

SSc heart は心室中隔や後壁や非対称的な心尖部肥厚がエコー上観察される。

心筋傷害マーカーは CK-MB や心筋線維のトロポニン T、トロポニン I は複合体を形成また一部可溶性トロポニンは細胞質内にプールされている。細胞膜透過性亢進や心筋崩壊により血中で検出可能になる。心筋傷害の発症6時間以内の感度は低いですが血中存在期間が7から15日と長い、加齢、腎機能障害で上昇する。また心臓型脂肪酸結合蛋白(H-FABP)は心筋に特異的な細胞質蛋白である。ミオグロブリンと同様に心筋細胞障害早期から血中に溶出し急性心筋梗塞の超急性期マーカーとなる。慢性心不全や慢性透析患者の潜在的な心筋壊死の検出に役立つと報告されている。

SSc の心筋傷害は心筋の壊死線維化である。心筋障害の発症時期細胞質蛋白の H-FABP が上昇しその後 TNT、TNI や ML が上昇する。TNT や TNI は7から15日持続する。一方 H-FABP は1から2日持続する。ともに上昇していた点から考慮すれば心筋障害は持続的に起こっていることが想定される。

E. 結論

強皮症心筋障害の診断、経過観察に際して心筋障害マーカーの TNT、TNI、H-FABP の測定は有効であり ACE 阻害薬や β 遮断薬に

よる治療効果により心筋障害マーカーは低下する。強皮症の心筋障害の治療に際しても心筋障害血清マーカー測定が有用である。

F. 文献

- ① Ishii J, Nomura M. et al.: Serum concentration of myoglobin vs human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. Clin Chem, 43,1372-1378,1997
- ② Ishii J, Nomura M. et al. : Risk stratification using cardiac troponin T for adverse outcomes within 3 years in 395 outpatients on chronic hemodialysis. Circulation.106(supple II):347, 2002.

G. 学会発表 なし

H. 論文発表 なし

I. 特許申請 なし

表 1. Outcome of patients with severe cardiac manifestations.

Patients	outcome	disease duration (Y)	clinical cause of death	cardiac pathological findings at autopsy
1	alive	—	—	—
2	dead	1	CHF	No autopsy
3	dead	4	pneumonia	No autopsy
4	dead	6	CHF	focal interstitial myocardial fibrosis : intimal thickening of small vessels
5	dead	7	CHF	No autopsy
6	dead	8	pneumonia	Focal interstitial myocardial fibrosis : intima thickening of small vessels. perivascular fibrosis of small
7	alive	—	—	—
8	dead	1	pneumonia	Focal interstitial myocardial fibrosis
9	dead	9	CHF	No autopsy
10	dead	17	pneumonia	No autopsy
11	alive	—	—	—
12	dead	3	CHF	No autopsy
13	dead	1	CHF	No autopsy
14	alive	—	—	—
total	71%(dead)	6.3±5.0		

CHF: congestive heart failure

表 2. Marker of myocardial damage in patients with systemic sclerosis

	TNT (0.1 ^{ng} /ml >)	H-FABP (6.2 ^{ng} /ml >)	Peak CK (^{IU} /l) (90-270)	CK-MB (%) (5% >)
1	0.24	6.8	350	4.6
2	0.03	3.5	661	3.6
3	0.01 >	2.0	508	3.1
4	0.15	16.0	270	4
5	0.01 >	3.4	378	0
6	0.17	3.0	746	4.2
7	0.53	6.8	1197	11.8
8	0.01 >	6.0	908	1.9
9	0.01 >	3.5	96	NR
10	0.01 >	3.0	83	NR
11	0.01 >	6.0	60	NR
12	0.17	6.2	322	10.2
13	1.4	46.0	162	1.7 20(^{IU} /l)
14	0.76	7.4	285	8.1 23(^{IU} /l)
Positive	8/14 (57%)	6/14 (42%)		3/14 (21%)

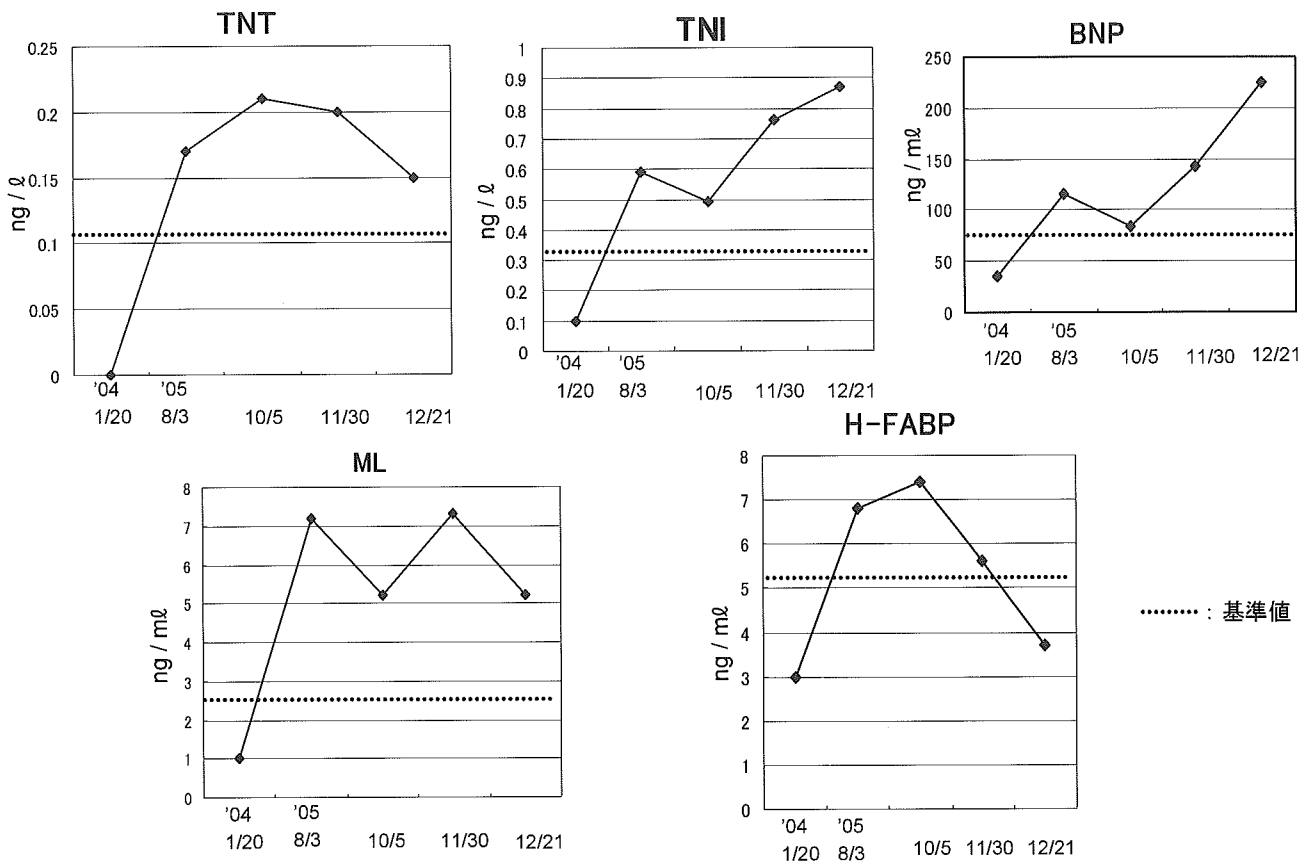


図1. 心筋障害を合併した強皮症の血清心筋障害マーカーの経時的変動
 50歳女性。びまん性皮膚硬化型強皮症。心外膜炎を呈し心筋障害を呈した症例。

全身性強皮症における食道通過障害: 流動食と固形食を用いた動態解析

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

研究要旨

全身性強皮症の患者において、定量的に消化管機能を評価するため、食道シンチグラフィを用いて、流動食と固形食との比較を行った。固形食による食道シンチグラフィには、従来から決まったプロトコールがなく、本研究では適切な標識と安定した結果を得るための方法論を考案した。従来から当科で用いている流動食と比較すると、全身性強皮症 27 例における 90 秒後の食道内残存率(R90)の平均値は、流動食の立位と臥位でそれぞれ $10\% \pm 8\%$ 、 $30\% \pm 26\%$ 、固形食の立位と臥位でそれぞれ $40\% \pm 25\%$ 、 $51\% \pm 21\%$ であり、固形食では通過が遅くかつ食道内の残存が多いことが分かった。さらに、流動食では低値であるが、固形食のみ高値となる患者群があり、早期の異常を検出している可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症における消化器病変は比較的頻度の高い合併症であり、定量的な消化管機能異常の評価が求められている。従来から嚥下時の症状は、流動食よりも固形食において早期に始まるとされているが、食道シンチグラフィ上、両者の差異を明確にする報告はなく、また固形食で施行するための一定のプロトコールも確立されていなかった¹⁾。そこでこの研究では、固形食による食道通過の定量化方法を確立し、同時に流動食との比較を行うことを目的とした。

B. 研究対象と方法

1) 対象は全身性強皮症 27 症例(51±17 歳、8-77 歳、男 8 人、女 19 人)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全

身性強皮症と診断された症例である。Diffuse cutaneous SSc (dSSc) 20 例および limited cutaneous type (lSSc) 7 例が含まれる。Total skin thickness score (TSS) は Rodnan の基準に従って算出した。SSc 患者の TSS は平均 15.1 ± 9.0 であり、dSSc では 19.0 ± 7.3 、lSSc では 4.4 ± 2.6 であった。

食道シンチグラフィは、本研究での既報のとおり Tc-99m DTPA 約 10-20MBq を用い、Racol(大塚製薬、経腸栄養剤 1kcal/ml) を 1 回当たり 7-10ml、合図と共に一回で嚥下した。嚥下の 30 秒後より 15 秒ごとに空飲みを繰り返した。データ収集は前面像を 64x64 画素で 0.5 秒/フレーム×192 フレームのデータを動態収集した。体位は臥位および座位で施行した。解析はシネモード表示像による確認の後、今回新たに処理法を改善した condensed image 作成プログラムにより作成

した。また、食道全体に関心領域を設定し、通過時の時間放射能曲線を得た。この曲線より、今回は90秒後の貯留R90を指標として用いた(図1^{2,3)}。

固形食による検査では、RIの標識が容易かつ再現性よく同じものが作れる条件で検討した結果、ビスケットを用いてTc-99m DTPAを付着後乾燥させることにした。この場合、直ちに飲み込まず粉碎されるため、口腔内で30秒間咀嚼して、ペースト状にしたのち口腔内に保ち、合図とともに一回で飲み込むようにした。以後の収集条件は、流動食と同様である。

食道の症状については、皮膚科医による食道症状の問診を行ったが、検査時には逆流の有無についてQUEST問診票を用いてスコア化した指標も用いた。

C. 研究成果

対象となった27症例における90秒後の残存率R90の平均は、流動食の立位と臥位でそれぞれ10%±8%、30%±26%、固形食の立位と臥位でそれぞれ40%±25%、51%±21%であり、固形食では流動食よりも有意に高値であり、condensed imageでも固形食の方が緩やかな通過を示した。

固形食と流動食におけるR90のTSSとの相関を図2に示した。TSSとの相関という観点から見ると、流動食は臥位で $R90=6.41+1.59 \times TSS$ ($r=0.56$, $p=0.0027$)、立位で $R90=1.24+0.544 \times TSS$ ($r=0.62$, $p=0.0006$)であった。一方、固形食による検査では、TSSが低値であるにも関わらずR90の高い症例があり、有意の相関が得られなかった。固形食と流動食によるR90の相関を図3に示した。

食道症状の有無に関連して、R90の平均値との関連をみると、症状無し:有りの人数はそれぞれ、固形 $\geq 50\%$ /流動 $\geq 30\%$ で3人:6人、固形 $\geq 50\%$ /流動 $< 30\%$ で5人:2人、固形 $< 50\%$ 、流動 $\geq 30\%$ で0人:1人、固形 $< 50\%$ /流動 $< 30\%$ 7人:3人で4あり、両者共に異常を示す群では、症状も強い傾向が見られた。また、固形食で $\geq 50\%$ かつ流動食で $< 30\%$ の症例を、固形食で $\geq 50\%$ かつ流動食で $\geq 30\%$ の症例と比較すると、表1のようであり、両者共に高値の群はdSScの割合が高く、TSSが有意に高値で、食道の有症状率が高い傾向があった。

D. 考察

SScにおいて消化管病変の合併頻度は高いが、早期の症状としては固形物に対する嚥下時の障害が生じやすく、進行すると流動食での嚥下障害も生じやすくなる。筆者らは、流動食を用いた食道シンチグラフィにより、SSc患者の食道の運動性の障害を検討してきたが、この症状の変化と併せて固形物による検査の方が異常を高率に検討できるのではないかと考えた。

従来から食道シンチグラフィに用いられてきた食物としては、水、ジュース、流動食などがあるが、semisolidの食物を用いた報告は少なく、何を用いるべきかについては一定の見解がない¹⁾。固形食を用いた検査も少ないが、ゼラチンカプセルや鶏の肝臓を用いた報告があるものの普及していない。筆者らが用いた方法はビスケットによるものであり、その利点は、Tc-99mDTPAを付着乾燥させるだけなので準備が簡便なことである。厳密には食物に標識されていないが、食道通過の時間中は付着しているものと考えられる。ただし、嚥んだときに粉碎されるために口腔内でペー

スト状になるために約30秒咀嚼してもらい、かつ事前に飲み込みむりハーサルを行った。口内乾燥がある患者では飲み込みにくいため、この場合はスープを少し口に含んで飲むようにした。以上より、ビスケットの利用には検査結果を安定させるための留意点はあるが、簡便な方法と考えられた。

固形物の通過は流動食よりも時間がかかり、食道内の90秒残存率も有意に高かった。今回の検討の中では、固形食の正常範囲が決定されていないため、今後更に正常者の分布も検討を要する。まだ、症例数が少ないため、有意差を検討できないが、固形食と流動食共に高値の群は、固形食のみ高値の群よりも、dSScの割合が高く、TSSが高値で、食道の有症状率が高い傾向があった。SScの進行に伴い固形物、ついで流動物の嚥下障害が生じることを考えると、早期の機能的異常を検出して可能性が十分考えられる。食道シンチグラフィ異常が高度でかつ症状が出現しているために治療を要する群と、食道シンチグラフィの異常のみが検出され潜在的に消化器の動態異常のある群との境界をどう設定するかは、今後の課題となる。

E. 結論

全身性強皮症の患者において食道シンチグラフィを施行し、固形食と流動食の通過状態を比較した。固形食は流動食よりも通過と食道内の残存が多く、特に流動食の異常が無いにもかかわらず固形食のみ高値を示す症例については、機能的な経過観察が重要である。

F. 文献

1. Mariani G, Boni G, Barreca M, et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. *J Nucl Med* 2004; 45:1004–1028
2. Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Takehara K. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. *Ann Nucl Med*. 2001; 15:97–101.
3. Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, Sato S, Takehara K, Tonami N. The diagnostic value of oesophageal transit scintigraphy for evaluating the severity of oesophageal complications in systemic sclerosis. *Nucl Med Commun*. 2004; 25(4):375–81.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 52nd Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine
Esophageal and gastric dysfunction in systemic sclerosis: role of scintigraphy for evaluating severity of complication
Nakajima K¹, Kawano M¹, Hasegawa M², Takehara K², Michigishi T¹, Tonami N¹.
¹Department of Nuclear Medicine, Kanazawa University Hospital, Kanazawa, Japan;
²Department of Dermatology, Kanazawa University Hospital
June 18–22, 2005, Toronto, Canada
J Nucl Med 2005; 46:p.18

- 2) 全身性強皮症における交感神経障害の

MIBGによる検討

中嶋憲一、滝 淳一、村守 朗、米山達也、利波紀久、河野匡哉、長谷川稔、竹原和彦、
第45回日本核医学会総会、東京 2005.11.12
核医学2005; 42: 337

3) 全身性強皮症における食道通過と胃排出の同時評価

中嶋憲一、萱野大樹、福岡 誠、道岸隆敏、利波紀久、河野匡哉、長谷川稔、竹原和彦、
第45回日本核医学会総会、東京 2005.11.11
核医学2005; 42: 312

4) I-123 MIBG検査からみた全身性強皮症における交感神経障害、

中嶋憲一、滝 淳一、村守 朗、米山達也、瀬戸陽、福岡 誠、萱野大樹、利波紀久(金 沢大核医)河野匡哉(金沢循環器病院PET)長谷川稔、藤本 学、竹原和彦(金沢大皮膚)

日本核医学会中部地方会、富山 2005.7.2

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

Patient Name :	SSc sample	Spacial smoothing for images :	No
Patient ID :		Time smoothing for TACs :	No
Study Name :	ES0		
Date & Time :	2005.07.21 09:34:00		
Image Title :	SOUP-SUP		

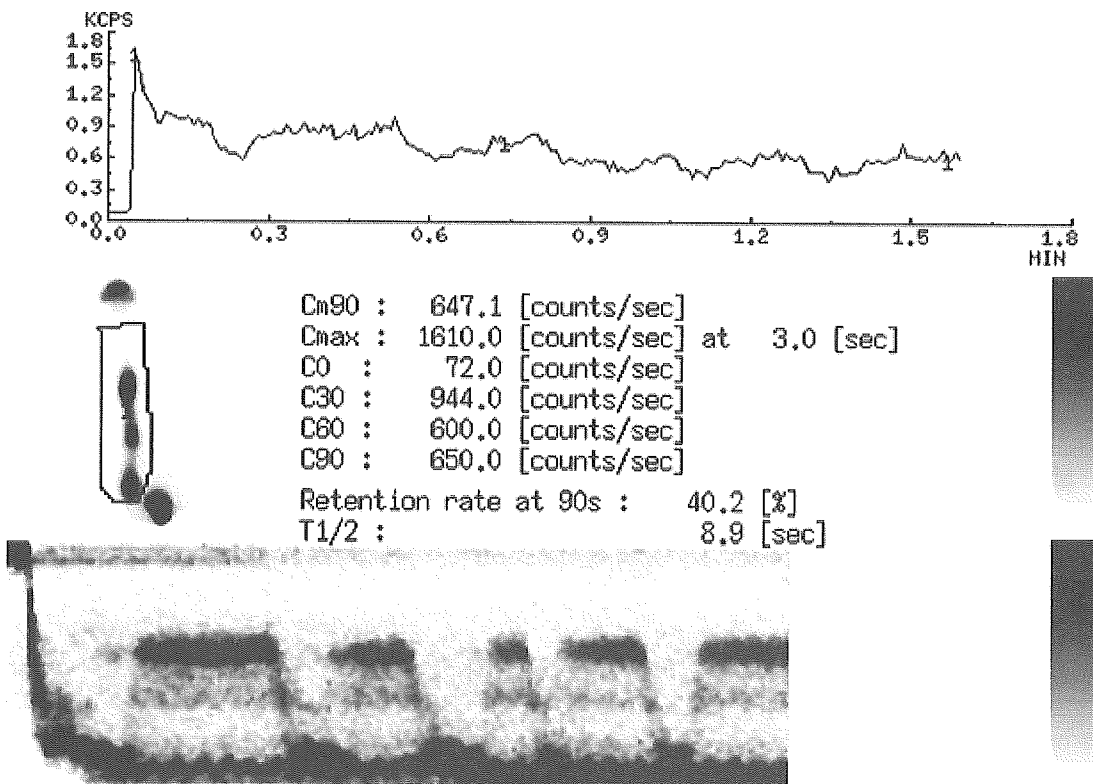


図1 食道シンチグラフィの解析

食道に設定した関心領域における時間放射能曲線と condensed image を示す。この強皮症症例では、臥位で半流動食を用いた場合、食道の中央に繰り返す嚥下に伴う往復する動きが見られる。

90 秒後の残存は 40%と計算された。

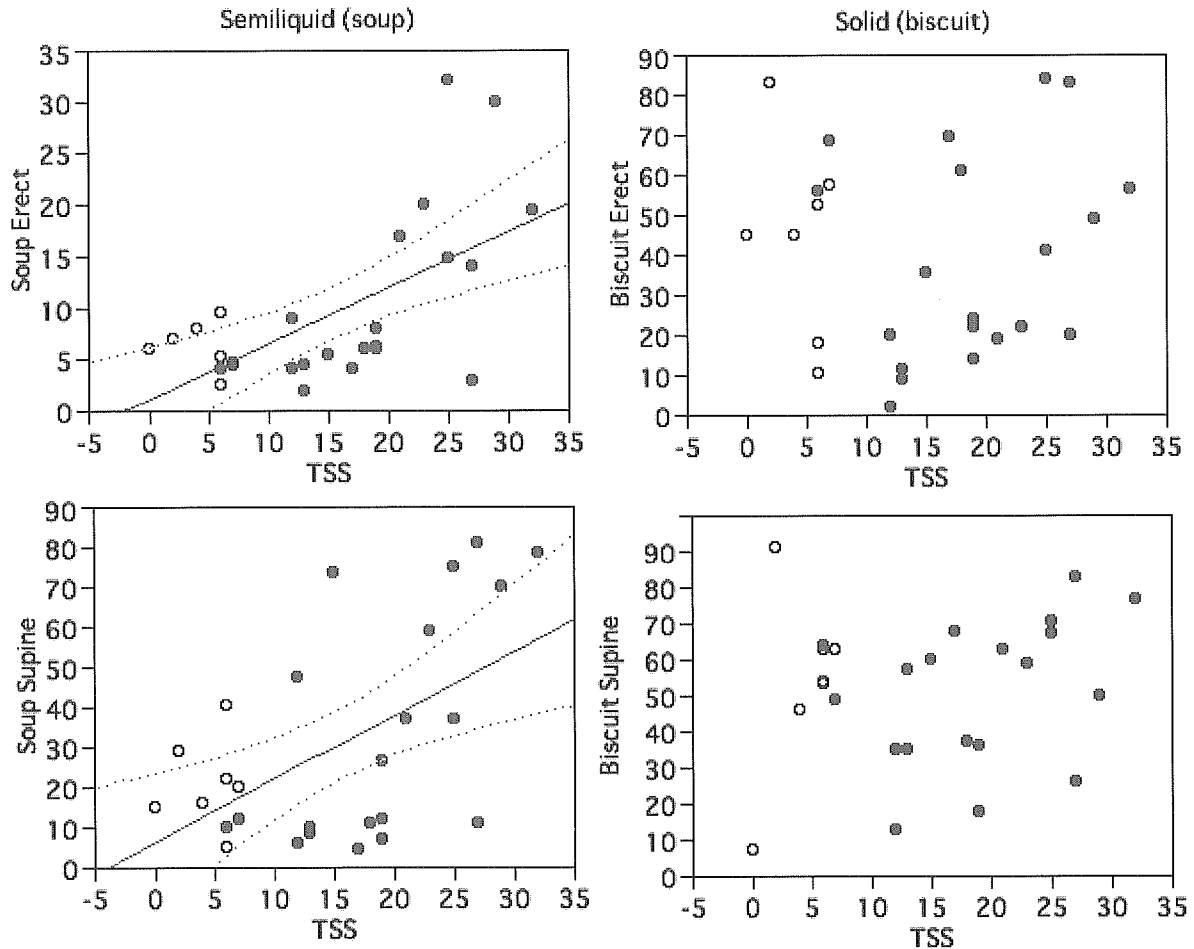


図2 R90(単位%)のTSSに対する相関。Solid circle, diffuse; open circle, limited

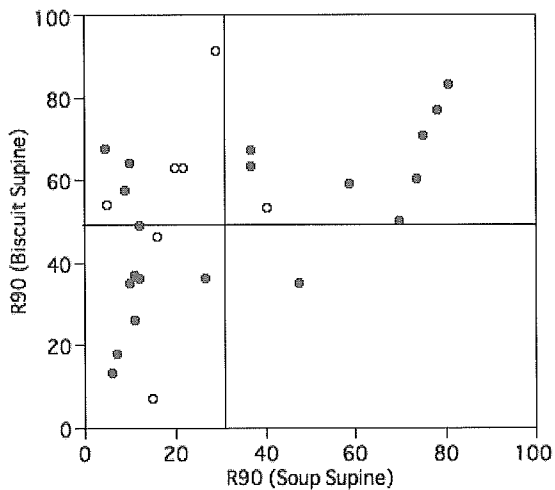


図3 R90(単位%)に関する流動食と固形食の関係。Solid circle, diffuse; open circle, limited

表1 R90の固形食と流動食の比較

	固形食>50% 流動食>30%	固形食>50% 流動食<30%
症例数	9	7
年齢	56±15	53±10
病型 dSSc:lSSc	8:1	3:4
TSS	22.6±7.9	8.1±5.1
TSS 10以上の症例数	8	2
食道症状ありの症例数6		2
QUEST スコア	7.2±6.1	4.3±4.8
胃排出 60分残存率	41%±21%	35%±16%

¹³C 標識脂肪酸吸収呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の経過の把握に関する定量的評価

分担研究者	遠藤平仁	北里大学医学部膠原病感染内科助教授
研究協力者	星健太	北里大学医学部膠原病感染内科助手
研究協力者	吉田秀	北里大学医学部膠原病感染内科助手
研究協力者	田中住明	北里大学医学部膠原病感染内科講師
研究協力者	近藤啓文	北里大学医学部膠原病感染内科教授

研究要旨

全身性強皮症 28 例の ¹³C 中性脂肪酸吸収呼気試験を用い腸管病変の定量的解析をおこなった。また健常人 20 人より正常値を求めた。平均 20.2 か月後健常人 10 例および 15 症例は再度測定を行い解析した。8 時間 ¹³CO₂ 累積回収率は強皮症腸管病変の重症度に相関して減少した。またピーク時間が 80 分遅延し消化管蠕動低下を反映していると考えられた。強皮症腸管病変のモニターのための指標として有用であると想定された。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）は全身の皮膚線維化と末梢循環障害をきたす膠原病の一つである。重篤な臓器病変が合併する。特に消化管病変は約 70% の症例で合併する。腸管病変も約 30 から 40% の症例で合併する。腸管平滑筋萎縮線維化をきたし栄養吸収不良や偽性腸閉塞を繰り返すが、最終的に経口からの栄養摂取が不可能になり在宅中心静脈栄養の導入が必要となる症例が存在する。しかしこの腸管病変をモニターする方法は身体所見、X-P 所見そして脂肪便などであり現在まで定量的に評価する簡易な方法がない。¹³C 混合脂肪酸吸収呼気試験は腸疾患や術後の腸管機能の評価する方法として有効性が報告されている。SSc の腸管病変の定量的解析を目的として ¹³C 混合脂肪酸吸収呼気試験を行った。

B. 研究方法

対象は SSc 28 例（男/女：3/25）平均 51.9 ± 13.8 歳（25 歳～70 歳）平均罹病期間 6.3 ± 4.2 年、Diffuse 型 18、Limited 型 10 例及び健常人 20 人に文書により同意を得て試験をおこなった。¹³C 混合脂肪酸吸収呼気試験は検査前日より禁食、消化管機能改善薬等中止し翌日アサ ¹³C 標識混合脂肪酸カプセル 200mg（クロレラ工業（株）より提供）を経口投与後 30 毎に 8 時間まで呼気アルミバックに呼気を 200ml 採取した。呼気は ¹³CO₂ の存在比を赤外分光分析装置 UBiT-IR200（大塚電子）で測定した。バッグ中の ¹³C 存在比の時間経過をプロットし曲線下面積より ¹³C 累積回収率を計測し間接的に小腸からの脂肪酸の吸収機能の判定をした。また消化管蠕動を反映する吸収ピーク時間を測定した。

C. 結果

健常人 20 例（女性平均年齢 49 ± 18 歳）の

8時間累積CO₂回収率平均±2標準偏差以上12%以上を正常値とした。また3時間累積CO₂回収率2.3%以上を正常値とした。また3、6、8時間までの累積呼気回収率を比較したが各時間においてSScでは優位に吸収率が低くかった。8時間回収率平均12±6.6%（健常人21.1±4.6%）SSc21例中7例（33%）が異常値を認めた。またSSc腸管病変重症度分類試案により20症例を分類1:Normal17.9, 2:Mild13.0, 3:Moderate7.6, 4:Severe9.6在宅中心静脈栄養施行5:Very severeは3.6%と極めて低値であった。以上より重症度の進展を脂肪酸吸収呼気試験で把握することが可能であると考えられた。またピーク値を呈する時間健常人111分に対してSScは198.4分と約80分以上の遅れが生じ消化管の蠕動低下を反映していると想定された。またピーク値も72.3±18.4%（健常人110.9±18.4%）と有意に低下していた。以上よりSScの消化管病変による吸収不良を含む重症度の指標としてまた蠕動低下を反映する結果を得られた。平均20.2か月の期間において2度呼気試験を施行できた15例中7症例の8時間累積呼気回収率は低下していた（図1）。低下していた症例は全例正常以下の症例であり腸管病変を合併していた。全症例腸管蠕動促進薬、抗生剤の保存的治療をなされていた。しかし興味深いのは低下している波形の変化は低下前後で変化をみとめなかった（図2）

〔考察〕SScは腸管病変を合併し腸管蠕動低下に伴う偽性腸閉塞や腸内細菌叢過剰増殖に伴う腸管囊腫様腸管気腫、栄養吸収不良を生じ患者のQOLは著しく障害される。しかしこの腸管病変の進展を把握する検査方法はない。安定同位体¹³C標識中性脂肪酸吸収呼気試験は膵疾患や炎症性腸疾患などに近年応用

されている（1-4）。腸管切除術後吸収不良の定量的判定の報告において健常人3名、上腸管膜動脈血栓症で小腸大量切除が行われた短腸症候群患者3例、胃全摘出後に代用胃として結腸部を挙上置換した回結腸間置法再建患者3名の呼気試験が行われた。呼気吸収試験は腸管機能を良く反映し残存小腸40cmの短腸症候群の患者でも術後17年経過した例は脂肪吸収能の回復が認められ代償機転が働いていることが証明された（2）。脂肪酸吸収呼気検査はこのような腸管機能の長期経過を評価しうる有用な検査であることが証明されている。本検査は簡便で容易に繰り返し施行可能であり強皮症の腸管機能及び消化管機能改善薬の効果また長期腸管病変の評価に有用な指標になると考えられる。健常人10例の呼気回収率は20か月の間をおき差がなく8時間累積呼気回収率12%以上を正常値とした。経過観察をした二度目の検査結果でも吸収ピークは検出できず、累積呼気回収率も顕著に低下していた。腸管病変を有している患者は抗生剤や腸管機能改善薬などの治療薬の投与がなされているが腸管機能は低下していると想定できた。またHPNを導入した2症例のうち1症例は軽度改善を認めているがHPNに脂肪の投与を追加しており脂肪代謝の影響も想定された。

D. 結論

SSc腸管病変は蠕動低下と腸内細菌の過剰増殖により吸収不良症候群を呈する。¹³C標識脂肪酸吸収呼気試験は高感度による病態を定量的に評価しうる検査法であり、経過を追って治療薬の効果や治療方針の決定に非観血的に簡易に施行しうる検査と考えられた。

E. 文献

- ① 中村光男ら：¹³C - 呼気検査による消化・吸収機能検査、¹³C - 呼気試験の実際、基礎と実践的応用 P.62 - 69、2001
- ② 中田浩二、羽生信義、川崎成郎、青木照明：¹³C 呼気試験脂肪吸収試験と D-xylose 糖吸収試験による消化器外科術後吸収能の評価、Digestion&Absorption、24、41-45、2001
- ③ 成木行彦、小山博、大塚行彦、¹³C 標識脂肪および脂肪酸を用いた消化吸収呼気試験の有用性について、消化と吸収、19、42-45、1996
- ④ 梶麻子、中村光男、葛西信彦、¹³C 標識脂肪を用いた消化吸収呼気試験の膵外分泌不全患者に対する膵消化酵素製剤の効果判定の有用性について、消化と吸収、22、54-58、1999

F. 研究発表

学会発表

- ① 遠藤平仁：¹³C 脂肪酸吸収呼気試験を用いた全身性強皮症に合併した腸管病変の評価：日本リウマチ学会総会、4月、2005
- ② Endo,H.,Yoshida,H.et.al:Qunatitative analysis by ¹³ C-fatty acid absorption breath tests of Intestinal Involvement in patients with Systemic sclerosis, ACR,11月、2005.

論文発表

- ① 遠藤平仁：¹³C 脂肪酸吸収呼気試験を用いた全身性強皮症に合併した腸管病変の評価、¹³C 医学、15、30-31、2005

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

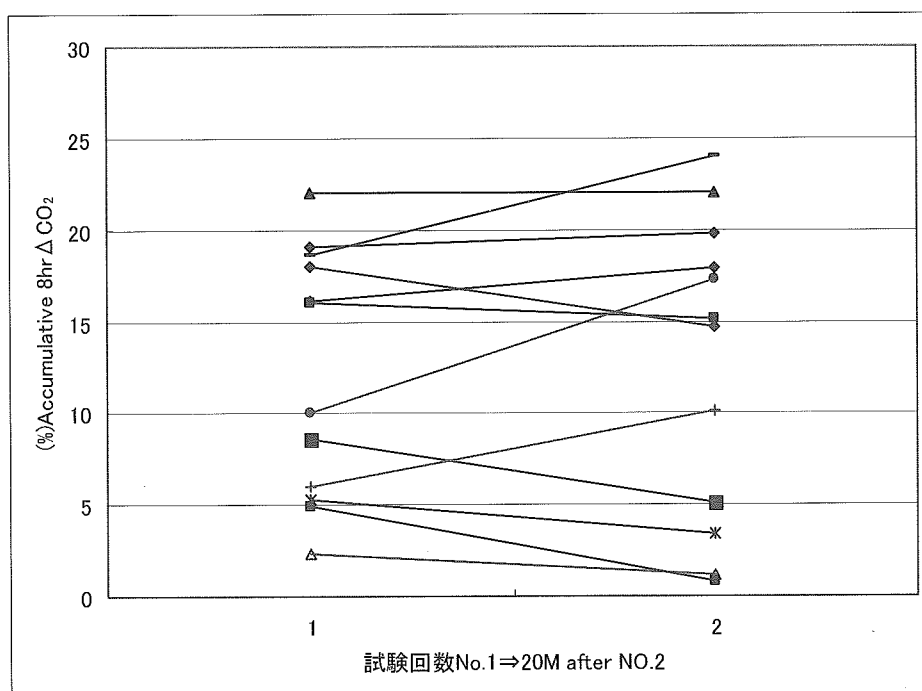


図 1： 全身性強皮症における 8 時間累積¹³C 呼気回収率(20.2 か月後の変化)

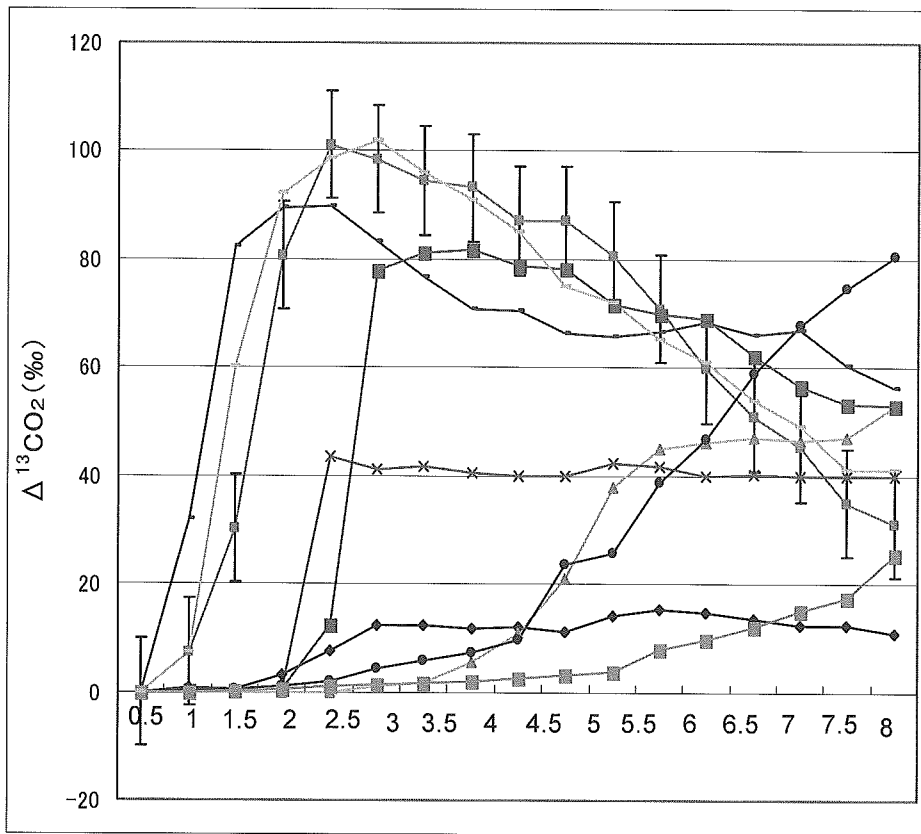


図 2： 腸管病変を有する全身性強皮症（重症度分類 1 以上）の 13C 脂肪酸吸収呼気試験の変動

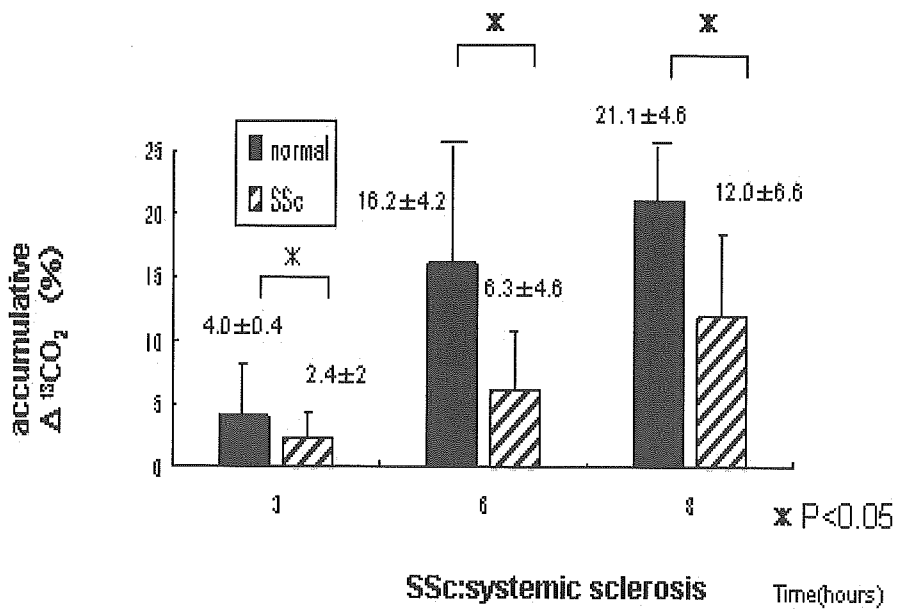


図 3： 13C 呼気回収率の変化

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

日本人強皮症患者における HAQ と臓器別重症度との相関

研究協力者 室 慶直 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
協力者 富田 靖 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
杉浦 一充 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師
森田 有紀子 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学
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

強皮症患者における身体的機能障害と quality of life (QOL) を評価するために、Health Assessment Questionnaire (HAQ) によるアンケート調査を行い、更に臓器別重症度との相関を調べた。50 例の強皮症患者を対象とし、臓器別重症度は、「全身性強皮症における重症度分類・治療指針試案(2004)」に基づいて評価した。Diffuse cutaneous SSc (dSSc) では、eating、walking、reach、grip、activity のカテゴリート HAQ-disability index (HAQ-DI) において 1.0 点以上を示した。疾患活動性の重症度は、walking、reach のカテゴリート及び HAQ-DI と相関した。HAQ-DI と相関を認めた臓器病変は全身状態、皮膚病変、関節病変、肺高血圧症、心病変であった。dSSc 患者は、多くの機能障害を持っており、強皮症患者の治療においては、特に手と歩行機能の改善に努めるべく、薬物療法やリハビリテーションを行うべきであると考えられた。

A. 研究目的

膠原病患者では、関節リウマチ (RA) をはじめとした様々な疾患で、健康状態や機能障害を評価するための様々なアンケート調査が考案されてきた¹⁾。中でも、Health Assessment Questionnaire (HAQ) は慢性疾患患者の身体的要素に関する機能障害の程度を評価するためのアンケートで、8 つのカテゴリートに分類された日常生活で遭遇する事柄について 20 の質問からなる。Quality of Life (QOL) を評価する際に、HAQ を用いると社会的、精

神的あるいは経済的要素の影響を少なくとどめ、身体的な機能障害を中心に評価することができる。HAQ は当初 RA 患者の QOL の評価法として作られたが、その後他の膠原病にも応用され、現在では SSc 患者の機能障害を評価する際によく用いられている。

一方、欧米での強皮症患者の臓器別重症度基準²⁾に基づき、日本人患者の臨床に即した「全身性強皮症における重症度分類・治療指針試案(2004)」³⁾が作られた。これにより、SSc の臓器別重症度を

比較的簡単にスコア化することが可能となった。

いまだ決定的治療法を欠く SSc 患者の健康状態、機能障害の程度、QOL 及び臓器別重症度を客観的に評価し、疾患の追跡や治療に役立てていく事は、将来に期待される治療法の確立ばかりでなく、患者の精神的・社会的側面をも考慮した医療を行っていく上で非常に重要であると思われる。

そこで、今後の強皮症治療において、より重視すべき点を明らかにするために、HAQ を利用した SSc 患者の QOL 評価、臓器別重症度と QOL の関連性を解析した。

B. 研究方法

1) 対象及び調査票

対象は名古屋大学病院皮膚科に通院中の強皮症患者 50 例で、その内訳は、diffuse cutaneous SSc (dSSc) 12 例、limited cutaneous SSc (lSSc) 38 例、男女比は男性 4 例、女性 46 例で、平均年齢 62 歳 (39-82 歳) であった。また、厚生労働省強皮症調査研究班で作成した「全身性強皮症における重症度分類・治療指針試案(2004)」³⁾ に基づいて、SSc 患者の臓器別重症度を評価した。

2) 統計学的解析

各群における HAQ スコア値の比較検定には unpaired Student's t-test を用い、HAQ スコア値と SSc 臓器別重症度スコアの相関は Pearson の相関係数を用いた。いずれの場合も $p < 0.05$ を有意とした。

C. 研究結果

1) 強皮症患者の HAQ スコア値

表 1 に、強皮症患者におけるカテゴリー別 HAQ

の平均値と HAQ-DI (Disability Index) の平均値を示した。dSSc 群では grip、eating、reach、walking、及び activity のカテゴリー及び HAQ-DI において、平均が 1.0 点を超えていた。lSSc 群でも、grip と eating のカテゴリーのスコアは 0.5 点以上であった。

また、dSSc 群と lSSc 群とのスコア値を比較検定したところ、dSSc 群では全カテゴリーにおいて lSSc より有意に高いスコアを示した。

2) SSc 臓器別重症度と HAQ との相関

表 2 に SSc 患者における臓器別重症度の平均値を SSc 患者全体、lSSc 群、dSSc 群に分けて示した。dSSc 群では、皮膚、関節、間質性肺炎、及び心の重症度において、lSSc 群より有意に高かった。

表 3 に HAQ スコアと臓器別重症度との相関係数を示した。HAQ-DI と有意な相関を認めた臓器病変は関節病変、心病変、肺高血圧症、皮膚病変、及び全身状態であった。関節病変は HAQ の全カテゴリーと相関があった。心病変と 5 カテゴリー (dressing、walking、hygiene、reach、activity)、肺高血圧症と 3 カテゴリー (eating、walking、reach) はそれぞれ有意な相関があった。また、全身状態と 3 カテゴリー (walking、reach、activity) には有意な相関があった。皮膚病変は walking と HAQ-DI で相関があり、血管病変と腎病変は grip と相関があった。消化管病変と間質性肺炎は、どの項目とも相関が認められなかった。全体の疾患活動性スコアは、walking、reach のカテゴリー及び HAQ-DI と有意な相関があった。

D. 考察

HAQ は当初、RA 患者の QOL の評価法として作ら

れたが、SLE などの各種膠原病患者の解析においても用いられるようになった。SSc 患者における HAQ は、1991 年に Poole と Steen らにより初めて報告され⁴⁾、SSc 患者が比較的高度の機能障害を有することや、HAQ-DI がスキンスコアと相関することもわかった。その後、1,000 例を超える多数例での HAQ の経時的変化を調べた成績が報告され、HAQ-DI が皮膚硬化、心病変、腎病変、手指の拘縮、腱摩擦音の有無などと相関し、特に多変量解析では生命予後と最も強く関連する因子であることが判明した⁵⁾。現在では、SSc 患者において QOL の指標、疾患活動性の評価や治療効果の判定に HAQ は広く用いられている。

わが国でも既に多施設集積による SSc 患者の HAQ の検討がされている⁶⁾。それによると、解析集団における病型分布の違いや平均罹病期間の違いはあるものの、日本人 SSc 患者の HAQ-DI は米国人 SSc 患者に比べて、eating を除いて全般的に低い傾向にあった。この理由として、日本人の SSc 患者の皮膚硬化の程度が米国人に比べて軽度なこと、生活様式の相違によるスコアへの反映の違いがあげられている。

今回、HAQ を用いて SSc における身体的機能障害と QOL を評価したところ、dSSc の HAQ-DI 平均値が 1.0 であった。過去に日本人 RA 患者における HAQ-DI は 0.66 という報告もある⁷⁾ことから、SSc 患者が RA 患者より強い機能障害を有する可能性がある。我々の研究では SSc 患者全体における dSSc 群の患者比率が少ないにもかかわらず、HAQ-DI が高かった理由として、本研究での強皮症患者の年齢が 62 歳と他の研究⁴⁾より高いことも考慮しなくてはならない。

次に、各カテゴリーの HAQ スコア値を比較すると、特に手と歩行機能に障害を有していることが分かる。dSSc 群では grip、eating、reach、walking、及び activity のカテゴリーにおいて、平均が 1.0 点を超えていた。lSSc 群でも、grip と eating のカテゴリーのスコアは 0.5 点以上であった。grip と eating のカテゴリーは、手機能に関連しており、activity のカテゴリーは一部歩行にも関係する事を考慮すると、SSc では手と歩行機能の障害の改善を重要な治療目標に挙げるべきといえる。

表 3 の臓器別重症度と各 HAQ スコアの相関係数を見ると、HAQ 全カテゴリーと関節病変の重症度が大きく関わっていることがわかる。これは、HAQ が元来 RA 患者のために作られていることが影響している可能性も指摘できるが、SSc 患者において関節病変が QOL の低下に密接に関係していることを示している。興味深いことに、関節病変との関係が比較的低かった dressing、walking の 2 カテゴリーに心病変が深く関係していた。SSc の場合、潜在性の伝導障害は高頻度で存在しているといわれており、今回の結果からも注意を要すると思われた。

過去の報告では、Total skin thickness score (TSS) と HAQ-DI は相関する⁴⁾ことが知られているが、本研究では、皮膚病変の重症度と HAQ との有意な相関がほとんど認められなかった。この理由として、対象患者の皮膚病変は軽症例が多かったことによる可能性が考えられる。例えば、本来 TSS が 10 毎に設定されている皮膚病変の重症度を、5 毎に設定すると、皮膚病変の重症度と HAQ の全てのカテゴリー値に相関が認められた (data not shown)。

SSc 患者の主な死因となりうる間質性肺炎に関しても、重症度と HAQ との有意な相関がほとんど認められなかった。過去の報告では、%VC で検討したところ HAQ-DI との相関があったという報告が複数あるが^{5,6)}、肺病変との相関が認められないとする報告も存在する^{8,9)}。今回の検討で相関が認められなかった理由として、間質性肺炎の重症例が少なかったことや、調査の時点での活動性が進行していない症例が多かった可能性が考えられる。

HAQ は元来 SSc 患者のために作られたものではないため、質問の内容が SSc の機能障害を的確に表せない可能性も指摘されている。例えば、強皮症にみられる末梢循環障害（レイノー現象、手指潰瘍）、消化器症状（胸やけ、下痢）、呼吸器症状（咳、息切れ）は、従来の HAQ に含まれる質問項目では評価できない場合が多いと考えられる。今回の結果でも、消化管病変、間質性肺炎、血管病変、腎病変などの臓器病変項目は HAQ-DI との相関が得られなかった。そこで、HAQ の質問項目を改変したり、他の QOL の指標である Visual Analog Scales (VAS) を併用することも提唱されているが、これらの有用性については今後の検討が必要である。

E. 結論

dSSc 患者は、多くの機能障害を持っており、強皮症患者の治療においては、特に手と歩行機能の改善に努めるべく、薬物療法やリハビリテーションを行うべきであると考えられた。

F. 文献

1. Kvien TK, Kaasa S, Smedstad LM: Performance of the Norwegian SF-36 Health Survey in patients with rheumatoid arthritis. II. A comparison of the SF-36 with disease-specific measures. *J Clin Epidemiol* 1998; 51:1077-86.
2. Medsger TA Jr, Bombardieri S, Czirjak L, et al: Assessment of disease severity and prognosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: S42-6
3. 竹原和彦、佐藤伸一: 全身性強皮症における重症度分類・治療指針試案(2004)
4. Poole JL, Steen VD: The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
5. Steen VD, Medsger TA: The value of the Health Assessment Questionnaire and special patient-generated scales to demonstrate change in systemic sclerosis patients over time. *Arthritis Rheum* 1997; 40: 1984-91.
6. Kuwana M, Sato S, Kikuchi K, et al: Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2003; 30:1253-1258.
7. 川合眞一、松下庸次、吉田正、他: 慢性関節リウマチ患者の Quality of Life 測定の試み. *リウマチ* 1991; 31: 502-510.
8. Clements PJ, Wong WW, Hurwitz EL, et al: Correlates of the disability index of the Health Assessment Questionnaire: a measure of functional impairment in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2372-80.

9. 鎌木淳一、川合眞一、桑名正隆、他: 全身性強皮症における Quality of Life に関する研究. 日臨免誌 1991; 14: 626-32.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし

2. 学会発表

1) 森田有紀子、室慶直、杉浦一充、富田靖: Health Assessment Questionnaire(HAQ)による名大強皮症患者のQOL評価. 第56回日本皮膚科学会中部支部学術大会(大阪). 2005. 9.

2) 森田有紀子、室慶直、杉浦一充、富田靖: 強皮症におけるHAQと臓器別重症度分類との相関. 第9回強皮症研究会議合同会議(東京). 2006. 1.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 強皮症における HAQ スコア平均値

疾患	HAQ カテゴリースコア								HAQ-DI
	dressing	rising	eating	walking	hygiene	reach	grip	activity	
SSc	0.24	0.32	0.64	0.44	0.3	0.64	0.68	0.6	0.48
ISSc	0.16	0.24	0.5	0.24	0.18	0.37	0.5	0.34	0.32
dSSc	0.5	0.58	1.1	1.1	0.67	1.5	1.3	1.4	1
<i>P</i> *	<0.05	<0.05	<0.05	<0.001	<0.01	<0.001	<0.02	<0.001	<0.001

SSc; systemic sclerosis, ISSc; limited cutaneous SSc, dSSc; diffuse cutaneous SSc

HAQ; Health Assessment Questionnaire, HAQ-DI; HAQ disability index

* ISSc と dSSc のスコア値の検定

表 2. 強皮症患者の臓器別重症度平均値

	全身	血管	皮膚	関節	上部 消化管	下部 消化管	肺 (間質性肺炎)	肺 (肺高血圧症)	心	腎	活動性
SSc	0.26	1.24	1.1	0.28	1.2	0.18	0.72	0.1	0.2	0.1	1.96
l-SSc	0.18	1.2	0.87	0.08	1.2	0.16	0.55	0.05	0.03	0.08	1.76
d-SSc	0.5	1.3	1.8	0.92	1.2	0.25	1.3	0.25	0.75	0.17	2.58
<i>P</i> **	N.S.	N.S.	<0.001	<0.001	N.S.	N.S.	<0.01	N.S.	<0.01	N.S.	<0.01

** ISSc と dSSc のスコア値の検定

表 3. 強皮症患者における臓器別重症度と HAQ スコアの相関係数

臓器別重症度	HAQ カテゴリースコア								HAQ-DI
	dressing	rising	eating	walking	hygiene	reach	grip	activity	
全身	0.14	-0.01	0.15	0.34**	0.15	0.34**	0.17	0.39***	0.28*
血管	0.07	0.14	0.15	0.15	0.24	0.09	0.55****	0.21	0.26
皮膚	0.24	0.22	0.2	0.30*	0.21	0.25	0.22	0.25	0.29*
関節	0.28*	0.39***	0.50****	0.29*	0.45****	0.39****	0.51****	0.43***	0.51****
上部消化管	-0.08	0.06	0.09	0.06	0.14	0.09	-0.01	0.03	0.06
下部消化管	0.09	0.01	0.07	0.07	0.003	0.08	0.01	0.1	0.07
肺 (間質性肺炎)	0.02	0.08	0.03	0.01	0.06	0.13	0.1	0.13	0.09
肺 (肺高血圧症)	0.17	0.23	0.34***	0.38***	0.13	0.36***	0.28	0.16	0.33**
心	0.46****	0.17	0.25	0.58****	0.41***	0.62****	0.14	0.58****	0.50****
腎	0.03	0.06	0.06	0.15	0.07	0.15	0.35**	0.16	0.17
活動性	0.21	0.13	0.20	0.39**	0.28	0.42***	0.15	0.30	0.33*

p* < 0.05、*p* < 0.02、****p* < 0.01、*****p* < 0.001

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手指ストレッチングの効果
－関節可動域と HAQ による検討－

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	長谷川稔	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
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	立野勝彦	金沢大学医学部保健学科理学療法学専攻教授
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
協力者	藤本学	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
分担研究者	佐藤伸一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学教授
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

SSc 患者 103 例の手指ストレッチングの効果について、関節可動域 (ROM) と HAQ、さらに罹病期間との関連性より検討した。リハビリ初診時の ROM は dSSc では lSSc より有意に減少しており、dSSc の中では罹病期間の長い症例ほど減少していた。1 年間のストレッチングとその自主トレにより皮膚硬化の重症度や罹病期間にかかわらず ROM の改善がみられた。また、HAQ-DI の項目の中で食事と握力の改善が認められた。

A. はじめに

全身性強皮症（以下、強皮症とする）では主として皮膚硬化により早期から関節可動域（以下、ROM とする）制限をきたす。特に手指には腫脹を伴う硬化が多くみられ、患者は手の使いにくさを自覚する。我々は一昨年¹⁾の報告では強皮症の活動制限の特徴として、ピンチ力、握力、そして手指巧緻性を要する動作で障害が多いことを報告した（1, 2）。昨年はその原因の 1 つと考えられる手指の ROM 制限に対するストレッチングを施行し、1 ヶ月後、1 年後、3 年後までの関節可動域改

善の効果を報告した（3）。今回は①ROM の改善は日常生活の改善に役立っているか、②どの罹病期間の患者でも効果が期待できるか、③皮膚硬化と ROM は関連性がみられるかの 3 点を検討した。

B. 対象

1998 年より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 102 例（女性 62 例、男性 11 例）を調査対象とした。病型では、diffuse cutaneous SSc (dSSc) 73 例、limited cutaneous SSc (lSSc) が 29 例となっていた。年齢は初診時で平均 50.9 歳、dSSc 50.2 歳、

ISSc52.7 歳であった。スキンスコアは modified-Rodnan total skin thickness score (以下, m-TSS とする) にて dSSc が平均 19.5 点で, ISSc が平均 4.2 点であった。罹病期間は平均で 5.2 年, dSSc4.8 年, ISSc6.2 年であった。また ROM 測定の比較対照として年齢性別を合わせた健常者 21 例を対照群とした。

C. 方法

1) リハビリテーション治療 (3, 4)

リハビリテーション治療としては,

- ① ストレッチング (図 1)
 - ② 自宅でのストレッチングの自主訓練方法をパンフレットを渡して, 直接指導する
 - ③ ストレッチングの際には温熱療法として乾湿性のホットパックを併用する
- の 3 種目を中心におこなった。作業療法治療の目的は皮膚硬化の強い時期の関節拘縮予防であり, 手指 ROM の改善および維持を図ることである。治療頻度は入院中が週 5 回, 外来ではできるかぎり 2~4 週に 1 回とした。再入院時はリハビリテーションに支障がなければ週 5 回おこなうこととした。

ストレッチングの要点は,

- ① 1 指 1 関節ごとにおこなう
 - ② 各々屈曲方向, 伸展方向共に最大 ROM で, 1 回 5~10 秒程度を数回繰り返す
- の 2 点とした。また, 自主訓練については毎日継続することをすすめるために, 入院中は作業療法士が毎日いっしょに実施することにより動機付けした。また, 自作のパンフレットを手渡した。自主訓練の注意点としては,
- ① 毎日継続する
 - ② ゆっくりと目的の関節を反対側の upper limb で動かす

③ 潰瘍などで痛い箇所は無理をしない

の 3 点とした。図 2 に主とした運動内容を示す。

2) リハビリテーションの効果判定のための測定およびその方法

① 初診時における検討: 初診時の手指 ROM, HAQ-DI を測定, ROM, HAQ-DI, m-TSS, 罹病期間そして病型の関連性を求めた。さらには dSSc において, ROM と罹病期間 (early: 3 年未満, intermediate: 3 年以上 7 年未満, late: 7 年以上に分けて) との関連性を検討した。ROM については病型における違いを T 検定にて求めた。そして ROM と HAQ-DI や m-TSS との関連性をスピアマンの順位相関にて求めた。

ROM 測定部位は両側の各手指の MP 関節, PIP 関節, DIP 関節の屈曲と伸展とした。各々の関節の運動方向に対して手指ゴニオメーターを用いて作業療法士が測定した (図 3)。測定した ROM は total passive motion (以下, TPM とする) として算出し, 比較した。TPM の算出方法は

$$\text{TPM} = \text{MP 関節屈曲} + \text{伸展 (最高で } 0^\circ \text{)} + \text{PIP 関節屈曲} + \text{伸展} + \text{DIP 関節屈曲} + \text{伸展}$$
であり, 値が大きい程, 優れていることを意味する。

ROM の比較は昨年手指全 10 指の結果を示したため, 今回は簡便に右中指の結果のみとした。

② 1 年後における検討: 1 年後に ROM および HAQ-DI を再評価した。初診時と 1 年後の ROM および HAQ-DI の改善について T 検定にて求めた。さらには dSSc において罹病期間別に ROM の改善を各々検定した。

D. 結果