

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

新規抗リン脂質抗体「フォスファチジルセリン依存性
IgM型抗プロトロンビン抗体」の臨床的意義

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
	長谷川 稔	金沢大学大学院医学系研究科 皮膚科	講師
研究分担者	藤本 学	金沢大学大学院医学系研究科 皮膚科	准教授
協力者	竹原 和彦	金沢大学大学院医学系研究科 皮膚科	教授

研究要旨

ループスアンチコアグラント(lupus anticoagulant, LA)の責任抗体の1つと考えられ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/PT)のうち、IgM型抗体の臨床的意義を検討した。IgM-aPS/PTは網状皮斑(56/72例)、難治性皮膚潰瘍(14/24例)、妊娠初期習慣性流産例(62/72例)で高率に陽性であった。本抗体陽性皮膚潰瘍症例ではプロスタサイクリン製剤や抗血小板薬の効果が乏しく、ヘパリン類、ワーファリンなどの抗凝固療法の奏効例が多かった。組織学的には微小血管の血栓が証明された。以上の結果よりIgM-aPS/PTは微小循環障害の原因抗体の1つと考えられ、難治性皮膚潰瘍症例では本抗体の測定が望ましいものと考えられた。

A. 研究目的

抗リン脂質抗体症候群(antiphospholipid syndrome, APS)は抗リン脂質抗体(antiphospholipid antibodies, aPL)の存在により反復性動・静脈血栓、不育症をきたす自己免疫疾患である¹⁾。我々の検討では強皮症の2/3の症例でaPL陽性を示し、その1/2の症例では血栓を伴うことからAPSを合併しているものと考えられる²⁾。

aPLの1つである、ループスアンチコアグラント(LA)は「単一の凝固因子活性を低下させることなく、リン脂質依存性の凝固時間を延長させる免疫グロブリン」と定義される³⁾がその本体は、「フォスファチジルセリンなどの陰性荷電リン脂質そのものに対する抗体」、「抗 β_2 -glycoprotein I抗体(a β_2 GPI)」

「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/PT)」および「抗フォスファチジルセリン抗体(aPS)」が大部分を占めることが示唆されている³⁾。aPS/PTのうちIgG型aPS/PTは脳梗塞、深部静脈血栓症などの粗大動・静脈血栓の危険因子であることが報告されている³⁾がIgM型aPS/PTの臨床的意義は不明の点が多い。

本年度の研究では、各種APS関連病態におけるIgM型aPS/PTの陽性率、症状を解析し、本抗体の臨床的意義について検討した。

B. 研究方法

1. 対象および方法

既知の抗リン脂質抗体症候群(APS)50例のほか、

子宮筋腫・双角子宮などの解剖学的異常，糖尿病・甲状腺機能障害などのホルモン異常など，習慣性流産をきたす既知の機序を有さない原因不明の妊娠初期習慣性流産(spontaneous recurrent abortions, SRA)例 72 例，妊娠後期子宮内胎児発育遅延(intrauterus growth retardation, IUGR)例 20 例，および抗リン脂質抗体症候群診断・分類基準案に記載されているリン脂質抗体症候群関連症状⁴⁾のうち，網状皮斑(LR)72 例，難治性皮膚潰瘍 24 例につき各種抗リン脂質抗体(aPL)を測定した。

測定した aPL は IgG 型抗カルジオリピン抗体(IgG-aCL, MESUCUP カルジオリピン, MBL 社)， β_2 -glycoprotein I 依存性 IgG 型抗カルジオリピン抗体(IgG-aCL/ β_2 GPI, YAMASA 社)，ループスアンチコアグラント(PTT-LA/Stacrot LA および dRVVT)，phosphatidylserine 依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)を測定した。IgG-aPS/PT は MBL 社 MESUCUP PS/PT キットにて測定し，IgM-aPS/PT は MBL 社 MESUCUP PS/PT キットを自家調整変更⁵⁾して測定した。IgG-aCL, IgG-aCL/ β_2 GPI, IgG-および IgM-aPS/PT は抗リン脂質抗体症候群診断・分類基準案に従い⁴⁾，健康成人 50 名の 99 パーセントイル以上を陽性とした。

採血に際しては文章による同意を得た上で施行した。

C. 研究結果

1. 各抗体の陽性値

健康成人 50 例の 99 パーセントイル以上を陽性とした時の陽性値を表 1 に示す。

2. APS 症例における各種 aPL 陽性率

APS 症例 50 例では IgG-aCL が 24 例，IgG-aCL/ β_2 GPI 18 例，LA 35 例，IgG-aPS/PT 17 例，

IgM-aPS/PT 3 例で陽性を示した。APS のうち，動脈血栓 25 症例では各々，8 例，8 例，16 例，10 例，1 例で陽性であった。一方静脈血栓 30 症例では 17 例，10 例，18 例，8 例，2 例で陽性であった。

各抗体の相対危険度を表 2 に示す。APS 症例では，IgG-aCL，IgG-aCL/ β_2 GPI，LA のほか，IgG-aPS/PT は有意にオッズ比が高かった。一方，IgM-aPS/PT は APS における血栓発症についてオッズ比は低値であった。

3. 原因不明不育症症例における各種 aPL 陽性率

原因不明習慣性流産 72 例中では IgG-aCL が 3 例，IgG-aCL/ β_2 GPI 2 例，LA 4 例，IgG-aPS/PT 2 例，IgM-aPS/PT 62 例で陽性を示した。IUGR20 例では IgG-aCL が 4 例，IgG-aCL/ β_2 GPI 3 例，LA 3 例，IgG-aPS/PT 1 例，IgM-aPS/PT 13 例で陽性であった。

各抗体の不育症に関する相対危険度を表 3 に示す。IgM-aPS/PT は習慣性流産および子宮内胎児発育不全に対する相対危険度は 192.23，13.36 と有意に高値であった。

4. 抗リン脂質抗体関連皮膚症状における各種 aPL 陽性率

網状皮斑症例 72 例における各種抗リン脂質抗体陽性例は IgG-aCL が 28 例，IgG-aCL/ β_2 GPI 15 例，LA 25 例，IgG-aPS/PT 17 例，IgM-aPS/PT 62 例で陽性を示した。

一方，難治性皮膚潰瘍症例 24 例では IgG-aCL が 8 例，IgG-aCL/ β_2 GPI 6 例，LA 10 例，IgG-aPS/PT 5 例，IgM-aPS/PT 14 例で陽性を示した。

この結果，各種抗リン脂質抗体は網状皮斑，皮膚潰瘍発症に対する相対危険度において有意に高値を示した(表 4)。

ステロイド、PGI₂ 製剤、アスピリンなどの抗血小板薬、PGE₂ 製剤難治性の皮膚潰瘍のうち、IgM-aPS/PT 陽性例に対し warfarin を投与したところ、皮膚潰瘍の改善を認めた⁶⁾。

D. 考案

国際血栓止血学会科学的標準化委員会および国際抗リン脂質抗体学会では抗リン脂質抗体症候群分類・診断基準案の中で、本症候群診断時に用いる抗リン脂質抗体として、「IgG および IgM 型抗カルジオリピン抗体 (aCL)」、「IgG および IgM 型抗 β 2-glycoprotein I 抗体 (a β_2 GPI)」、および「ルーブスアンチコアグラント (LA)」の3種類の抗体を挙げている⁴⁾。このうち、LA の本体として a β_2 GPI とともに phosphatidylserine 依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/PT) の存在が指摘され¹⁾³⁾、特に IgG 型 aPS/PT は APS における血栓発症の危険因子であることが報告されている³⁾。一方、IgM 型 aPS/PT の臨床的意義に関する報告は少ない。我々は結節型動脈周囲炎⁵⁾や Schelein Henoch 紫斑病⁷⁾などにおいて IgM 型 aPS/PT が高率に陽性を示すことを報告し、本抗体が微小循環を障害する可能性を指摘してきた。そこで本研究ではこの IgM-aPS/PT の抗リン脂質抗体症候群症例、不育症例、および抗リン脂質抗体関連皮膚症状との関連につき検討した。

今回の研究の結果、IgM-aPS/PT 抗体は抗リン脂質抗体症候群症状のうち不育症、特に妊娠初期習慣性流産との強い相関が示唆された。また、抗リン脂質抗体症候群関連皮膚症状のうち、網状皮斑および難治性皮膚潰瘍との関連性が示された。

このことより、IgM 型 aPS/PT は粗大血栓ではなく、微小循環環境を傷害し血流不全を

来たすことが考えられる。

妊娠初期には受精胚が子宮内膜に着床すると絨毛膜が発達し、子宮内膜と受精胚との間に微小循環を形成し胚に酸素、栄養を供給する。本研究の結果より、IgM-aPS/PT が存在下では本抗体が絨毛膜微小循環障害を来とし、流産を惹起することが示唆された。

網状皮斑、皮膚潰瘍もその原因の一部は微小血管の血流不全と考えられることから IgM-aPS/PT がこれらの皮膚症状の一因となりうるものと考えられる。

通常抗血栓療法抵抗性の皮膚潰瘍に対し warfarin が奏効した事は興味深い。Warfarin はビタミン K 依存性凝固因子産生を阻害することによる抗凝固活性とともにその抗トロンビン作用による抗血小板作用も併せ持つことから強力な抗血栓効果により微小循環が維持・回復したのと考えられる。一方、warfarin は PIVKA-II を産生し、正常な prothrombin を産生できないことから、aPS/PT は prothrombin と結合できず、aPS/PT の血管傷害作用が惹起されないことが in vitro では証明されている。Warfarin 投与により皮膚潰瘍が改善した理由として、warfarin の抗血栓作用のみならず、PIVKA-II 産生により、prothrombin-aPS/PT 複合体形成が阻害され、aPS/PT そのものの血栓形成/血管傷害作用の発現が阻害され、これが皮膚潰瘍が改善した一因となった可能性も考えられる。抗リン脂質抗体症候群に対する warfarin の有用性につき今後の検討課題といえよう。

E. 結論

本年度の研究の結果, IgM-aPS/PT は習慣性流産, 網状皮斑, 皮膚潰瘍など, 微小循環障害の原因抗体の1つと考えられた。難治性皮膚潰瘍症例では本抗体の測定が望ましいものと考えられた。

F. 文献

- 1) 山崎雅英. 図説 血栓・止血・脈管学—血栓症抑制のために—(分担, 一瀬白帝(編著)), 「抗リン脂質抗体症候群」, 410-421, 中外医学社, 2005年
- 2) 山崎雅英, 竹原和彦. 全身性強皮症における抗リン脂質抗体陽性率と臨床的特徴について. 厚生労働省科学研究 特定疾患対策研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」平成14年度総括・分担研究報告書. 2005; 43-49.
- 3) Atsumi T, Ieko M, Bertolaccini ML, Ichikawa K, Tsutsumi A, Matsuura E, Koike T. Association of autoantibodies against the phosphatidylserine-prothrombin complex with manifestations of the antiphospholipid syndrome and with the presence of lupus anticoagulant. *Arthritis Rheum* 2000; 43(9): 1982-1993.
- 4) Miyakis S, Lockshin MD, Atsumi T, Branch DW, Brey RL, Cervera R, Derksen RH, DE Groot PG, Koike T, Meroni PL, Reber G, Shoenfeld Y, Tincani A, Vlachoyiannopoulos PG, Krilis SA. International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost*. 2006; 4(2): 295-306.
- 5) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with cutaneous polyarteritis nodosa. *Arthritis Rheumatism*. 2007; 57:

1507-1513.

- 6) 井出葉子, 高田実, 武藤美香, 村田浩, 宇原久, 齋田俊明, 山崎雅英. 網状皮斑および皮膚潰瘍患者におけるループス抗凝固因子. *日本皮膚科学会雑誌*. 2008; 118(8): 1519-1526
- 7) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of serum antiphospholipid antibody levels in adult Henoch-Schonlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angitis. *Arthritis Rheumatism*. 2008; 59(4): 561-567.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Kawakami T, Yamazaki M, Mizoguchi M, Soma Y. High titer of serum antiphospholipid antibody levels in adult Henoch-Schonlein purpura and cutaneous leukocytoclastic angitis. *Arthritis Rheumatism*. 2008; 59(4): 561-567.
- 2) 井出葉子, 高田実, 武藤美香, 村田浩, 宇原久, 齋田俊明, 山崎雅英. 網状皮斑および皮膚潰瘍患者におけるループス抗凝固因子. *日本皮膚科学会雑誌*. 2008; 118(8): 1519-1526
- 3) Morishita E, Sekiya A, Hayashi T, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Asakura H, Nakao S, Ohtake S. Increased macrophage colony-stimulating factor levels in patients with Graves' disease. *Int J Hematol*. 2008; 88(3): 272-277.
- 4) Omote M, Asakura H, Takamichi S, Shibayama M, Yoshida T, Kadohira Y, Maekawa M, Yamazaki M, Morishita E, Nakao S, Wada T. Changes in molecular markers of hemostatic and fibrinolytic activation under various sampling conditions using vacuum tube samples from healthy volunteers.

Thromb Res 2008; 123(2): 390-395.

5) Hayashi T, Morishita E, Ohtake H, Oda Y, Ohta K, Arahata M, Kadohira Y, Maekawa M, Ontachi Y, Yamazaki M, Asakura H, Takami A, Nakao S. Expression of annexin II in human atherosclerotic abdominal aortic aneurysms. Thromb Res 2008; 123(2): 274-280.

6) Nakaya I, Toyama T, Uchiyama A, Miwa A, Kawabata M, Yamazaki M, Iida H. Pulmonary hemorrhage, due to rupture of small muscular arteries, in an autopsy case of systemic lupus erythematosus with antiphospholipid antibodies. Mod Rheumatol 2008; 18: 529-531.

7) Kawakami T, Yamazaki M, Kawasaki K, Mizoguchi M, Soma Y. Therapeutic effect of argatroban on rheumatoid vasculitis with antiphosphatidylserine-prothrombin complex antibody. Arch Dermatol 2008; 144(8): 1075-1076

8) 山崎雅英. 抗リン脂質抗体症候群の診断と治療. Monthly Book Derma 2008; 136: 47-54.

9) 山崎雅英, 朝倉英策, 尾崎由基男. 臨床検査: 現状と展望 5. 血液疾患 2) 凝固・線溶系. 日本内科学会雑誌 2008; 97(12): 2974-2982

10) 山崎雅英, 安納美知子. 免疫抑制療法患者の感染対策. Circles for the future of quality care 2008; 10(3): 12-18.

11) 山崎雅英. 止血薬, 抗線溶薬, 救急・集中治療「やさしく学べる血小板・血栓止血の管理」丸藤哲(編), 総合医学社, 東京, 2008; 791-797.

12) Kawakami T, Ohka S, Mizoguchi M, Soma Y, Yamazaki M. Remission of hepatitis B virus-related cryoglobulinemic vasculitis with entecavir. Ann Intern Med 2008; 149(12): 911-912.

2. 学会発表

A. シンポジウム・特別講演

1) 山崎雅英, 門平靖子, 前川実生, 林朋恵, 御館靖雄, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二. 抗血小板療法モニタリングとしての血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)の有用性. 第31回日本血栓止血学会学術集会 SPC シンポジウム. 2008.11.20-11.22. 大阪・大阪国際交流センター

2) 山崎雅英. 抗リン脂質抗体症候群の最近の話題. 第1回神経脈管エコー検査セミナー. 2009.12.13. 仙台・広南病院

B. 一般演題

1) 山崎雅英, 門平靖子, 前川実生, 林朋恵, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二. 血栓, 出血症状とともに認めた APTT 延長, 血小板減少例. 第9回日本検査血液学会学術集会. 2008.7.26-7.27. 三重・三重県総合文化センター

2) M.Yamazaki, Y.Kadohira, M.Maekawa, E.Morishita, H.Asakura, S.Nakao. Plasma Level of Platelet-Derived Microparticles (PDMP) may be a Useful Indicator of Antiplatelet Therapy. The Third United Kingdom - Japan Platelet Conference. 2008.9.17-9.18. Singapore・Grand Copthorne Waterfront Hotel

3) M.Yamazaki, Y.Kadohira, M.Maekawa, E.Morishita, H.Asakura, S.Nakao. IgM-aPS/PT Induces to Recurrent Abortions by Microcirculatory Disturbance. 5th Congress of the Asian-Pacific Society on Thrombosis and Haemostasis. 2008.9.18-9.20. Singapore・Grand Copthorne Waterfront Hotel

4) 山崎雅英, 門平靖子, 前川実生, 林朋恵, 御館靖雄, 森下英理子, 朝倉英策, 中尾眞二. IgM 型

抗プロトロンビン抗体は微小循環障害を惹起し、妊娠初期習慣性流産の原因となる。第 60 回日本血液学会総会。2008.10.10～2008.10.12。京都・京都国際会議場

5) 山崎雅英, 中村万理, 中村國雄. ステロイド投与により輸血非依存性 MDS に改善した急性骨髄性白血病の1例. 第 19 回日本老年医学会 北陸地方会. 2008.11.15, 富山・富山大学杉谷キャンパス

6) 山崎雅英, 長谷川稔, 藤本学, 竹原和彦. 新規抗リン脂質抗体「フォスファアチジルセリン依存性 IgM 型抗プロトロンビン抗体の臨床的意義. 厚

生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班 2008 年度班会議・第 12 回強皮症研究会議合同会議。2009.1.17, 東京・エーザイ東京コミュニケーションオフィス会議室

C. 講演

1) 山崎雅英. 後天性血友病の診断. 第1回石川県ヘモフィリア懇話会。2008.9.27, 金沢・金沢都ホテル

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし。

表 1. 健康成人における抗リン脂質抗体 99 パーセンタイル値

抗リン脂質抗体	陽性値	単位
IgG-aCL	16	GPL
IgG-aCL/ β_2 GPI	1.9	U/mL
IgG-aPS/PT	12	U/mL
IgM-aPS/PT	12	U/mL

表 2. 抗リン脂質抗体症候群症例における各種抗リン脂質抗体の相対危険度

	血栓		動脈血栓		静脈血栓	
	Odds Ratio	p values	Odds Ratio	p values	Odds Ratio	p values
IgG-aCL	3.69	<0.01	1.88	NS	5.23	<0.005
IgG-aCL/ β_2 GPI	8.81	<0.001	7.37	<0.01	7.83	<0.005
LA	21.00	<0.001	16.00	<0.001	13.50	<0.001
IgG-aPS/PT	8.07	<0.005	10.44	<0.001	6.00	<0.05
IgM-aPS/PT	1.00	NS	0.65	NS	1.12	NS

表 3. 不育症における各種抗リン脂質抗体の相対危険度

	習慣性流産			子宮内胎児発育遅延		
	陽性例	Odds Ratio	p values	陽性例	Odds Ratio	p values
IgG-aCL	3/72	0.40	NS	4/20	8.16	NS
IgG-aCL/ β_2 GPI	2/72	0.70	NS	3/20	NS	NS
LA	4/72	6.12	<0.05	3/20	4.00	NS
IgG-aPS/PT	2/72	NS	NS	1/20	NS	NS
IgM-aPS/PT	62/72	192.23	<0.001	13/20	13.36	<0.05

表 4. 抗リン脂質抗体関連皮膚症状発症における各種リン脂質抗体の相対危険度

	網状皮斑			皮膚潰瘍		
	陽性例	Odds Ratio	p values	陽性例	Odds Ratio	p values
IgG-aCL	28/72	2.54	<0.05	8/24	2.00	NS
IgG-aCL/ β_2 GPI	15/72	4.12	<0.05	6/24	5.22	<0.05
LA	25/72	4.79	<0.005	10/24	6.42	<0.005
IgG-aPS/PT	17/72	4.84	<0.05	5/24	4.12	NS
IgM-aPS/PT	62/72	97.1	<0.001	14/24	21.9	<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

全身性強皮症患者におけるダーモスコープを用いた爪上皮出血点ならびに 拡大した爪郭毛細血管ループの観察

研究代表者 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
協力者 室井栄治 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学助教
協力者 原 肇秀 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学助教
協力者 築場広一 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学助教
研究分担者 小川文秀 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学講師

研究要旨

全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)の血管障害を反映する所見は毛細血管顕微鏡により詳細に観察できることが知られている。しかしながら毛細血管顕微鏡は一般的な装置ではなく、気軽に診察時に用いたり、ベッドサイドで使用することができない。そこで皮膚科診療において一般的で、診察時に手軽に使用できるダーモスコープを代替手段として用いることが近年試みられている。我々はダーモスコープを用いて爪上皮出血点と拡張毛細血管の観察を行った。ダーモスコープを用いることによりこれらの所見の検出感度が増した。所見の出現頻度は第4指が最も高かった。またSScパターンとして「拡張毛細血管が2個以上の指が1本以上」と設定するとSScにおいて感度83.1%、特異度100%であった。以上の結果からダーモスコープは毛細血管顕微鏡の代替手段として有用であると考えた。

A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)の病態は複雑であるが、血管障害が中心的な役割を果たしていることが想定されている。血管障害を反映する肉眼的な皮膚所見として爪上皮出血点が知られているが、毛細血管顕微鏡を使用すると爪郭部の毛細血管の形態や構築に特徴的な所見が観察されることが知られている(1)。それらの所見の中で拡張毛細血管は組織の低酸素状態に対する反応であり、血管壁の障害を示す最初の所見とされ、爪上皮出血点は障害された血管壁より赤血球が漏出し

形成される(2)。こうした所見をもとに原発性Raynaud病の鑑別や今後SScが出現する可能性を判断する目的で毛細血管顕微鏡は有用とされている(3)。また、SScの早期例や非典型例における診断の感度を上げることも指摘されている(4)。しかし、毛細血管顕微鏡は限られた施設にしかなく、診察時に容易に使用することができない。そこでダーモスコープを用いた爪郭部の毛細血管の観察が近年行われている。ダーモスコープを用いて皮膚表面の乱反射を除くことにより真皮上層の深さまで観察する手法はダーモスコピーと呼ばれ、色素性病

変、特に悪性黒色種の鑑別に用いられているが、血管病変の検出目的で毛細血管顕微鏡の代用として有用であると報告されている(5, 6)。今回、小型軽量なため携帯可能かつ安価な非接触型ダーモスコープである DermLite DL100 を用いて爪上皮出血点と爪郭部毛細血管の拡張を観察し、肉眼での観察との検出感度の比較、所見を認める頻度が高い指についての検討、SSc と判断する基準の設定、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性 SSc 患者における罹病期間との関係について検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象患者は SSc 83 例(男性 15 例、女性 68 例)であり、年齢は平均 56.3 歳(14~82 歳)であった。病型別では diffuse cutaneous SSc (dSSc)が 21 例、limited cutaneous SSc (lSSc)が 62 例であった。自己抗体として抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例が 16 例、抗セントロメア抗体陽性例が 40 例、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例が 6 例、抗 U1RNP 抗体陽性例が 1 例、抗 U3RNA 抗体陽性例が 2 例、抗 Th/To 抗体陽性例が 1 例、抗 NOR90 抗体陽性例が 1 例、抗核抗体が陽性であるものの特異抗体不明な例が 5 例、抗核抗体陰性患者が 11 例であった。対照群として健常人と湿疹・皮膚炎群の患者合計 68 例を用いた。

2) ダーモスコピー

3Gen 製 DermLite DL100 を用いて全手指(10 本)の爪上皮出血点と爪郭部の拡張毛細血管数を調べた。6 個以上は 6 と計数した。

(倫理面への配慮)

ダーモスコピーは拡大鏡による観察と同様に非侵襲的で数分以内に終了する検査であり、研究対象者に金銭的な負担を含めた不利益が一切ないため本研究は倫理面の問題がないと判断した。

C. 研究結果

1) 爪上皮出血点と拡張毛細血管の頻度

爪上皮出血点を 1 個でも認めた例は肉眼で観察した場合 SSc 34.9% (dSSc 47.6%, lSSc 30.6%)、対照 0%であった。ダーモスコープで観察した場合 SSc 66.3% (dSSc 76.2%, lSSc 62.9%)、対照 14.7%であった。検出した総数はダーモスコープを用いると肉眼で観察した場合と比べて SSc で 3.88 倍 (dSSc 3.80 倍、lSSc 3.93 倍)であった(表 1)。

拡張毛細血管を 1 個でも認めた例は肉眼で観察した場合 SSc 28.9% (dSSc 23.8%, lSSc 30.6%)、対照 0%であった。ダーモスコープで観察した場合 SSc 90.4% (dSSc 85.7%, lSSc 91.9%)、対照 12.9%であった。検出した総数はダーモスコープを用いると肉眼で観察した場合と比べて SSc で 8.92 倍 (dSSc 8.63 倍、lSSc 9.05 倍)であった(表 2)。

2) 変化を認めた指の分布と本数

肉眼で爪上皮出血点を 1 個でも認めた SSc 患者において右第 4 指で検出率が最も高く、その割合は SSc 55.2% (dSSc 50.0%, lSSc 57.9%)であった(表 3)。ダーモスコープで観察した場合、SSc 全体では左第 4 指が 49.1%と最も高く、dSSc では右第 3、4 指が 56.3%と最も高く、lSSc では右第 5 指が 53.8%と最も高く、対照では右第 5 指が 40.0%と最も高かった(表 4)。また爪上皮出血点を認めた指の数の平均はダーモスコープで観察した場合 SSc、dSSc、lSSc、対照それぞれ 3.5 本、3.6 本、3.5 本、

1.2本であった(表4)。

肉眼で拡張毛細血管を1個でも認めたSSc患者において右第4指で70.8%と検出率が最も高く、dSScでは両側第4指が80.0%と最も高く、lSScでは右第4指が68.4%と最も高かった(表5)。ダーモスコピーで観察した場合、SSc全体では左第4指が77.3%と最も高く、dSScでは左第5指が94.4%と最も高く、lSScでは左第4指が75.4%と最も高く、対照では右第4指が33.3%と最も高かった(表6)。また拡張毛細血管を認めた指の数の平均はダーモスコピーで観察した場合SSc、dSSc、lSSc、対照それぞれ5.3本、6.6本、4.9本、1.1本であった(表6)。

3) 抗トポイソメラーゼI抗体陽性患者における爪上皮出血点、拡張毛細血管の数と罹病期間との関連

ダーモスコピーで観察された爪上皮出血点の数、拡張毛細血管の数は罹病期間と負の相関を認めた($r=-0.537$, $p<0.05$; $r=-0.728$, $p<0.01$)(図1)。

D. 考察

SSc患者における毛細血管顕微鏡所見として毛細血管構築の乱れ、拡張毛細血管、微小出血、毛細血管の減少、血管新生といった所見が知られている(2)。その中でも拡張毛細血管は最も重要な所見と考えられている(7)。これらの所見のうち毛細血管の数の減少は毛細血管顕微鏡に比べてダーモスコピーでは判断が難しい場合もある(5)。また血管新生を反映する蛇行毛細血管、分枝状毛細血管もダーモスコピーで陰性と捉えやすい(6)。これらのことから今回我々は爪上皮出血点と拡張

毛細血管の所見にしばって短時間でかつ簡便にスクリーニングできる方法としてのダーモスコピーの有用性を検討した。

肉眼での観察と比較してダーモスコピーを用いることで爪上皮出血点、拡張毛細血管ともに検出感度が上がった。拡張毛細血管の検出数が約9倍になることから、特に拡張毛細血管の検出に威力を発揮すると考えた。

爪上皮出血点は肉眼的観察において第4指で検出頻度が高いことが知られている(8)が、我々の検討でも同様の結果であった。ただしダーモスコピーでは第4指のみならず第3指、第5指でも検出頻度が高かったことから全指において観察することが必要であると考えた。

今回の我々の検討でSScパターンとして「拡張毛細血管が2個以上の指が1本以上」と設定することにより感度83.1%、特異度100%であった。これまでに行われた同様の検討ではscleroderma patternを「拡張毛細血管、出血、中等度から高度の毛細血管の減少、分枝状ないし蛇行状毛細血管のうち2項目以上を認めるもの」としてダーモスコピーで検討した報告では26例のSSc患者において感度76.9%、特異度90.9%であった(3)。またscleroderma-dermatomyositis patternを「拡張毛細血管、毛細血管減少、毛細血管構築の乱れ、血管新生、出血のうち2項目以上を2本以上に認めるもの」としてダーモスコピーで検討した報告では27例のSSc患者において感度70.4%、特異度100%であった(9)。「拡張毛細血管が2個以上の指が1本以上」という我々の条件はこれまでの報告と比較して感度、特異度ともに遜色なく、より簡便であることから推奨できるものと考えた。

爪上皮出血点や拡張毛細血管はSScの経過中

に変化していくことが知られているため検討したところ爪上皮出血点、拡張毛細血管の数は抗トポインメラーゼ I 抗体陽性患者において罹病期間と逆相関を示した。これは抗トポインメラーゼ I 抗体陽性 SSc では血管障害が短期間に進行して発症数年以内の早期に拡張毛細血管や出血点が見られない late pattern にいたるとする報告と矛盾しない(1)。

E. 結論

簡便かつ安価で肉眼での観察よりも精度が上がるダーモスコピーは SSc 診療において有用である。

F. 文献

1. Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, Burrioni A, Craviotto C, Basso M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2004;43(6):719-26.
2. Cutolo M, Pizzorni C, Secchi ME, Sulli A. Capillaroscopy. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2008;22(6):1093-108.
3. Beltran E, Toll A, Pros A, Carbonell J, Pujol RM. Assessment of nailfold capillaroscopy by x 30 digital epiluminescence (dermoscopy) in patients with Raynaud phenomenon. *Br J Dermatol* 2007;156(5):892-8.
4. Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, Roussin A, Goulet JR, Rich E, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis: addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(3):735-6.
5. Baron M, Bell M, Bookman A, Buchignani M, Dunne J, Hudson M, et al. Office capillaroscopy in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2007;26(8):1268-74.
6. Bauersachs RM, Lossner F. The poor man's capillary microscope. A novel technique for the assessment of capillary morphology. *Ann Rheum Dis* 1997;56(7):435-7.
7. Carpentier PH, Maricq HR. Microvasculature in systemic sclerosis. *Rheum Dis Clin North Am* 1990;16(1):75-91.
8. Sato S, Takehara K, Soma Y, Tsuchida T, Ishibashi Y. Diagnostic significance of nailfold bleeding in scleroderma spectrum disorders. *J Am Acad Dermatol* 1993;28(2 Pt 1):198-203.
9. Bergman R, Sharony L, Schapira D, Nahir MA, Balbir-Gurman A. The handheld dermatoscope as a nail-fold capillaroscopic instrument. *Arch Dermatol* 2003;139(8):1027-30.

G. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 肉眼とダーモスコープでの検出した爪上皮出血点の比較

診断 (例数)	爪上皮出血点				
	人数 (%)		個数		
	肉眼	DermLite DL 100	肉眼	DermLite DL 100	検出数の増加
SSc (83 例)	29 (34.9)	55 (66.3)	138	536	x3.88
dSSc (21 例)	10 (47.6)	16 (76.2)	44	167	x3.80
ISSc (62 例)	19 (30.6)	39 (62.9)	94	369	x3.93
対照 (68 例)	0 (0)	10 (14.7)	0	18	

表2 肉眼とダーモスコープでの検出した拡張毛細血管の比較

診断 (例数)	拡張毛細血管				
	人数 (%)		個数		
	肉眼	DermLite DL 100	肉眼	DermLite DL 100	検出数の増加
SSc (83 例)	24 (28.9)	75 (90.4)	200	1783	x8.92
dSSc (21 例)	5 (23.8)	18 (85.7)	64	552	x8.63
ISSc (62 例)	19 (30.6)	57 (91.9)	136	1231	x9.05
対照 (68 例)	0 (0)	9 (12.9)	0	10	

表3 肉眼で検出した爪上皮出血点の分布

診断 (例数)	右手指 (%)					左手指 (%)					爪上皮出血点 を認めた 指の数(本)
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	
SSc (29 例)	34.5%	55.2%	13.8%	24.1%	10.3%	0.0%	0.0%	31.0%	31.0%	31.0%	2.3
dSSc (10 例)	20.0%	50.0%	20.0%	40.0%	20.0%	10.0%	0.0%	30.0%	20.0%	20.0%	2.3
ISSc (19 例)	42.1%	57.9%	10.5%	15.8%	5.3%	0.0%	0.0%	31.6%	36.8%	36.8%	2.4
対照 (0 例)											

表4 ダーモスコープで検出した爪上皮出血点の分布

診断 (例数)	右手指 (%)					左手指 (%)					爪上皮出血点 を認めた 指の数(本)
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	
SSc (55 例)	43.6%	43.6%	41.8%	30.9%	16.4%	20.0%	18.2%	41.8%	49.1%	47.3%	3.5
dSSc (16 例)	18.8%	56.3%	56.3%	31.3%	25.0%	18.8%	18.8%	37.5%	50.0%	43.8%	3.6
ISSc (39 例)	53.8%	38.5%	35.9%	30.8%	12.8%	20.5%	17.9%	43.6%	48.7%	48.7%	3.5
対照 (10 例)	40.0%	10.0%	0.0%	10.0%	10.0%	10.0%	20.0%	0.0%	10.0%	10.0%	1.2

表5 肉眼で検出した拡張毛細血管の分布

診断 (例数)	右手指 (%)					左手指 (%)					拡張毛細血管を認めた指の数(本)
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	
SSc (24 例)	50.0%	70.8%	25.0%	20.8%	8.3%	4.2%	16.7%	41.7%	50.0%	16.7%	3.0
dSSc (5 例)	40.0%	80.0%	20.0%	20.0%	20.0%	0.0%	40.0%	60.0%	80.0%	20.0%	3.8
ISSc (19 例)	52.6%	68.4%	26.3%	21.1%	5.3%	5.3%	10.5%	36.8%	42.1%	15.8%	2.8
対照 (0 例)											

表6 ダーモスコピーで検出した拡張毛細血管の分布

診断 (例数)	右手指 (%)					左手指 (%)					拡張毛細血管を認めた指の数(本)
	5	4	3	2	1	1	2	3	4	5	
SSc (75 例)	58.7%	64.0%	58.7%	37.3%	26.7%	29.3%	42.7%	65.3%	77.3%	68.0%	5.3
dSSc (18 例)	66.7%	66.7%	77.8%	44.4%	55.6%	33.3%	55.6%	77.8%	83.3%	94.4%	6.6
ISSc (57 例)	56.1%	63.2%	52.6%	35.1%	17.5%	28.1%	38.6%	61.4%	75.4%	59.6%	4.9
対照 (9 例)	22.2%	33.3%	11.1%	11.1%	0.0%	11.1%	11.1%	0.0%	0.0%	11.1%	1.1

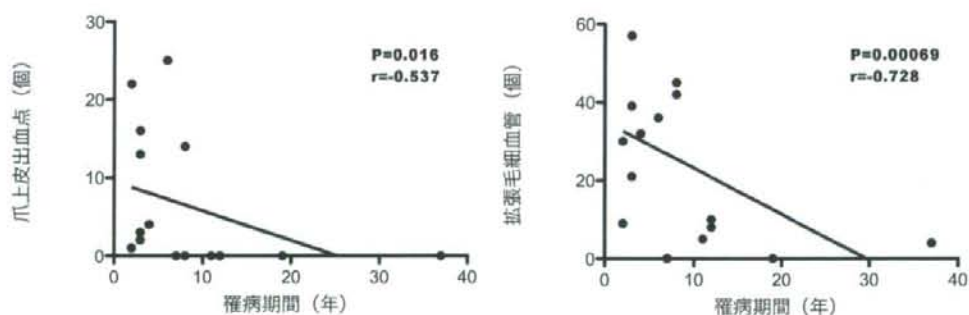


図1: 抗トポイソメラーゼI抗体陽性SSc患者における爪上皮出血点数と拡張毛細血管数の罹病期間との相関

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服事業研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症における毛細血管拡張の
ダーモスコピー所見の検討

研究分担者 藤本 学 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授
研究協力者 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 濱口儒人 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
協力者 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

全身性強皮症患者には皮膚に毛細血管拡張がしばしば認められ、特徴的な所見であると同時に、その形態の解析は本症における血管障害の病態を解明する上での手がかりとなりうる。そこでダーモスコピーを用いて全身性強皮症患者の毛細血管拡張の形態を検討したところ、血管枝が増生した血管枝型、ヘアピン状の血管が拡張したヘアピン拡張型、小さい点が集簇して並ぶドット状型の三型に分類できると考えられた。肉眼的に斑状型に見えるものの多くは血管枝型で一部はドット状型であり、一方 limited 型患者にしばしばみられる Osler 病類似の毛細血管拡張は主にヘアピン拡張型であったが、ドット状型も認められた。

A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚硬化を主徴とする膠原病で、線維化と血管障害の二つの要素をもっている。全身性強皮症では皮膚に種々の症状が認められるが、毛細血管拡張は本症に高頻度に認められる特徴的な所見である。毛細血管拡張は、皮膚における血管障害を反映した所見と考えられ、その形態の解析は病態の解明の手がかりとなると考えられる。

ダーモスコピーは近年皮膚科領域で重要な検査となっている。ダーモスコピーは、偏光ないしジェルを用いて乱反射を抑制しながら、光源を用いて皮膚表面を拡大観察するもので、表

皮から真皮上層の病変の形態の観察に非常に有用であり、非侵襲的に簡便に行うことができることがメリットである。ダーモスコピーは腫瘍性の色素性病変の診断に主に用いられているが、炎症性病変や血管異常の観察にも有用である。したがって、全身性強皮症の皮膚病変、特に毛細血管拡張の解析に役立つと考えられる。そこで、今回ダーモスコピーを用いて全身性強皮症患者の毛細血管拡張の形態を検討し、その分類を試みた。

B. 研究方法

1) 対象患者

金沢大学附属病院皮膚科に通院中の全身性強皮症 118 例（男性 23 例、女性 95 例）であった。年齢は 23 歳から 82 歳であった。病型別には、diffuse cutaneous SSc (dcSSc) 39 例（男性 19 例、女性 20 例）、limited cutaneous SSc (lcSSc) 79 例（男性 4 例、女性 75 例）であった。特異抗核抗体別には、26 例に抗トポイソメラーゼ I 抗体、62 例に抗セントロメア抗体、13 例に抗 RNA ポリメラーゼ抗体、3 例に抗 U3RNP 抗体、3 例に U1RNP 抗体がそれぞれ陽性であり、残り 11 例は特異抗体が陰性であった。多膠原病とのオーバーラップの患者も解析に含めた。なお、重症の肝疾患患者はいなかった。

2) ダーモスコピー

毛細血管拡張は、手指、前腕、口腔粘膜を除く顔面、頸部、前胸部について観察し、肉眼的所見とダーモスコピー所見を記録した。ダーモスコピーは患者の同意を得て行った。ダーモスコピーは Heine 社製の Delta-10 を用いた。

C. 研究結果

1) 毛細血管拡張の肉眼的所見

毛細血管拡張は従来、斑状型、Osler 病型、クモ状血管腫型の 3 型に分類できることが報告されているが、斑状型とクモ状血管腫型の厳密な区別は不可能であるので、今回はともに斑状型に含めた。一方、全身性強皮症ではしばしば小指球部を中心に手掌紅斑様の不明瞭な毛細血管拡張が認められ、これは従来の分類に当てはめることが困難であるので、手掌紅斑型とした。したがって、斑状型、Osler 病型、手掌

紅斑型の 3 型に分類した。

毛細血管拡張は、全身性強皮症では 118 例中 80 例 (68%) に認められ、dcSSc では 23 例 (59%)、lcSSc では 57 例 (72%) であり、やや lcSSc で頻度が高かった。男女別には、男性で 14 例 (61%)、女性で 66 例 (70%) と女性にやや多い傾向があった。特異抗核抗体別には、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性群でやや多く、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性群で頻度が低かった。抗 RNA ポリメラーゼ抗体は男性例で dcSSc が多いことが反映されていると考えられる。

毛細血管拡張の型別にみた頻度を表 1 に示す。同一例で複数の型が認められることはしばしばあり、斑状型は 46 例、Osler 病型は 29 例、手掌紅斑型は 37 例に認められた。従来の報告どおり、斑状型は dcSSc により高頻度に認められ、Osler 病型は lcSSc に特異性が高かった。なお手掌紅斑型は dcSSc と lcSSc の両者でともに約 30% に認められた。抗体別には、やはり従来の報告通り Osler 病型は抗セントロメア抗体陽性例に高頻度であった。

2) 毛細血管拡張のダーモスコピー所見

毛細血管拡張は、ダーモスコピーにて観察すると、(1) 樹枝状型、(2) ヘアピン拡張型、(3) ドット状型、の 3 型に分類できると考えられた。樹枝状型は、血管枝が巢状に増生して樹枝状を呈するもので、血管自体の拡張はないか軽度である。ヘアピン拡張型では、ループないしヘアピン状の拡張した血管がつぼみ状に皮膚表面に向かって突出する所見が認められる。ドット状型は、比較的均一な点が並んでみられる所見である。

樹枝状型、ヘアピン拡張型、ドット状型のダーモスコピー所見は、全身性強皮症患者では、それぞれ44例(37%)、37例(31%)、31例(26%)で認められた。樹枝状型はdcSScでより頻度が高く、一方ヘアピン拡張型はlcSScに高頻度に認められた。ドット状型は、dcSScとlcSScでほぼ同程度の頻度であった。

3) 肉眼的所見とダーモスコピー所見との相関

次に毛細血管拡張の肉眼的所見とダーモスコピー所見がどのように相関しているかを検討した(図1)。斑状型はダーモスコピー上樹枝状型として認められるものがほとんどであり、ヘアピン拡張型は少なく、一方Osler病型の大多数はヘアピン拡張型であり、樹枝状型は稀であったが、斑状型、Osler病型ともドット状型を呈する場合はしばしばあった。一方、手掌紅斑型の場合は樹枝状型、ヘアピン拡張型、ドット状型のすべてのダーモスコピー所見の頻度は比較的類似しているという結果が得られた。

この結果は、手指にみられた毛細血管拡張に限定して解析した場合により明らかであった(図2)。

D. 考案

全身性強皮症における皮膚毛細血管拡張は、血管障害を反映する所見と考えられ、容易に観察できることから、その解析は本症の血管障害を解析する上で有用なツールとなりうる事が考えられる。WinterbauerらはOsler病類似の毛細血管拡張に注目してCRST症候群を提唱したことはよく知られているが[1]、その後

Osler病の責任遺伝子はTGF- β 受容体であるendoglinやALKであることが明らかにされ、強皮症とともにTGF- β の系が病態に関与していることが示唆され、興味深い。実際に、血中endoglin濃度は全身性強皮症患者で上昇していることが示されており[2,3]、毛細血管拡張や肺高血圧症との相関が認められている。

斑状型の毛細血管拡張は主としてダーモスコピー上で樹枝状型を反映しており、Osler病型の毛細血管拡張はヘアピン拡張型を反映していた。斑状型は境界がやや不明瞭な淡紅色を呈し、Osler病型は境界明瞭で鮮紅色ないし深紅色を呈するが、これはダーモスコピー所見において、血管枝の拡張を伴わない増生か、拡張をともなった変化かの違いを反映していると考えられた。

Osler病型の毛細血管拡張は、抗セントロメア抗体陽性のlcSSc患者に高頻度かつ特異性が高く認められる。このような例では、爪上皮出血点と爪郭部の毛細血管ループの蛇行と拡張を伴うことが多い。Osler型に対応するヘアピン拡張型の変化は、形態的に爪郭部の毛細血管ループと類似しており、その発生に同一の機序が存在する可能性が考えられる。

E. 文献

1. Winterbauer, RH. Multiple telangiectasia, Raynaud's phenomenon, sclerodactyly and subcutaneous calcinosis: a syndrome mimicking hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Bull. Johns Hopkins Hosp.* 1964;114:361-83.
2. Fujimoto M, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Komura K, Matsushita T, Yanaba K, Koderu M,

Takehara K, Sato S. A clue for telangiectasis in systemic sclerosis: elevated serum soluble endoglin levels in patients with the limited cutaneous form of the disease. *Dermatology*. 2006;213:88-92.

3. Wipff J, Avouac J, Borderie D, Zerkak D, Lemarchal H, Kahan A, Boileau C, Allanore Y. Disturbed angiogenesis in systemic sclerosis: high

levels of soluble endoglin. *Rheumatology (Oxford)*. 2008;47:972-5.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 毛細血管拡張の肉眼的分類の頻度

	合計	斑状型	Osler 病型	手掌紅斑型
SSc (118)	80	46	29	37
dcSSc (39)	23	21	3	12
lcSSc (79)	57	25	26	25
Topo I (26)	20	15	1	10
ACA (62)	43	16	24	22
RNAP (13)	6	6	2	1
U3RNP (3)	3	3	1	2
U1RNP (3)	3	3	0	0
その他 (11)	5	3	1	2

SSc, systemic sclerosis; dcSSc, diffuse cutaneous SSc; lcSSc, limited cutaneous SSc; Topo I, 抗トポイソメラーゼ I 抗体; ACA, 抗セントロメア抗体; RNAP, 抗 RNA ポリメラーゼ抗体; U3RNP, 抗 U3RNP 抗体; U1RNP, 抗 U1RNP 抗体; その他, 特異抗体陰性

表2 毛細血管拡張のダーモスコピー所見による分類の頻度

	合計	樹枝状型	ヘアピン拡張型	ドット状型
SSc (118)	80	44	37	31
dcSSc (39)	23	21	5	12
lcSSc (79)	57	23	31	25
Topo I (26)	20	19	2	9
ACA (62)	43	10	30	15
RNAP (13)	6	5	2	2
U3RNP (3)	3	3	2	2
U1RNP (3)	3	3	0	0
その他 (11)	5	3	1	3

SSc, systemic sclerosis; dcSSc, diffuse cutaneous SSc; lcSSc, limited cutaneous SSc; Topo I, 抗トポイソメラーゼ I 抗体; ACA, 抗セントロメア抗体; RNAP, 抗 RNA ポリメラーゼ抗体; U3RNP, 抗 U3RNP 抗体; U1RNP, 抗 U1RNP 抗体; その他, 特異抗体陰性

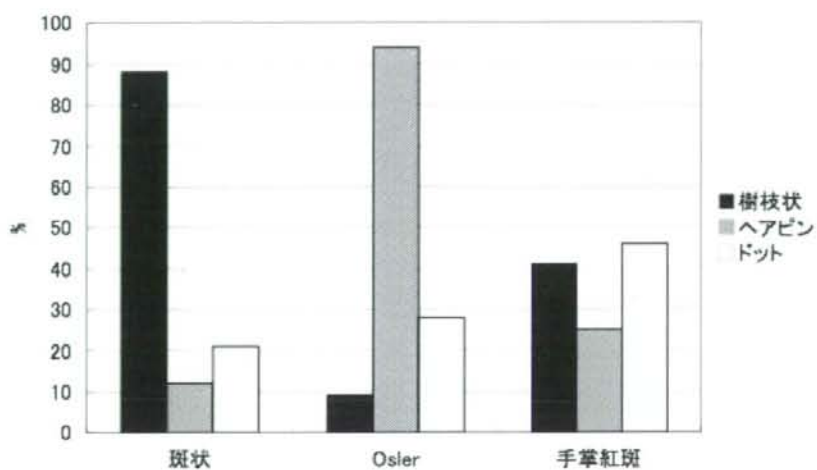


図 1：毛細血管拡張の肉眼的所見とダーモスコピー所見の相関

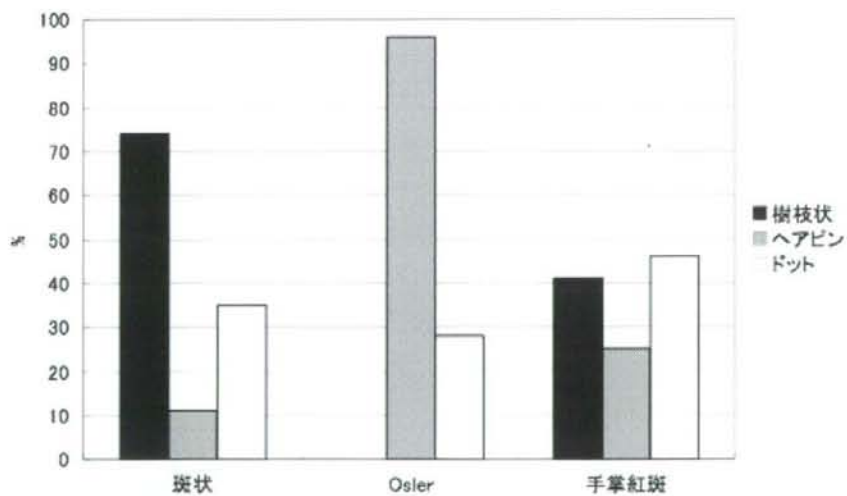


図 2：手指の毛細血管拡張の肉眼的所見とダーモスコピー所見の相関

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

強皮症の肺病変の評価における6分間歩行後の前額部経皮的末梢酸素飽和度の有用性の検討

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
研究協力者	長谷川稔	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
研究分担者	藤本 学	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学准教授
協力者	生田宗博	金沢大学医学部リハビリテーション科学領域教授
協力者	染矢富士子	金沢大学医学部リハビリテーション科学領域教授
協力者	八幡徹太郎	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	堀江 翔	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
研究代表者	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
協力者	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(SSc)では、肺高血圧症の評価項目として6分間歩行距離が重要視されている。今回、SSc42例を対象に6分間歩行直後に前額面にて経皮的末梢酸素飽和度(SpO₂)の測定を行った。前額部SpO₂は必ずしも6分間歩行距離とは相関しないものの、肺高血圧症の指標だけでなく、間質性肺炎の指標とも有意な相関を示した。また、6分間歩行距離で異常を示さない症例においても、6分間歩行直後の前額部SpO₂が低下している症例ではその後高頻度に肺高血圧症や間質性肺炎に対する治療介入が必要となったことから、前額部SpO₂がSScの肺病変の評価として有用であることが示唆された。今後個々の症例で経時的な変動を追跡する予定である。

A. はじめに

全身性強皮症(SSc)に伴う間質性肺炎や肺高血圧症といった肺病変は、死因として大きな割合を示す症状であり、死に至らなくとも症状の進行はQOLの低下を招く(1, 2)。当院ではSScに伴う間質性肺炎合併例に対して、胸部の可動域維持、呼吸法指導を行うとともに、日常生活活動(ADL)の指導、運動耐用量の向上を目的にリハビリテーションを実施し

ている。また、肺高血圧や間質性肺炎患者の症状の変化の指標の1つとしては、6分間歩行テストを用いている。また、6分間歩行の測定の際には、安全のために経皮的末梢酸素飽和度(SpO₂)を測定している。しかし、SScでは手指の末梢循環障害が著明であり、寒冷時のみでなく運動中や歩行中にもしばしばレイノー現象がみられ、手指でのSpO₂測定は信頼性を欠く。このため、SScにおいては前額

部での測定が有用との報告がある (3)。

SSc で、6 分間歩行直後の前額面での SpO₂ を検討した報告は調べたところ見当たらない、そこで今回我々は、以下の 2 点について検討した。

①初診時および治療前後において 6 分間歩行を実施し、各臨床所見との関連や有用性を検討する。

② 6 分間歩行直後の前額面での SpO₂ と各臨床所見との関連や有用性を検討する。

B. 研究方法

1) 研究方法

すべての調査は観察研究として行われた。

2) 対象患者

① 6 分間歩行距離と各臨床所見との関連性の検討

2003 年 10 月より作業療法に処方された SSc 患者 93 例 (女性 70 例, 男性 23 例) を対象とした。対象の詳細を表 1 に示す。平均年齢は 57.5 歳, 罹病期間は平均 8.1 年で皮膚硬化の程度を示すスキンスコアは Modified-Rodnan total skin thickness score (m-TSS) にて平均 15 点であった。病型分類の内訳は, diffuse cutaneous SSc (dcSSc) が 48 例, limited cutaneous SSc (lcSSc) が 45 例であった。抗核抗体別では, 抗トポイソメラーゼ I 抗体 (Topo-I) 陽性が 36 例, 抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性が 14 例, 抗 RNA ポリメラーゼ I/III 抗体 (RNAP) 陽性が 14 例, 上記の 3 つの抗体とも陰性が 28 例であった。

肺病変に関しては, 間質性肺炎あり (CT にて所見あり + %VC が 75%未満または %DLco70%未満) + 肺高血圧症あり (RVsysP 35mmHg 以上) の症例は 17 例, 間質性肺炎あり (CT にて所見あり + %VC が 75%未満また

は %DLco70%未満) + 肺高血圧症なし (RVsysP 35mmHg 未満) の症例は 37 例, 間質性肺炎なし (CT にて所見なし + %VC が 75%以上) + 肺高血圧症あり (RVsysP 35mmHg 以上) の症例は 22 例, 肺病変なし (%VC が 75%以上 + %DLco70%以上 + RVsysP 35mmHg 未満) の症例は 17 例であった。

② 6 分間歩行直後の前額面での SpO₂ と各臨床所見との関連性の検討

2007 年 5 月より作業療法に紹介された SSc 患者 42 例 (女性 34 例, 男性 8 例) を対象とした。対象の詳細を表 2 に示す。平均年齢 60.2 歳, 罹病期間は平均 8.7 年で m-TSS が平均 12.8 点であった。病型分類の内訳は, dcSSc 17 例, lcSSc 25 例であった。抗核抗体別では, Topo-I が 14 例, ACA が 13 例, RNA-P が 4 例, 上記の 3 つの抗体とも陰性が 11 例であった。また酸素療法中の症例は除外した。

肺病変に関しては, 間質性肺炎あり (CT にて所見あり + %VC が 75%未満または %DLco70%未満) + 肺高血圧症あり (RVsysP 35mmHg 以上) の症例は 6 例, 間質性肺炎あり (CT にて所見あり + %VC が 75%未満または %DLco70%未満) + 肺高血圧症なし (RVsysP 35mmHg 未満) の症例は 19 例, 間質性肺炎なし (CT にて所見なし + %VC が 75%以上) + 肺高血圧症あり (RVsysP 35mmHg 以上) の症例は 13 例, 肺病変なし (%VC が 75%以上 + %DLco70%以上 + RVsys P35mmHg 未満) の症例は 4 例であった。

3) 測定方法

① 6 分間歩行距離と各臨床所見との関連性の検討

対象となった症例の初診時および治療開始前後に 6 分間歩行距離を測定した。測定時に息切れの自覚症状として修正 Borg スケール,