

図1. 強皮症における血漿中PDMP (左箱ヒゲ図) とF1+2値 (右箱ヒゲ図)

左図：強皮症群 (SSc, n=40) では健常成人群 (control, n=30) と比較して血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) 値は高値傾向を示した。一方、プロトロンビンフラグメント1+2 (F1+2) 値は有意に高値を示した。

PDMP; platelet-derived microparticle, F1+2; prothrombin fragment 1+2, control: healthy control subjects (n=30), SSc; patients with difuuse-type scleroderma.

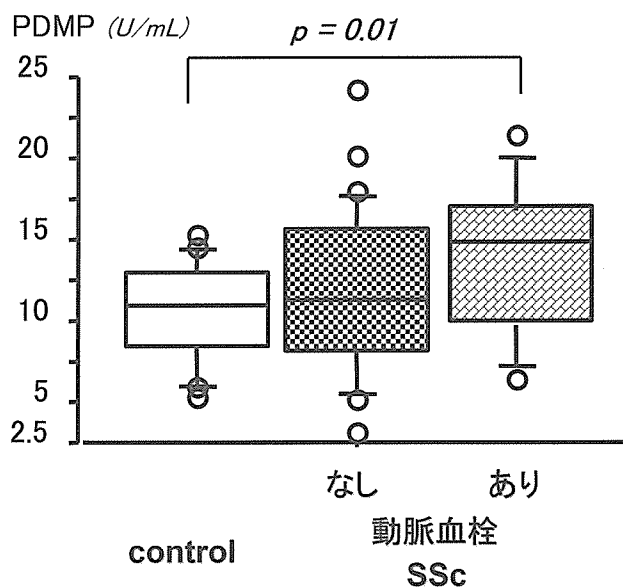


図2. 動脈血栓症の有無により亜分類した強皮症症例における血漿PDMP値

強皮症症例のうち、動脈血栓症の既往のある症例 (n=12) では健常成人群と比較して血漿PDMP値は有意に高値を示した ( $p=0.01$ )。強皮症症例の中の動脈血栓症の有無によるPDMP値に有意差はみられなかった。

PDMP; platelet-derived microparticle, control: healthy control subjects (n=30), SSc; patients with difuuse-type scleroderma.

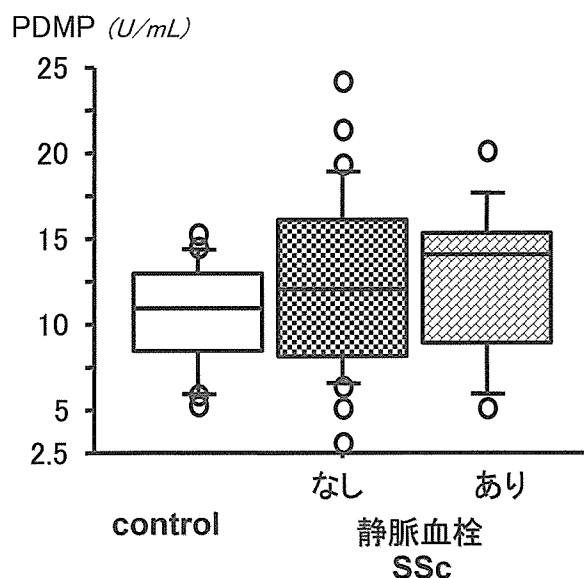


図3. 静脈血栓症の有無により歪分類した強皮症症例における血漿PDMP値  
 強皮症症例では、静脈血栓の既往の有無に関わらず、健常成人群と比較して血漿PDMP値に有意差は認められなかった。  
 PDMP; platelet-derived microparticle, control: healthy control subjects (n=30), SSc; patients with difuuse-type scleroderma.

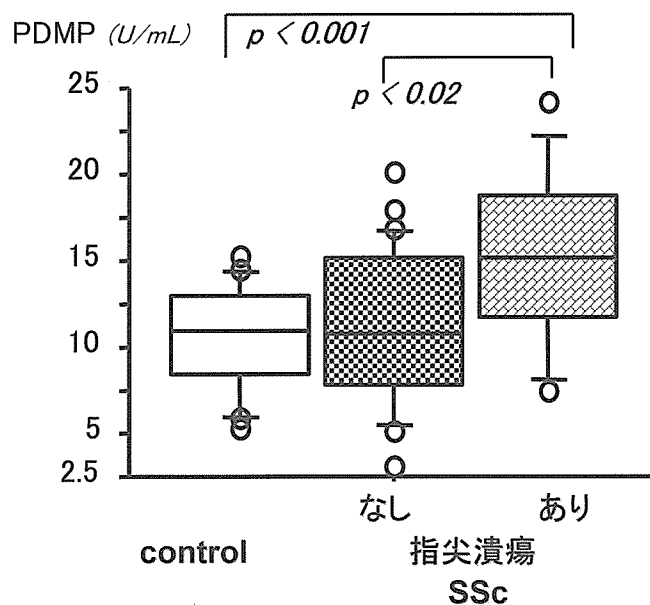


図4. 指尖潰瘍の有無により歪分類した強皮症症例における血漿PDMP値  
 強皮症症例について指尖潰瘍を認める症例 (n=12) では健常成人群、指尖潰瘍を有さない強皮症症例と比較して、PDMP値の有意の上昇を認めた (p<0.001 & p<0.002, respectively) .  
 PDMP; platelet-derived microparticle, control: healthy control subjects (n=30), SSc; patients with difuuse-type scleroderma.

厚生労働省科学研究費補助金（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高感度 CRP の測定経験

研究協力者 大塚 勤 獨協医科大学越谷病院皮膚科教授

研究要旨

全身性強皮症は、免疫的異常、循環障害、結合織異常を示すことが知られている。CRP は感染症や炎症性疾患で、その炎症の程度を評価することに使用されてきた。近年、高感度 CRP (hs-CRP) は低レベルの炎症を評価するのに有用であり、虚血性心疾患の予後判定にも有用であることが示されている。そこで 40 例の全身性強皮症患者において炎症の評価のため hs-CRP を測定した。測定限界は 0.0036mg/dl であり 0.015-1.6mg/dl の範囲で直線性を示した。その結果、26 例が low、3 例が mild、4 例が moderate、4 例が high、3 例が highest であった。hs-CRP が mild 以上の患者におけるミトコンドリア抗体の出現率 (8/14, 57.1%) は low の患者 (3/26, 11.5%) と比較して有意に上昇していた ( $p < 0.01$ )。従って、全身性強皮症における hs-CRP の上昇は抗ミトコンドリア抗体陽性と関連していることが示された。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は、結合織異常、血管瘤変、免疫学的異常を示すことが知られている。免疫学的異常は自己抗体産生や cytokine 異常などが知られている(1)。自己抗体としては抗核抗体、抗 Topoisomerase I 抗体、抗セントロメア抗体などが知られており(2,3)、サイトカイン異常としては血清中の interleukin-6 や TNF $\alpha$  などが知られている(4,5)。CRP は感染症や炎症性疾患における炎症の評価に使用されてきた。しかし、従来の CRP は SSc の炎症の評価に無効であった。近年、高感度 CRP (hs-CRP) が測定出来るようになり、心疾患の予後判定に有用であることが

示されている(6)。本研究では、SSc における hs-CRP を測定した結果を報告する。

B. 研究方法

1) 対象

通常患者は SSc 40 例 (男性 7 例、女性 33 例) であり、年齢は 16 - 78 歳、平均 61.9 歳であった。病型別では limited cutaneous SSc 30 例、diffuse cutaneous SSc 10 例であった。発症年齢は 12 - 73 歳、平均 54.4 歳であった。

2) 高感度 CRP の測定

通常の採血により得られた検体より hs-CRP を測定した。方法としては nephelometric assay (Dade Behring Diagnostics, Marburg,

Germany) を用いた。測定限界は 0.0036mg/dl であり、0.015 から 1.5mg/dl までの範囲で直線性を示した。また、CV は 0.021mg/dl で 3.57%、0.056mg/dl で 1.06%、0.807mg/dl で 3.19% であった。測定結果は Ridker の記載(6)に従って low、mild、moderate、high、highest の 5 段階に分類した。

## C. 研究結果

### 1) SSc における高感度 CRP の分布

40 例の SSc のうち、26 例 (65.5%) が low、3 例 (7.5%) が mild、4 例 (10.0%) が moderate、4 例 (10.0%) が high、3 例 (7.5%) が highest であった (表 1)。この結果、26 例 (65.5%) が位値、上昇している例が (35.5%) であった。

### 2) 高感度 CRP 上昇と臨床所見、検査所見との関連

hs-CRP が上昇していた患者における抗ミトコンドリア抗体陽性率 (8/14, 57.1%) は上昇していなかった患者における陽性率 (3/26, 11.5%) と比較して有意に上昇していた ( $P < 0.01$ ) (表 2)。他の臨床所見、検査所見との関連は認めなかった。

## D. 考案

SSc の 35% で hs-CRP が上昇していることが示された。SSc における hs-CRP 上昇の原因は不明であるが、interleukin-6(4) や tumor necrosis factor- $\alpha$  (5) などが上昇していることが報告されている。冠動脈における動脈硬化の plaque 形成において Angiotensin II

と interleukin-6 が発現しており、その増悪において重要な役割をしていることが指摘されている(7)。2 型糖尿病においては血中 TNF- $\alpha$  の上昇は内蔵脂肪量に依存することが報告されている(8)。冠動脈疾患のリスクと CRP のレベルは、感染症の程度と関連していることも報告されている(9)。全身性の自己免疫疾患においても冠動脈病変が動脈硬化病変により促進されることが知られている(10)。SLE や RA においては冠動脈病変が上昇している(11)。冠動脈疾患においては、RA は他の risk factor と独立した因子であると報告されている(12)。従って、SSc における hs-CRP の上昇は上記を含む何らかの cytokine 異常を反映していると考えられる。

抗ミトコンドリア抗体は原発性胆汁肝硬変 (PBC) における特異的マーカーである(13)。PBC は臓器特異的自己免疫疾患である。これらの自己抗体の存在により、自己抗体の性質と T cell の反応が明らかにされている(13)。CRP は炎症において肝で産生される分子である(14)。組織障害により速やかに上昇し、自然免疫の一部として生体防御に寄与する。CRP は interleukin-6 や TNF- $\alpha$  を含む炎症性分子により誘導される。従って、SSc における抗ミトコンドリア抗体の出現は細胞性免疫や cytokine 異常と関連していると考えられる。

## E. 結論

SSc において hs-CRP の上昇が抗ミトコンドリア抗体の出現と関連していたことは、何かの cytokine 異常が同時に二つの異常を誘発し

た可能性が指摘される。

## F. 文献

1. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT Shulman LE. Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma): A study of fifty-eight autopsy cased and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 1969; 46: 428-40.
2. Sakkas LI, Lazaros I. New developments in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Autoimmunity* 2005; 38: 113-6.
3. Harris ML, Rosen A. Autoimmunity in scleroderma: the origin, pathogenetic role, and clinical significance of autoantibodies. *Curr Op Rheumatol* 2003; 15: 778-84.
4. Becvar R, Stork J, Pesakova V, Stanova A, Hulejova H, Rysova L, Zatloukalova A, Zatloukal P, Jachymova M, Pourova, L. Clinical correlations of potential activity markers in systemic sclerosis. *Ann NY Acad Sci* 2005; 1051: 404-12.
5. Bosello S, De Santis M, Tulusso B, Zoli A, Ferraccioli G. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Int Med* 2005; 143: 918-20.
6. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-8.
7. Schieffer B, Schieffer E, Hilfiker-Kleiner D, Hilfiker A, Kovanen PT, Kaartinen M, Nussberger J, Harringer W, Drexler H. Expression of angiotensin II and interleukin 6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. *Circulation* 2000; 101: 1372-8.
8. Bertin E, Nguyen P, Guenounou M, Durlach V, Potron G, Leutenegger M. Plasma levels of tumor necrosis factor-alpha (TNF-alpha) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients. *Dia Metab* 2000; 26: 178-82.
9. Zhu J, Quyyumi AA, Norman JE, Csako G, Waclawiw MA, Shearer GM, Epstein SE. Effects of total pathogen burden on coronary artery disease risk and C-reactive protein levels. *Am J Cardiol* 2000; 85: 140-6.
10. Ward MM. Premature morbidity from cardiovascular and cerebrovascular diseases in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 338-46.
11. Manzi S, Meilahn EN, Rairie JE, Conte CG, Medsger TA Jr, Jansen-McWilliams L, D'Agostino RB, Kuller LH. Age-specific incidence rates of myocardial infarction and angina in women with systemic lupus erythematosus: comparison with the

- Framingham Study. *Am J Epidemiol* 1997; **145**: 408-15.
12. Esdaile JM, Abrahamowicz M, Grodzicky T, Li Y, Panaritis C, du Berger R, Cote R, Grover SA, Fortin PR, Clarke AE, Senecal JL. Traditional Framingham risk factors fail to fully account for accelerated atherosclerosis in systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 2331-7.
13. Gershwin ME, Ansari AA, Mackay IR, Nakanuma Y, Nishio A, Rowley MJ, Coppel RL. Primary biliary cirrhosis: an orchestrated immune response against epithelial cells. *Immunol Rev* 2000; **174**: 210-25.
14. Pflutzner A, Forst T. High-sensitivity C-reactive protein as cardiovascular risk marker in patients with diabetes mellitus. *Diabe Technol Therap* 2006; **8**: 28-36.

## G. 研究発表

### 1. 論文

Ohtsuka T, Yamazaki S. Prevalence of human cytomegalovirus DNA in scleroderma skin tissue. *Int J Dermatol* 45; 86-87; 2006.

Ohtsuka T, Okita H, Hama N, Yamazaki S. Novel mutation of ATP2C1 gene in a Japanese patient with Hailey-Hailey disease. *Dermatology* 212: 194-197, 2006.

Hama N, Ohtsuka T, Yamazaki S. Detection of mucosal human papilloma virus DNA in Bowenoid papulosis, Bowen's disease and squamous cell carcinoma of the skin. *J Dermatol* 33: 331-7, 2006

### 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 distribution of high sensitivity-CRP measured in patients with systemic sclerosis**

Range	Number	Risk estimate
0.01-0.07 mg/dl	26(65.0%)	low
0.07-0.11 mg/dl	3( 7.5%)	mild
0.12-0.19 mg/dl	4(10.0%)	moderate
0.20-0.38 mg/dl	4(10.0%)	high
0.39-1.50 mg/dl	3( 7.5%)	highest
Total	40	

**Table 2. The distribution of clinical and laboratory findings in systemic sclerosis patients with low and mild-highest high sensitivity-CRP**

Clinical and laboratory findings	low (n=26)	mild-highest (n=14)	$\chi^2$ -test
Age (years-old)	59.4±9.4*	66.4±6.5	NS**
Male: Female	5:21	2:12	NS***
Disease duration (years)	8.5±10.1	4.4±3.5	NS
Disease onset (years-old)	50.9±10.2	60.8±7.5	NS
Limited: Diffuse	20:6	10:4	NS
Raynaud's phenomenon	16(61.5%)	11(78.6%)	NS
AST > 44 U/l	3(11.5%)	1(7.1%)	NS
ALT > 47 U/l	4(15.4%)	1(7.1%)	NS
$\gamma$ -globulin>20.9%	8(30.8%)	2(14.3%)	NS
CRP>0.25 mg/dl	0(0%)	4(28.6%)	P<0.05
Rheumatoid factor > 15 IU/ml	4(15.4%)	3(21.4%)	NS
Anti-nuclear antibody	18(69.2%)	11(78.6%)	NS
Anti-ds-DNA antibody >10 IU/ml	3(11.5%)	1(7.1%)	NS
Anti-ss-DNA antibody >10 IU/ml	5(19.2%)	2(14.3%)	NS
Anti-RNP antibody	2(7.7%)	1(7.1%)	NS
Anti-topoisomerase I antibody	1(3.8%)	1(7.1%)	NS
Anti-centromere antibody	7(26.9%)	4(28.6%)	NS
Anti-mitochondrial antibody	3(11.5%)	8(57.1%)	P<0.01

\*: mean ± standard deviation, \*\*: NS = not significant (unpaired t-test),

\*\*\*: NS = not significant ( $\chi^2$ -test with Yates' correction).

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

発症早期に重症下部消化管病変を呈する強皮症の特徴

分担研究者	川口鎮司	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター講師
	桑名正隆	慶応義塾大学医学部内科
協力者	西間木江美	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター研究生
	栃本 明	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター助手
	原まさ子	東京女子医科大学附属膠原病 リウマチ痛風センター教授
	佐藤隆司	慶応義塾大学医学部内科

研究要旨

強皮症の消化器病変は、上部消化管、特に食道下部の蠕動運動の低下による逆流性食道炎が多く  
の症例で認められる。重症となり、狭窄をきたして食事摂取が困難となることがあるが、まれな  
合併症であり、特に、強皮症発症早期に認められることは極めて少ない。一方、下部消化管病変  
は、上部と比較して頻度は少ないが、麻痺性腸閉塞、吸収不良症候群、嚢胞性気腹症などの重症  
な臨床症状を呈することがある。発症早期から重症の下部消化管病変を合併する強皮症の症例が  
まれではあるが、存在することを明らかとし、その臨床的な特徴を検討した。その結果、強皮症  
の中でも、びまん性皮膚硬化と筋炎を有する症例に多く認められ、U3-RNP, SRP, Ku, U1-RNP の  
筋炎関連自己抗体が認められた。一方、間質性肺病変の合併は有意に少なかった。

A. 研究目的

強皮症患者の90%以上には、蠕動運動の低  
下を伴う、消化管病変が合併する。多くは、  
食道下部の線維化に伴う蠕動運動の低下によ  
る逆流性食道炎であるが、便秘、下腹部膨満  
感などの下部消化管の機能異常によると思わ  
れる合併症も少なくない(1)。下部消化管病

変は、難治性で栄養状態の悪化を伴う重症な  
症例がみられるが、ほとんどの症例が、強皮  
症と診断されて5年以上を経過している。し  
かしながら、発症早期から重症な下部腸管病  
変を合併する症例が認められる。これらの症  
例では、強皮症の診断に至る前に、原因不明  
の腸閉塞と診断されていることもあり、病態



の把握は、早期診断および適切な治療に結びつくと考え。本研究では、早期から、重症な腸管病変を呈する強皮症症例をすべての入院患者から抽出し、その特徴を腸管病変を早期に合併していない症例と比較検討した。

## B. 研究方法

対象は、1992年から2004年までに東京女子医科大学附属青山病院にて入院し、強皮症と診断された全例、302例である。関節リウマチ、シェーグレン症候群、炎症性筋炎、全身性エリテマトーデスとの重複症候群は除外した。早期の重篤な腸管病変を呈した強皮症とは、レイノー現象あるいは、皮膚硬化を初発症状として2年以内の症例で、2004年の厚生労働省強皮症重症度分類の severe の症例と定義した(2)。この症例を Group 1 とした。それ以外の症例を Group 2 とした。

臨床症状の評価としては、皮膚硬化は、modified Rodnan's total skin score (TSS) を用いておこなった(3)。diffuse cutaneous と limited cutaneous の分類には、LeRoy らの分類基準を用いた(4)。間質性肺病変の評価は、高感度胸部 CT を用いて行った。逆流性食道炎は、胃食道内視鏡を行った。肺高血圧症の診断には、ドップラー心臓超音波検査にて、RVSP 40 mmHg 以上の症例とした。筋炎は、CK, Aldorase の筋原性酵素の上昇がみられるが、多発性筋炎や皮膚筋炎の診断基準を満たさない症例とした。

抗核抗体の測定には、間接蛍光染色法を用いた。特異抗体の検出には、topoisomerase I,

U1-RNP, SS-A, SS-B は2重免疫拡散法を用い、centromere, double-strand DNA はEIA法を用いた。さらに、Group 1 に関しては、免疫沈降法を用いて、多くの自己抗体の検討を行った。

## C. 研究結果

### 1) 臨床症状

早期の重症腸管病変を呈した強皮症は、Group 1 として、14例であった。表1に示すように、Group 2 に比較して、Group 1 では、有意に diffuse cutaneous 型が多かった。臓器病変の合併頻度としては、Group 1 にて、逆流性食道炎と筋炎が高頻度であった(表2)。一方、間質性肺病変の頻度は、Group 2 にて有意に高頻度であった。

### 2) 自己抗体の発現頻度

表3に示すように、抗核抗体の発現頻度には差がみられなかった。一方、その染色型は、Group 1 では、Nucleolar 型が有意に多く、Group 2 では、discrete-speckled 型が有意に多かった。この結果は、Group 1 と Group 2 で、抗核抗体の対応抗原がことなっている可能性を示唆している。そのため、さらに詳細に検討するため、入院時に測定する自己抗体の比較を行った。表4に示すように、抗セントロメア抗体は、有意に Group 2 で高頻度であった。抗 topoisomerase I 抗体、抗 U1RNP 抗体は、Group 1 にて少ない傾向であった。一方、Group 1 では、5例の抗 U3RNP 抗体、1例の抗 signal recognition particle (SRP) 抗体、1例の抗 Ku 抗体が免疫沈降法にて同定された。Group 2 では、検討していないので直接の比較はでき

ないが、抗 U3RNP 抗体が 14 例中 5 例 (36%) と高頻度に陽性であった。

#### D. 考案

早期に重症下部腸管病変を呈する強皮症の 1 群が存在することが明らかとなった。筋炎を合併する強皮症症例に有意に多く、特異抗体の発現頻度が、筋炎関連自己抗体が多かったことより、筋傷害が腸管病変に関与していることが示唆された。強皮症の腸管病変は、腸管蠕動運動の低下が重要な病態であることより、腸管の平滑筋傷害が、発症早期より引き起されていることが推定された。抗 U3RNP 抗体陽性の症例が 14 例中 5 例と早期腸管病変を有する症例に 36% と高頻度であった。抗 U3RNP 抗体の出現頻度は、大規模な米国や日本での検討において、10% 以下と黒人を除いて発現頻度は低い (5、6)。このことから、抗 U3RNP 抗体の発現と早期腸管病変との関連が推測された。2004 年までに登録した症例であり、全例 2 年間以上の外来での経過観察が行われているが、その間を通して、Group 1 では、間質性肺病変の発現頻度が有意に低いことも特徴であった。

#### E. 結論

強皮症の下部腸管病変は、皮膚硬化が進行した晩期に生じる合併症との報告が多いが、早期から、特に、内臓病変の初発症状として重症下部腸管病変合併が認められる強皮症の 1 群が存在することが明らかとなった。

#### F. 文献

1. Medsger TA Jr. Systemic sclerosis (scleroderma): Clinical aspects. In: Koopman WJ, editor. Arthritis and allied conditions. 14th ed. Philadelphia (PA): Lippincott Williams & Wilkins; 2001. p 1590-624.
2. 遠藤平仁、佐藤伸一、石川治、桑名正隆、尹浩信、川口鎮司、佐々木哲雄、後藤大輔、室慶直、藤本学、竹原和彦。全身性強皮症の消化管病変に対する重症度分類・治療指針案厚生労働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 平成15年度研究報告書 25-28, 2004
3. Clements, PJ, Lachenbruch P, Seibold JR, White B, Weiner S, Martin RW, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol 1995;22:1281-5
4. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol 1988;15:202-5.
5. Okano Y, Steen VD, Medsger TA Jr. Autoantibody to U3 nucleolar ribonucleoprotein (fibrillarin) in patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1992;35:95-100.
6. Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T,

表1. Patient characteristics

Variable	Group 1 (n = 14)	Group 2 (n = 288)	<i>P</i>
Age, median (range), years	45 (26–71)	54 (19–86)	NS
Female gender, number (%)	12 (85.7)	252 (87.5)	NS
Disease subsets, number (%)			
Limited	4 (28.6)	193 (67.0)	0.007
Diffuse	10 (71.4)	95 (33.0)	
Average duration of follow-up, months	64.3	70.7	NS

*P* < 0.05 was considered significant. Age, female population, and follow-up duration differences were evaluated by Wilcoxon's rank sum test. Disease subset differences were evaluated by Fisher's exact test. NS, not significant; group 1, systemic sclerosis (SSc) patients who developed severe gastrointestinal tract involvement within 2 years of onset; group 2, all remaining SSc patients.

表2. Frequencies of visceral involvement

	Group 1 (n = 14)	Group 2 (n = 288)	<i>P</i>
Interstitial lung disease	2 (14.3)	152 (52.8)	0.005
Reflux esophagitis	7 (50)	43 (14.9)	0.003
Pulmonary artery hypertension	0	21 (7.3)	NS
Cardiac involvement	1 (7.1)	52 (18.0)	NS
Myositis	6 (42.9)	31 (10.7)	0.003

Values indicate number (%) of patients. *P* < 0.05 was considered significant using Fisher's exact test. NS = not significant

表3. Frequency, titer, and staining pattern of ANA

	Group 1 (n = 14)	Group 2 (n = 288) <i>P</i>	
ANA	12 (85.7)	262 (91.0)	NS
ANA titer, median (range)	5120 (0–20,480)	640 (0–40,960)	
ANA pattern			
Homogeneous	6 (42.9)	85 (29.5)	NS
Speckled	3 (21.4)	118 (41.0)	NS
Nucleolar	7 (50)	39 (13.5)	0.002
Discrete speckled	0	83 (28.8)	0.01

Values indicate number (%) of patients.  $P < 0.05$  was considered significant using Fisher's exact test. ANA = antinuclear antibodies; NS = not significant.

表4. Autoantibodies

Autoantibody	Group 1 (n = 14)	Group 2 (n = 288)	<i>P</i>
Anti-topoisomerase I antibody	2 (14.3)	74 (26.0)	NS
Anti-centromere antibody	0	102 (35.4)	0.003
Anti-U1-snRNP antibody	1 (7.1)	47 (16.3)	NS
Anti-SS-A antibody	0	41 (14.2)	NS
Anti-SS-B antibody	0	4 (1.4)	NS
Rheumatoid factor	2 (14.3)	116 (40.3)	NS
Anti-double-strand DNA antibody	0	12 (4.2)	NS
Anti-U3-snRNP antibody	5 (35.7)	ND	
Anti-Ku antibody	1 (7.1)	ND	
Anti-SRP antibody	1 (7.1)	ND	

Values indicate number (%) of patients.  $P < 0.05$  was considered significant using Fisher's exact test. NS = not significant.

SRP: signal recognition particle; ND: not determined

# 厚生労働科学研究補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 当科における全身性強皮症死亡例の検討

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	永井弥生	群馬大学医学部附属病院皮膚科講師
協力者	山中正義	群馬大学医学部附属病院皮膚科助手
協力者	橋本姿恵	群馬大学医学部附属病院皮膚科助手

#### 研究要旨

過去 14 年間の全身性強皮症死亡例は 23 例あり（dSSc13 例、ISSc10 例）、死亡までの罹患期間は 2～34 年、平均 17.1 年であった。死亡原因は肺線維症 10 例、肺高血圧症 2 例、心病変 3 例、腸管病変に起因するもの 4 例、MPA 合併例 2 例、皮膚潰瘍に起因する敗血症 1 例、肝細胞癌 1 例であった。発症 10 年未満の死亡例はいずれも高度な肺線維症を伴っていた。急速な肺線維症進行例、高度な腸管病変を有する例、MPA 合併例では病型に関わらず予後不良と思われた。

#### A. はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis, 以下 SSc) は、皮膚硬化を主症状とし諸臓器にも同様の線維化をきたす疾患である。近年では早期診断が可能となったこと、また各種治療の進歩によりその予後は改善しているが、いまだ急速に進行する早期死亡例もみられる。当教室では 1993 年に石川らがそれまで 14 年間の死亡例 20 例をまとめているが、今回その後 14 年間の死亡例を検討した。

#### B. 対 象

群馬大学皮膚科において 1993 年から 2006 年までの 14 年間に確認できた全身性強皮症(SSc)死亡例は 23 例(男性 3 例、女性 20 例)であった。死因に関しては肺線維症を基盤とする心肺不全、肺線

維症を伴わない肺高血圧に起因するもの、sick sinus syndrome・その他の不整脈などによる心病変、消化管障害を基盤とするもの、顕微鏡的多発血管炎(microscopic polyangiitis: MPA)合併例、その他(皮膚潰瘍に起因する敗血症、肝細胞癌)と分類した。MPA 合併例においては直接の死因が血管炎に関連したものか不明であるが、特殊な病態と考えられ別に分類した。病型および死因と罹病期間、自己抗体との関連について検討した。

#### C. 結 果

全身性強皮症(SSc)死亡例 23 例(男性 3 例、女性 20 例)で、limited cutaneous type(ISSc) 10 例(男性 1 例、女性 9 例)、diffuse cutaneous type

(dSSc)13 例(男性 2 例、女性 11 例)であった。SSc 発症年齢は 22~64 歳(平均 45.5 歳)で、ISSc は 31~64 歳(平均 50.2 歳)、dSSc は 22~57 歳(平均 41.8 歳)と ISSc がやや高い傾向であった。死亡時年齢は 36~77 歳(平均 62.6 歳)、ISSc が 46~79 歳(平均 63.5 歳)、dSSc が 36~77 歳(平均 61.5 歳)で有意な差はなかった。

罹病期間は 2~34 年(平均 17.1 年)で ISSc が 2~32 年(平均 14.0 年)、dSSc は 2~34 年(平均 19.8 年)で、有意差はなかった(表 1)。

死亡原因は肺線維症 10 例、肺高血圧症 2 例、心病変 3 例、腸管病変に起因するもの 4 例、MPA 合併例 2 例、皮膚潰瘍に起因する敗血症 1 例、幹細胞癌 1 例であった(表 2)。死亡原因と罹病期間をみると発症早期の死亡例は高度の肺線維症を伴った症例が多く、平均罹病期間が最も短かった(表 3)。特に発症 10 年未満で死亡した症例 5 例は全例肺線維症に起因しており、発症 2 年以内の死亡例も 3 例みられた。この 5 例の内訳は ISSc 3 例、dSSc 2 例であり、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例は 3 例であった。

死因別にみると肺線維症による 10 例は ISSc 4 例、dSSc 6 例であり、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例 5 例であった(表 4)。肺高血圧症による 2 例は ISSc、dSSc 各 1 例ずつで、それぞれの罹病期間は 10 年、27 年であった。いずれも肺線維症は軽度であった。腸管病変に起因した症例はいずれも下部消化管障害が著明で麻痺性イレウスを繰り返した(表 5)。ISSc 1 例、dSSc 3 例であり、2 例は腸管病変に起因した敗血症性ショックによる死亡と考えた(表 5)。

MPA 合併例は 2 例あり、1 例は SSc 発症 27 年後、他の 1 例は 16 年後に MPA を発症していた。MPA 発

症後はそれぞれ 1 年、3 年の経過で死亡した。原因は 1 例は自宅での突然死で不明であり、1 例は間質性肺炎の悪化であった(表 6)。

## D. 考案

当科では 1993 年石川らが 1978~1991 年の強皮症死亡 20 例の検討を行っているので(1)、今回の検討と比較した(表 7)。症例数はほぼ同数であり、死亡原因も前回と同様に心肺病変、特に高度の肺線維症によるものが最も多かった。特に SSc 発症から 10 年未満の死亡例をみると、前回の報告でみられた高血圧性強皮症腎による 2 例の他は全例肺線維症に起因していた。今回の検討では強皮症腎、肺癌に起因した症例がみられなかった。前回の報告ではタイプ 3 および GM タイプにおける肺病変はタイプ 2 に比べて短い罹病期間で死亡しており、肺病変が比較的急速に進行する急性型と緩徐に進行する慢性型があることが示唆している。今回 ISSc においても急速進行例があり、依然いかなる治療にも抵抗する例があるといえる。竹原らも強皮症腎クリーゼおよび肺線維症を基盤とするものは比較的早期に、肺高血圧症を基盤とするものは長期の経過を経たと報告している(2)。

欧米では強皮症腎クリーゼが死因の原因として高頻度とされてきたが、本邦では強皮症腎クリーゼによる死亡は少ない。さらにアンギオテンシン変換酵素阻害剤の導入によってその予後も改善しており、最近の報告ではやはり心肺病変が死亡原因として最も多いとしている(3, 4)。

MPA 合併例の直接の死因は確定できていないが、石川らの報告した 1 例と併せて当科で経験した SSc に合併した MPA 確診例は全例死亡している。MPO-ANCA 陽性 SSc は予後不良なサブセットの 1 つ

として位置づけられ(5)、注意深い観察が必要である。

今回の検討では ISSc と dSSc において死亡原因の違いは見られなかったが、急速な肺線維症進行例、高度な腸管病変を有する例、MPA 合併例では病型に関わらず予後不良例と思われた。

### E. 文献

- 1 石川 治、田村田繪子、田村敦志ほか：全身性強皮症 20 症例の臨床的検討. 日皮会誌 1993; 103 : 1295-9.
- 2 竹原和彦：全身性強皮症の治療法と予後の改善. 皮膚臨床 2004; 46 : 345-50.
- 3 Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A; Mortality and causes of death in a Swedish. Ann Rheum Dis 1998; 57: 682-6.
- 4 Bryan C, Howard Y, Brennan P, Black C, Silman A. Survival following the onset of

scleroderma: results from a retrospective inception cohort study of the UK patient population. Br J Dermatol 1996; 35: 1122-6.

- 5 Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure an systemic sclerosis. J Rheumatol 1994; 21: 864-70.

### F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
第 106 回日本皮膚科学会総会 2007

### G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1 病型と罹病期間

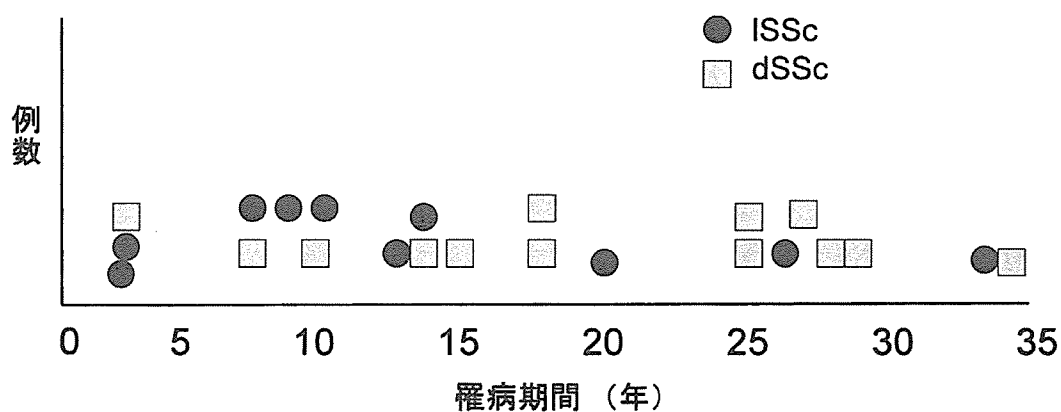


表2 全身性強皮症23例の病型と全死亡原因

	total	ISSc	dSSc
心肺病変			
肺線維症	10	4	6
肺高血圧	2	1	1
心病変	3	2	1
腸管病変	4	1	3
MPA	2	1	1
敗血症(皮膚潰瘍に起因)	1	0	1
その他	1	1	0
計(例)	23	10	13

MPA:顕微鏡的多発血管炎

表3 死亡原因別罹病期間

死亡原因	n(例)	平均罹病期間(年)
• 心肺病変		
- 肺線維症	10	10.9 (2~25年)
- 肺高血圧症	2	18.5 (10年, 27年)
• 心病変(不整脈)	3	28.3 (19, 32, 34年)
• 腸管病変	4	19.8 (10, 15, 25, 29年)
• MPA	2	20.0 (13, 27年)

表4 肺線維症に起因した死亡例 10例

発症時 年齢・性	罹病期間 (年)	病型	抗Topo1 抗体	抗セントロメア 抗体
64F	2	ISSc	+	-
56F	2	ISSc	-	-
37F	9	ISSc	-	-
58F	14	ISSc	+	-
51F	2	dSSc	+	-
44M	8	dSSc(GM)	+	-
22F	14	dSSc	-	-
43F	17	dSSc	-	-
58F	17	dSSc	+	-
34F	25	dSSc	-	-



表5 腸管病変に起因した死亡例 4例

発症時 年齢・性	罹病期間 (年)	病型	抗Topo1 抗体	抗セントロメア 抗体	直接の死因
41F	25	dSSc	+	-	敗血症性ショック 敗血症性ショック
42F	15	dSSc	+	-	
58F	10	ISSc	-	-	
42M	29	dSSc	+	-	

表6 MPA合併例

SSc発症時 年齢・性	MPA発症時年齢(歳) (SSc罹患期間:年)	死亡時 年齢	MPA発症より 死亡までの 期間(年)	病型	死因
50F	77 (27)	78	1	ISSc	不明(突然死)
41F	57 (16)	60	3	dSSc	間質性肺炎悪化

表7 全身性強皮症死亡原因  
当科過去報告例(1993 石川ら)との比較

	1978-1992 (n=20)	1993-2006 (n=23)
• 心肺病変	12	12
- 肺線維症	(9)	(10)
- 肺高血圧	(3)	(2)
• 心病変	1	3
• 腸管病変	0	4
• 高血圧性強皮症腎	2	0
• 悪性腫瘍(肺癌)	3	0
• MPA	1	2
• 敗血症	0	1
• その他	1	1

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

心筋障害に伴う拡張能および交感神経障害

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

全身性強皮症においては心筋障害に伴って安静時血流障害や誘発虚血に先立って拡張能の障害が生じることを報告してきたが、障害に感度の高い交感神経イメージングでも異常が出る可能性が指摘されている。そこで、心筋血流と機能を見る心拍同期心筋 SPECT (gated SPECT) と同時に、I-123 metaiodobenzylguanidine (MIBG)による交感神経イメージング施行した。全身性強皮症 23 例および対照患者 14 例での検討の結果、全身性強皮症では拡張能または交感神経障害が認められる症例が多く、両者の異常が全身性強皮症患者の 30%、いずれかの異常が 70%の症例に認められた。全身性強皮症における拡張障害と交感神経障害とは、両者の分布から見て心筋障害の独立した因子と考えられ、いずれも早期より異常を呈する可能性がある。

A. はじめに

全身性強皮症における心筋障害の頻度は報告により異なるものの 20-50%と比較的高頻度に認められることが分かっている<sup>1,2</sup>。心筋血流を画像化できる planar シンチグラフィあるいは SPECT による検討によると、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<sup>3,4</sup>。しかしながら、筆者らは、一般に誘発虚血を生じる患者の頻度は低いことを経験しており、むしろ早期に拡張障害が出現することを明らかにしてきた<sup>5</sup>。

<sup>123</sup>I-metaiodobenzylguanidine (MIBG)を用いた交感神経イメージングは虚血性心疾患を初めとする心筋障害に感度が高いことが明らかになっている。しかし、全身性強皮症に関連した MIBG の報告は少ないが、対象患者の 83%と高率に MIBG の異常が認められたとす

る報告もある<sup>6</sup>。また、筆者らも本研究会の報告で、MIBG の異常が出現する可能性を報告したが、比較的軽症から中等症の患者を対象にしていたため、確定的な結果が得られなかった。

そこで、本研究では、皮膚スコアの高い患者を新たに追加し、全身性強皮症に伴う心筋障害を心筋血流と心機能および交感神経機能をとおして検討した。

B. 研究対象と方法

対象は全身性強皮症 23 症例 (54.1±11.7 歳、男 5 例、女 18 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全身性強皮症と診断された症例であり、全例で<sup>99m</sup>Tc-MIBI による心筋 SPECT 血流検査および<sup>123</sup>I-MIBG による交感神経イメージングが施行された。強皮症の病型はびまん型 23 例、限局

型 10 例であり、Rodnan による総皮膚スコア (TSS)では平均  $13.2 \pm 8.6$  (1 から 38 に分布、中央値 18) であった。前検討<sup>5</sup>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、びまん型または  $TSS \geq 10$  の群を重症群、限局型かつ  $TSS < 10$  の群を軽症群に分類した。

対照群は臨床的に虚血性心疾患の可能性については低リスクと判定され、糖尿病、高血圧の合併症がない臨床的に心機能異常がないと判定された 14 症例で、平均年齢  $54.1 \pm 11.7$  歳であった。

<sup>99m</sup>Tc-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 <sup>99m</sup>Tc-MIBI を静注 30 分以後に撮像した。ついで安静時に同様に MIBI を注射後、gated SPECT による心筋血流と心室機能検査を施行した<sup>5</sup>。Gated SPECT の解析は、定量的解析法として再現性に優れた QGS ソフトウェア (Cedars Sinai Medical Center, USA)を用いて自動解析した<sup>6</sup>。QGS より得られた容積値を記録し、Fourier fitting (基本波から 4 次高調波までを使用)を施行した曲線を用いて拡張期指標を算出した (Wolfram Research, Mathematica Version 5.2)。

MIBG 検査においては、planar と SPECT 検査を施行したが、定量には前面像にて心筋および縦隔に関心領域を設定し、心筋/縦隔比 (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とバックグラウンド補正を加えた後、

$$(H_{\text{early}} - H_{\text{delayed}} \times CF) / H_{\text{early}}$$
の式で洗い出し率を計算した。ここで、 $H_{\text{early}}$ ,

$H_{\text{delayed}}$  はそれぞれ早期および後期の心筋平均カウント (count/pixel)、CF は時間減衰補正係数である。

## C. 研究成果

運動時心筋虚血についてみると、全身性強皮症群全例で有意なセグメント単位の低下所見を認めず、3 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。対照群では、全例が正常所見であった。一方、MIBG の異常は、心尖下壁の一部の低下を示す症例が強皮症 23 例中 12 例において認められた。この領域の異常は疾患に非特異的に認められるため、今回の検討では明確な異常と判定しなかった。また、MIBG の分布は 3 例において有意に不均一と判定した。早期 H/M は強皮症群で  $2.02 \pm 0.22$ 、対照群で  $2.13 \pm 0.18$  (n. s.)、後期 H/M は強皮症群で  $2.04 \pm 0.29$ 、対照群で  $2.31 \pm 0.16$  で有意差があった ( $p=0.0037$ )。洗い出し率は強皮症群で  $18.2 \pm 7.0\%$ 、対照群で  $11.1 \pm 4.3\%$  で有意差が認められた ( $p=0.0015$ )。 (Table 1)

Gated SPECT による心機能パラメータからみると、駆出分画と拡張末期容積は強皮症群と対照群で有意差がなかった。拡張末期指標については、収縮末期から最大充填速度 (peak filling rate, PFR)に至る時間 (TPF)を RR 間隔で除した値 (TPF/RR)は  $0.214 \pm 0.056$ 、対照群で  $0.179 \pm 0.029$  であり、強皮症群で有意に延長が見られた ( $p=0.039$ )。

$TPR > 200\text{ms}$ 、 $TPF/RR > 0.23$ 、後期  $H/M < 2.00$ 、洗い出し率  $> 20\%$ を異常と定義した場合の異常の出現率を正常、および強皮症軽症、重症群において検討し、その結果を Table 2 に示し

た。各パラメータは有意に重症群で高値であった。

拡張能および MIBG 異常の出現頻度を Figure 1 に示した。MIBG のみの異常は強皮症群で 6 例 (26%)、対照群で 1 例 (7%)、拡張能のみの異常は強皮症群で 4 例 (17%)、対照群で 1 例 (7%)、両者の異常が強皮症群で 7 例 (30%)、対照群で 1 例 (7%) に認められた。従って、いずれかの異常が強皮症群で 17 例 (74%) に認められた。

#### D. 考察

全身性強皮症は全身の多臓器に機能障害を与える疾患であり、その早期の機能異常を適切に判定できる指標が望まれてきた<sup>1,2</sup>。特に予後を左右する臓器病変に関しては早期の診断と予後予測が重要となる。心筋血流を解析した報告のうち欧米でのデータによれば、高率に虚血性変化や血流欠損が生ずることが報告されてきている<sup>3,4</sup>。しかしながら、筆者らの経験では、有意の虚血を示す症例は前報告でも<sup>5</sup>、今回の検討でも少なかった。しかしながら、誘発虚血がなく、収縮機能に異常がない患者でも、拡張障害は出現している症例が見られ、本研究でもほぼ同様の結果といえることができる。そこで、MIBG による交感神経障害を心筋の取り込みと洗い出しの観点から、検討すると、強皮症では有意の交感神経機能異常が出現することが明らかになった<sup>8</sup>。一般に、心筋 H/M は交感神経終末の uptake 1 機構による取り込みを反映し、洗い出しはノルエピネフリンの放出過程を共有するため交感神経活動を反映するものと考えられている。

拡張障害と交感神経障害の両者の関係を検

討すると、重症例では両者の異常が共存するとは限らず、拡張障害と交感神経障害は単純な直線的相関を示さないことも明らかになった。この要因として、拡張機能と交感神経機能は、心筋障害の異なった機序を反映し、独立の因子であることが考えられる。ただし、さらに end-stage の症例が増えるならば、両者の間には一定の相関関係が出現する可能性もあり、この点に関してはさらに検討を要するであろう。

#### 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、Gated SPECT で拡張障害も認められた。これらの核医学的診断法は、強皮症における心機能評価の有効な方法となることが示唆された。これらは、独立の因子と考えられ、また血流障害以前の早期の異常をとらえている可能性があるため、今後の経過観察を必要とする。

#### 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
2. 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
3. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr,