

された。

F. 文 献

1. 河野修興, 近藤圭一:呼吸器疾患とKL-6. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田 健 編. Annual Review呼吸器2003. 152-159, 2003
2. 阿部庄作, 高橋弘毅:間質性肺炎のバイオマーカーとしての肺サーファクタン ト蛋白質. 日呼吸会誌 2000; 38: 157-165.
3. Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Nishijima C, et al. Elevated serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis : Association with the severity of pulmonary fibrosis. *Dermatology* 2000; 200: 196-201.
4. Yamane K, Ihn H, Kubo M, et al. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2000; 27: 930-934.
5. Nakajima H, Harigai M, Hara M, et al. KL-6 as a novel serum marker for interstitial pneumonia associated with collagen diseases. *J Rheumatol* 2000; 27: 1164-1170.
6. Vesely R, Vargova V, Ravelli A, et al. Serum level of KL-6 as a marker of interstitial lung disease in patients with juvenile systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 795-800.
7. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 258-263.
8. Maeda M, Ichiki Y, Aoyama Y, et al. Surfactant protein D (SP-D) and systemic scleroderma (SSc). *J Dermatol* 2001; 28: 467-474.
9. Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1363-1369.
10. Yanaba K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1112-1120.
11. Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis : bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearance. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 462-468.
12. Witt C, Borges AC, John M, et al. Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis :

bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 1999; 58: 635-640.

13. Bohr J, Vogelmeier C, Beinert T, et al. bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 400-406.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録

なし

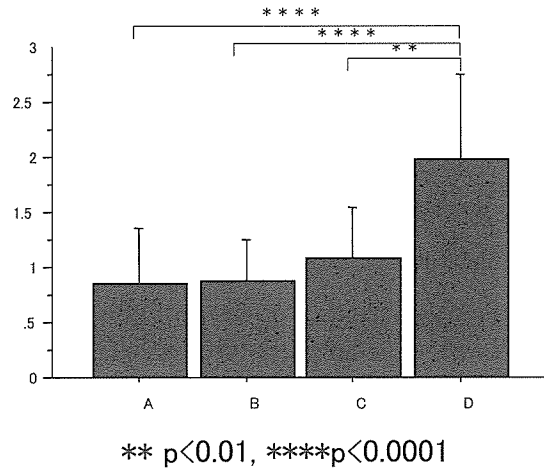
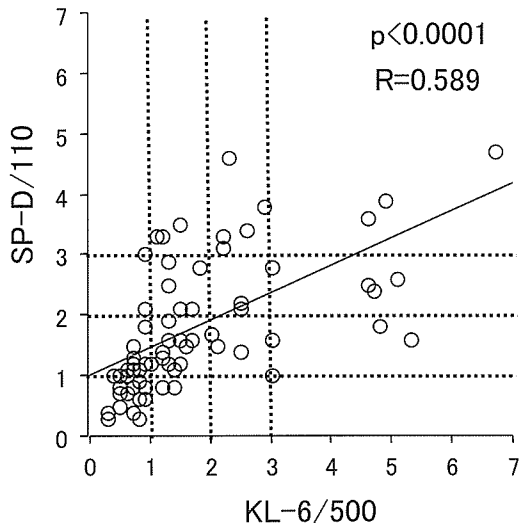


図1 KL-6/500とSP-D/110の相関とKL-6群別の(KL-6/500)/(SP-D/110)

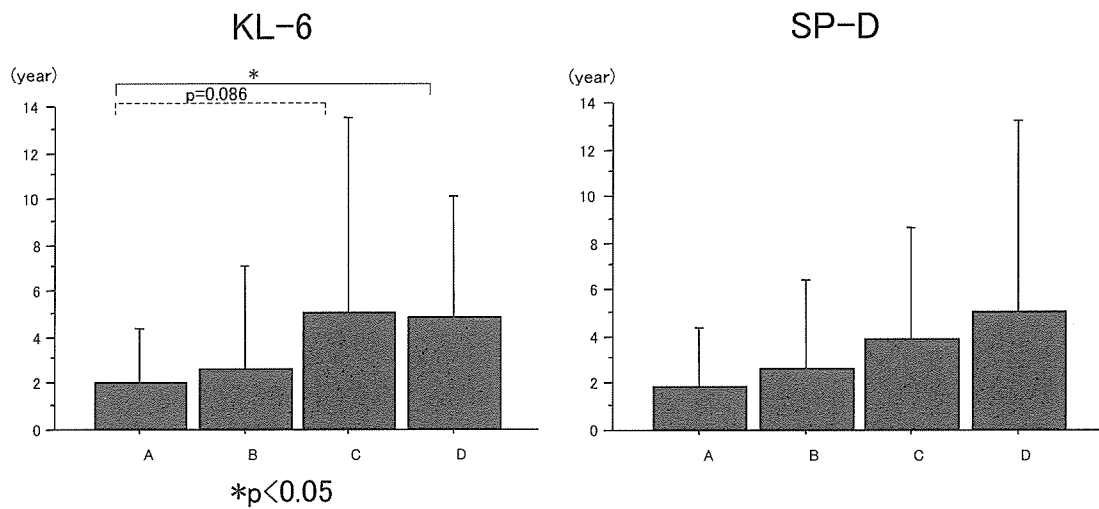


図2 KL-6, SP-D群別の罹病期間の比較

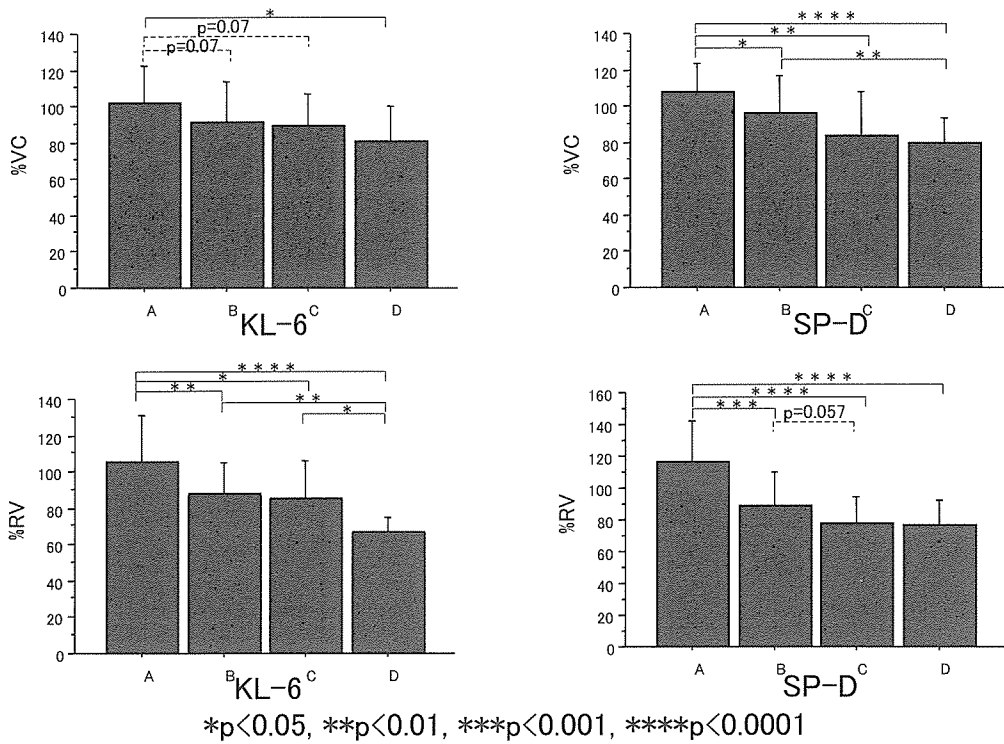


図3 KL-6, SP-D群別の%VCおよび%RVの比較

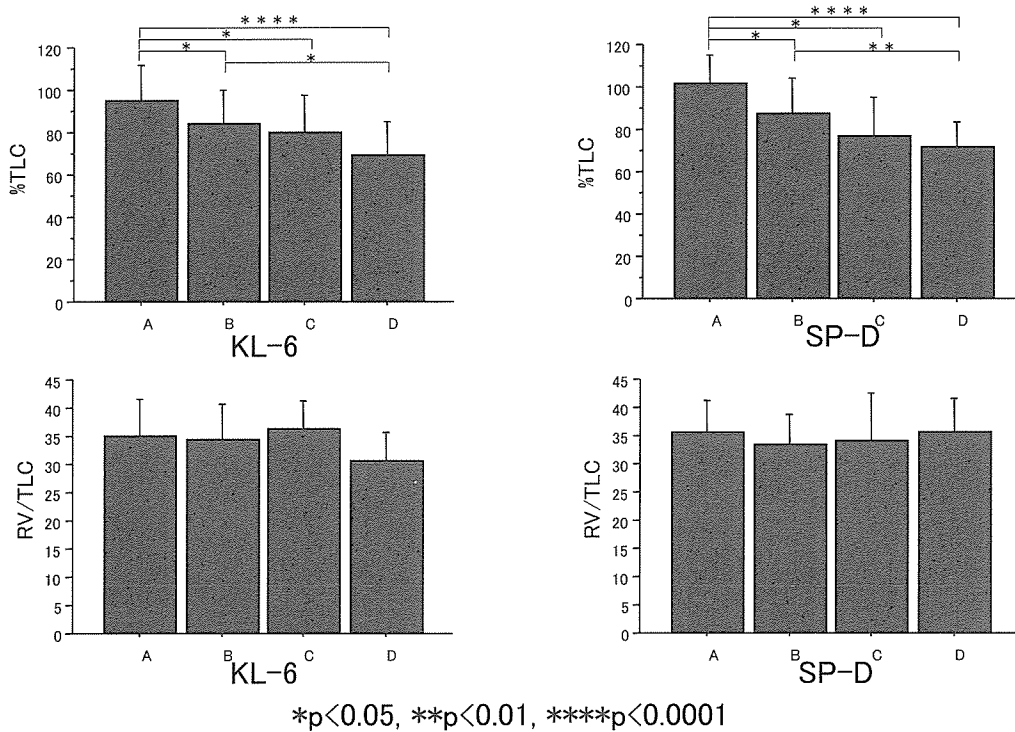


図4 KL-6, SP-D群別の%TLCおよびRV/TLCの比較

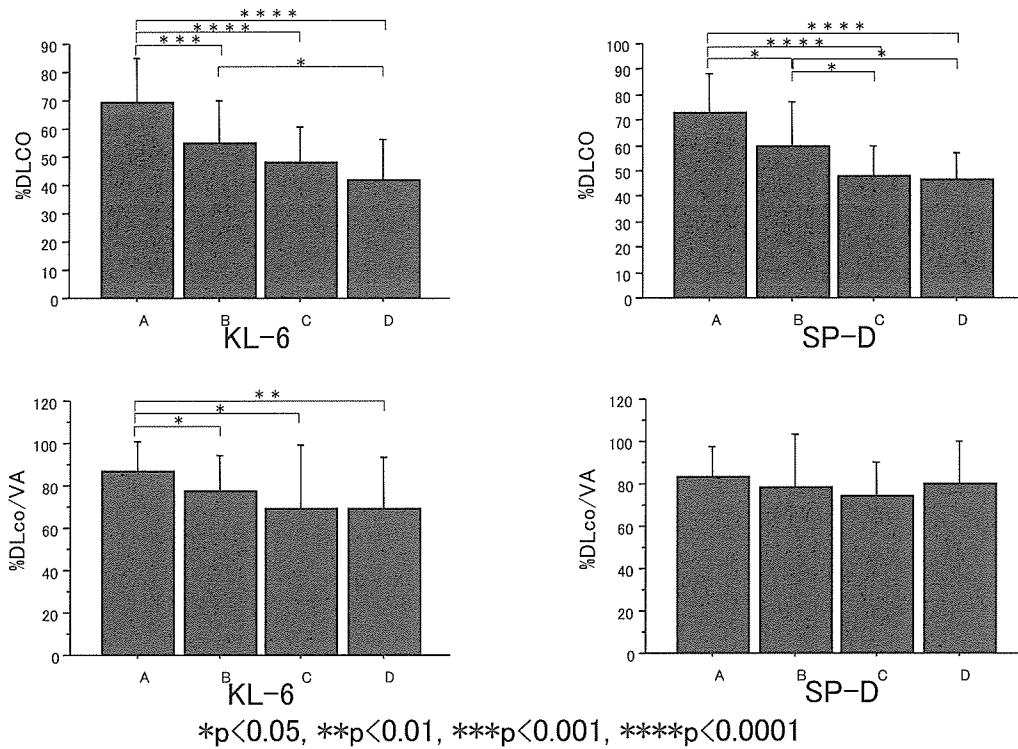


図5 KL-6, SP-D群別の%DLcoおよび%DLco/V_Aの比較

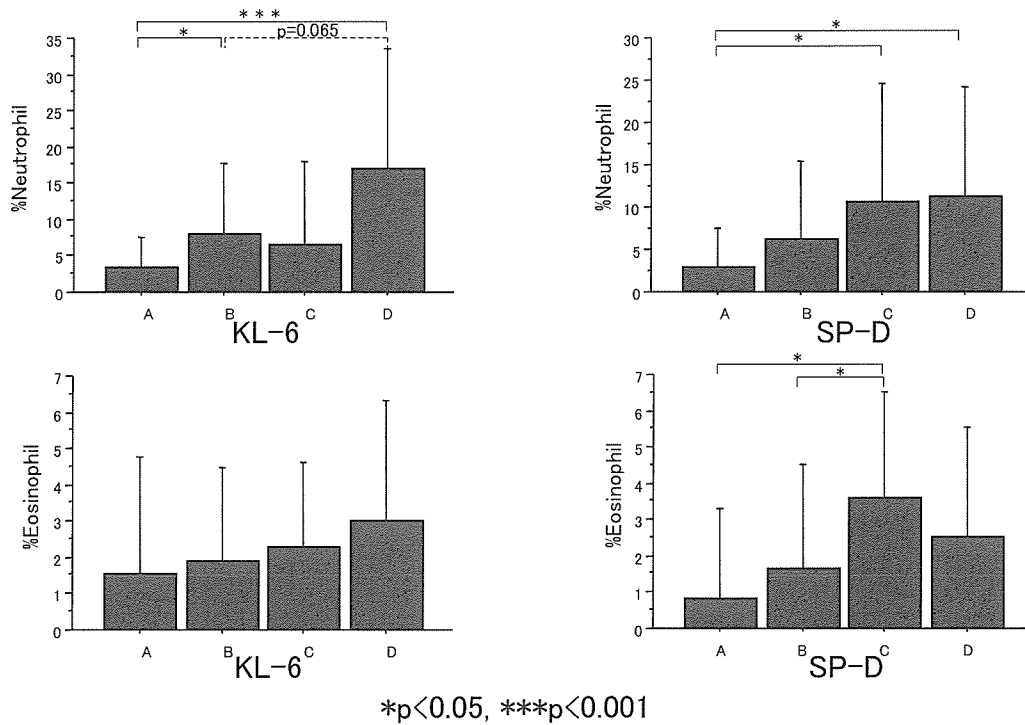


図6 KL-6, SP-D群別のBALF中好中球比率および好酸球比率の比較

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

強皮症に伴う間質性肺炎に対する
シクロフォスファミドパルス療法前後の間質性肺炎マーカーの変動

分担研究者	長谷川稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科講師
協力者	田中千洋	金沢大学医学部附属病院皮膚科
協力者	藤本 学	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科助教授
研究協力者	安井正英	金沢大学大学院医学系研究科呼吸器内科講師
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

強皮症患者において肺病変は高率に見られ、本邦における強皮症患者の死因の1位を間質性肺炎が占めている。そのため、治療対象となる活動性のある間質性肺炎を早期に診断すること、その治療効果を判定することが必要である。今回われわれは、間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6、surfactant protein-D、surfactant protein-Aを用いて、全身性強皮症にみられた活動性のある間質性肺炎に対してシクロフォスファミドパルス療法を施行した17例の血清マーカーの経時的な変動をretrospectiveに検討した。KL-6はcomputer tomography（以下CT）で改善を認めた症例（以下CT改善例）で低下傾向を示したが、経過中に上昇例も認め、CTで悪化を認めた症例（以下CT悪化例）で上昇傾向を示した。SP-Dは、CT改善例で速やかに有意に低下し、CT悪化例で上昇傾向を示した。SP-AはCT改善例で速やかに低下したが、経過中に上昇例を認め、CT悪化例で上昇傾向は示さなかった。間質性肺炎の治療中に効果判定は必要であるが、コスト・侵襲性からCT・気管支肺胞洗浄検査は頻回に施行することは難しい。しかし血清マーカーは簡便に測定でき、特にSP-Dの変動は全身性強皮症に合併した間質性肺炎のCT画像所見の変化を良く反映するものと考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症では半数以上に肺線維症が認められる。欧米に比べ腎病変の少ない日本人においては、生命予後を決定する重要な内臓病変が間質性肺炎であり、実際に本邦における強皮症患者の死因の1位を間質性肺炎が占

めている。欧米の大規模な二重盲検試験でシクロフォスファミドパルス療法（以下CYパルス療法と略す）もしくは内服療法が全身性強皮症に伴った早期の間質性肺炎に有効であると報告されている¹⁾²⁾。また、日本人においても、その有効例が報告されている。CYパルス

療法を必要とする活動性のある間質性肺炎は、胸部レントゲン写真、胸部 CT、精密肺機能検査、気管支肺胞洗浄液中の細胞数・細胞分画、ガリウムシンチグラフィなどで評価されることが多い。今回、間質性肺炎の血清マーカー KL-6、surfactant protein-D (以下 SP-D)、surfactant protein-A (以下 SP-A) が治療効果の判定にも有用であるとの可能性が示されたので報告する。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象は、活動性のある間質性肺炎に対しクロフォスファミドパルス療法を 3 クール以上施行した全身性強皮症患者とした。間質性肺炎の活動性の評価は、胸部 computer tomography (以下 CT)、精密肺機能検査、ガリウムシンチグラフィ、気管支肺胞洗浄液中の細胞数と細胞分画で行い、CY パルス療法は、①初診時の検査で前医の胸部 CT と比べ明らかに悪化、または気管支肺胞洗浄液の所見で明らかな間質性肺炎の活動性が示唆された場合か、②経過中に CT 所見で明らかな間質性肺炎の悪化が認められた場合に施行した。症例は 17 例 (男性 7 例、女性 10 例) であり、年齢は 50.1 歳であった。病型別では limited cutaneous SSc が 1 例、diffuse cutaneous SSc が 16 例であった。特異抗体については、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性が 14 例、抗 RNA-ポリメラーゼ抗体陽性が 1 例、特異抗体不明例が 2 例であった。CY パルス療法施行時に全例プレドニゾロンの内服を行っており、内服量は平均 22.3mg/日であった。

CY パルス療法の効果判定は CT で行った。CT でわずかでも改善のあった症例を CT 改善例、不変であった症例を CT 不変例、悪化した症例を CT 悪化例とし、各症例で CY パルス療法施行前、3 クール後、6 クール後、6 クール終了 3 ヶ月後に KL-6、SP-D、SP-A を測定した。測定は、KL-6 は electrostatic controlled linear inchworm actuator (三光純薬) で、SP-D・SP-A は enzyme-linked immunosorbent assay (SP-D: ヤマサ醤油, SP-A: シスメックス) で行った。

C. 研究結果

1) 個々の症例における KL-6 の変動

CY パルス療法を必要とした間質性肺炎を合併している今回の症例では、CY パルス療法施行前に KL-6 の正常値である 458U/ml より高値を示した。経時的変化では、図 1-3 で示す通り、CT 改善例 10 例で最終的には低下傾向を示したが、3 クール目で最高値をとる症例を数例認め、また低下までに時間を要した。CT 不変例 4 例では変動は見られなかった。CT 悪化例 3 例で上昇傾向を示した。

2) 個々の症例における SP-D の変動

KL-6 と同様に、CY パルス療法施行前では SP-D の正常値である 110ng/ml より全例で高値を示した。経時的変化では図 4-6 で示す通り、CT 改善例で速やかに、有意に低下した。CT 不変例では、KL-6 と同様に変動は無かった。CT 悪化例で上昇傾向を示した。

3) 個々の症例における SP-A の変動

KL-6、SP-D と同様に、CY パルス療法施行前では SP-A の正常値である 43.8ng/ml より全例で高値を示した。経時的变化では、図 7-9 で示す通り、CT 改善例では SP-D と同様に速やかに低下したが、経過中に上昇例も認めた。CT 不変例では KL-6、SP-D と同様に変動はなかった。CT 悪化例で上昇傾向は認めなかった。

4) KL-6 中央値の変動

CT 改善例 10 例の中央値では、3 クール後に最高値をとるが最終的には低下傾向を示した。CT 悪化例 3 例で中央値の速やかな増加傾向を認めた。CT 不変例 4 例では中央値も不変であった。

5) SP-D 中央値の変動

CT 改善例で、3 クール後から速やかに低下傾向を示し 6 クール後、CY パルス療法終了 3 ヶ月後では、CY パルス施行前に比べ有意に低下していた。CT 悪化例では速やかな増加傾向を認めた。

6) SP-A 中央値の変動

CT 改善例で、有意差は認めないものの 3 クール後より速やかな低下傾向を認めた。CT 悪化例で上昇傾向は認めず、CT 悪化例・不変例でおおむね不変であった。

D. 考 案

強皮症において、生命予後を決定する重要な内臓病変が間質性肺炎であり、間質性肺炎に対する治療が重要となってきた。また

治療に伴い効果判定が必要になってくる。CY パルス療法が全身性強皮症に伴った早期の間質性肺炎に有効であると報告されている³⁾⁴⁾⁵⁾⁶⁾ことから、今回その治療効果を反映する血清マーカーとして KL-6、SP-D、SP-A に注目した。

今回の研究結果から、CT 改善例で低下傾向を示し、CT 悪化例で増加傾向を示した KL-6、SP-D は、CT 悪化例で増加傾向を認めなかった SP-A に比べ、効果判定に有用であると思われる。CT 改善例において、この両者を比較すると KL-6 は 3 クール目に最高値をとる症例があること、CY パルス療法終了 3 ヶ月後でより低値を示すことから、SP-D はより鋭敏であり、KL-6 と SP-D は時期により解離が生じていることがわかる。KL-6、SP-D、SP-A の値が解離する機序は、明らかではないが、①分子量が KL-6 は 5000kDa 以上であるが、SP-D、SP-A は 500-600kDa と小さいため、炎症により生じる血管内皮細胞間関門の破綻などにより SP-D、SP-A の方が血中に漏出しやすいこと、②KL-6 は蜂巢肺を形成する嚢胞内腔を覆う線毛上皮粘膜でも産生されるため、炎症細胞浸潤を伴った活動性病変に加え線維化病変からも産生されること、③SP-D、SP-A が分泌型蛋白質であるのに対し、KL-6 は細胞膜構成蛋白質であるため細胞膜から切断する特異酵素が必要であること⁷⁾⁸⁾などが考えられている。SP-D は KL-6 より炎症細胞浸潤を伴った活動性を反映しやすいため、CY パルス療法の判定に最も有用であったと思われる。

過去の強皮症に伴った間質性肺炎と SP-A の関連についての報告では感度 33%と低い

特異度は 100%であった⁹⁾とされている。実際、活動性を伴った我々の症例においても全例で SP-A は上昇していた。今回活動性の無い間質性肺炎を伴った強皮症の SP-A については検討していないが、治療対象となる活動性を評価する上では有用かもしれない。また特発性間質性肺炎において、SP-D、SP-A が高値である症例では 3 年生存率が有意に低い¹⁰⁾とされており、また KL-6 では 1000U/ml 以上の症例で予後不良と報告されている¹¹⁾。強皮症に伴う間質性肺炎において、KL-6、SP-D、SP-A が高値の症例で長期予後についての報告は無いが、予後と血清マーカーの関連については今後さらなる検討が必要であると思われる。

E. 結 論

間質性肺炎の治療中に効果を判定するにあたり、コスト・侵襲性から CT、気管支肺胞洗浄検査は頻回に施行することは難しいが、血清マーカーは簡便に測定でき、特に SP-D は全身性強皮症に合併した間質性肺炎の治療判定に最も有用であると考えられた。

F. 文 献

1. Tashkin DP et al. 2006. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 354. 2655.
2. Hoyles RK et al. 2006. A Multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of

pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 54:2962.

3. Takahashi et al. 2000. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 162: 258.

4. Yamane et al. 2000. Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 27: 930.

5. Asano et al. 2001. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 44: 1363.

6. Yanaba et al. 2004. Comparative study of serum surfactant protein-D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol.* 31:1112.

7. 高橋弘毅, 白鳥正典. 2006. びまん性肺疾患と血清マーカー. *日本内科学会雑誌.* 95:986.

8. Qasem A. et al. 2005. Serum KL-6 and Surfactant Proteins A and D in Pediatric Interstitial Lung Disease. *Chest.* 127:403.

9. Takahashi et al. 2000. Serum levels of surfactant protein A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 162.

258.

10. Takahashi et al. 2000. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease Extent. Am J Respir Crit Care Med. 162. 1109.

11. Satoh et al. 2006. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. Intern Med 260. 429.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

図1 KL-6経時的変化 (CT改善例)

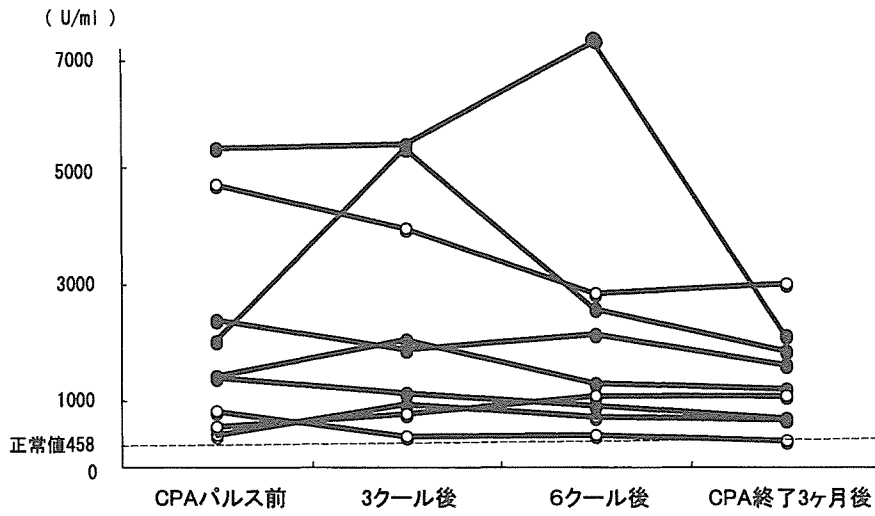


図1: CT改善例のKL-6の推移

図2 SP-D 経時的変化 (CT改善例)

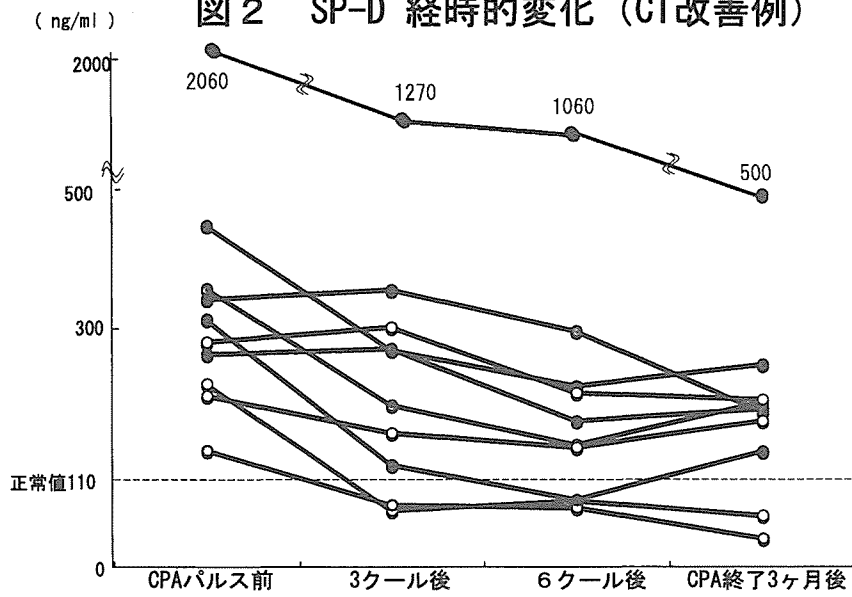


図2: CT改善例のSP-Dの推移

図3 SP-A 経時的変化 (CT改善例)

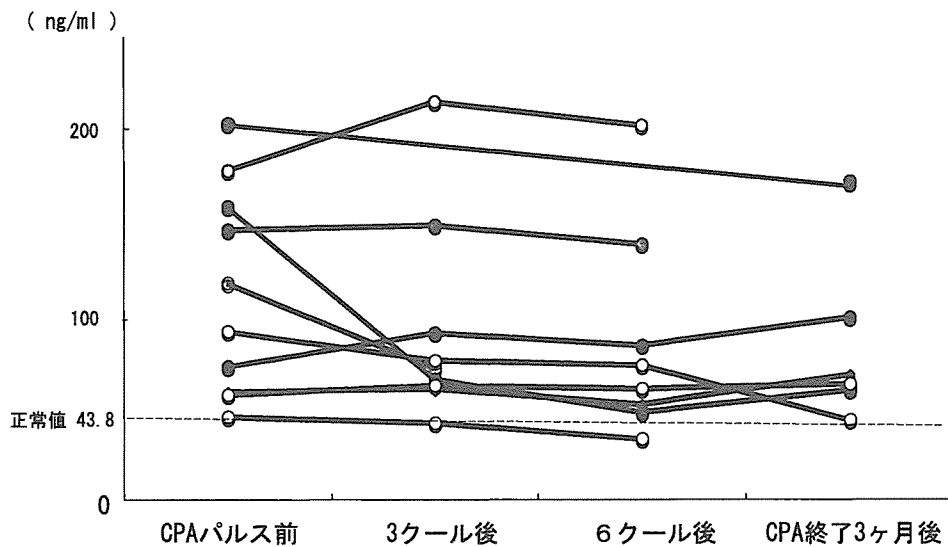


図3: CT改善例のSP-Aの推移

図4 KL-6経時的変化(CT不変例)

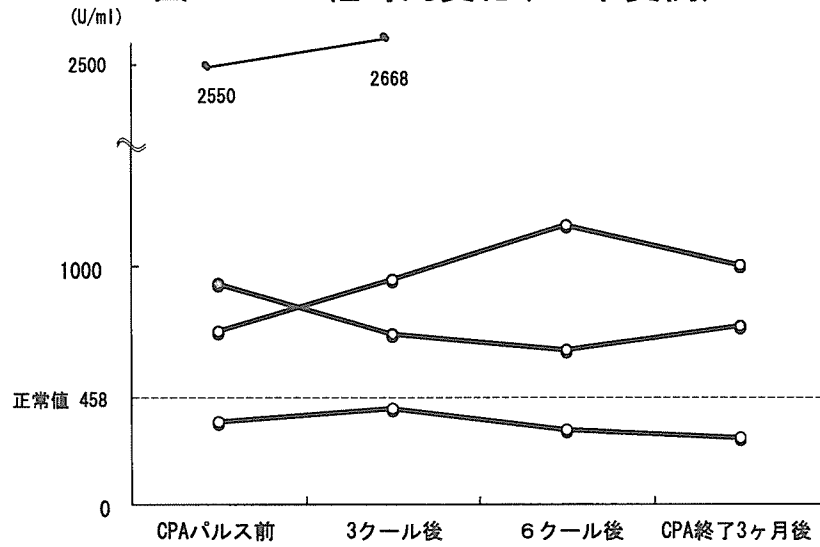


図4: CT改善例のKL-6の推移

図5 SP-D経時的変化(CT不変例)

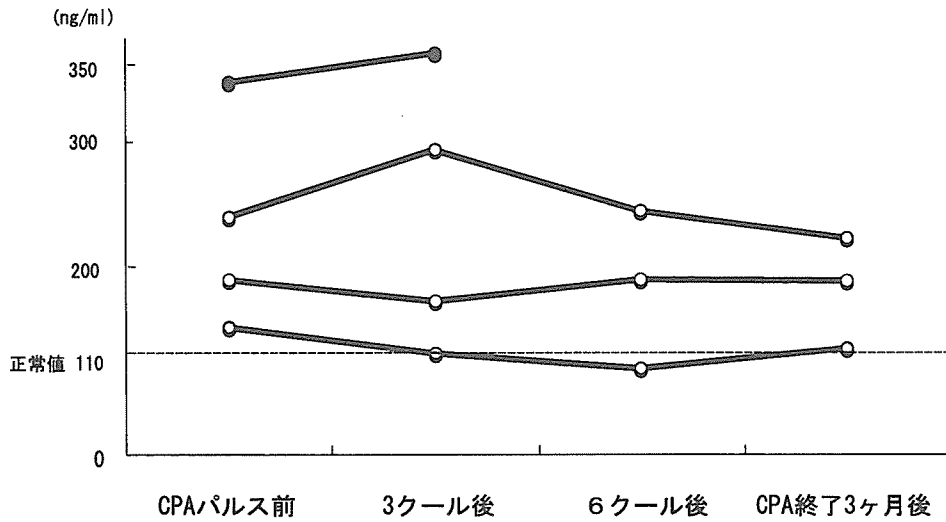


図5: CT改善例のSP-Dの推移

図6 SP-A経時的変化(CT不変例)

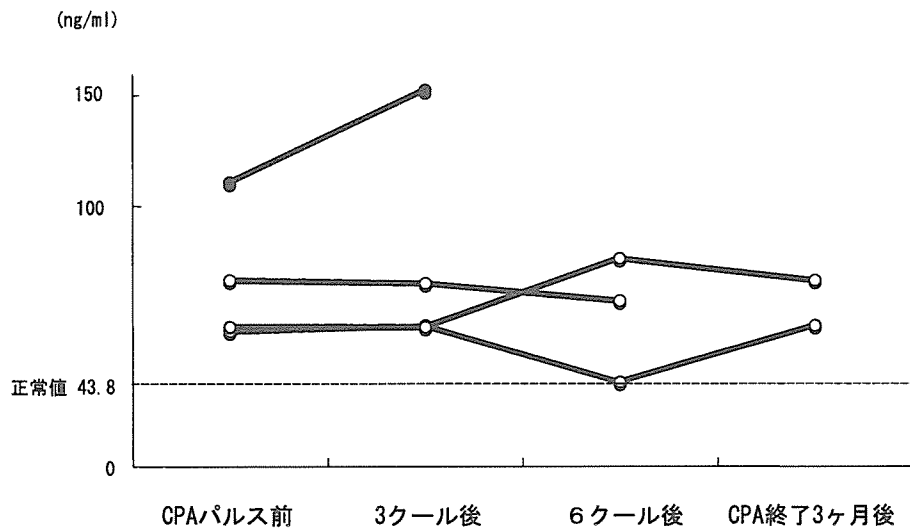


図6: CT改善例のSP-Aの推移

図7 KL-6経時的変化(CT悪化例)

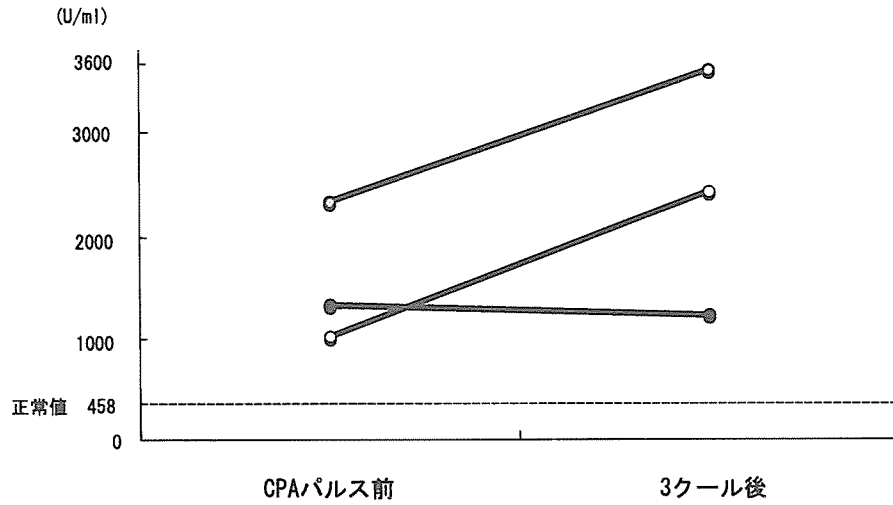


図7：CT悪化例のKL-6の推移

図8 SP-D経時的変化(CT悪化例)

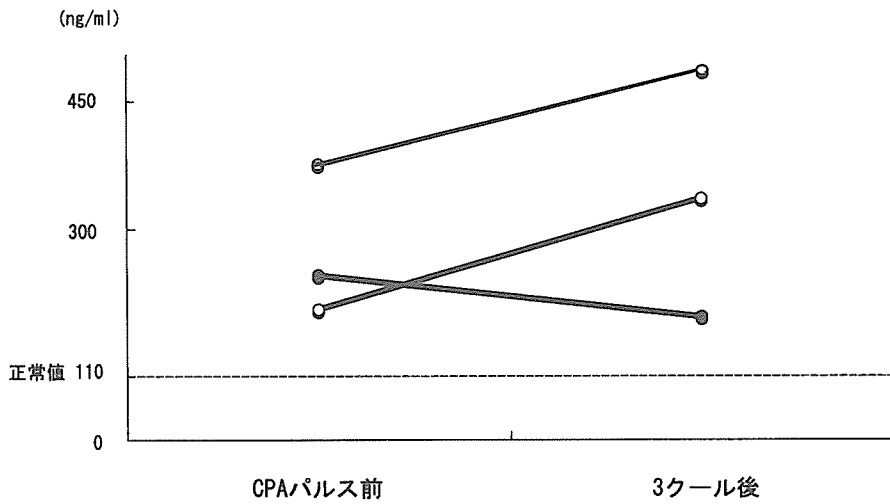


図8：CT悪化例のSP-Dの推移

図9 SP-A経時的変化(CT悪化例)

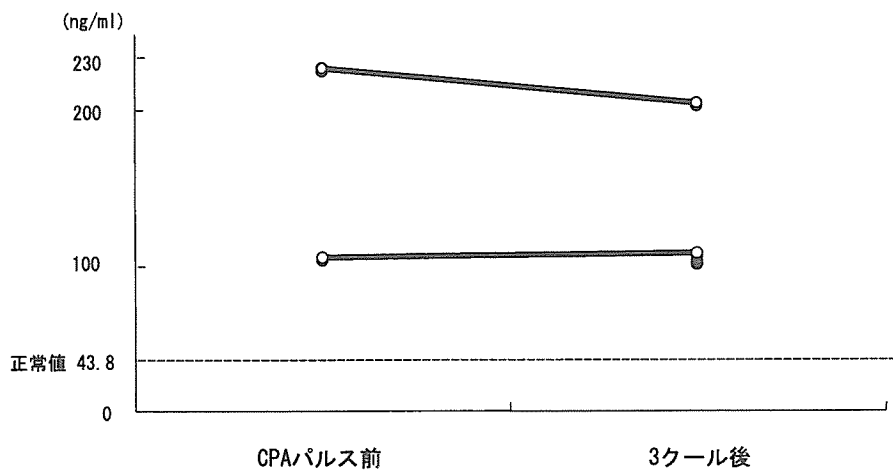
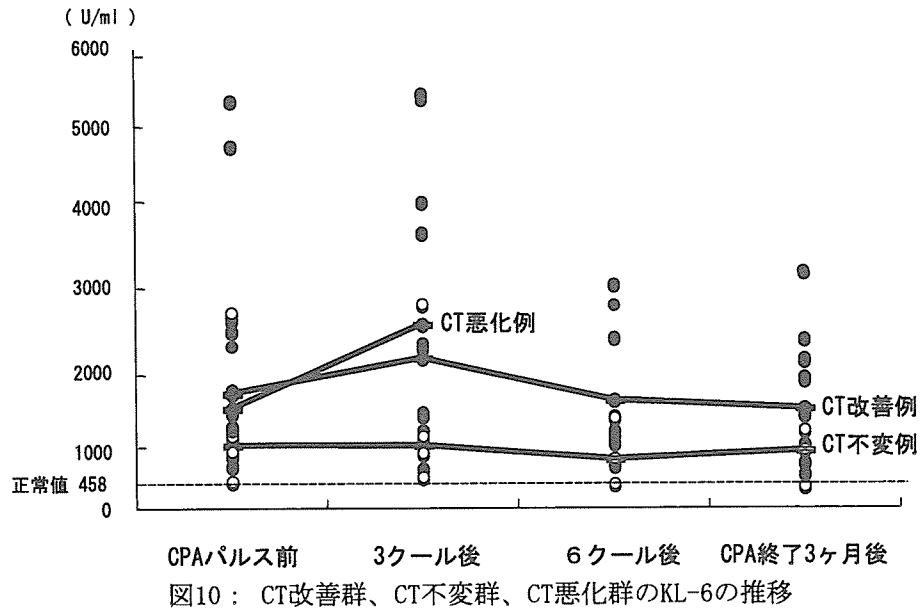


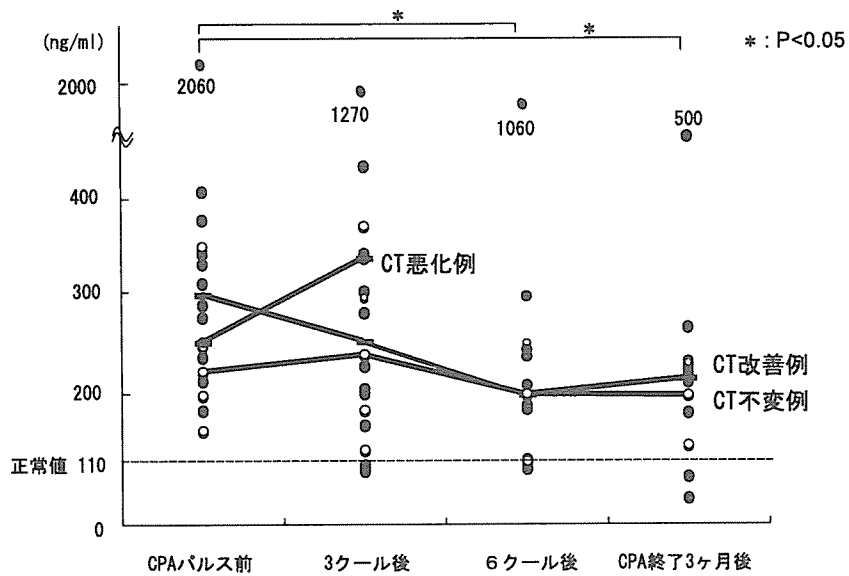
図9：CT悪化例のSP-Aの推移

図 10 KL-6経時的変化 (中央値)



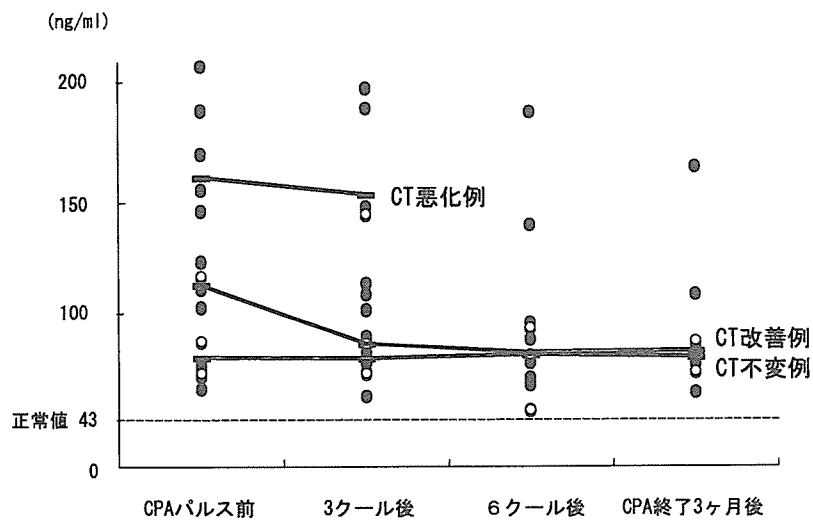
CPAパルス前 3クール後 6クール後 CPA終了3ヶ月後
 図10: CT改善群、CT不変群、CT悪化群のKL-6の推移

図 11 SP-D経時的変化(中央値)



CPAパルス前 3クール後 6クール後 CPA終了3ヶ月後
 図11: CT改善群、CT不変群、CT悪化群のSP-Dの推移

図 12 SP-A経時的変化 (中央値)



CPAパルス前 3クール後 6クール後 CPA終了3ヶ月後
 図12: CT改善群、CT不変群、CT悪化群のSP-Aの推移

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

強皮症における血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle, PDMP)と臨床症状の関連

研究協力者 山崎雅英 金沢大学大学院医学系研究科血液内科講師
分担研究者 長谷川稔 金沢大学医学部附属病院皮膚科講師
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(SSc)症例 40 例において血小板活性化の指標の 1 つと考えられる、「血小板由来マイクロパーティクル (PDMP)」を測定し、臨床症状との関連を検討した。SSc 群では健常成人 (対照群, n=30) と比較して高値傾向を示した(12.4 ± 4.9 U/mL vs 10.5 ± 3.0 U/mL, $p=0.07$)。SSc 群のうち、動脈血栓症を有する群では PDMP 値は 13.8 ± 4.7 U/mL と対照群と比較して有意に高値を示した ($p<0.01$)。また、指尖潰瘍を認める症例では 15.2 ± 5.2 U/mL と PDMP の著明な上昇を認めた ($p<0.001$)。以上の結果より、強皮症のうち動脈血栓症や指尖潰瘍を有する症例では何らかの原因で血小板の活性化が生じている可能性が示唆された。PDMP は強皮症における動脈血栓・指尖潰瘍発症の余地因子、抗血小板療法の治療効果の判定に利用できる可能性があり、多施設共同前向き研究が必要であると考えられた。

A. 研究目的

強皮症における血管病変は多彩であり、何らかの原因で① 繰り返す一過性の血流途絶や② 慢性的虚血につながる血管内皮細胞の増殖性変化により③ 血管内での血小板活性化、赤血球変形能の低下、血栓形成能の上昇がもたらされて血栓が生じ、特に肺高血圧症や腎性高血圧は重症度や死亡率に関与する、とされている⁽¹⁾。

近年の検査医学の発展は目覚しく、cross-linked fibrin degradation products (D-dimer)や thrombin-antithrombin complex

(TAT), prothrombin fragment (F1+2)などの分子マーカーを用いることにより迅速かつ容易に凝固活性化の評価が可能となった⁽²⁾。一方、血小板活性化の指標としては血小板第 4 因子 (platelet-factor 4, PF4) や β -thromboglobulin (β TG)などがあるが、採血方法・検体処理法が煩雑であり一般臨床で広く利用されているとは言えない⁽³⁾。

このほかの血小板活性化の指標としては、活性化された血小板より放出されるマイクロパーティクル (platelet-derived microparticle, PDMP)がある⁽⁴⁾。PDMP は血小

板の活性化にともない、血小板内の顆粒成分や GP IIb/IIIa 複合体, GP I b/IX 複合体などの血小板膜表面糖蛋白を持つ血小板膜の一部がちぎれて放出される径 0.1 μ m 以下の微小な膜小胞体であり、これまでは一部の研究室において flow-cytometry を用いて測定されていた。しかし近年、抗 GPIX 抗体と抗 I b 抗体を用いたサンドイッチ ELISA により PDMP が比較的容易に測定可能となった⁽⁴⁾。

そこで、今年度の研究では、様々な血管病変を来す強皮症においてこのサンドイッチ ELISA による PDMP を測定し臨床症状との関連を検討した。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象患者は文章により同意の得られた diffuse-type の SSc 40 例（女性 28 例, 男性 12 例）であり、年齢は 20~68 歳（中央値 48 歳）であった。健康人 30 例を対照群とした。

PDMP は JIMRO 社製 PDMP ELISA kit を用いて測定した。すなわち、EDTA-ACD 加真空採血管を用いて採血した検体を速やかに 8000 g 5 分室温遠心し、血漿成分を得た。血漿検体は PDMP 測定まで -80 $^{\circ}$ C で凍結保存した。

このほか、血小板数, F1+2 を測定するとともに、臨床症状について診療録より血栓症の既往、強皮症関連皮膚・全身症状について確認した。

得られた結果は Mann-Whitney の U 検定で統計学的に処理し、 $p < 0.05$ を有意差ありと判定した。

C. 研究結果

1) SSc における血漿 PDMP 値（表 1, 図 1）

dSSc 患者における血漿中 PDMP 値は、対照群と比較して高値傾向を示したものの有意差は見られなかった (12.4 ± 4.9 U/mL vs 10.5 ± 3.0 U/mL, $p = 0.07$)（表 1, 図 1）。

2) SSc の血管病変と PDMP 値の関連（表 1, 図 2-4）

強皮症群のうち、動脈血栓症を有する症例を 12 例、静脈血栓症を有する症例を 11 例認め、動脈・静脈両者に血栓を認めた症例は 2 例であった。動脈血栓症を有する症例では対照群と比較して PDMP 値は有意に高値を示した (13.8 ± 4.7 U/mL, $p < 0.01$) が動脈血栓を有さない SSc 症例との比較では有意差は認められなかった。

静脈血栓群の PDMP 値は対照群と比較して有意な上昇は見られなかった (12.4 ± 4.6 U/mL, NS)。

強皮症関連症状のうち、指尖潰瘍を有する症例の PDMP 値は対照群と比較して有意な上昇 (15.2 ± 5.2 U/mL, $p < 0.001$) を認めるとともに、指尖潰瘍を有さない強皮症症例と比較してもその上昇は有意であった (15.2 ± 5.2 U/mL vs 11.2 ± 4.4 U/mL, $p < 0.02$)。肺高血圧症、間質性肺炎、逆流性食道炎、skin score と PDMP 値に有意な相関は見られなかった。

3) SSc における F1+2 値（表 1）

SSc 群では対照群と比較して血漿 F1+2 値は有意に高値を示した (138.9 ± 58.9 pM vs. 99.2 ± 34.8 pM, $p < 0.005$)。血管病変と F1+2 の関連では、動脈血栓症、指尖潰瘍を有する

群では対照群と比較して有意の F1+2 の上昇が見られた(138.1±84.5 pM, 141.5±69.1 pM, p<0.05 & <0.05, respectively). 静脈血栓症を有する群では F1+2 の高値傾向を認めたものの、有意差は認められなかった(126.8±59.1 pM, p=0.07).

4) 強皮症における PDMP 値と F1+2 の相関

強皮症群, 対照群いずれについても, 血漿 PDMP 値と F1+2 値の間に有意の相関関係は見られなかった。

D. 考 案

強皮症では動・静脈血栓症, 肺高血圧症, 腎クリーゼ, 指尖潰瘍など, 様々な血管病変を来す。その原因としては機能的血管障害, 血管内皮障害, 血清中の内皮細胞障害因子, IL-6 や TGF- β などのサイトカインの関与などが報告されているものの⁽¹⁾, いまだ確立していない。

今回我々は, 活性化された血小板より放出される血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle, PDMP) を測定することにより, 強皮症における血管病変と血小板活性化の関連の有無につき検討した。

血漿 PDMP 値は強皮症全体では対照群と比較して有意差は見られなかったものの, 血管病変として動脈血栓を認める症例で有意の上昇が確認された。これは, 動脈血栓を有する強皮症症例では血栓の原因なのか結果であるのかに関しては断言できないものの血小板の活性化が生じていることを示している。動脈血栓の主体は血小板血栓であることを勧案す

ると, より強力な抗血小板療法が必要であることを示唆しているものと考えられる。同時に F1+2 値も有意に上昇していたことから, 強皮症における動脈血栓においては血小板活性化のみならず, 凝固亢進状態も生じているものと考えられた。

指尖潰瘍を有する症例でも同様に PDMP, F1+2 両値の上昇を認めた。このことから, 強皮症における指尖潰瘍発症には血小板・凝固の両者の活性化が関与しているとともに, 指尖潰瘍を有する症例では抗血小板療法・抗凝固療法を併用する必要があると考えられた。

一方, 静脈血栓症においては血漿 PDMP 値の上昇は見られなかった。これは静脈血栓発症に血小板の活性化の関与が少ないことを示しているのかもしれない。興味深いことに, 静脈血栓群では血漿 F1+2 値の上昇も軽度であった。これは, 静脈血栓症の既往のある症例では, すでに warfarin による強力な抗血栓療法が施行されていることによると考えられる。実際, 前述のとおり動脈血栓症を有する群では F1+2 は高値を示したものの, 静脈にも血栓を認める 2 例の F1+2 値は 27pM, 85pM といずれも低値を示しており, warfarin による抗凝固療法の効果と考えられた。

PDMP と F1+2 値の間にはなんら相関が認められなかった。このことは, 血小板活性化と凝固活性化は直接関与しないことを示している。従って動脈血栓に対しては抗血小板療法が, 静脈血栓 に対しては抗凝固療法が必要であると考えられた。多くの動脈血栓症例ではアスピリン製剤やプロスタサイクリン製剤が投与されているにもかかわらず依然として

PDMP 値が高値を示していたことは血小板活性化が十分コントロールされていないことを反映している可能性があり、今後の抗血小板療法の改良を要するとともに、抗血小板療法の強化により PDMP 値が低下するのか、換言すれば PDMP 値が生体内における血小板活性化を適切に反映し、抗血小板療法の効果の指標となりうるのか、臨床効果も含めて今後前向き研究が必要であると考えられた。

E. 結 論

強皮症症例のうち、動脈血栓、指尖潰瘍を有する症例では血漿 PDMP 値が有意に高値を示しており、血小板の活性化が惹起されているものと考えられた。PDMP 値が動脈血栓・指尖潰瘍の予知因子や治療効果の指標となりうる可能性があり、今後前向き研究が必要であると考えられた。

F. 文 献

1. 大塚勤. 血管異常. よくわかる強皮症のすべて. 竹原和彦編, 永井書店, 大阪, 2006, 61-68.
2. 高橋芳右. プロトロンビンフラグメント 1+2 (PF1+2). 血栓と循環. 12(4): 407-411, 2004.
3. 庄司優, 保嶋実. 血小板第 4 因子 (PF4), β -トロンボグロブリン. 血栓と循環. 12(4): 336-338, 2004.
4. Nomura S, Uehata S, Saito S, Osumi K, Ozeki Y, Kimura Y. Enzyme immunoassay detection of platelet-derived microparticles and RANTES in acute

coronary syndrome. *Thromb Haemost.* 89(3): 506-512, 2003

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 山崎雅英. 抗リン脂質抗体症候群の検査と診断. *Medical Technology.* 2007 (印刷中)
- ② Hasegawa M, Fujimoto M, Hayakawa I, Matshishita T, Nishijima C, Yamazaki M, Takehara K, Sato S. Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with localized scleroderma. *Clin Exp Rheumatol.* 24 (1) : 19-24, 2006.
- ③ Takami A, Mochizuki K, Okumura H, Ito S, Suga Y, Yamazaki H, Yamazaki M, Kondo Y, Asakura H, Nakao S. Mycophenolate Mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host-disease. *Int J Hematol* 83(1): 80-85, 2006.
- ④ Hayashi T, Morishita E, Ontachi Y, Yamazaki M, Asakura H, Yoshida T, Nakao S. Effects of sapogrelate Hydrochloride in a patients with chronic graft-versus-host disease: A case report. *Am J Hematol* 81(1): 121-123, 2006.
- ⑤ 山崎和美, 森下英理子, 平野京子, 関野智経, 吉田知孝, 林朋恵, 御館靖雄, 山崎雅英, 朝倉英策, 中尾眞二, 大竹茂樹. 血管内皮細胞における凝固線溶制御因子の発現に与える HMG-CoA 還元酵素阻害剤の影響. *日本血栓止血学会誌* 17(4): 454-461, 2006.

- ⑥ 表美香, 吉田知孝, 朝倉英策, 御館靖雄, 林朋恵, 森下英理子, 山崎雅英, 藤田信一, 中尾眞二. 基礎疾患別にみたループスアンチコアグulant陽性率の検討—当院における依頼検体の現状—. 臨床病理. 54(9): 903-909, 2006.
- ⑦ Ontachi Y, Asakura H, Takahashi Y, Hayashi T, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Omote M, Yoshida T, Yamazaki M, Morishita E, Miyamoto S, Nakao S. No interplay between the pathways mediating coagulation and inflammation in tissue factor-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Crit Care Med* 34(10): 2646-2650, 2006.
- ⑧ Asakura H, Takahashi Y, Kubo A, Ontachi Y, Hayashi T, Omote M, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Takami A, Yoshida T, Miyamoto K, Nakao S. Immunoglobulin preparations attenuate organ dysfunction and hemostatic abnormality by suppressing the production of cytokines in lipopolysaccharide-induced disseminated intravascular coagulation in rats. *Crit Care Med* 34(9): 2421-2425, 2006.
- ⑨ 中野由美子, 越後岳士, 富田郁代, 大石直人, 森田礼時, 長谷川稔, 川野充弘, 山崎雅英, 佐藤伸一, 竹原和彦. クリオグロブリン血症と皮膚に血管炎がみられたシェーグレン症候群の1例. 日本皮膚科学会雑誌 116(10): 1455-1459, 2006.
2. 学会発表
- ① 山崎雅英. 抗リン脂質抗体症候群新分類基準の血栓症と抗リン脂質抗体検査. 日本血栓止血学会学術標準化委員会 2006 シンポジウム
- ② 山崎雅英, 長谷川稔, 竹原和彦. ヒトプロトロンビン(hFII)とのみ結合するフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/hPT)の臨床的意義. 第9回強皮症班会議/2005年度厚生労働省科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」班報告会
- ③ Yamazaki M, Kawashima Y, Kadohira Y, Arahata M, Maekawa M, Ontachi Y, Hayashi T, Askura H, Morishita E, Nakao S. Roles of adhesion molecules in the development of antiphospholipid syndrome: key roles of E-selectin in the induction of antiphospholipid antibodies. The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis
- ④ Yamazaki M, Wada T, Kadohira Y, Ontachi Y, Askura H, Nakao S. Usefulness of immunoadsorption plasmapheresis (IAPP) using selesorb for catastrophic antiphospholipid syndrome (CAPS). The 4th Asian-Pacific Congress on Thrombosis and Hemostasis
- ⑤ 山崎雅英, 門平靖子, 荒幡昌久. 前川実生, 御館靖雄, 林朋恵, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二. 抗リン脂質抗体関連不育症に対するアスピリン併用未分画ヘパリ

ン皮下注射療法の有効性. 第 68 回日本血液学会・第 48 回日本臨床血液学会合同総会

- ⑥ 山崎雅英, 門平靖子, 荒幡昌久, 前川実生, 御館靖雄, 林朋恵, 青島敬二, 朝倉英策, 森下英理子, 中尾眞二. 抗リン脂質抗体症候群における platelet-derived microparticle (PDMP) の臨床的意義. 第 29 回日本血栓止血学会学術集会
- ⑦ 山崎雅英. 抗リン脂質抗体測定標準化: ループスアンチコアグラント確認試験の

標準化. 本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 2007「抗リン脂質抗体部会シンポジウム」

- ⑧ 山崎雅英. 抗リン脂質抗体症候群との鑑別. 本血栓止血学会学術標準化委員会 (SSC) シンポジウム 2007 血友病部会シンポジウム「後天性血友病の診断と治療」

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 強皮症における血管病変と PDMP 値, F1+2 値の関連

	人数	PDMP 値 (U/mL)	p value (vs. 対照群)	F1+2 値 (pM)	p value (vs. 対照群)
強皮症	40	12.4±4.9	Ns (p=0.07)	138.9±58.9	p < 0.005
動脈血栓 (+)	12	13.8±4.7	p < 0.01	138.1±84.5	p < 0.05
静脈血栓 (+)	11	12.4±4.6	NS	126.8±59.1	NS (p=0.07)
指尖潰瘍 (+)	12	15.2±5.2	p < 0.001	141.5±69.1	p < 0.05
健常成人 (対照)	30	10.5±3.0		99.2±34.8	

PDMP; platelet-derived microparticle, F1+2; prothrombin fragment 1+2