

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

全身性強皮症皮膚における parvovirus B19 DNA についての検討

研究協力者 大塚 勤 獨協医科大学皮膚科助教授
主任研究者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

ヒト parvovirus B19 (HPV B19) は小さな一本鎖 DNA ウイルスであり、伝染性紅斑、溶血性貧血患者における transient aplastic crisis の原因であり、胎児死亡、関節炎や慢性貧血と関連していると考えられている。近年、全身性強皮症 (SSc) の発症における HPV B19 の関与が指摘されている。97 例の正常人、48 例の SSc、16 例の SLE、8 例の皮膚筋炎、6 例の morphea および 8 例の GVHD 患者皮膚における HPV B19 DNA の出現率について検討した。Genome DNA を皮膚組織から抽出し、nested PCR にて HPV B19 DNA を検出した。その結果、SSc における HPV B19 DNA の検出率 (50/97, 51.5%) は正常人の出現率 (53/97, 54.6%) と比較して有意に上昇していた ($P < 0.02$)。他の疾患における出現率は正常人と比較して有意差を認めなかった。以上の結果より、SSc においては HPV B19 DNA の出現率は上昇しており、その皮膚病変の形成に関与している可能性が指摘された。

A. 研究目的

ヒト parvovirus B19 (HPV B19) は小さな一本鎖 DNA ウイルスであり、二つの capsid protein と一つの非構造タンパクをコードしている。HPV B19 は伝染性紅斑や溶血性貧血患者における transient aplastic crisis の原因であり、胎児死亡、関節炎や慢性貧血と関連していると考えられている¹。HPV B19 に対する血中抗体を測定するこ

とが急性感染を示す良い指標とされてきた^{2,3}。しかし、慢性感染症の場合、抗体の測定は不十分である。慢性感染症は抗体価の上昇なしでも起こり得、ウイルスそのものの存在を示す必要がある。免疫不全状態などにおける慢性感染は高度の貧血と関連し、免疫グロブリン投与に反応する。免疫状態が正常の患者においても慢性感染は慢性貧血、神経症状や動脈炎をおこし得る^{4,5}。

HPV B19 は慢性関節リウマチの発症原因の一つとしても考えられており⁶、急性の多発性関節炎をおこし得る⁷。これらの患者のうちにはアメリカリウマチ学会のクライテリアを満たすものも存在する⁷。Saalらは、HBV B19 がリウマチ患者の関節液中の75%にみいだされると報告した⁸。近年、高橋らは慢性リウマチ患者の骨髄中にHBV B19の capsid antigen が見い出されていることを報告している⁶。以上のような結果より、HPV B19 は慢性関節リウマチの原因ウイルスである可能性が指摘されている。近年 SSc においても HBV B19 の関与が指摘されている^{9,10}。そこで、この報告においては SSc 皮膚組織において HPV B19 DNA が見い出されるかどうか検討した。その方法としては DNA を検出するのに最も鋭敏である polymerase chain reaction (PCR) を用いた。

B. 研究方法

1) 対象

97例の正常人(年齢24-74歳、平均55.3歳)および全身性強皮症患者48例(31-75歳、平均52.2歳)について検討した。他の疾患患者としては、16例のSLE患者、8例の皮膚筋炎患者、6例のmorphea患者および8例のGVHD患者についても検討した。

2) polymerase chain reaction

被検者の皮膚組織から total DNA を抽出し、PCRを施行した。10% DMSO, 50 mM KCl, 20 mM Tris-HCl (pH 8.4), 2.5 mM MgCl₂, 50 pM primerireaction, and 2.5 U of Taq polymerase を含む 50 μl vol の solution を作成し、1μg の template DNA を加えた。最初および二回目の PCR は 94°C, 30sec, 55°C, 1 min, 72°C, 90 sec を 35 cycles 施行した。最初の PCR product の一部を用いて二回目の PCR を行った⁷。それぞれの primer は文献上のものを用いた⁷。

3)統計的検討

χ² 乗検定を用いて出現率の検定を行った。

C. 研究結果

1)皮膚組織よりの Parvovirus B19 DNA の検出

正常人および各疾患における皮膚組織よりDNAを抽出し、PCRを施行した。第1回目のPCR産物(図1)では、284bpのbandが検出され、さらに第2回目のPCR産物(図2)では103bpのbandが検出され Parvovirus B19 に特異的なDNAと考えられた。

2) 正常人および各種疾患における皮膚組織よりの Parvovirus B19 DNA の検出率

第1回目のPCR後の全身性強皮症における Parvovirus B19 DNA の検出率(36/46, 75.0%)は正常人の(50/97, 51.5%)と比較して有意に上昇

していた($P < 0.01$) (表 1)。他疾患の検出率は正常人と比較して有意差がなかった。第 2 回目の PCR 後の全身性強皮症における Parvovirus B19 DNA の検出率(36/48, 75.0%)は正常人のもの(53/97, 54.6%)と比較して有意に上昇していた。他疾患における検出率は正常人と比較して有意差を認めなかった。

D. 考案

Parvovirus B19 の持続感染においては IgG や IgM 抗体が存在しないこともあるので、その診断にはウイルス自体を検出する必要がある^{4,11}。Parvovirus B19 は慢性関節リウマチの原因の一つとも考えられており、急性の多発関節炎をきたす^{4,5}。特に成人ではその検出率は高い。近年 SSc においても Parvovirus B19 の関与が指摘されている^{9,10}。Ferri らは持続感染のマーカーである NS1 が SSc 血清中に高頻度にみられると報告している¹²。さらに、SSc 患者の骨髄中に高頻度に Parvovirus B19 DNA が検出されたとの報告もある⁹。Ray らは Parvovirus B19 を含む血清を加えて培養することにより関節滑膜由来の線維芽細胞が invasive phenotype を獲得したと報告している¹³。さらにこの状態は中和抗体により抑制されている。SSc 皮膚組織においては線維化がみられるが、Parvovirus B19 が線維化をもたらした

可能性が指摘される。

Parvovirus B19 を検出する最も感度の高い方法は PCR を用いた DNA の検出である^{14,15}。Durigon らは、Parvovirus B19 の DNA 塩基配列に基づき 19 種類の primer を挙げている¹⁴。彼らはこれらの primer を用いて 16 種類の PCR による DNA 増幅法を挙げている。その結果、350 から 3500DNA copy を 35cycle の PCR で検出できる primer pair を挙げている。さらに nested PCR にすることによりその感度は 100 倍になったとしている。我々の検討ではこれらの Primer を用いて Parvovirus B19 DNA を検出し得た。以上より、今回の方法は信頼性の高い方法と考えられた。

E. 結論

全身性強皮症においては皮膚組織において parvovirus B19 DNA の検出率が高く、それが皮膚病変形成に関与している可能性が指摘された。

F. 文献

1. Anderson LJ. Human parvovirus B19. *J Infect Dis* 1990; **161**: 603-8.
2. Cohen BJ, Mortimer PP, Pereira MS. Diagnostic assays with monoclonal antibodies for the human serum

- parvovirus-like virus (SPLV). *J Hyg* 1983; **91**: 113-30.
3. Anderson LJ, Tsou C, Parker RA *et al.* Detection of antibodies and antigens of human parvovirus B19 by enzyme-linked immunosorbent assay. *J Clin Microbiol* 1986; **24**: 522-6.
 4. Frickhofen N, Abkowitz JL, Safford M *et al.* Persistent B19 parvovirus infection in patients infected with human immunodeficiency virus type 1 (HIV-1): a treatable cause of anemia in AIDS. *Ann Intern Med* 1990; **113**: 926-33.
 5. Koch WC, Massey G, Russell CE, Adler SP. Manifestations and treatment of human parvovirus B19 infection in immunocompromised patients. *J Pediatr* 1990; **116**: 355-9.
 6. Takahashi Y, Murai C, Shibata S *et al.* Human parvovirus B19 as a causative agent for rheumatoid arthritis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998; **95**: 82227-32.
 7. Takahashi Y, Murai C, Ishii T, Sugamura K, Sasaki T. Human parvovirus B19 in rheumatoid arthritis. *Int Rev Immunol* 1998; **17**: 309-21.
 8. Saal JG, Stendie M, Einsele H, Muller CA, Fritz P, Zacher J. Persistence of B19 parvovirus in synovial membranes of patients with rheumatoid arthritis. *Rheumatol Int* 1992; **12**: 147-51.
 9. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 267-8.
 10. Altschuler EL. The historical record is consistent with the recent finding of parvovirus B19 infection of bone marrow in systemic sclerosis patients. *Clin Exp Rheumatol* 2001; **19**: 228.
 11. Kurtzman GJ, Ozawa K, Cohen B *et al.* Chronic bone marrow failure due to persistent B19 parvovirus infection. *N Engl J Med* 1987; **317**: 287-94.
 12. Ferri C, Longombardo G, Azzi A, Zakrzewska K. Parvovirus B19 and systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 1999; **17**: 267-8.
 13. Ray NB, Nieva DR, Seftor EA, Khalkhali-Ellis Z, Naides SJ. Induction of an invasive phenotype by human parvovirus B19 in normal human synovial fibroblasts.

14. Durigon EL, Erdman DD, Gary GW, Pallansch MA, Torok TJ, Anderson LJ. Multiple primer pairs for polymerase chain reaction (PCR) amplification of human parvovirus B19 DNA. *J Virol Meth* 1993; 44: 155-65.
15. Shade RO, Blundell MC, Cotmore SF, Tattersall P, Astell CR. Nucleotide sequence and genome organization of human parvovirus B19 isolated from the serum of a child during aplastic crisis. *J Virol* 1986; 58:

G.研究発表

1. 論文発表

Tsutomu Ohtsuka, Soji Yamazaki. The presence of parvovirus B19 DNA in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*, in press.

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の出願・登録状況

なし

Table 1 The prevalence of parvovirus B19 DNA from skin tissues in normal subjects, patients with systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, dermatomyositis, morphea and graft-versus host disease after second polymerase chain reaction

Subjects	Total number.	Parvovirus B19 positive number	Percentage
Normal controls	n=97	53(50)#	54.6%(51.5%)#
Systemic sclerosis	n=48	36	75.0%**(*)
Systemic lupus erythematosus	n=16	9	56.3%
Dermatomyositis	n=20	14	70.0%
Morphea	n=6	2	33.3%
Graft-versus-host disease	n=8	4(3)	50.0%(37.5%)
Total	n=193	118(114)	61.1%(59.1%)

#: The number in the parentheses was the positive numbers and occurrence rates of parvovirus B19 DNA after first polymerase chain reaction, *: P<0.02 vs. normal controls (chi-square analysis), **: P<0.01 vs. normal controls (chi-square analysis).

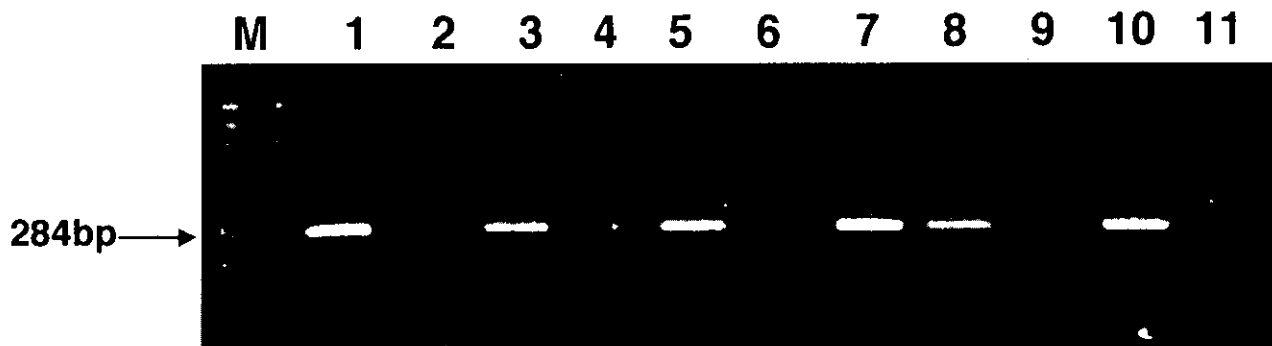


Figure 1. The result of polymerase chain reaction with first primer set for the detection of human parvovirus B19 DNA in skin tissues

M: molecular weight marker, lane 1-6: normal controls, lane 7-11: patients with systemic sclerosis, positive peaks (284bp) for human parvovirus B19 DNA's were detected in lane 1, 3, 4, 5, 7, 8 and 10.

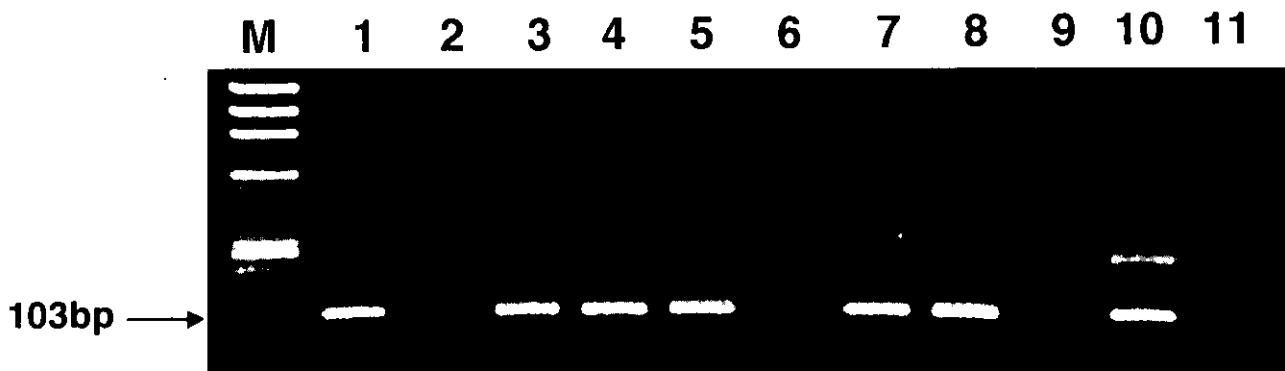


Figure 2. The result of polymerase chain reaction with second primer set for the detection of human parvovirus B19 DNA in skin tissues

M: molecular weight marker, lane 1-6: normal controls, lane 7-11: patients with systemic sclerosis, positive peaks (284bp) for human parvovirus B19 DNA's were detected in lane 1, 3, 4, 5, 7, 8 and 10.

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症における心筋障害の核医学的評価

研究協力者 中嶋憲一 金沢大学附属病院核医学診療科講師
協力者 河野匡哉 金沢大学大学院バイオトレーサ診療学
主任研究者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

全身性強皮症において心筋障害の的確な診断を行うことは重要であり、本研究では、核医学的手法により心筋障害の早期検出と重症度評価の可能性を検討した。その結果、強皮症においては I-123 metaiodobenzylguanidine(MIBG)による交感神経イメージングで集積の低下と MIBG 洗い出しの亢進があり心筋障害が認められた。また、Tc-99m tetrofosmin または Tc-99m methoxy-isobutyl-isonitrile (MIBI)による心筋血流 Gated SPECT では、血流欠損がなく収縮機能に異常のない場合でも高率に拡張障害を示すことが示された。放射性医薬品と定量解析を用いて、全身性強皮症の心病変の定量化ができる可能性がある。

A. はじめに

全身性強皮症における心筋障害は剖検においては軽微なものも含めると 20-50%と比較的高頻度に認められることが報告されている^{1,2}。心筋血流シンチグラフィを用いた検討においても、Tl-201 シンチグラフィでは臨床症状のない患者でも高率に心筋虚血あるいは寒冷誘発異常が生じることが報告されてきた^{3,4}。しかしながら、これらの検討は比較的古いものであり、皮膚病変や重症度との関連を比較した検討は少ない。

筆者らはすでに心筋血流 Gated SPECT を全身性強皮症の患者に応用し、本邦での患者群では、誘発虚血の頻度が低いことや早期に拡張障害が出現することを明らかにした⁵。

一方、軽度の心筋障害を検出できる可能性を有する放射性医薬品として、I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG)による交感神経イメージングがあり、MIBG は虚血性心疾患、心筋症を初めとする心筋障害に感度が高いことが報告されてきた。全身性強皮症に関して MIBG を応用した1報告によると、対象患者の 83%に MIBG 異常が認められたと報告されている⁶。

この研究の目的は、全身性強皮症に伴う心筋障害を心筋血流、心機能、交感神経機能をとおして検討しその異常の検出能を評価することにある。

B. 研究対象と方法

1) 対象は全身性強皮症 17 症例 (55.7 ± 10 歳、

男1例、女16例)であり、当院皮膚科において皮膚病変および全身検索が行われて強皮症と診断された症例であり、全例で Tc-99m tetrofosmin または MIBI による心筋 SPECT 血流検査および I-123 MIBG による交感神経イメージングが施行された。病型別では diffuse type 7 例、limited type 10 例であり、Modified Rodnan's score による総皮膚スコア(TSS)では1から22に分布した。筆者らの以前の検討⁵では TSS \geq 10、 $<$ 10 の群間でも心機能障害に有意差が認められたため、今回の検討では、diffuse type または TSS \geq 10 の群を重症群(n=10)、limited かつ TSS $<$ 10 の群(n=7)を軽症群に分類した。

2) 対照群は臨床的に虚血性心疾患の可能性が否定され、高血圧、糖尿病、不整脈の合併がなく、かつエコー、心電図などで臨床的に心機能異常がないと判定された10症例(平均年齢53.4 \pm 10.6歳、男3例、女7例)である。

3) 心筋血流イメージングおよび解析は以下のように施行した。Tc-99m tetrofosmin または MIBI による心筋血流 SPECT は、まずエルゴメータ負荷検査を施行して放射性医薬品を静注後に撮像し、ついで安静時に gated SPECT による心筋血流と心室機能検査を施行した⁵。Gated SPECT の解析は、QGS ソフトウェア (Cedars Sinai Medical Center, USA)を用いて自動解析した。容積曲線の値を off line で personal computer に入力し、Fourier fitting を施行した曲線を用いて拡張期指標を算出した。

MIBG 検査においては、planar 前面像にて心筋および縦隔に関心領域を設定し、heart/mediastinum(H/M)比を算出した。また、早

期像(20分後)と後期像(3時間)の心筋カウントと2検査間での減衰補正を加えた後、「(早期像心筋カウント-後期像心筋カウント)/早期像心筋カウント」の式で洗い出し率を計算した。

C. 研究成果

運動時心筋虚血についてみると、強皮症群全例で有意な特定のセグメントでの低下所見を認めず、17例中1例で運動時および安静時に下側壁の軽度の低下を認めたものの誘発虚血としては陰性であった。また、対照群では、全例が正常所見であった。

MIBG の異常は、心尖下壁の一部の低下を示す症例が強皮症17例中10例(軽度8例、高度2例)において認められたが、この領域の異常は疾患に非特異的に認められるため、今回の検討では病的異常と判定できなかった。H/M(早期)は強皮症群で2.06 \pm 0.23、対照群で2.13 \pm 0.18(n. s.)、H/M(後期)は強皮症群で2.11 \pm 0.33、対照群で2.38 \pm 0.08で有意差があり(p=0.021)、洗い出し率は強皮症群で17.8 \pm 6.4%、対照群で11.3 \pm 6.4%で有意差が認められた(p=0.017)。

Gated SPECT による心機能パラメータからみると、駆出分画は強皮症群で74.8 \pm 9.4%、対照群で68.9 \pm 9.8%(n. s.)、拡張末期容積は強皮症群で55.8 \pm 15.9mL、対照群で69.5 \pm 20.3mL(n. s.)と有意差がなかった。拡張末期指標については、最大拡張速度(PFR)は強皮症群で2.80 \pm 0.66/sec、対照群で2.46 \pm 0.50/sec(n. s.)であったが、収縮末期からPFRに至る時間をRR間隔で除した値(TPFR/RR)は0.232 \pm 0.074、対照群で0.175 \pm 0.021であり、強皮症群で有意に延長

が見られた($p=0.025$)。

全身性強皮症を軽症群と重症群にわけると、駆出分画、PFR においては有意差がなかったが、TPFR/RRは 0.189 ± 0.024 、 0.262 ± 0.082 と有意差が見られた($p=0.037$)。MIBGについては、H/M、洗い出しともに両群間に有意差は認めなかった。

D. 考察

全身性強皮症は全身の複数臓器に影響あるいは機能障害を与える疾患であり^{1,2}、その早期検出や治療効果、予後にわたる因子を適切に判定できる指標が望まれる。このうち心病変は、肺機能、腎機能と併せて、患者の予後に関連する重要な要素となっている。心筋血流を解析した従来の報告によれば、高率に虚血性変化や欠損が生ずることが報告されてきたが^{3,4}、筆者らの検討では、有意の虚血を示す症例は前報告でも⁵、今回の検討でも少なかった。病型や重症度との明確な関連を指摘した論文はほとんどないために、筆者らの検討と比較は難しいが、対象となった患者の重症度の差による違いであるかもしれない。実際に本研究では TSS の分布は、最大 22、平均 10.8 ± 8.5 であり、軽症から中等症の患者が主体であったためと考えられる。また、合併症の出現頻度や特徴には人種による差があることも指摘されており、その因子も関連している可能性がある。

収縮機能に障害のない早期の患者でも、拡張障害が出現している所見は、筆者らがすでに報告したとおりであり、今回の検討でもそれを確認することになった。一方、MIBGによる障害を心筋

の取り込みで見た場合、H/M の後期像と洗い出しに正常群と差が認められたことから、軽度の交感神経障害が生じていることを示している。Gürtnerらの報告では、H/Mの低下症例が83%と高率でありまた分布が不均一であったとされており⁶、筆者らの検討ではこれより異常頻度が少ない。この差異も患者の重症度の差、関心領域の設定やコリメータなどの技術的因子、さらには不均一性に関する判定の基準の違いなどがあげられるかもしれない。筆者らの検討では MIBG 取り込みは統計的に低値ではあるものの、その差は小さく、H/M 値の分布も正常群との重なりがあるため、個別の症例の心筋障害を MIBG のみで評価することは実際的には難しいかもしれない。

核医学的指標は障害を数値化する点で優れており、臓器の機能障害を検出する面で利用価値が高い。筆者らの検討でも、肺機能⁷、心機能⁵、腎機能⁵、消化器機能の異常^{7,9,10}を核医学的に検出しており、定量化に優れた方法であることが示されてきた。今後さらに経過観察と治療効果の判定にもこれらの方法が利用可能であり、今後の検討課題としたい。

E. 結論

全身性強皮症の患者では、MIBGによる交感神経機能の障害が見られる。また、Gated SPECT で有意に拡張障害が認められ、心機能評価の有効な方法となることが示された。

F. 文献

1. D'angelo WA, Fries JF, Masi AT, Shulman LE. Pathologic observation in systemic sclerosis

- (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-440
- Ridolfi RL, Bulkley BH, Hutchins GM. The cardiac conduction system in progressive systemic sclerosis. Clinical and pathologic features of 35 patients. *Am J Med* 1976; 61: 361-366
 - Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *New Engl J Med* 1984; 310-142-148
 - Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Inter Med* 1986; 105-661-668
 - Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Systemic Sclerosis Detected by Gated Myocardial Perfusion SPECT: An Early Sign of Cardiac Involvement. *J Nucl Med* 2001; 42:183-188
 - Gürtner C, Werner RJ, Krause BJ, Wendt T, Hör G, Holzmann H. Early diagnosis of cardiac involvement in systemic sclerosis by ¹²³I-MIBG neurotransmitter scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 849-858
 - Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S, et al. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. *Ann Nucl Med* 2001; 15: 97-101.
 - 河野匡哉、中嶋憲一、小西章太、他。全身性

硬化症における食道シンチグラフィの定量的評価。核医学 2001;38:727-735

- Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, et al. Esophageal Transit Scintigraphy: Diagnostic Value to Evaluate Severity of Esophageal Complication in Systemic Sclerosis. *Nucl Med Commun* (in press)

G. 研究発表

1. 論文発表

- Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, et al. Esophageal Transit Scintigraphy: Diagnostic Value to Evaluate Severity of Esophageal Complication in Systemic Sclerosis. *Nucl Med Commun* (2003年に accept, in press)

2. 学会発表

- 中嶋憲一、河野匡哉、道岸隆敏、他。全身性硬化症における食道圧縮イメージパターンの特徴と異常の頻度。核医学 2003; 40: S147(第43回日本核医学会総会、東京)

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

皮膚潰瘍を有する全身性強皮症患者における患肢動脈造影所見

分担研究者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
協力者 長谷川道子 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学助手
協力者 永井弥生 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師
協力者 田村敦志 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学助教授

研究要旨

皮膚潰瘍を有する全身性強皮症患者に動脈造影を行い、障害血管について検討した。

A. はじめに

全身性強皮症は膠原病の中でも潰瘍が最も高頻度にみられ、難治化することが知られているが、その障害血管についての検討はあまりなされていない。今回我々は、顕著な末端紫藍症や皮膚潰瘍を有する全身性強皮症患者7例に対し、動脈造影を行い障害血管レベルを検討した。

B. 症例

対象の7例はいずれもアメリカリウマチ協会の分類予備基準を満たしている症例で、患者年齢は42歳から70歳(平均58歳)、性別は女6例、男1例であった。病型はdiffuse cutaneous typeが4例、limited cutaneous typeが3例で、全身性強皮症と診断してから血管造影を行うまでの経過年数は1ヶ月から28年、平均17年1ヶ月であった。血管危険因子の有無では患者は全員喫煙歴がなく、4例に高血圧があったが、いずれも降圧剤の内服で良好にコントロールされていた。また、全例で高脂血症はなかった。検査所見では、抗核抗体が6例で陽性、抗Scl-70抗体は4例

で陽性、抗RNP抗体は全例陰性であった。レイノー現象は全例が有していた(表1)。皮膚潰瘍の部位は、多発例1例を含む5例が手指(図1)、2例は足趾および踵部であった(図2)。手指潰瘍のある5例と、足に潰瘍を有し手指に顕著なチアノーゼを認めた1例の計6例に対して上肢の動脈造影を、踵部および足趾に潰瘍を有する2例と、手指に潰瘍を有し足趾に顕著なチアノーゼを持った1例の計3例に対して下肢の動脈造影を行った。上肢で動脈造影を行った6例全例に固有指動脈の閉塞や狭窄、屈曲、蛇行があり、動脈の変化は潰瘍を有していた指以外にも存在した(図3)。さらに、尺骨動脈の末梢側の途絶が3例、橈骨動脈の側副血行路を伴った途絶が1例に見られた。それに伴い、浅掌動脈弓の描出不良が3例あった。下肢動脈造影を実施した3例では、全例趾動脈が途絶していた。さらに、足底動脈、足背動脈とも各1例ずつに側副血行路を伴った途絶を認め、この2例は後脛骨動脈も途絶していた(図4)。治療としては全例にプロスタグランジン製剤を投与した。そ

の他、血小板凝集抑制剤投与を3例、高圧酸素療法を3例に行った。4例はデブリードマンおよび保存的治療で治癒したが、これらの治療に反応せず壊死に至り、切断術を行った例も2例あった(表2)。手指切断した例はいずれも動脈造影所見で、側副血行路を伴わない固有指動脈の完全途絶例であった。

C. 考案

四肢の虚血性障害を呈する疾患の中で、膠原病性末梢循環障害と鑑別が必要なものに、慢性動脈閉塞症として知られる閉塞性動脈硬化症(ASO)とバージャー病がある(表3)。ASOは高血圧や高脂血症を有する高齢者に多く発症し、障害血管は腸骨動脈、大腿動脈などの主幹動脈で上肢病変は稀である。造影所見は動脈の迂曲硬化、虫食い様の陰影欠損で側副血行路は乏しいとされている。バージャー病は90%以上に喫煙歴があり、障害血管は約半数が前・後脛骨動脈で、他に膝窩動脈、大腿動脈が侵される。1/4以上の症例で上肢病変を合併し、橈骨動脈、尺骨動脈の順に多く、無症状であっても90%以上に上肢病変が見られるとの報告もある¹。造影所見は前腕や下腿動脈より遠位部の多発性分節的な途絶で、発達した側副血行路を認める。一方全身性強皮症などで見られる膠原病性末梢循環障害では従来、障害血管は指動脈に集中するといわれていた。しかし、Fureyら²が下腿などの中動脈領域の閉塞例を報告して以来、中動脈領域の閉塞例の報告が散見され、膠原病における血管病変は指趾などの小動脈に集中するだけでなく、下腿および前腕などの中動脈にも及んでいることが知られるようになってきた。今回の我々の検討でも、7例中4例において指動脈より中枢の動脈が障害されており、このうち3例が多発性の潰瘍、壊死を呈してい

た。したがって多数指に及ぶ壊死や踵部など足趾以外の部位に壊死や潰瘍が発生した例では、血管病変が下腿、前腕レベルに存在する可能性を考慮しなければならないと考えた。

D. 文献

1. 青木見佳子, 川名誠司: バージェャー病と閉塞性動脈硬化症. MB Derma 2002, 59:8-15
2. Furey, N.I., Schmid, F.R., Kwaan, H. et al: Arterial thrombosis in scleroderma. Brit. J. Dermatol

E. 発表

なし

表1 対象症例の背景

症例	年齢・性別	病型	経過年数	血管危険因子			検査所見		レイノー現象
				喫煙	高血圧	高脂血症	抗核抗体	抗Scl-70抗体	
1	64・F	dcSSc	22年	なし	なし	なし	2560倍	178.8index	あり
2	68・F	dcSSc	14年	なし	なし	なし	5120倍	226.4index	あり
3	51・F	lcSSc	18年	なし	あり	なし	陰性	陰性	あり
4	57・F	lcSSc	22年	なし	あり	なし	10240倍	陰性	あり
5	53・F	lcSSc	1ヶ月	なし	あり	なし	1280倍	陰性	あり
6	70・F	dcSSc	28年	なし	あり	なし	20倍	79.4index	あり
7	42・F	dcSSc	16年	なし	なし	なし	320倍	122.9index	あり

表2 血管造影所見

症例	潰瘍部位	動脈造影	障害動脈	治療
1	右1, 3趾, 右踵部	下肢	趾動脈+足背動脈+後脛骨動脈	PG製剤+血小板凝集抑制剤+高圧酸素療法
2	左1, 2, 4, 5指, 右3指	上肢	固有指動脈+浅掌動脈弓+尺骨動脈+橈骨動脈	PG製剤+血小板凝集抑制剤
3	左2指	上肢	固有指動脈	PG製剤+血小板凝集抑制剤+左2指切断
4	左4指	上肢	固有指動脈+浅掌動脈弓+尺骨動脈	PG製剤+高圧酸素療法+左4指切断
5	左3指	上肢	固有指動脈	PG製剤
6	左5指	上肢	固有指動脈	PG製剤
7	右2, 3, 4, 5趾, 左3趾, 右踵部	下肢	趾動脈	PG製剤+高圧酸素療法
		上肢	固有指動脈+浅掌動脈弓+尺骨動脈	
		下肢	趾動脈+足底動脈+後脛骨動脈	

表3 四肢の虚血性障害を呈する疾患の鑑別

	膠原病性末梢循環障害	閉塞性動脈硬化症	Buerger病
疫学	90%以上にレイノー現象あり	高血圧, 高脂血症が多い	90%以上に喫煙歴あり
障害血管	尺骨動脈遠位から固有指動脈, 下脛動脈から趾動脈	主幹動脈の病変, 上肢病変は稀	前・後脛骨動脈, 膝窩動脈, 大腿動脈, 1/4以上の症例で橈骨動脈, 尺骨動脈
血管造影	尺骨動脈, 下脛動脈より遠位で先細り型の途絶, 側副血行路は指動脈に多い	動脈の迂曲硬化, 虫食い様の陰影欠損, 側副血行路に乏しい	前腕や下脛動脈より遠位部の多発分節的な途絶, 発達した側副血行路を認める



図 1：症例 2 の臨床像。左 1 指末節のほぼ全体が灰褐色に壊死している。

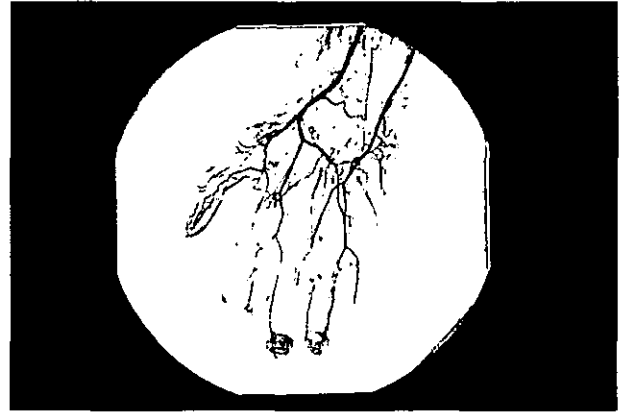


図 3：症例 3 の動脈造影所見。第 2 指および第 5 指尺側へ向かう固有指動脈が著明に狭小化し、第 2 指では PIP 関節より末梢で完全に途絶している。その他の指に向かう固有指動脈は血流はあるが、細く壁は不整である。これより中枢側の動脈には異常はない。



図 2：症例 7 の臨床像。右足背の 3、4 趾基部に潰瘍があり、2、3、4 趾は黒色から暗紫紅色を呈する。

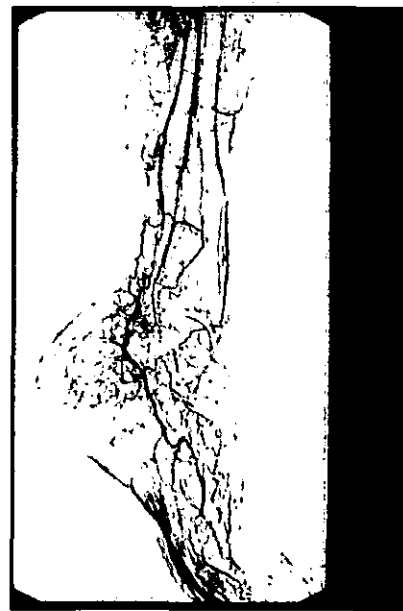


図 4：症例 1 の動脈造影所見。前脛骨動脈は保たれているが、これに続く足背動脈が途絶している。後脛骨動脈では末梢側の途絶とこれに伴う側副血行路を認める。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症の活動制限の特徴および適応するデバイスについて

研究協力者 麦井直樹 金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
分担研究者 佐藤伸一 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
協力者 生田宗博 金沢大学医学部保健学科作業療法学専攻教授
協力者 西悦子 金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者 沢崎詩織 金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
主任研究者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

全身性強皮症の活動制限の評価としてHAQが用いられているが、リハビリテーションにおいても活動制限の評価は極めて重要であり、有効な治療に直結する。我々は患者の日常生活においてHAQ項目を含んだ全 106 項目で活動制限の大きい活動の詳細を調査した。調査結果からは手指の筋力が必要な缶ジュースやペットボトルのふた開けが困難な患者が多く、ペットボトルのふた開けが困難と感じた患者の機能障害として、握力は 18 kg以下、ピンチ力では側腹つまみ 5 kg以下、指腹つまみ 4 kg以下が多かった。

A. はじめに

我々は全身性強皮症（以下、強皮症とする）のリハビリテーションの有効性をこれまで手指拘縮、呼吸機能より検討してきた^{1,2)}。リハビリテーションでは活動制限をとらえることも重要である。そして必要があれば、これら障害に対し、自助具を含む福祉機器（以下、デバイスとする）を紹介したり、使用方法を指導することもある。臨床場面においては手指の関節可動域制限や難治性潰瘍の痛みにより、日常生活活動（以下、ADLとする）に制限をきたしている患者を経験する。強皮症の活動制限を表わす評価法としてHAQ（Health Assessment Questionnaire）が知られており³⁻⁵⁾、強皮症の重症度を示す主要な評価であるスキンスコアとの相関も示さ

れている³⁾。本邦でも Kuwana ら⁶⁾が複数施設間の調査において強皮症の活動制限が食事や握りのカテゴリーで大きくみられることを報告した。今回リハビリテーションの視点から主要なADLのみでなく、日常生活関連動作（以下、APDLとする）まで項目を広げ、疾患の活動制限の特徴を調査、検討した。さらに、強皮症患者の活動制限と機能障害の関連性を示し、デバイスを紹介する場合の適応を明確にすることを目指した。

B. 対象

2003年に当院皮膚科より紹介され、作業療法を行っている強皮症患者 37例（女性 30例、男性 7例）を調査対象とした。年齢は7歳から 78歳で平均 50歳であった。病型で

は diffuse cutaneous SSc が 23 例, limited cutaneous SSc が 14 例となっていた。スキンスコアは Modified-Rodnan total skin thickness score (以下, m-TSS とする) にて平均 15.9 点で, 罹患期間は平均で 7 年であった。

C. 方法

調査 1 : 活動制限の特徴の調査

作業療法の評価の 1 つとして行っている ADL 問診時に HAQ-DI の 20 項目を含む自作の ADL・APDL 評価 (表 1), 全 106 項目 (食事 12, 更衣 14, 整容 10, 排泄 4, 入浴 4, 起居 2, 移動 10, 家事 31, 育児 5, その他 14) について作業療法士が患者から直接質問した。回答は HAQ と同様の尺度とし, 「簡単にひとりで行える」は 0 点, 「何とかひとりで行える」は 1 点, 「人に手伝ってもらえばできる」は 2 点, 「全くできない」は 3 点の 4 段階とした。今回, 生活に必要な項目は各患者で異なるため, 個人の比較では点数を回答項目数で割り, 各患者および各項目毎に平均値を求め活動制限のスコアとした。また評価の比較として HAQ-DI も同時に求め, 我々の活動制限スコアとの関連性を検討した。HAQ-DI は強皮症研究会にて編集された強皮症患者における HAQ 日本版 Version 1⁷⁾を用いた。さらに評価項目別に活動制限の程度を活動制限スコアの平均値にて求めた。

調査 2 : デバイスの適応に対して

調査する項目はペットボトルのふた開けとした。調査 1 で評価した結果より, ペットボトルのふた開けが困難な患者 (以下, デバイス適応群), 問題なくできる患者 (コントロール群) の 2 群に分けた。その 2 群の握力と

ピンチ力 (側腹つまみ, 指腹つまみ) の測定結果を比較検討した。さらにペットボトルのふた開け困難な患者には DAICHI 社製のペットボトルオープナーを紹介した。このペットボトルオープナーは缶ジュースのプルトップ開けのデバイスとしても使用可能である。図 1, 2 に使用方法を示す。このデバイスに対する患者の反応も調査した。

D. 結果

1) 活動制限の特徴の調査結果 :

全 106 項目のうち, 対象者の回答は平均 86.2 (女性 88.6, 男性 76.0) 項目であった。対象者が若年者や男性では家事動作に対する回答が少なかった。活動制限のスコア (平均値 ± 標準偏差) は 0.33 ± 0.39 (女性 0.31 ± 0.39 , 男性 0.39 ± 0.41) であった。男女間に有意差はみられなかった。一方 HAQ-DI は 0.65 ± 0.65 (女性 0.64 ± 0.67 , 男性 0.70 ± 0.60) となっていた。男女間に有意差はみられなかった。

我々の活動制限のスコア 0.33 ± 0.39 と HAQ-DI のスコア 0.65 ± 0.65 の相関はピアソンの相関係数を使った検定で, 相関係数が 0.93 と強い相関がみられた。

活動制限の訴えの多かった評価項目と平均値を表 2 に示す。上位 10 項目とその得点は缶ジュースのふた開け : 1.24 点, ペットボトルのふたを開け : 0.78, ピンのふた開け : 0.78, 牛乳パックのふた開け : 0.75, スナック菓子の袋を開ける : 0.73, 足の爪切り : 0.69, 針に糸を通す : 0.67, 棚の上の 2 キロ位の物を降ろす : 0.63, 近所の商店街に買い物に行く : 0.62, 缶詰の缶切り : 0.59 であった。得点からは 2 人に 1 人はこれら活動に何らかの支障があると推測される。他にもプリン,

ヨーグルトのふたを開ける、ボタンのとめ・はずし、和式トイレ、荷物を持つ、階段を5段のぼる、おろし金を使う、糸で結び玉をつくる、糸で縫っていく、財布から小銭を取り出すなどが困難の訴えの多い項目であった。これらの項目でHAQの項目に選定されているものは20項目中5項目であった。

2) デバイスの適応に対する結果:

デバイス適応群は19例であった。コントロール群は18例であった。

次に各群の患者の性別と年齢、罹患期間、m-TSS、握力、ピンチ力の平均値を表3に示す。年齢はデバイス適応群で53歳、コントロール群は47歳、罹患期間はデバイス適応群で8.9年、コントロール群は5.1年、m-TSSはデバイス適応群で18点、コントロール群は13点で有意差はみられなかった。平均握力はデバイス適応群で右13.5kg、左11.8kg、コントロール群は右26.3kg、左24.1kg、平均ピンチ力はデバイス適応群で側腹つまみでは右4.2kg、左4.2kg、コントロール群は右7.2kg、左6.7kg、指腹つまみでデバイス適応群右2.7kg、左2.8kg、コントロール群は右4.8kg、左4.6kgであり、左右の平均では握力ピンチ力いずれもデバイス適応群で有意に低下がみられた。また、デバイス適応群で握力が18kg以下のもの、側腹つまみで5kg、指腹つまみで4kgのものがフィッシャーの検定により、有意にペットボトルのふた開けが困難であった。

ペットボトルのふた開け困難な患者19例中15例にデバイスを紹介したところ、1例は使用中で8例は購入を希望した。

E. 考察

強皮症の活動制限に関してリハビリテーシ

ョンの分野からの報告はわずかであるが^{8,9)}、これまで強皮症専門の医師と共同研究として評価バッテリーの開発に関わっている^{5,10)}。

その評価法は主に疾患の重症度や治療効果の判定として検討されてきた^{3,11-13)}。その代表的なものがHAQである。HAQは元来関節リウマチのQOL評価尺度として作られたものである¹⁴⁾が、強皮症や全身性エリテマトーデスなどのリウマチ性疾患でも使用されている。しかし、評価項目の中には強皮症の臨床症状を必ずしも的確に示していないものであり、今回の調査により強皮症単独の活動制限を強い項目を示せた。調査項目選定に際しては、実際に日常生活に困難を感じている患者の意見を参考に、強皮症が女性に多いことを加味して家事動作を項目に多く加えるなどした。

調査結果の活動制限のスコアをみると平均値では活動制限はそれほど重篤でないものの、困難を多く訴えるものと全く訴えないものもあった。活動制限があまり重度でないという結果はKuwanaら⁹⁾の報告に一致していた。しかし並行して調査したHAQの値はKuwanaら⁹⁾の結果より重度であったが、これは今回対象となった強皮症患者が何らかの障害を持ち、リハビリテーションを受診した患者であったことにより説明できる。

評価項目別の検討では、活動制限の訴えの多い缶ジュースのふた開け、ペットボトルのふたを開け、ピンのふた開け、牛乳パックのふた開け、スナック菓子の袋を開ける、缶詰の缶切り、プリン、ヨーグルトのふたを開けるの7項目は手、手指の筋力の関与、足の爪切り、棚の上の2キロ位の物を降ろすはリーチ範囲の関与、針に糸を通す、ボタンのとめ・はずし、糸で結び玉をつくる、糸で縫って

いく、財布から小銭を取り出すの5項目は巧緻動作の関与、近所の商店街に買い物に行くや階段を5段のぼるは移動動作の関与した項目と推測され、強皮症の障害の特徴が示されていると考えられた。強皮症の筋力低下に関しては関節可動域制限ほどリハビリテーションにおいては注目されていないが、結果では手指の筋力低下が考えられ、今後は治療方針に加える必要性が示唆された。

我々独自の評価とHAQの評価結果には強い相関がみられ、類似した患者の活動制限が反映されていることが示された。しかしながら、我々の結果では、活動制限の訴えの多い項目のうちHAQ項目は20項目中5項目であり、HAQ項目の中には訴えの少なかった項目数が多かったことが示された。今回調査した項目は、作業療法士が患者の生活面の障害を十分把握することができるように106項目と多くなったが、強皮症の特徴を捉え、簡便に使用できる評価法として活動制限の多くみられた項目を選択していくことも必要である。また、手指の筋力低下や巧緻動作障害が原因と考えられる活動制限を機能評価により客観的指標となる具体的数値で示せれば、より根拠をもって生活指導にいかしていける。この関連性を検討することは作業療法においても大きな課題であり、作業療法のEBMを高めることにつながる。

作業療法でしばしば行われるデバイスの紹介に関しても前述した機能障害と活動制限の関連性が基礎となる。我々はさらに機能レベルを数値化された指標、すなわち手指の筋力を用いることにより、デバイスの適応を明確にすることを目指した。患者に対してデバイスの紹介は困難な生活を支援する役割を担う。強皮症における困難な訴えの多い項目にはペ

ットボトルのふた開けと缶ジュースのプルトップ開けがあるが、調査したデバイスはこの両項目をサポートする機能を持ち、安価で携帯するにも便利な大きさであり、作業療法士もすすめやすいものであった。

調査した握力やピンチ力を2分したところ、握力では18 kg以下、ピンチ力では側腹つまみで5 kg以下、指腹つまみで4 kg以下の群にデバイスの必要性が高かった。当然のことながら、デバイスの適応の検討では機能面のみでなく環境因子や個人のニードなどが関与し、今回測定した手指の筋力だけでは決定できないが、客観的な指標として表わすことは意義深いと考えた。

F. まとめ

強皮症患者37例を対象にADL、APDLの詳細な評価を行った。活動制限の高い項目は缶ジュースのふた開け、ペットボトルのふたを開けなど手・手指の筋力を要する項目が多かった。またデバイスの適応では握力18 kg以下、ピンチ力では側腹つまみで5 kg以下、指腹つまみで4 kg以下でペットボトルオープナーが有効と思われた。

G. 文献

- 1) 麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者の手指拘縮に対するストレッチングの効果, 総合リハ 29: 933-936, 2001
- 2) 麦井直樹, 他: 間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション, 総合リハ 30: 563-566, 2002
- 3) Steen VD, Medzger TA Jr: The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate

- change in systemic sclerosis patients over time,
 ARTHRITIS&RHEUMATISM 40 :
 1984-1991, 1997
- 4) Clements PJ et al : Correlates of the disability index of the Health Assessment questionnaire
 A measure of functional impairment in Systemic sclerosis,
 ARTHRITIS&RHEUMATISM
 42 : 2372-2380, 1999
- 5) Poole JL, Steen VD : The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis, Arthritis Care Res 4 : 27-31, 1991
- 6) Kuwana M et al : Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis, The Journal of Rheumatology 30 : 1253-1258, 2003
- 7) 強皮症研究会編 : 強皮症患者における Health Assessment Questionnaire (HAQ), 強皮症研究会誌 : 1-4, 2000
- 8) Poole JL : Grasp pattern variations seen in the scleroderma hand, AJOT 48 : 46-54, 1994
- 9) 前島悦子他 : レイノー現象を有する膠原病患者の手指機能, 総合リハ 19 : 997-1000, 1991
- 10) Silman A et al : Assessment of functional ability in patients with scleroderma : A proposed new disability assessment instrument, The Journal of Rheumatology 25 : 79-83, 1998
- 11) Clements PJ et al : The disability index of the health assessment questionnaire is a predictor and correlate of outcome in the high-dose versus low-dose penicillamine in systemic sclerosis trial,
 ARTHRITIS&RHEUMATISM 44 :
 653-661, 2001
- 12) 前田学, 他 : 全身性強皮症における日常生活活動度検査 (ADL) のアンケート方式による点数化の試みとその有用性について, 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成元年度調査報告書 : 170-176, 1989
- 13) 鎌木淳一, 他 : 全身性強皮症における Quality of Life (QOL) に関する調査成績 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成元年度調査報告書 : 306-311, 1989
- 14) Fries JF et al : Measurement of patient outcome in arthritis,
 ARTHRITIS&RHEUMATISM 23 :
 137-145, 1980

H. 研究成果

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1 ADL・APDL評価項目

食事	箸を使う プリン、ヨーグルトのふたを開ける スプーン 薬の袋 顆粒 薬の袋 錠剤 缶ジュースのプルトップを開ける 缶ジュースを飲む ビンのふたを開ける ペットボトルのふたを開ける 牛乳パックのふたを開ける 茶碗の保持 みかんの皮むき スナック菓子の袋を開ける	起居	寝床から起き上がる、入る 肘掛けのない椅子から起立
更衣	上衣の着脱 下衣の着脱 ボタンとめ、はずし ファスナー 下着 靴下 靴 ひも結び 時計の着脱 ネクタイ パンスト ベルト 手袋の着脱 衣類をたたむ	その他	前かがみで床のものを拾う 棚の上の2kg位の物を降ろす 財布から小銭 本のページめくり ネジの締めはずし 傘の開閉 自動販売機からお釣を出す 草むしり 電話の使用 キャッシュカード(テレカも) 書字 そろばん たてぶえ
整容	洗顔 ブラッシング 手の爪切り 足の爪切り 化粧 髭剃り 蛇口開閉 歯磨き コンタクト 耳掃除	家事 掃除	風呂の準備、風呂洗い 掃除機 雑巾がけ ゴミを捨てる ゴミ袋の口を結ぶ バケツ運び 布団あげ
排泄	下衣の着脱 後始末 洋式トイレを使う 和式トイレを使う	調理	食器洗い 卵の殻割り 皮むき 包丁 缶あけ おろし金 火の使用 米とぎ 菜ばしの使用 片手なべ 両手なべ 盛り付け タッパの開閉
入浴	洗体 洗髪 タオルしぼり 浴槽の出入り	洗濯	干す たたむ 洗濯ばさみ 洗濯曹から取り出す アイロンかけ ハンガーかけ ダンスから衣類の出し入れ
移動	バス 荷物 近所の商店街に買い物へ行く 車のドアの開閉 車の乗り降り 車の運転 ドアノブの開閉 階段(5段以上) 敷居をまたぐ 平地を3分位、歩く	裁縫	針に糸を通す 結び玉をつくる 糸で縫っていく ミシンの使用
		育児	風呂 食事 おむつ 移動 抱き上げる