

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関節炎の検討

研究分担者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部第一内科准教授
協力者 山本元久 札幌医科大学医学部第一内科助教
鈴木知佐子 札幌医科大学医学部第一内科

研究要旨

関節症状はレイノー症状と並んで全身性強皮症 (SSc) において高率に認められる症状の一つであり、しばしば関節リウマチ (RA) との鑑別に苦慮することがある。一方、RA相当の持続性対称性の多関節炎が合併する場合は、SSc-RA重複例として診断される。SSc自体の皮膚硬化・関節可動域制限の存在を考慮すると、重複例の四肢機能障害の予後はより重篤であることが予測されるが、治療適応や介入のタイミングなどに関しては十分な検討が行われていない。そこで当科におけるSSc症例からRA重複例を抽出し、臨床的特徴や関節予後に関して検討した。SSc 60例中34例に関節症状を認めたが、RAの分類基準に従いSSc-RA重複と診断されたのは7例であった。このSSc-RA群と、関節症状は有するもののRAと診断されないSSc-非RA群の臨床的特徴を比較したところ、関節破壊の有無にのみ有意差を認めた。SScとRAの発症時期をみると、RA発症はSSc発症前 (2例)、SScと同時 (3例)、SSc発症後 (2例) と一定の傾向はなかった。SSc-RA重複7例中、抗CCP抗体陽性は3例 (42.8%) であり、全例で関節破壊を認めた。一方、抗CCP抗体陰性例では関節破壊はみられなかった。関節症状あり群を対象に関節破壊の有無と関連する臨床的因子を検討したところ、抗CCP抗体陽性にのみ、有意な関連を認めた。SSc-RA重複例において抗CCP抗体の測定は関節破壊の予測、および治療適応の決定に有用であると考えられた。

A. 研究目的

関節痛などの関節症状は全身性強皮症 (SSc) 患者の主症状のひとつであり、レイノー症状とともにしばしば診断の契機ともなる重要な症状である。多関節痛は皮膚や腱鞘、関節周囲組織の線維化とともに関節可動域低下や四肢機能障害の主たる原因となる。ただし、SScの関節病

変は関節破壊を高率に認める関節リウマチ (RA) に比べ軽度で、関節炎の合併は稀とされていた。一方、SScの～10%程度にRAを合併するとの報告もみられる (1)。特に近年、生物学的製剤をはじめとする多彩な治療手段が臨床の現場に導入されているRAの治療を念頭におくと、SScにおけるRA合併の鑑別は関節予後、お

よび将来的なQOLを左右する重大なポイントである。

そこで、関節症状を呈したSSc患者を検討し、特にRAを合併したSSc症例における治療適応や開始時期について解析を試みた。

B. 研究方法

1) 対象患者

厚生労働省の強皮症診断基準（竹原斑，2003年）を満たすSSc症例で、札幌医科大学附属病院第一内科にて診療中の60例を対象とした。

性別は男性3例、女性57例で、平均年齢は58.6±1.8歳（19～83歳）、平均罹病期間は11.3±3.8年、強皮症の病型はlimited型（lcSSc）が39例（65%）、diffuse型（dcSSc）が21例（35%）、自己抗体では抗セントロメア抗体（ACA）が28例（46.7%）、抗Topo I抗体が9例（15.0%）、リウマトイド因子（RF）が6例（10.2%）で陽性であった。また、近年、RAの疾患標識抗体とも認識されるようになった抗CCP（cyclic citrullinated peptide）抗体は測定した36例中5例（13.9%）で陽性であった。SScに伴う臓器病変として食道病変23例、間質性肺炎22例がみられた。プレドニゾロンは23例（38.3%）で使用されていた。

2) その他の臨床的因子

病型や臨床検査（自己抗体、炎症マーカーなど）、臓器障害の有無などの臨床的因子との関連について、統計学的解析を行った。

C. 研究結果

1) SScにおける関節症状の頻度（図1）

SSc 60例のうち、臨床経過中、関節症状なしは26例（43%）、関節症状ありは34例（57%）であった。関節症状あり群の内訳は、関節痛のみが25例（42%）、アメリカリウマチ学会（ACR）のRA分類基準を満たすRA合併例（SSc-RA）が7例（12%）、RA基準を満たさないものの関節炎を示したのが2例（3%）であった。

2) RA合併の有無による臨床的因子の比較（表1）

SScで関節症状ありの34例のうち、RA合併と診断されたSSc-RA群と、関節痛のみ、あるいはRA分類基準を充足しない単または寡関節腫脹のみの群（SSc-非RA群）を比較した。2群間で有意差を認めたのは、関節破壊の有無のみで、病型、抗CCP抗体、RF、MMP-3、CRP、自己抗体、臓器病変に差はなかった。

3) SSc-RA群の臨床的特徴（表2）

SSc-RA 7例の臨床データを示す。平均年齢は61.4歳、平均罹病期間は7.9年であった。RA診断時期は、SSc発症と同時に3例、SSc発症前2例、SSc発症後2例で一定の傾向はなかった。関節炎に対して5例でプレドニゾロン（PSL）、抗リウマチ薬（DMARD）を使用していた。抗Topo I抗体は全例で陰性、lcSScの3例は全てACA陽性だった。抗CCP抗体が陽性の3例全例で関節X線上、関節破壊を認めた。一方、抗CCP抗体陰性の4例では関節破壊はみられなかった。

4) 関節破壊と関連する臨床的因子

関節破壊と臨床的因子について検討したところ、抗CCP抗体のみで関節破壊と有意な関連を認めた。リウマトイド因子やCRP、MMP-3などの炎

症マーカー, SScの病型や臓器障害との関連性は認められなかった。

D. 考 按

関節痛や手指のこわばり, 関節腫脹などの関節症状はSScの症状としては最も頻度が高いものの1つであり, 特にdcSSc早期例ではレイノー症状に先行し, RAとの鑑別が問題になる。ただし, SScの関節症状は関節痛が主体であり, 炎症反応の上昇を伴うびらん性の関節炎は稀であるとされている(2)。一方, ACRの分類基準を満たすRA合併のSSc例の報告も散見されており, SScでみられる四肢機能障害とRAによる関節破壊の重複は, SScの予後を考える上で看過できない問題である。

HorikiらはSSc-RA重複の5例について, 全例dcSScであり, 特徴として血清反応陽性, 高度の多関節炎, 肺線維症が合併, 抗Topo I抗体陽性, HLA-DR4・DR53陽性を特徴として報告した(3)。また同様に本邦から, JinninらはSSc 173例から9例(5.2%)のRA重複を抽出し, その特徴として, レイノー症状に先行して関節痛がみられること, CRP・RFの陽性率が高い一方, ACA陰性, 抗Topo I抗体は55.5%で陽性であることを報告した(4)。これまで最多のSSc-RA重複例の報告はハンガリーからなされており, Szucsらは, SSc 477例中22例(4.6%)のRA重複例を認めた。本邦からの二つの報告と異なり, lcSScが77%と過半数を占めたが, ACA陽性率は9.1%で, 抗Topo I抗体陽性が22.7%と高かった。合併症としてはびらん性関節炎(82%), 肺線維症(77%), 食道蠕動低下(55%), 心病変(50%)がみられた(5)。以上のように, これまでの報告では, SSc

全体の約5%にRAの重複がみられること, SSc-RA重複例では病型に関してはlcSSc, dcSScいずれにも合併しうるものの, 血清学的にはACAよりも抗Topo I抗体の陽性率が高いこと, 臓器病変として高率に肺線維症がみられることが特徴として指摘されていた。今回の検討でも, 病型には差がないこと, 肺線維症の合併が多いことなどは共通していたが, SSc全体に対するRA重複は12%とやや多く, また抗Topo I抗体は全例陰性であることなどが異なっていた。また, RAの合併時期に関しては, SSc発症後に認められるとの報告が多かったが, 当科症例では一定の傾向はみられなかった。

近年, RAの疾患標識抗体であり, また関節破壊の予測因子として抗CCP抗体の有用性が広く認識されている。IngegnoliらはSSc 75例(lcSSc 44例, dcSSc 31例)を対象に抗CCP抗体の陽性率, および臨床所見との関連を報告している。SSc全体での陽性率は10.6%(lcSSc 6.8%, dcSSc 16.1%)であり, 手指関節X線所見での骨びらんと有意な相関関係を認めた。ただし, SSc-RA重複例としての解析はなされていなかった(6)。前述のSzucsらはSSc-RA重複例中, 抗CCP抗体陽性は81.8%と高率であり, 重複例の血清学的マーカーとしての抗CCP抗体の有用性を指摘している(5)。一方, 今回の検討では, 関節症状を呈するもの, RAの分類基準を充足しないSSc 2例においても抗CCP抗体が陽性であり, またSSc-RA重複7例での陽性率も42.9%にすぎず, RA重複例の標識マーカーとしての有用性は確認できなかった。しかしながら, 抗CCP抗体陽性のSSc-RA重複例では全例, 関節破壊が関節X線にて認められており, RAで報告されているのと同様,

関節破壊の予後予測因子として抗CCP抗体が有用であることが示唆された。逆に、RA合併が診断されているにも関わらず、関節破壊が認められない症例が多いことから、これらの症例はRAの分類基準を満たす3領域以上持続性・対称性の関節腫脹を呈するものの、典型的なRAの滑膜炎とは質的・量的に異なった一群を形成している可能性が示唆された。今後、症例数の集積とともに、MRIなどの画像診断による解析も加え、抗CCP抗体陰性のSSc-RA重複例の臨床経過に関しても、検討が必要であると思われる。

E. 結論

今回の当科の検討では、SSc-RA重複例のうち、抗CCP抗体陽性例においてのみ、関節破壊を認め、陰性例では関節X線上、関節破壊はみられなかった。このことはRAの分類基準を充足するSSc-RA重複例であっても、全例に、通常のRAと同様の治療を行う必要はなく、対症的な経過観察が可能であること、ただし、抗CCP抗体陽性例に対しては生物学的製剤も含めた抗リウマチ薬による積極的な治療介入の必要性を示唆するものと思われた。

F. 文献

1. Randone SB, Guiducci S, Cerinic MM: Musculoskeletal involvement in systemic sclerosis. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 22: 339, 2008.
2. 遠藤雪恵, 石川治: 症状と検査-関節・筋-, よくわかる強皮症のすべて, 第1版, 竹原和彦編, 永井書店, 大阪, pp135, 2004.
3. Horiki T, Moriuchi J, Takaya M, Uchiyama

M, Hoshina Y, Inada K, Inoko H, Tsuji K, Ichikawa Y: The coexistence of systemic sclerosis and rheumatoid arthritis in five patients. *Arthritis Rheum* 39: 152, 1996.

4. Jinnin M, Ihn H, Yamane K, Asano Y, Yazawa N, Tamaki K: Clinical features of patients with systemic sclerosis accompanied by rheumatoid arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 21: 91, 2003.

5. Szucs G, Szekanecz Z, Zilahi E, Kapitany A, Barath S, Szamosi S, Vegvari A, Szabo Z, Szanto S, Czirjak L, Kiss CG: Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology* 46: 989, 2007.

6. Ingegnoli F, Galbiati V, Zeni S, Meani L, Zahalkova L, Lubatti C, Soldi A, Paresce E, Murgio A, Crapanzano C, Fantini F: Use of antibodies recognizing cyclic citrullinated peptide in the differential diagnosis of joint involvement in systemic sclerosis.

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

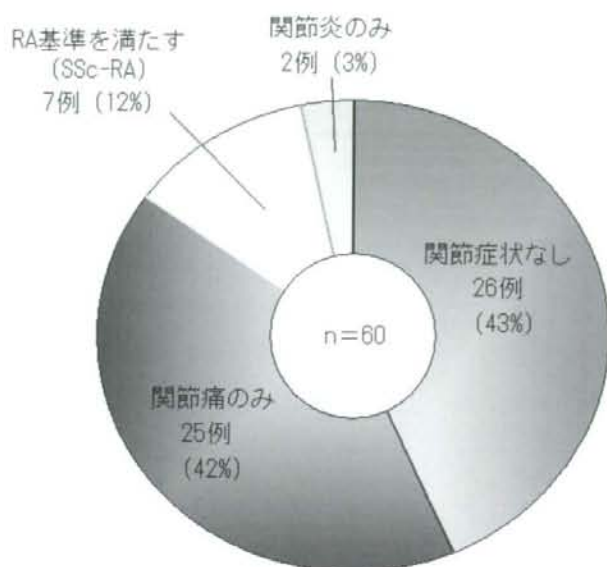


図1 腰椎骨密度と尿中 NTX

表1. SSc-RA群とSSc-非RA群の比較

	SSc-RA群 (n=7)	SSc-非RA群 (n=27)	
病型	limited型 4例 (57.1%) diffuse型 3例 (42.9%)	limited型 20例 (74.1%) diffuse型 7例 (25.9%)	NS
関節破壊	3例 (42.9%)	0例 (0%)	p<0.01
抗CCP抗体陽性	3例 (42.9%)	2/15 (13.3%)	NS
RF陽性	2例 (28.6%)	4例 (14.8%)	NS
MMP-3上昇	5例 (71.4%)	11/23 (47.8%)	NS
CRP陽性	3例 (42.9%)	5例 (18.5%)	NS
抗Topo I抗体	0例 (0%)	9例 (17.0%)	NS
抗セントロメア抗体	2例 (28.8%)	26例 (49.1%)	NS
逆流性食道炎	3例 (42.9%)	9例 (33.3%)	
間質性肺炎	4例 (57.1%)	9例 (33.3%)	NS

(NS: 有意差なし)

表2. SSc-RA重複症例の臨床的特徴

症例	年齢/性	病型	SSc 罹病期間	RA 罹病期間	ACA	aTopo I	RF (<15)	aCCP (<4.5)	関節破壊	合併症	治療
1	42/F	L	14年	14年	+	-	-	<0.6	-	皮下石灰化	PSL
2	66/F	D	18年	7年	-	-	151	>100	+	RE, IP	MTX
3	62/F	L	6年	2年	+	-	-	<0.6	-	なし	なし
4	68/F	L	4年	4年	+	-	-	1.3	-	IP	PSL
5	78/F	D	1年	38年	-	-	300	78.9	+	RE, IP	PSL, SASP
6	67/F	D	6年	6年	-	-	-	1.1	-	RE, IP	なし
7	47/F	D	6年	19年	-	-	-	33	+	なし	PSL, MTX
平均	61.4 ± 4.8*		7.8 ± 2.3*	12.9 ± 4.8*							

L: limited, D: diffuse, ACA: 抗セントロメア抗体, aTopo I: 抗トポイソメラーゼI抗体, RF: リウマトイド因子, aCCP: 抗CCP抗体, RE: 逆流性食道炎, IP: 間質性肺炎, PSL: プレドニソロン, MTX: メトトレキサート, SASP: サラズルファピリジン

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

抗 U3 RNP 抗体陽性全身性強皮症 8 例の臨床的特徴について

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 濱口 儒人 金沢大学附属病院皮膚科講師
研究協力者 長谷川 稔 金沢大学附属病院皮膚科講師
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
研究代表者 佐藤伸一 長崎大学大学院医薬学総合研究科皮膚病態学教授

研究要旨

抗 U3 RNP 抗体は代表的な抗核小体型抗体の 1 つであり、全身性強皮症に特異的とされる。本研究では、金沢大学皮膚科で経験した抗 U3 RNP 抗体陽性全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) 8 例 (女性 6 例、男性 2 例、発症時の平均年齢 44 歳) における臨床症状、治療、予後について検討した。病型分類では diffuse SSc (dSSc) が 4 例、limited SSc (lSSc) が 4 例だった。全例でレイノ一症状を認め、指尖陥凹性瘰癧、手指の屈曲拘縮、びまん性の色素沈着を伴う例が多く、dSSc でみられる皮膚症状を高率に有していた。一方、内臓病変に関しては、1 例で強皮症腎を発症したものの、肺線維症や肺高血圧症、心病変など重篤な臓器病変を有する頻度は低かった。欧米では、抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc は dSSc の頻度が高く、肺線維症や肺高血圧症、心筋線維化による不整脈や心不全、強皮症腎などの重篤な臓器病変を有することが多いと報告されている。したがって、本邦における抗 U3 RNP 抗体 SSc は欧米の症例と比較し、皮膚症状は類似しているものの臓器病変は軽症であると考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) は皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする自己免疫疾患で、80%以上の特異抗核抗体が検出される¹⁾。SSc では、特異抗体のプロファイルによって合併症や経過、予後を推測できるため、特異抗核抗体の検出は重要である。代表的な特異抗核抗体として、抗トポイソメラーゼ I 抗体と抗セントロメア抗体の 2 つが知られており、

それぞれびまん型 SSc (diffuse SSc; dSSc)、限局型 SSc (limited SSc; lSSc) と関連している。その他の特異抗核抗体として抗核小体型抗体があり、抗 U3 RNP 抗体は代表的な抗核小体型抗体である²⁾。しかし、本邦における抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc の報告は少ないため、その臨床的特徴はよく分かっていない。そこで今回われわれは、金沢大学皮膚科で経験した抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 8 例について、臨床症状、治療、予後に

ついて検討した。

B. 研究方法

1) 対象患者

当科を受診した全身性強皮症患者 298 例のうち、抗 U3 RNP 抗体が検出された 8 例を対象とした。患者の背景を表 1 に示す。8 例中 6 例 (75%) が女性で、発症時の平均年齢は 44 歳 (25 歳から 66 歳)、発症から診断されるまでの平均罹病期間は 1.7 年 (0.6 年から 5 年)、平均観察期間は 5.6 年 (0.6 年から 5 年) だった。dSSc が 4 例、lSSc が 4 例で、スキンスコア (modified Rodnan total skin thickness score: TSS) の平均は 13 (4 から 21) だった。フルオロヘパナキット® (MBL 社製) を用いて抗核抗体の染色型を検討したところ、全例が 2560 倍から 40960 倍と高力価の陽性を示し、6 例が核小体型単独で、2 例では核小体型と均質型が共存していた。抗 U1 RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗リボソーム抗体の共存例が 1 例ずつあった。症例 5 は、強皮症と診断された 7 年後に抗 Jo-1 抗体が陽転化し、難治性の筋炎と間質性肺炎を合併した。本研究に関して、患者から文書による同意を得た。

2) 抗 U3 RNP 抗体の検出

免疫沈降法 (immunoprecipitation: IPP) により、抗 U3 RNP 抗体を検出した。IPP には、核酸成分を認識する抗体を検出する RNA-IPP と蛋白成分を認識する抗体を検出する Protein-IPP の 2 種類がある。RNA-IPP では、患者血清由来の IgG を結合させたセファロース A ビーズとヒト白血病細胞由来の K562 細胞 (抗原) 抽出物で免疫沈降反応を行い、患者血清由来 IgG が認識す

る RNA 成分を Urea-PAGE で展開し銀染色にて検出した。一方、Protein-IPP では、患者血清由来の IgG を結合させたセファロース A ビーズとあらかじめ ³⁵S-メチオニンで標識した K562 細胞 (抗原) 抽出物で免疫沈降反応を行い、患者由来 IgG が認識する蛋白成分を SDS-PAGE で展開しオートラジオグラフィーにて検出した。

3) 臨床症状と検査成績の検討

抗 U3 RNP 抗体が陽性だった 8 例について、臨床症状および検査成績を検討した。

C. 研究結果

1) IPP による抗 U3 RNP 抗体の検出

RNA-IPP において、8 例全ての患者血清は U3 RNA を沈降した。患者 1 は U1 RNA、患者 3 は Y5RNA、患者 5 は tRNA (Jo-1) を同時に沈降した。Protein-IPP では全例が 34kDa 蛋白を沈降し、これらの抗体は抗 U3 RNP 抗体と同定された。

2) 抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者における皮膚症状

表 2 に抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者 8 例の皮膚症状を示す。全例でレイノー症状、強指症を認めた。爪上皮出血点、指尖陥凹性癬痕、手指屈曲拘縮はいずれも 8 例中 5 例に認め、色素沈着は 7 例にみられた。また、8 例中 4 例で斑状の毛細血管拡張を認めた。これらは顔面に特に好発し、CREST 型の毛細血管拡張とは臨床像が異なっていた。抗セントロメア抗体陽性の lSSc でしばしばみられる皮下の石灰沈着を伴っていた症例はなかった。したがって、抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者では、一般的に dSSc でみられる皮

膚症状を高率に有していた。

3) 抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者における内臓病変

次に、内臓病変について検討した(表3)。肺線維症は8例中2例に認めた。このうち症例5はSSc発症7年後に抗 Jo-1 抗体が陽性となり、難治性の筋炎を伴う抗 ARS 抗体症候群を合併した。肺線維症はSScに伴うというよりは、抗 ARS 抗体症候群によるものと考えられた。症例6は胸部CTで下肺野に淡い網状影を認めたが、他の検査所見から活動性はないと判断され、治療対象とならなかった。肺高血圧症を認めた症例はなかったが、上部消化管病変(主に逆流性食道炎)は7例に認めた。心病変や腎病変を有する症例は少なかったが、症例3はSSc発症14年後に強皮症腎を発症し、アンギオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme: ACE)阻害薬の速やかな投与により腎障害を残さず改善した³⁾。関節炎は半数の4例、筋病変は3例に認めた。以上より、抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc は、重篤な内臓病変を合併する頻度は比較的少ないと考えられた。

4) 治療と予後、その他の合併症

8例中6例で、皮膚硬化に対する基礎治療薬として中等量のプレドニゾロンを投与した。症例5、症例8はともに診断時の皮膚硬化は四肢末端にとどまっていたものの、発症早期でさらなる硬化病変の進行が懸念されたため、プレドニゾロンによる加療を開始した。プレドニゾロンを投与した症例は全例で皮膚硬化の改善がみられた。症例5は、合併した抗 ARS 抗体症候群

による筋炎と間質性肺炎に対し、ミゾリピンとアザチオプリンを投与した。その他、2例で抗リン脂質抗体症候群を合併しており、抗凝固療法を併用した。最終観察時点での死亡例はなかった。したがって、抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc の予後は全般的に良好であることが示唆された。

D. 考案

SSc で検出される特異抗核抗体の陽性率には人種差があることが知られている。SSc 患者における抗 U3 RNP 抗体の保有率について、本邦では Kuwanas らは4%と報告している¹⁾。本研究における陽性率は2.6%(298例中8例)で、Kuwanas らの報告とほぼ同じだった。一方、Steen は非アフリカ系米国人 SSc 患者における陽性率が1.6%だったのに対し、アフリカ系米国人における抗 U3 RNP 抗体の陽性率は32%だったと報告している⁴⁾。英国における陽性率は4%であり²⁾、抗 U3 RNP 抗体の陽性率についても人種差があると考えられた。

特異抗核抗体の陽性率のみならず、同じ抗核抗体を有していても臨床症状には人種差があることが知られている。そこで、抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者の臨床症状について本邦と欧米の報告を比較した(表4)。発症年齢はいずれの報告でも30~40歳代で平均罹病期間は2年前後であり、女性の割合が高かった。dSSc の割合は欧米では約60%で、本邦では Kuwana の報告と本研究とも50%だった。本研究でISScと診断された2例は発症早期の症例であり、これら2例は比較的急速に皮膚硬化が進行していたことから、プレドニゾロンによる治療がされなかった場合にはdSScに進展していた可能性が高いと考えら

れた。したがって、抗 U3 RNP 抗体は本邦と欧米の症例とも概ね dSSc と関連していると考えられた。

本邦と欧米の症例とも半数以上の症例で指尖陥凹生癬痕・潰瘍を有しており、血管障害が強いことが考えられた。一方、血流障害が一因と考えられている石灰沈着の頻度は、Steen の報告では 18% だったが自験例では 1 例もなく、人種により血管障害の程度あるいは病態が異なっている可能性が考えられた。しかしながら、全体としてみると、抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者は本邦および欧米とも皮膚の血流障害が強い傾向があると考えられた。

内臓病変の頻度および重症度に関しては、本邦と欧米の症例で差がみられた。Kuwana の報告と自験例では、逆流性食道炎を有する頻度は高かったものの、%VC の低下を伴う肺線維症の頻度は少なく、肺高血圧症を生じることが稀であった。したがって、本邦の症例における内臓病変の重症度はそれ程高くないと考えられた。一方、欧米では約 20% の症例で %VC の低下を伴う活動性のある肺線維症を生じ、24~35% に肺高血圧症を認めた。重症の心病変を有する頻度も欧米の方が高く、欧米の症例の方が内臓病変の重症度は高いことが示唆された。

強皮症腎は ACE 阻害薬の登場により治療可能となり予後が大きく改善されたが、診断の遅れは不可逆的な腎障害を残す可能性があり、今なおお気をつけなければならない重大な合併症の一つである。欧米における抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc 患者の強皮症腎発症率は、Steen は 7%、Tormey らは 24% と報告している。一方、Kuwana らは 10% (10 例中 1 例) と報告している。われわれは SSc

と診断された 14 年後に強皮症腎を発症した 1 例を経験している (症例 3)。強皮症腎の合併頻度に関しては、今後症例を蓄積して検討する必要があると考えられた。

Steen らは、抗 U3 RNP 抗体陽性患者の予後は抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性患者とはほぼ同等と報告している。以前は強皮症腎を高率に発症する抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性患者の予後がもっとも悪かったが、ACE 阻害薬で治癒可能となった現在では、未だ有効な治療法のない肺線維症や心病変 (心筋の線維化による不整脈や心不全) を高率に有する患者群の方が、予後が悪いと考えられる。今回の検討では観察期間内に死亡した患者はなく、予後の観点からも欧米では抗 U3 RNP 抗体陽性患者が有する内臓病変は重症度が高いと考えられた。

E. 結 論

本邦における抗 U3 RNP 抗体 SSc は欧米の症例と比較し、皮膚症状は類似しているものの臓器病変は軽症であると考えられた。しかし、抗 Jo-1 抗体陽性の抗 ARS 症候群を合併した症例や強皮症腎を生じた症例もあり、抗 U3 RNP 抗体 SSc の本邦における臨床的特徴について、さらに多数例での検討が必要と考えられた。

F. 文 献

- 1) Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, Tojo T, Medsger TA, Jr: Racial differences in the distribution of systemic sclerosis-related serum antinuclear antibodies, *Arthritis Rheum*, 37: 902-906, 1994.

- 2) Tormey VJ, Bunn CC, Denton CP, Black CM: 35-42, 2005.
Anti-fibrillarin antibodies in systemic sclerosis, *Rheumatology*, 40: 1157-1162, 2001.
- 3) 濱口儒人, 藤本学, 長谷川稔ほか: 14 年間の経過後に強皮症腎を発症した抗 U3 RNP 抗体陽性全身性強皮症の 1 例, *皮膚臨床*, 50: 317-321, 2008.
- 4) Steen VD: Autoantibodies in systemic sclerosis, *Semin Arthritis Rheum*, 35:

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

表 1. 抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc8 例の背景

症例	性別	発症年齢	罹病期間 ¹ (年)	観察期間 ² (年)	病型	TSS	抗核抗体	染色型	他の自己抗体
1	女	34	5	4	dSSc	19	5120 倍	N, H	抗 U1 RNP 抗体
2	男	51	2	5	ISSc	4	5120 倍	N	
3	女	25	1	14	dSSc	15	40960 倍	N	抗 SS-A 抗体
4	女	33	0.7	6	dSSc	21	10240 倍	N	抗リボゾーム抗体
5	女	65	1	9	ISSc	14	5120 倍	N	抗 Jo-1 抗体
6	女	66	1.8	5	dSSc	18	2560 倍	N, H	
7	女	31	1	1	ISSc	6	2560 倍	N	
8	男	47	1	0.5	ISSc	7	5120 倍	N	

¹発症から診断されるまでの期間, ²診断されてから最終観察時点までの期間.

TSS: modified Rodnan total skin thickness score, N: Nucleolar, H: Homogeneous.

表 2. 抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc8 例における皮膚病変

症例	レイノー現象	強指症	爪上皮出血点	指尖陥凹性癬痕	手指屈曲拘縮	色素沈着	毛細血管拡張	皮下石灰沈着	舌小体短縮
1	+	+	-	+	-	+	+	-	-
2	+	+	-	-	-	+	+	-	-
3	+	+	+	+	+	+	+	-	+
4	+	+	+	+	+	+	+	-	-
5	+	+	-	+	+	+	-	-	+
6	+	+	+	-	+	+	-	-	+
7	+	+	+	+	+	-	-	-	-
8	+	+	+	-	-	+	-	-	-

表 3. 抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc8 例における内臓病変

症例	肺線維症	%VC 低下	%DLco 低下	肺高血圧症 ¹	上部消化管病変	心病変 ²	腎病変 ³	関節炎	筋病変	治療 ⁴	その他
1	-	-	-	-	+	+	-	-	-	PSL 20mg	
2	-	-	+	-	+	-	-	-	-		抗リン脂質抗体症候群あり
3	-	-	+	-	+	-	+	+	+	PSL 30mg	抗リン脂質抗体症候群あり 14 年後に強皮症腎を発症
4	-	-	-	-	+	-	-	+	-	PSL 20mg	
5	+	-	-	-	+	-	-	-	-	PSL 20mg MZR, AZP	7 年後に抗 Jo-1 抗体が陽転化し、筋炎、間質性肺炎を発症
6	+	-	-	-	+	-	-	-	-	PSL 20mg	
7	-	-	-	-	-	-	-	+	-		
8	-	-	-	-	+	-	-	+	+	PSL 15mg	

¹肺高血圧症: カラードップラー心エコーにて収縮期推定右室圧が 35mmHg 以上, ²心病変: 薬物療法を有する不整脈, ³腎病変: 強皮症腎クリーゼおよび ANCA 関連血管炎, ⁴PSL 量は初期投与量を示す。PSL: prednisolone, MZR: mizoribine, AZP: azathioprine.

表 4. 本邦および欧米における抗 U3 RNP 抗体陽性 SSc の臨床的特徴の比較*

	自験例 (n = 8)	Kuwana ら ¹⁾ (n = 10)	Steen ら ⁵⁾ (n = 55)	Tormey ら ²⁾ (n = 42)
強皮症における検出頻度 (%)	2.6	4	4	4
性別 (女性/男性)	6/2	9/1	39/16	29/13
罹病期間, 年, mean ± SD	1.7 ± 1.4	2.2 ± 1.3	2.9	ND
病型, (dSSc: lSSc)	50: 50	50: 50	64:36	57:43
皮膚病変				
指尖部虫喰い状癬痕・潰瘍	62	40	58	ND
臓器病変				
肺				
肺線維症	25	20	24 ¹⁾	12
%VC の低下	0	ND	68	ND
%DLco の低下	0	ND	ND	ND
肺高血圧症	0	0	24	35
食道	88	70	59	ND
心	0	10	18	15
腎	13	10	7	23
関節	50	10	89	ND
筋肉	25	10	18	54

*特に記載のない限り、表中の数字は%を示す。ND: not described. ¹⁾重症の肺線維症を有する頻度。dSSc, diffuse SSc; lSSc, limited SSc; VC, vital capacity; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide.

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

薬剤性赤芽球癬を伴った全身性強皮症の1例

研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
協力者	須藤麻梨子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学医員
協力者	長谷川道子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学助教
協力者	永井 弥生	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
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

研究要旨

強皮症に伴う間質性肺炎治療中に、薬剤性赤芽球癬を併発した症例を経験したので報告した。

A. はじめに

全身性強皮症患者は、皮膚硬化と末梢循環障害に対してだけでなく、随伴する内臓病変に対しても多種の薬剤を服薬する必要がある。今回、強皮症による間質性肺炎に対しアザチオプリンを投与したところ、薬剤性赤芽球癬を併発した症例を経験した。アザチオプリンによる薬剤性赤芽球癬の報告は稀だが、長期間の服薬後に発症することがあるため注意を要する。

B. 症例

患者:33歳、女性。

初診:平成11年7月9日(24歳時)

既往歴:特記すべきことなし。

現病歴:平成6年にレイノー症状を自覚した。平成11年5月ごろより手足の腫脹・こわばりが出現し、徐々に上腕・胸部・大腿に皮膚の突っ張り感が出現して拡大してきたため7月に近医を受診、強皮症を疑われ7月9日に当科を紹介受診した。

初診時現症:両手は全体的に腫脹し、前腕にかけて

皮膚硬化が見られた(図1)。右の2~4指、左3指にpitting scarがあり、両側4指には爪上皮の点状出血が見られた(図2)。顔面から頸部・前胸部・下腹部と両下腿に皮膚硬化があり、顔面は仮面様顔貌を呈していた。modified Rodnan total skin thickness scoreは32点であった。

初診時検査所見(表1):血算・生化学所見では貧血と血小板増多、LDHの軽度上昇があるのみで、他に大きな異常はなかった。抗核抗体は1280倍・homogenous nucleolar pattern、抗Scl-70抗体が107.0 indexと上昇していたが、その他の自己抗体はすべて陰性であった。前腕皮膚の病理標本では、真皮中層から下層にかけて膠原線維の膨化・均質化がみられた。

経過①(図3):病理組織所見、臨床検査所見より全身性強皮症、diffuse typeと診断した。

初診時の内臓病変の精査では軽度の逆流性食道炎があるのみであったが、皮膚硬化が急速に広範囲に拡大していたためプレドニゾン 20mg/day とブシラミ

ン300mg/dayの内服を開始し、プレドニゾロンを減量し外来経過観察とした。平成13年に間質性肺炎が出現し、平成16年には増悪が見られたためエンドキサンパルス療法を計4回行った。平成18年1月に再び間質性肺炎が増悪したため、メチルプレドニゾロンパルス療法を行った後に、アザチオプリンの併用を開始した。

外来通院にて間質性肺炎の再増悪は見られず、徐々にプレドニゾロンを減量し平成20年6月には13mg/dayまで減量した。平成20年7月25日にヘモグロビン(Hb)7.8g/dlと低下があり、8月にはHb5.0g/dlとさらに低下していたため、精査・加療目的に同日入院した。

入院時血液検査所見(平成20年8月25日:表2): Hb5.0g/dl、MCV114と大球性貧血を呈していた。一般生化学所見に異常はなく、血中葉酸値がわずかに低下していたがビタミンB12値は正常であった。また、網赤血球が著明に減少、血清鉄の上昇と不飽和鉄の低下もあり、赤血球造血の低下が疑われた。

経過②(図4): 薬剤性貧血を疑い、内服中であったアザチオプリンとST合剤、イトラコナゾールを中止した。入院後3日間にわたり赤血球濃厚液輸血を行い、いったんはHb9.6g/dlまで改善したが、再び低下して7.0g/dl前後を推移した。血液内科にコンサルトし骨髄穿刺を行った。全体的に低細胞性の骨髄であり、3系統のうち赤芽球系の細胞がほとんど見られず(図5)、赤芽球癆と診断された。過去の検査所見を振り返ると、アザチオプリン内服開始直後よりMCVの上昇が見られていたことから、アザチオプリンによる薬剤性赤芽球癆と考えた。アザチオプリン内服中止より3週間が経過しても貧血が改善しないため、9月13日よりシクロスボリン300mg/dayの内服を開始した。トラフ低値のため400mg/dayに増量したところ、9月26日にはHb8.2g/dl、

網赤血球15%と改善した。その後も順調にHbは上昇し、シクロスボリンを同量で継続のまま10月3日に退院した。現在まで貧血の再燃はない。なお、入院中に提出したバルボウイルスB19抗体はIgM/IgGともに陰性であった。

C. 考案

赤芽球癆は一般的に正球性正色素性貧血と網赤血球の減少及び骨髄赤芽球の著減を特徴とする症候群である。大部分が後天性で、原因が不明である特発性と、胸腺腫・リンパ増殖性疾患・自己免疫疾患・感染症などの全身性疾患に伴って発症する続発性とに分けられる。後天性の発症機序としては、①自己反応性Tリンパ球による赤芽球前駆細胞の障害、②赤芽球系前駆細胞やエリスロポエチンに対する自己抗体産生、③薬物・毒物・ウイルスによる直接的な赤芽球系前駆細胞障害などが推定されており、中には骨髄異形成症候群の初期症状が含まれていると考えられている(図6)[1]。

治療は適宜赤血球濃厚液輸血を行いながら、薬剤性であれば原因薬を中止し、基礎疾患を有する場合はその治療を行う。これだけで改善が得られない場合、シクロスボリン・プレドニゾロン・シクロフォスファミドのいずれかの投与を行う。標準的治療は確立されていないものの、緩解導入率と緩解維持能力の高さから、本邦ではシクロスボリンが第一選択薬とされている。

本邦での薬剤性赤芽球癆の報告例は、検索し得た中で原因薬剤の詳細がわかるものが49例あり、バルプロ酸ナトリウム、カルバマゼピンなどの抗てんかん薬の報告が多く、半数以上を占めていた。アザチオプリンの報告例は1例のみで、発症とその治療経過の詳細は不明であった(図7)。

アザチオプリンによる薬剤性赤芽球癆の海外報告例

は検索し得た限りで11例あり、その11例に自験例を含めた12例の詳細を表3に示す[2-6]。自験例以外は全例腎移植後であったため若年者が多く、平均年齢は33.5歳であった。アザチオプリン内服開始から赤芽球癆発症までの期間は全例で数年を要しており、自験例の1年半は最も短い内服期間での発症であった。Hb改善傾向となるまでの期間は、ほとんどが1ヶ月程度であったが、長いものでは半年から1年を要するものもあった。また、2例を除いてMCVが高値を示しており、自験例でもアザチオプリン内服開始後よりMCVの上昇が見られていた。アザチオプリン投与により、血球減少を伴わずにMCVの上昇をきたすことはしばしば見られる変化とされている[2]。しかしながら、MCV上昇を見たときに、貧血の発現がないか注意深く観察し、必要に応じて網赤血球数の測定を行うことにより、赤芽球癆を早期に発見しうる可能性がある。長期の内服後にも出現する可能性を念頭に置き、稀な合併症ではあるが副作用の発現を注意深く観察する必要があると考えられた。

F. 文献

1. 廣川誠, 澤田賢一: 赤芽球癆の治療. *Mebio* 2008; 25:30-35
2. Declerck YA, Ettinger RB, Orlega JA, Pennisi AJ: Macrocytosis and pure RBC anemia caused by azathioprine. *Am J Dis Child* 1980;134:377-379
3. Present DH, Meltzer SJ, Krumholz MP, Wolke A, Korelitz BI: 6-Mercaptopurine in the management of inflammatory bowel disease: short- and long-term toxicity. *Ann Intern Med* 1989;111:641-649
4. Agarwal SK, Mittal D, Tiwari SC et al.: Azathioprine-induced pure red-cell aplasia in a renal transplant recipient. *Nephron* 1993;63:471

5. Pruijt JFM, Haanen JBAG, Hollander AAMJ, den Ottolander GJ: Azathioprine-induced pure red-cell aplasia. *Nephrol Dial Transplant* 1996; 11: 1371-1373
6. Agrawal A, Parrott NR, Riad HN, Augustine T: Azathioprine-induced pure red cell aplasia. *Transplant Proc* 2004;36:2689-2691

G. 研究発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



図1: 初診時現症・手背は全体的に腫脹し、特に手指で皮膚硬化が著明に見られる。



図2: 初診時現症・左3・4指で爪上皮の点状出血が見られた。

表1: 初診時血液検査所見 血算・生化学所見には軽度の貧血を除き大きな異常は見られず、抗核抗体が1280倍・homogenous nucleolar patternで、抗Scl-70抗体が107.0indexと上昇していた。

血算			生化学				
Hb	9.7	g/dl	TP	6.8	g/dl	抗核抗体	1280倍 HN
RBC	375	X10 ⁴ /ml	T-Bil	0.2	mg/dl	抗SS-A抗体	陰性
Ht	30	%	AST	14	IU/l	抗SS-B抗体	陰性
WBC	8000	/ml	ALT	10	IU/l	抗DNA抗体	陰性
Neu	50.6	%	LDH	372	IU/l	抗RNP抗体	陰性
Eos	0.9	%	BUN	9	mg/dl	抗Sm抗体	陰性
Bas	0.4	%	Cr	0.6	mg/dl	抗Scl-70抗体	107.0 index
Mon	7.4	%	Na	137	mEq/l	RF	陰性
Lym	37.8	%	K	4.5	mEq/l		
Plt	41.6	X10 ⁴ /ml	Cl	104	mEq/l		
			CH50	23.3	U/ml		
			CRP	0.1	mg/dl		

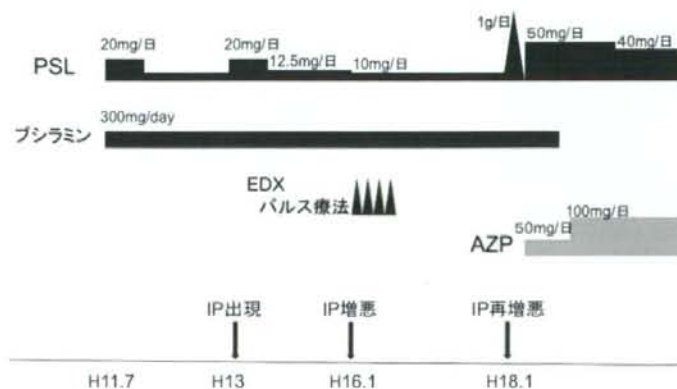


図3: 経過①(初診時から今回入院時までの経過)

表2: 再入院時血液検査所見 Hb5.0と著明に低下しており、大球性貧血を呈していた。

血算			生化学		
Hb	5	g/dl	TP	7.1	g/dl
RBC	131	$\times 10^4/\text{ml}$	Alb	4.7	g/dl
Ht	14.9	%	T-Bil	0.4	mg/dl
MCV	114	f1	AST	21	IU/l
MCH	38.4	pg	ALT	34	IU/l
MCHC	33.7	g/dl	LDH	209	IU/l
WBC	3100	/ml	ALP	129	IU/l
Neu	80.5	%	g-GTP	40	IU/l
Eos	0.6	%	BUN	15	mg/dl
Bas	0	%	Cr	0.7	mg/dl
Mon	2	%	CRP	0.1	mg/dl
Lym	15.8	%	血清鉄	207	$\mu\text{g/dl}$
Plt	41.7	$\times 10^4/\text{ml}$	UIBC	24	$\mu\text{g/dl}$
網赤血球	0.1	% (正0.6~2.3)	フェリチン	217	Ng/ml
			Vit.B12	282	pg/ml
			葉酸	3.5	ng/ml



図4: 経過②(今回入院時経過)

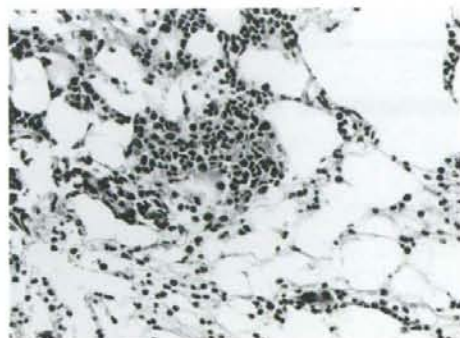


図5: 弱拡大像では、細胞成分が球であり脂肪胞が目立つ。強拡大像では赤芽球系の細胞成分がみまわっている。

表 3: アザチオプリンによる葉状性赤芽球癆の報告例のまとめ

報告者	年齢(歳)	MCV (fl)	原疾患	AZP 内服期間 (年)	回復までの 期間(週)	AZP dose (daily)
McGrath(1975)	55	117	腎移植後	6	3	4mg/kg
	25	114	腎移植後	2	4	3.5mg/kg
Old(1978)	18	90	腎移植後	7	3	150mg
	33	Normal	腎移植後	4	12	200mg
Declerck(1980)	15	112	腎移植後	3	3	2.5mg/kg
Flury(1980)	40	109	腎移植後	4	24	75-100mg
Hogge(1982)	30	106	腎移植後	3.5	5	100mg
Creemers(1993)	21	107	腎移植後	4	4	記載なし
Agarwal(1993)	30	108	腎移植後	2.5	4	2mg/kg
Pruijt(1996)	48	103	腎移植後	5	12	1mg/kg
Agrawal(2004)	55	110	腎移植後	7	3	150mg
自験例	33	114	強皮症 ・間質性肺炎	1.5	4	100mg (2mg/kg)
平均	33.5	108		3.8	7	