疾患免疫疾患調査研究班難治性血管炎分科会 平成10年度報告書 1999; p.239-40.
12. World Medical Association. World medical association declaration of Helsinki Ethical principles for medical research involving human subjects. Available at: <http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>. Accessed May 17, 2014.
13. 文部科学省, 厚生労働省. 疫学研究に関する倫理指針. Available at: <http://www.mhlw.go.jp/general/seido/kousei/i-kenkyu/ekigaku/0504sisin.html>. Accessed May 17, 2014.
14. Smolen JS, Steiner G. Mixed connective tissue disease: to be or not to be? *Arthritis Rheum* 1998; 41: 768-77.
15. 近藤啓文, 岡田 純, 湯原孝典, 他. 混合性結合組織病の臨床経過についてのプロジェクト研究—MCTDと他の膠原病との比較. 厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会 平成10年度 研究報告書1999; p.11-4.
16. Alarcón-Segovia D, Villareal M. *Classification and diagnostic criteria for mixed connective tissue disease*. In : Kasukawa R, Sharp GC editors. Mixed connective tissue disease and anti-nuclear antibodies. Amsterdam: Elsevier Science Publishers B.V. (Biomedical Division); 1987; 33-40.
17. Amigues JM, Cantagrel A, Abbal M, et al. Comparative study of 4 diagnosis criteria sets for mixed connective tissue disease in patients with anti-RNP antibodies. Autoimmunity Group of the Hospitals of Toulouse. *J Rheumatol* 1996; 23: 2055-62.
18. Cappelli S, Bellando Randone S, Martinovic D, et al. "To be or not to be," ten years after: evidence for mixed connective tissue disease as a distinct entity. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 589-98.
19. Migliorini P, Baldini C, Rocchi V, et al. Anti-Sm and anti-RNP antibodies. *Autoimmunity* 2005; 38: 47-54.
20. 鳥飼勝隆, 深谷修作, 国枝武義, 他. 混合性結合組織病患者における肺高血圧症の合併率調査. 厚生省特定疾患 皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会 平成10年度研究報告書 1999; p.3-6.
21. Souto Filho JT, de Barros PV, da Silva AM, et al. Thrombotic thrombocytopenic purpura associated with mixed connective tissue disease: a case report. *Case Rep Med* 2011; 2011: 953890. doi: 10.1155/2011/953890. Epub 2011 Sep 11.

Long-term outcomes of patients diagnosed as having mixed connective tissue disease (MCTD) at the initial visit

Tatsuhiko Wada,¹ Nobuhiro Sho,¹ Eisuke Ogawa,¹ Yoshiyuki Arinuma,¹ Tatsuo Nagai,¹ Sumiaki Tanaka,¹ Jun Okada,² Hirobumi Kondo,³ Shunsei Hirohata¹

¹Department of Rheumatology and Infectious Diseases, Kitasato University School of Medicine
²Department of Nutrition Management, Kitasato Junior College of Health and Hygienic Sciences
³Kitasato University School of Medicine

Background: Our objective was to clarify the long-term outcomes of patients with the initial diagnosis of mixed connective tissue disease (MCTD), including the changes of diagnosis.

Methods: Patients who had initially been diagnosed as having MCTD at the Department of Collagen Diseases and Infection in Internal Medicine, at the Kitasato University Hospital from 1974 to 2012 were evaluated by retrospectively reviewing patients' charts. We defined "Change of diagnosis" and "Death" as events, and the Kaplan-Meier method was used to analyze event-free survival.

Results: One hundred eighty-four patients (females, n = 166) who had been diagnosed as having MCTD at the initial visit were included in this study. The age range was 40.4 ± 14.2 (mean ± SD), and follow-up periods ranged from 0.1-37.3 years (mean 8.5 years). There were 133 patients with the diagnosis of MCTD, whereas 51 other patients were initially diagnosed as having MCTD and then diagnosed as having other connective tissue diseases (systemic lupus erythematosus 31, systemic sclerosis 8, overlap syndrome 7, rheumatoid arthritis 2, vasculitis 2, and polymyositis 1). The event-free survival rates for the diagnoses were 97.3%, 92.3%, and 87.4% at 1, 3, and 5 years, respectively, after the initial visit. In the 133 MCTD patients without a change in their diagnoses, overall survival rates were 91.8%, 84.3%, and 77.4% at 10, 20, and 30 years, respectively, after the initial visit.

Conclusion: The results confirmed that MCTD is a regional clinical entity, the prognosis of which is relatively good.

Key words: MCTD, long-term outcomes, change of diagnosis, event-free survival