

巻らは上腹部愁訴患者 61 例に対し六君子湯と PPI を併用し日本語版 Gastrointestinal Symptoms Rating Scale によって評価したところ、治療前に比べ治療後有意にスコアの平均値が改善し、六君子湯と PPI の組み合わせは PPI 抵抗性の GERD のみならず上腹部愁訴に対する第一選択になりうると報告している¹⁰⁾。このように近年では、PPI に六君子湯を併用することで GERD の症状を改善できる可能性が多数報告されている。六君子湯は SSc に伴う PPI 抵抗性の GERD に対して併用を試みる価値のある薬剤と考えた。

F. 文献

1. Young MA, et al: Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheum Dis Clin Nor Am* 1996; 22: 79-823
2. Sjogren RW: Gastrointestinal motility disorder in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265-1282
3. Kusano M, et al: Development and evaluation of FSSG: frequency scale for the symptom of GERD. *J Gastroenterol* 2004; 39: 888-891
4. Kahn IJ, et al: Malabsorption in intestinal scleroderma. *N Engl J Med* 1966; 274: 1339-1344
5. 岡 孝和: 六君子湯一上腹部不定愁訴、臨床と研

究、2009; 86: 581-584

6. 加瀬義夫ほか: 六君子湯 (TJ-43) の胃機能に対する作用、*Prog Med* 2000; 20: 1106-1107
7. 矢内充洋: 六君子湯の消化管運動に対する作用、*Prog Med* 2010; 30: 106-107
8. 原澤 茂ほか: 運動不全型の上腹部愁訴に対する TJ-43 六君子湯の多施設共同市販後臨床試験—二重盲検群間比較法による検討、*医学のあゆみ* 1998; 187: 207-229
9. 藤本一真ほか: 症状改善から見た GERD 治療の新戦略、*漢方医学*、2010; 34: 214-222
10. 笠巻伸二ほか: Functional Dyspepsia に対する六君子湯とプロトンポンプ阻害薬の併用による治療効果 Rome III クライテリアによる病態分類の有用性、*漢方医学*、2009; 33: 518-521

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第 6 回群馬和漢診療フォーラム、前橋、2010、10、28

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

患者様控

Fスケール問診票

FSSC (Frequency Scale for the Symptoms of GERD)

お名前 _____ (ID : _____)

年齢 (歳) 性別 (男・女) 記入日：平成 年 月 日

※あなたは以下にあげる症状がありますか？
ありましたら、その程度を記入欄の数字(スケール)に○を付けてお答え下さい。

質問	記入欄				
	ない	まれに	時々	しばしば	いつも
1 胸やけがしますか？	0	1	2	3	4
2 おなかがはるがありますか？	0	1	2	3	4
3 食事をした後に胃が重苦しい(もたれる)ことがありますか？	0	1	2	3	4
4 思わず手のひらで胸をこすってしまうことがありますか？	0	1	2	3	4
5 食べたあと気持ちが悪くなる場合がありますか？	0	1	2	3	4
6 食後に胸やけがおこりますか？	0	1	2	3	4
7 喉(のど)の違和感(ヒリヒリなど)がありますか？	0	1	2	3	4
8 食事の途中で満腹になってしまいますか？	0	1	2	3	4
9 ものを飲み込むと、つかえることがありますか？	0	1	2	3	4
10 苦い水(胃酸)が上がってくる場合がありますか？	0	1	2	3	4
11 ゲップがよくでますか？	0	1	2	3	4
12 前かがみをするとき胸やけがしますか？	0	1	2	3	4

合計点数 + + +

その他、何か気になる症状があれば
ご遠慮なくご記入ください。 総合計点数 =

M. Kusano et al. J Gastroenterol. 39, 988 (2004)

© Eisai Co., Ltd. 2002

図1：Fスケール問診票（文献2より引用）

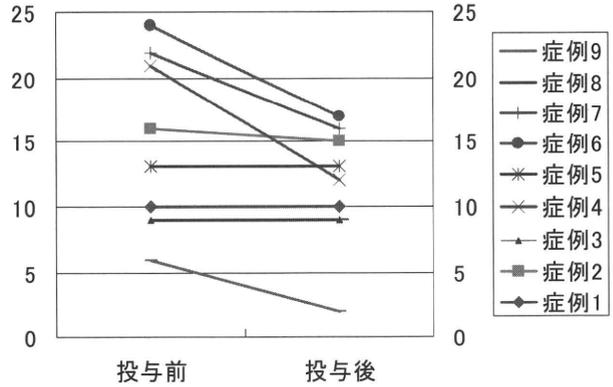


図2：Fスケールによる治療効果判定。投与後初回受診時（4週ないし8週）に問診にて評価

表1 患者背景

症例	年・性	病型	内服中のPPIおよびH ₂ ブロッカー	PSL or NSAIDs
1	35・M	dcSSc	オメプラゾール 20mg	(-)
2	57・M	dcSSc	オメプラゾール 20mg	PSL20mg
3	54・F	lcSSc	オメプラゾール 20mg	(-)
4	61・F	dcSSc	ラベプラゾールナトリウム 10mg	ジクロフナクナトリウム 25mg
5	73・M	dcSSc	ラベプラゾールナトリウム 20mg	(-)
6	51・F	lcSSc	ファモチジン 40mg	(-)
7	66・F	lcSSc	オメプラゾール 20mg	PSL3mg
8	74・F	lcSSc	オメプラゾール 20mg	(-)
9	75・F	lcSSc	ラベプラゾールナトリウム 10mg	(-)

dcSSc : diffuse cutaneous type lcSSc : limited cutaneous type

PPI : proton pump inhibitor PSL : prednisolone

NSAID : non-steroidal anti-inflammatory drugs

全身性強皮症における血清 IgG4 値の検討

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

研究要旨

近年注目されている IgG4 関連疾患は、著明な高 IgG4 血症と病変局所の IgG4 陽性形質細胞浸潤、線維化を特徴とする全身性慢性疾患で、病変局所での形質転換増殖因子 (transforming growth factor: TGF- β) の発現亢進がみられ線維化形成との関与が示唆されているが、線維化における IgG4 の意義は不明である。そこで、IgG4 関連疾患と同様、その病態形成に TGF- β と線維化が深く関与している SSc への IgG4 の関与を明らかにする目的で、血清 IgG4 値を測定した。当科における SSc 患者を対象に血清 IgG4 値を測定し、高 IgG4 血症の有無や臨床的因子との関連について検討した。対象は limited 型 (lcSSc) 36 例、diffuse 型 (dcSSc) 16 例の 52 例で、平均罹病期間は 7.3 年であった。SSc 52 例における平均血清 IgG4 値は 34.1 mg/dl であり、健常成人の血清 IgG4 値と同程度であった。しかし、52 例中 3 例で高 IgG4 血症 (血清 IgG4 値 135 mg/dl 以上) を認め、筋炎合併および抗 RNA ポリメラーゼ (RNAP) III 抗体陽性と有意な関連を認めた。多くの SSc では血清 IgG4 値の上昇はみられず、SSc と IgG4 関連疾患では線維化に関して異なる機序が存在すると考えられた。ただし、高 IgG4 血症を呈した SSc 症例では筋炎合併と抗 RNAP III 抗体陽性との関連が示唆され、今後の検討が必要であると思われた。

A. 研究目的

IgG4 関連疾患は高 IgG4 血症と病変組織への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤、線維化を特徴とする全身性の慢性疾患であり、病変局所での形質転換増殖因子 (transforming growth factor: TGF- β) の発現亢進が認められ、TGF- β の線維化形成への関与が示唆されている¹⁾。しかしながら、線維化における IgG4 の意義は不明である。

一方、SSc においても線維化の病変部において TGF- β の発現亢進が認められており、TGF- β は線維芽細胞の増殖促進作用、コラーゲン発現増強作用を有していることから、SSc の線維化に深く関与し

ていると考えられている。SSc と IgG4 関連疾患でその臨床像は大きく異なるものの、両疾患ともに病変局所での TGF- β 発現亢進と線維化が共通して認められることから、SSc での血清 IgG4 値について検討を行った。

当科における SSc 患者を対象に血清 IgG4 値を測定し、SSc における高 IgG4 血症の有無や、病型、自己抗体、臓器病変などの臨床的因子と血清 IgG4 値との関連について解析を行った。

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52例を対象とした。

性別は男性6例、女性46例で、平均年齢は 59.3 ± 2.0 歳（21～83歳）、平均罹病期間は 7.3 ± 0.7 年、強皮症の病型はlimited型（lcSSc）が36例（69%）、diffuse型（dcSSc）が16例（31%）、自己抗体では抗セントロメア抗体（ACA）が23例（44%）、抗topo I抗体が10例（19%）、抗RNAポリメラーゼ（RNAP）Ⅲ抗体が37例中3例（8%）、抗U1 RNP抗体が1例（1.9%）で陽性であった。SScに伴う臓器病変として間質性肺炎（IP）23例（44%）、腎クリヤー（SRC）1例（2%）、消化管病変24例（46%）、肺高血圧（PH）6例（15%）、筋炎4例（8%）がみられた。プレドニゾロンは22例（42%）で使用されていた。

2) 高IgG4血症の定義

高IgG4血症のカットオフ値は、2008年日本シェーグレン症候群研究会IgG4関連ミクリッツ病診断基準で示された、血清IgG4値135 mg/dl以上とした。

3) 臨床的因子の解析

病型、自己抗体の種類、臓器病変の有無、ステロイド治療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における血清IgG4値（図1）

平均血清IgG4値は34.1 mg/dlであり、健常成人における血清IgG4値35～80 mg/dlと同程度であった。SSc 52例中3例（5.8%）で高IgG4血症を認

めた。

2) 血清IgG4値と筋炎、抗RNAPⅢ抗体（図2）

血清IgG4値は筋炎なし群48例で25.9 mg/dlであったのに対し、筋炎あり群4例では133.3 mg/dlと高値であった。血清IgG4値135 mg/dlをカットオフ値として高IgG4血症の有無でカテゴリ化し、Fisher's exact testを行った結果、 $p=0.013$ となり、筋炎と血清IgG4値の間に統計学的に有意な関連が認められた。また、抗RNAPⅢ抗体陰性34例の血清IgG4値5.3 mg/dlに対し、陽性3例では176.2 mg/dlと高値となった。筋炎同様に、高IgG4血症の有無と抗RNAPⅢ抗体についてFisher's exact testを行ったところ、 $p=0.013$ となり、抗RNAPⅢ抗体と血清IgG4値の間に統計学的に有意な関連が認められた。

3) その他の臨床的因子と血清IgG4値の関連

間質性肺炎、ステロイド治療を含め、その他の臨床的因子と血清IgG4値との間には関連性はみられなかった。

4) 高IgG4血症を認めた3例の臨床データ

性別は男性1例、女性2例で、強皮症の病型はlcSScが1例、dcSScが2例、IPは2例で合併していた。SRCおよびPHの合併は認められなかったが、3例中2例で筋炎の合併を認めた。一方、SSc 52例における筋炎合併は4例のみであった。ステロイド治療は2例で行っていた。抗RNAPⅢ抗体が2例で陽性、抗Ku抗体が1例で陽性であった。なお、今回の検討におけるSScの抗RNAPⅢ抗体の陽性率は8.1%（37例中3例）であった。

D. 考 按

SScは皮膚および諸臓器の線維化と自己免疫異常、末梢循環障害を特徴とする疾患である。SScの病因

は不明であるが、初期の皮膚病変部における TGF- β の発現亢進²⁾、TGF- β 受容体の発現亢進、TGF- β の自己分泌による線維芽細胞の活性化³⁾が報告され、SSc の線維化形成において TGF- β が中心的な役割を果たしていると考えられている。

一方、IgG4 関連疾患は、血清 IgG4 の上昇と病変組織への著明な IgG4 陽性形質細胞浸潤、線維化を特徴とする腫瘤形成性・硬化性の慢性疾患である。涙腺・唾液腺腫脹を呈するミクリッツ病、自己免疫性膵炎、間質性腎炎、前立腺炎、後腹膜線維症など多彩な疾患が包含される⁴⁾。IgG4 関連疾患の病変部ではびまん性のリンパ球・形質細胞浸潤と線維化がみられ、しばしば好酸球浸潤を伴う。病変局所には多数の制御性 T 細胞 (regulatory T cell : Treg) が浸潤し、Treg から産生される制御性サイトカイン (TGF- β 、IL-10)、Th2 サイトカイン (IL-4、IL-5、IL-13) の高発現も認められる。IgG4 関連疾患の病因・病態は未だ不明であるが、IL-10 と IL-4 が IgG4 産生増加に、TGF- β が線維化形成に関与している可能性が示唆されている⁵⁾が、線維化における IgG4 の意義については不明である。

SSc と IgG4 関連疾患では臨床像は大きく異なるものの、病変局所の線維化と TGF- β の発現亢進が共通して認められる。そこで、本研究では線維化をもたらす代表的な疾患である SSc の病態形成に血清 IgG4 値が上昇する機序が関与していないかどうか確認するため、当科における SSc 患者の血清 IgG4 値を測定した。今回の研究は、検索し得た限りでは多数例の SSc における血清 IgG4 値についての初めての検討である。

今回の当科の検討では、SSc 患者のうち高 IgG4 血症を呈したのは 3 例のみで、残り 49 例 (94%) の SSc 患者で血清 IgG4 値の上昇はみられず、両疾患

では背景に異なった機序が存在すると思われた。IgG4 関連疾患では Treg が増加しており、その結果、TGF- β の発現亢進や IgG4 産生増加をもたらす可能性が考えられているが、SSc においては Treg 減少⁶⁾、Treg 増加⁷⁾のいずれの報告も認められ、病態における Treg の関与については議論の分かれるところである。また、SSc におけるサイトカイン異常も多く報告されているが、病期や自己抗体、臓器障害によって異なるとされ⁸⁾、定まった見解はない。

興味深いことに、高 IgG4 血症を呈した 3 例のうち、筋炎合併と抗 RNAP III 抗体陽性が各々 2 例ずつ存在し、筋炎および抗 RNAP III 抗体と血清 IgG4 値の間に統計学的有意な関連が認められた。Gourh らは SSc の自己抗体別に血漿中のサイトカインを検討し、抗 topo I 抗体陽性群、ACA 陽性群と同様に、抗 RANP III 抗体陽性群でも TNF- α 、IL-6 の上昇と IL-17、IL-23 の低下が認められたと報告しているが、IgG4 産生増加に関与する IL-10 は上昇していなかった⁸⁾。今回の検討では、高 IgG4 血症と筋炎、抗 RNAP III 抗体の関連が示唆されたが、SSc 52 例全体における筋炎合併は 4 例 (8%)、抗 RNAP III 抗体陽性は 37 例中 3 例 (8%) と症例数が少なく、十分な検討には至っていないことから、今後の検討が必要であると思われた。

F. 文 献

1. 全 陽、中沼 安二 : IgG4 関連疾患におけるサイトカイン発現と制御性 T 細胞の動態、川 茂幸・編、IgG4 関連疾患への誘い—IgG4 研究会モノグラフ、金沢、前田書店 : 93; 2010.
2. Kulozik M, Hogg A, Lankat-Buttgereit et al: Co-localization of transforming growth factor β 2 with α 1 (1) procollagen mRNA in tissue

- sections of patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest* 86: 917, 1990.
3. Kawakami T, Ihn H, Xu W et al: Increased expression of TGF- β receptors by scleroderma fibroblasts: evidence for contribution of auto-crine TGF- β signaling to scleroderma phenotype. *J Invest Dermatol* 110: 47, 1998.
 4. 山本元久：全身性IgG4関連疾患、検査と技術 37: 610、2009.
 5. Sato Y, Notohara K, Kojima M et al: IgG4-related disease: Historical overview and pathology of hematological disorders. *Patholol Int* 60: 247, 2010.
 6. Antiga E, Quaglino P, Bellandi S et al: Regulatory T cells in the skin lesions and blood of patients with systemic sclerosis and morphea. *Br J Dermatol* 162: 1056, 2010.
 7. Slobodin G, Ahmad MS, Rosner I et al: Regulatory T cells (CD4⁺CD25^{bright}FoxP3⁺) expansion in systemic sclerosis correlates with disease activity and severity. *Cell Immunol* 261: 77, 2010.
 8. Gourh P, Arnett FC, Assassi S et al: Plasma cytokine profiles in systemic sclerosis: associations with autoantibody subsets and clinical manifestations. *Arthritis Res Ther* 11: R147, Equib 2009.
- 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

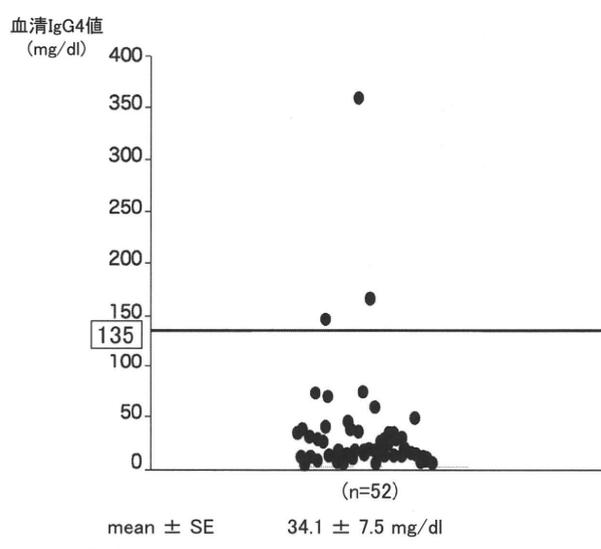


図1：全身性強皮症における血清 IgG4 値。

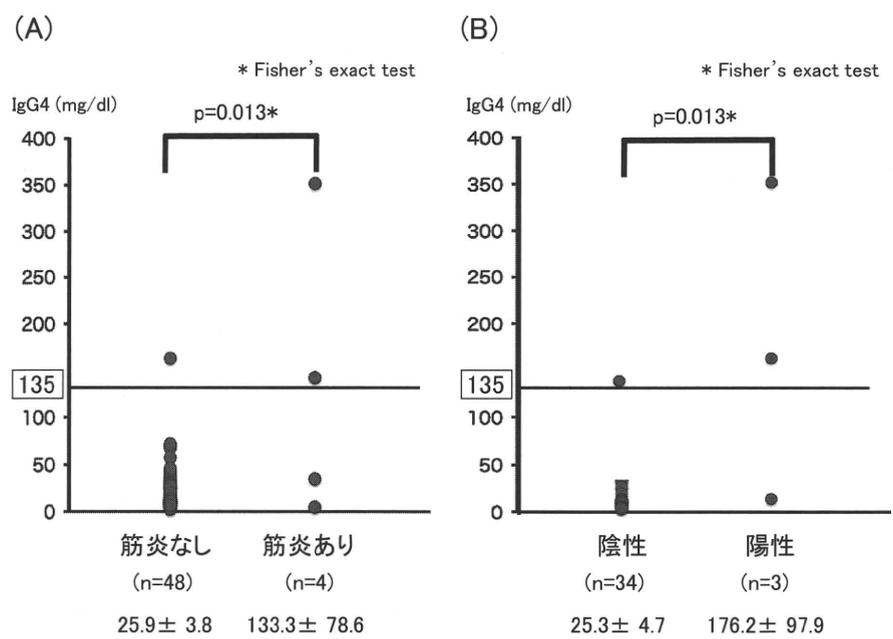


図2：全身性強皮症における臨床的因子と血清 IgG4 値。

(A) 筋炎と血清 IgG4 値。

(B) 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体と血清 IgG4 値。

血清 IgG4 値 135 mg/dl をカットオフ値として高 IgG4 血症の有無でカテゴリ化したのち、筋炎合併の有・無、抗 RNAP III 抗体陽性・陰性との関連について Fisher's exact test を行った。

BLK を含む 8p23.1 領域における複数の全身性強皮症関連遺伝子多型の存在

研究協力者	土屋尚之	筑波大学大学院人間総合科学研究科 教授
協力者	伊東郁恵	筑波大学大学院人間総合科学研究科 大学院生
協力者	古川 宏	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 流動研究員
研究協力者	長谷川稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学（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学 教授
協力者	當間重人	国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長
研究代表者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授

研究要旨

われわれは昨年度、染色体 8p23.1 領域に位置し、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus, SLE）と関連する *FAM167A-BLK* 領域の SNP rs13277113 が全身性強皮症（systemic sclerosis）とも有意に関連することを報告した。ヨーロッパ系集団における SLE では、*BLK* 同様、8p23.1 領域に位置する *XKR6*、*C8orf12* についても SLE との関連が報告されていることから、われわれは、本領域に位置する合計 33 SNP と SSc との関連を包括的に検討した。*C8orf12* 上流に位置する偽遺伝子 *TDH* 内の SNP s10503421 において有意な関連が検出された ($P=3.6 \times 10^{-4}$ 、オッズ比 1.85)。この関連は、*BLK* 近傍に位置する rs13277113 の関連とは独立であった。以上の結果、8p23.1 には複数の SSc 関連多型が存在することが明らかになった。

A. 研究目的

2008 年に、ヨーロッパ系集団における 2 つのゲノムワイド関連研究（genome-wide association study, GWAS）により、染色体 8p23.1 領域に位置する *FAM167A (C8orf13)-B lymphoid tyrosine kinase (BLK)* 領域多型と全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus, SLE）との関連が報告された^{1,2)}。われわれは、前年度までの研究により、日本人集団において、SLE、関節リウマチ（rheumatoid arthritis, RA）および全身性強皮症（systemic sclerosis, SSc）と、*FAM167A-BLK* の遺伝子間領域に位置する単一塩基多型（single nucleotide poly-

morphism, SNP）rs13277113 との有意な関連を確認するとともに、日本人集団においては、リスク遺伝子型頻度がヨーロッパ系集団よりも顕著に高いことから、日本人における遺伝学的寄与度が高い、膠原病共通の感受性遺伝子と考えられることを報告した³⁻⁵⁾。

ヨーロッパ系集団における SLE の関連研究では、*BLK* 同様、8p23.1 領域に位置する *XKR6*、*C8orf12* 領域にも関連が検出されているが、これらが、単一の原因的多型との連鎖不平衡で説明できるのか、当該領域に複数の原因的多型が存在するのかは明らかになっていない。

本研究では、前年度までに検討した *FAM167A-BLK* 領域を含め、*XKR6-BLK* 領域に位置する合計 33 個所の SNP の関連研究を施行し、日本人 SSc における当該領域の遺伝学的寄与を包括的に解析した。

B. 研究方法

SSc 167 名、健常対照者 595 名を対象としたケース・コントロール関連解析を行った。

解析対象とした SNP は、*MTMR9-BLK* 領域から HapMap phase II データに基づき、日本人集団における r^2 が 0.8 以上、マイナーアレル頻度 0.1 以上という基準で 31 個の tag SNP を選択した。また、ヨーロッパ系集団において SLE との関連が報告されている *XKR6* の 2 SNP (rs6985109, rs6984496) も解析対象とした。

SSc 群のうち、dcSSc、lcSSc のサブセット、自己抗体プロファイルに関する情報が得られた 126 例については、これらの臨床症状との関連も解析した。

(倫理面への配慮)

本研究は、筑波大学、金沢大学、国立病院機構相模原病院における倫理委員会において審議され、承認を受けた研究計画に従い、遺伝子型解析に関する研究参加者のインフォームドコンセントを得、匿名化した試料を用いて施行されたため、研究の施行に倫理面の問題は無いと判断された。

C. 研究結果

HapMap データベースに登録された検体を用いた *XKR6-BLK* 領域の連鎖不平衡プロットを図 1 に示す。このように、ヨーロッパ系集団においては、この領域全体に広い連鎖不平衡が観察されるのに対し、日本人集団では、複数の小さな連鎖不平衡ブロックが観察される。

MTMR9-BLK 領域の 31 tag SNP に関する関連研究の結果を図 2 に示す。すでに報告した⁵⁾、*BLK* 上流領域に位置する rs13277113 に加え、*C8orf12* 近傍に位置する rs10503421 に有意な関連が検出された。これら 2 個所の SNP には連鎖不平衡は認められず ($r^2=0.008$)、ロジスティック回帰分析により、一方の遺伝子型で調整したのちも他方の有意な関連が検出されたことから、これら 2 個所の関連は独立であることが明らかになった (表 1, 図 2)。また、ヨーロッパ系集団において SLE との関連が報告されている *XKR6* の 2 SNP については、関連が検出されなかった。

前年度、rs13277113 については、dcSSc、lcSSc、自己抗体プロファイルにかかわらず、関連が認められる傾向を報告した⁵⁾が、今回新たに見いだされた rs10503421 に関して、臨床所見との関連を検討したところ、lcSSc、抗セントロメア抗体陽性群において関連が強い傾向が観察された (表 2)。

D. 考案

SLE では、ヨーロッパ系集団において、*XKR6-BLK* 領域に複数の関連 SNP が報告されている²⁾。この領域に広い連鎖不平衡が観察されるヨーロッパ系集団では、これらが一つの原因的多型との連鎖不平衡により説明されるのか、複数の独立の関連多型が存在するのかの決定が困難であるが、日本人集団では連鎖不平衡ブロックが小さく、日本人集団における検討から、この疑問に対する解答が得られる可能性が高いと考えられた。

今回の解析により、前年度報告した *BLK* 領域 rs13277113 のほかに、*C8orf12* 近傍に位置する SNP rs10503421 に有意な関連が検出され、両者は独立であることが明らかになった。*C8orf12* は機能未知の

non-coding RNA である。また、rs10503421 近傍には、転写産物は検出されるものの、タンパク質レベルで機能部位を欠失するため、偽遺伝子と考えられている *TDH* 遺伝子が存在する。これらのいずれかの RNA が強皮症と関連する機能的意義を有するのか、rs10503421 あるいはそれと強い連鎖不平衡にある未知の多型が *BLK* を含めた近傍の遺伝子の発現や機能に影響するのかが今後の課題となる、

E. 結論

C8orf12 近傍の rs10503421 と SSc との関連が新たに見いだされた。この関連は、既報の *BLK* 近傍 rs13277113 の関連とは独立であることから、8p23.1 領域には複数の SSc 感受性多型が存在することが明らかになった。

F. 文献

1. Hom G, Graham RR, Modrek B, Taylor KE, Ortmann W, Garnier S, et al. Association of systemic lupus erythematosus with *C8orf13-BLK* and *ITGAM-ITGAX*. *N Engl J Med* 2008; 358: 900-9.
2. The International Consortium for Systemic Lupus Erythematosus Genetics (SLEGEN), Harley JB, Alarcon-Riquelme ME, Criswell LA, Jacob CO, Kimberly RP, et al. Genome-wide association scan in women with systemic lupus erythematosus identifies susceptibility variants in *ITGAM*, *PXK*, *KIAA1542* and other loci. *Nat Genet* 2008; 40: 204-10.
3. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, et al. Replication of the association between the *C8orf13-BLK* region and sys-

temic lupus erythematosus in a Japanese population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 553-8.

4. Ito I, Kawasaki A, Ito S, Kondo Y, Sugihara M, Horikoshi M, et al. Replication of the association between the *FAM167A (C8orf13)-BLK* region and rheumatoid arthritis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 936-7.
5. Ito I, Kawaguchi Y, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, et al. Association of the *FAM167A-BLK* region with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 890-5.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Ito I, Kawaguchi K, Kawasaki A, Hasegawa M, Ohashi J, Kawamoto M, Fujimoto M, Takehara K, Sato S, Hara M, Tsuchiya N. Association of the *FAM167A-BLK* region with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 890-895.
2. Kawasaki A, Ito I, Ito S, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Association of *TNFAIP3* polymorphism with susceptibility to systemic lupus erythematosus in a Japanese population. *J Biomed Biotechnol* 2010; doi: 10.1155/2010/207578
3. Shen N, Fu Q, Deng Y, Qian X, Zhao J, Kaufman KM, Wu YL, Yu CY, Tang Y, Chen J-Y, Yang W, Wong M, Kawasaki A, Tsuchiya N, Sumida T, Kawaguchi Y, Howe HS, Mok MY, Bang S-Y, Liu F-L, Chang D-M, Takasaki Y, Hashimoto H, Harley JB, Guthridge JM, Grossman JM, Cantor RM, Song YW, Bae S-C, Chen S,

- Hahn BH, Lau YL, Tsao BP. Sex-specific association of X-linked Toll-like receptor 7 (*TLR7*) with male systemic lupus erythematosus. *Proc Natl Acad Sci USA* 2010; 107: 15838-15843.
4. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Kusaoi M, Ohashi J, Graham RR, Matsuta K, Behrens TW, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tsuchiya N. Association of TNFAIP3 interacting protein 1, TNIP1 with systemic lupus erythematosus in a Japanese population: a case-control association study. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R174 doi: 10.1186/ar3134
 5. Hikami K, Kawasaki A, Ito I, Koga M, Ito S, Hayashi T, Matsumoto I, Tsutsumi A, Kusaoi M, Takasaki Y, Hashimoto H, Arinami T, Sumida T, Tsuchiya N. Association of a functional polymorphism in the 3' untranslated region of *SPII* with systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* (in press)
 6. 土屋尚之：遺伝子解析からみた全身性エリテマトーデス個別化医療の可能性。リウマチ科 2010; 43: 166-170.
 7. 土屋尚之、伊東郁恵、川崎綾：IRF5、STAT4、BLKと全身性エリテマトーデスをはじめとする膠原病との関連。日本臨床免疫学会誌 2010; 33: 57-65.
 8. 土屋尚之：ゲノミクスによる血管炎関連遺伝子の探索。炎症と免疫 2010; 18: 502-508.
 9. 土屋尚之：膠原病の疾患感受性遺伝子解析。臨床と研究 2010; 87: 1184-1189.
 10. 土屋尚之：膠原病のゲノム解析。カレントセラピー 2010; 28: 884-890.
 11. 土屋尚之：病因。最新医学別冊「新しい診断と治療のABC 67 全身性エリテマトーデス」(竹内勤編) 最新医学 pp.58-71,2010.
2. 学会発表
 - 1 土屋尚之、伊東郁恵、小林茂人、橋本博史：顕微鏡的多発血管炎とBLK領域多型の関連。第54回日本リウマチ学会、平成22年4月22日～25日、神戸。
 2. 川崎綾、伊藤聡、林太智、後藤大輔、松本功、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、土屋尚之：日本人集団におけるTLR7多型と全身性エリテマトーデスの関連。第54回日本リウマチ学会、平成22年4月22日～25日、神戸。
 3. 伊東郁恵、川崎綾、伊藤聡、林太智、後藤大輔、松本功、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、土屋尚之：BLK近傍8p23.1に位置するXKR6、C8orf12と日本人全身性エリテマトーデスとの関連の検討。第54回日本リウマチ学会、平成22年4月22日～25日、神戸。
 4. 南礼子、松本功、川崎綾、伊東郁恵、田中陽子、井上明日香、林太智、後藤大輔、伊藤聡、土屋尚之、住田孝之：関節リウマチにおけるSTEAP4遺伝子多型とTNF阻害薬有効性との関連。第54回日本リウマチ学会、平成22年4月22日～25日、神戸。
 5. Kawasaki A, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Graham RR, Behrens TW, Tohma S, Takasaki Y, Hashimoto Hi, Sumida T, Tsuchiya N. Association of TNFAIP3 and TNIP1 SNPs with systemic lupus erythematosus in a Japanese population. 9th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, June 24-27, 2010, Vancouver, Canada.

6. Ito I, Ito S, Furukawa H, Hayashi T, Goto D, Matsumoto I, Takasaki Y, Hashimoto H, Tohma S, Sumida T, Tsuchiya N. An association study of 8p23.1 region encoding *BLK*, *FAM167A*, *C8orf12* and *XKR6* with systemic lupus erythematosus in Japanese. 9th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, June 24-27, 2010, Vancouver, Canada.
 7. Shen N, Fu Q, Deng Y, Qian X, Zhao J, Kaufman KM, Tang Y, Chen J-Y, Yang W, Wong M, Kawasaki, A, Tsuchiya N, Sumida T, Kawaguchi, Y, Yu CY, Howe HS, Mok MY, Bang S-Y, Liu F-L, Chang D-M, Takasaki Y, Hashimoto H, Harley, JB., Guthridge, JM., Grossman JM, Cantor RM, Song YW, Bae, S-C, Chen S-L, Hahn BH, Lau YL, Tsao BP. Gender specific association of X-linked *TLR7* with male SLE. 9th International Congress on Systemic Lupus Erythematosus, Vancouver, Canada. June 24-27, 2010.
 8. 古谷匠、古賀農人、氷上光輝、川崎綾、土屋尚之。全身性エリテマトーデス抵抗性 *APRIL* (*TNFSF13*) ハプロタイプおよびβアイソフォームにおける可溶型 *APRIL* の減少。第19回日本組織適合性学会、2010年9月17日～19日、東京。
 9. 古谷匠、古賀農人、氷上光輝、川崎綾、土屋尚之。全身性エリテマトーデス関連遺伝子 *APRIL* (*TNFSF13*) 多型と選択的スプライシングが可溶型分子の分泌に与える影響。第55回日本人類遺伝学会。2010年10月27日～30日、大宮。
- H. 知的財産権の出願・登録状況
なし

表1 SScとrs10503421、rs13277113との関連

	遺伝子型頻度 n (%)			アレルモデル	
				P 値	オッズ比 (95% CI)
rs10503421	C/C	C/T	T/T		
SSc (n=167)	5 (3)	47 (28)	115 (69)	3.6x10 ⁻⁴	1.85 (1.32-2.60)
健常者 (n=595)	10 (2)	99 (17)	486 (82)		
rs13277113	A/A	A/G	G/G		
SSc (n=167)	93 (56)	63 (38)	11 (7)	0.0055	1.23 (1.02-1.47)
健常者 (n=595)	260 (44)	272 (46)	63 (11)		

表2 rs10503421とrs13277113の関連の独立性の検討

	r ²	モデル	P	P adjusted for	
				rs10503421	rs13277113
rs10503421	0.008	優性	3.9x10 ⁻⁴	NA	2.2x10 ⁻⁴
rs13277113	NA	アレル	0.0054	0.0032	NA

r²: rs1050342とrs13277113との連鎖不平衡

NA: not applicable

単独でのそれぞれのモデルにおけるP値と、ロジスティック回帰分析により、他方により調整後のP値を示す。両者に連鎖不平衡はみられず、いずれのSNPも、他方による調整後、有意なP値を示していることから、独立の関連が存在すると判断される。

表3 rs10503421とSSc臨床症状との関連

	n	遺伝子型、n (%)			Cアレル頻度	アレルモデル	
		C/C	C/T	T/T		オッズ比 (95% CI)	P
dcSSc	47	0 (0)	14 (30)	33 (70)	0.15	1.58 (0.87-2.85)	0.13
lcSSc	79	3 (4)	24 (30)	52 (66)	0.19	2.11 (1.37-3.25)	7.1 × 10 ⁻⁴
topo I +	34	1 (3)	8 (24)	25 (74)	0.15	1.55 (0.78-3.10)	0.21
CENP +	59	1 (2)	18 (31)	40 (68)	0.17	1.84 (1.10-3.06)	0.019
健常者	595	10 (2)	99 (17)	486 (82)	0.10	referent	

Topo I +: 抗 topoisomerase I 抗体陽性群

CENP +: 抗セントロメア抗体陽性群

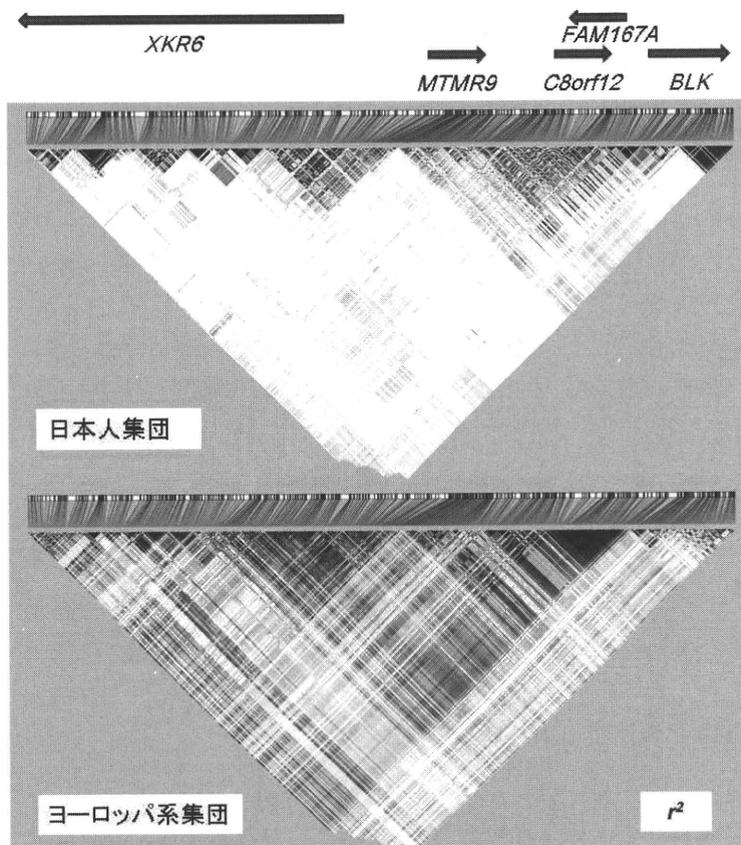


図1：日本人集団およびヨーロッパ系集団における *XKR6-BLK* 領域の連鎖不平衡プロット。
 HapMap データベース (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/index.html.ja>) に基づき作成した。ヨーロッパ系集団では本領域全体に連鎖不平衡が観察されるのに対し、日本人集団では、連鎖不平衡ブロックが小さい。

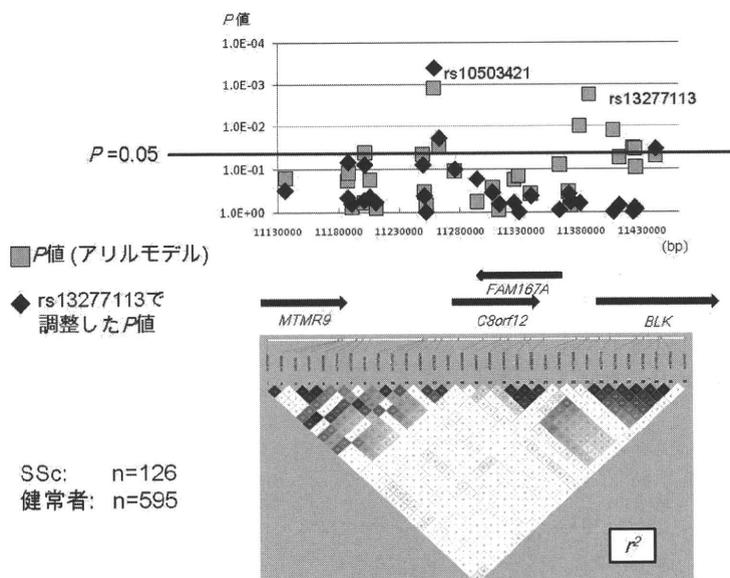


図2：*MTMR9-BLK* 領域と日本人 SSc との関連研究。
 rs10503421 に、rs13277113 とは独立の有意な関連が検出された。

金沢大学皮膚科における全身性強皮症男性例の解析

研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学（皮膚科） 准教授
研究協力者	長谷川稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科 講師
協力者	和薬孝昌	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
協力者	松下貴史	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
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	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授

研究要旨

金沢大学皮膚科の強皮症データベースにある 327 例の全身性強皮症患者を対象として各種臨床症状や臨床検査成績、特異抗核抗体の項目について男女差を統計学的に検討した。男女比は約 1:5 であった。男性例には diffuse cutaneous type が多く、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) が有意に高値であり、発症から初診までの期間が短かった。特異抗体については男性で抗トポイソメラーゼ I (Topo-I) 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ (RNAP) 抗体陽性例が多く、抗セントロメア抗体陽性例が少なかった。臨床症状では男性例で皮膚びまん性色素沈着、肺線維症、肺高血圧症が有意に多かった。またステロイド内服剤投与例やシクロホスファミド (CPA) パルス療法施行例が多かった。臨床検査成績では KL-6 が有意に高値であった。抗 Topo-I 抗体陽性例のみ、または抗 RNAP 抗体陽性例のみに絞った解析では diffuse cutaneous type の割合に有意差はなかったが、mRSS は男性例でより高値となる傾向があった。また男性において CPA パルス施行例が多い傾向であった。全身性強皮症男性例では特異抗体が同じであっても、女性例より皮膚硬化が高度になりやすいものと考えられた。

A. 研究目的

本邦での全身性強皮症男性例は、女性例との比率が 1:7~14 程度^{1,2)}であり、欧米での 1:3 程度という報告^{3,4)}に比べて男性例の比率がより低いとされる。しかし本邦の男性例では diffuse cutaneous type が多く、皮膚硬化が高度になりやすいことが知られている。

近年、本邦において全身性強皮症臨床像の男女差に着目した疫学報告は少なく、抗 RNA ポリメラーゼ (RNAP) 抗体などの特異抗核抗体が新たに同定可能となった現在、これらを用いてあらためて解析

を行い、強皮症男性例の臨床学的特徴について検討した。

B. 研究方法

1) 対象患者

金沢大学皮膚科の強皮症データベースにある 327 例の全身性強皮症患者 (1984 年以降、2010 年 5 月までに初診した患者の集計分) を対象とした。全身性強皮症病型分類 (diffuse cutaneous type か limited cutaneous type か) が不明な例や抗核抗体に関するデータが欠損している例についてはあらかじめ除外

した。

2) 統計学的解析

表1~3に示す通り、各種臨床症状・特異抗核抗体の有無や臨床検査成績の項目について、各々Pearsonのカイ2乗検定またはMann-WhitneyのU検定を用いて、男女間での有意差を検討した。可能な限り初診時もしくは初診時に近いデータを用いて解析を行い、経過中にステロイド内服剤を投与されたか、シクロホスファミド（CPA）パルス療法を施行されたかについても検討した。以上の解析を、抗トポイソメラーゼI（Topo-I）抗体陽性例のみ、および抗RNAP抗体陽性例のみを対象として再度施行した。

なお臨床データの研究目的での使用については、初診時に患者から文書で同意を得ている。

C. 研究結果

表1に示すように、女性例が272例で83%、男性例が55例で17%であり、男女比は約1:5となっていた。発症年齢や初診時年齢に有意差はなかったが、発症から初診までの期間は女性で平均6.6年、男性で平均3.7年であり、男性例の方が有意に短かった。diffuse cutaneous typeは女性例が39%、男性例が71%と、男性で有意に多かった。特異抗核抗体の種類について、女性例では抗セントロメア抗体が44%と最多であったのに対し、男性例では9%と有意に少なかった。一方男性例では抗Topo-I抗体が43%と最多であり、次いで抗RNAP抗体が17%でいずれも女性例より有意に多くなっていた。両者を合わせて男性例の59%を占めていた。抗U1-RNP抗体や他の抗体では有意差を認めなかった。臨床症状に関する解析（表2）では皮膚びまん性色素沈着、肺線維症、肺高血圧症を有する症例が男性ではそれぞれ

63%、61%、27%であり、女性での36%、40%、13%に比し有意に多くなっていた。またステロイド剤投与例、CPAパルス療法施行例が男性ではそれぞれ64%、18%であり、女性での39%、5%に対し有意に多かった。modified Rodnan total skin thickness score（mRSS）や臨床検査成績に関する解析（表3）では、mRSSおよびKL-6で有意差を認めた。mRSSは男性例で平均17.8、女性例で平均9.1であり、約2倍の差を認めた。KL-6は男性例の平均859.8 U/mlに対し女性では平均537.1 U/mlであった。グラフにも解析結果を示す（図1、図2）。

抗Topo-I抗体陽性例のみでの解析（表4）では、diffuse cutaneous typeの頻度差は認めなかったが、mRSSは男性例で平均21.0、女性例で平均15.0であり、有意に高値となっていた（図3）。また皮膚びまん性色素沈着を有する例は78%対48%で男性例が多かった。肺線維症の頻度差は認めなかったが、CPAパルス施行例は男性例35%に対し女性例13%で有意に多くなっていた。その他の項目では全て有意差を認めなかった。

抗RNAP抗体陽性例のみの解析（表5）では、diffuse cutaneous typeや肺線維症の頻度に有意差はなかった。mRSSの解析でも有意差はなかったが、男性例でより高値となる傾向があった（図4）。またステロイド投与例が多くなる傾向も認めた。CPAパルスは女性で施行例がないのに対し、男性では2例施行されていた。その他の項目では全て有意差を認めなかった。

D. 考案

当科の強皮症データベースでは男女比が約1:5であり、過去の本邦報告例と比べ男性例がやや多かった。統計学的解析において男性例にはdiffuse cuta-

neous type が多く、mRSS が有意に高値であった。男性に皮膚硬化が高度な症例が多いとする従来の考えと矛盾しないものであった。また男性例で発症から初診までの期間が短かったが、これは男性例に多い diffuse cutaneous type において皮膚硬化がより急速に進むため、早期に医療機関を受診する症例が多かったものと考えられる。

特異抗体については男性で抗 Topo-I 抗体陽性例が多く、抗セントロメア抗体陽性例が少なかった。群馬大学皮膚科の報告例⁵⁾でも、この傾向は同様であった。また男性では抗 RNAP 抗体陽性例を多く認めた。従来男性例で特異抗体不明とされたもののなかには、抗 RNAP 抗体陽性例が多く含まれていたものと推測される。男性例におけるこれら特異抗体の頻度が、男性例で diffuse cutaneous type が多いことに一部反映されているものと思われる。

皮膚に関する臨床症状では男性例で皮膚びまん性色素沈着を多く認め、群馬大学皮膚科の報告とも合致している。皮膚以外の臨床症状では男性例で肺線維症、肺高血圧症が有意に多かった。臨床検査成績では KL-6 が有意に高値であった。男性例で肺線維症が多く KL-6 が高値になりやすいことは、diffuse cutaneous type が多いことが影響しているものと思われる。ステロイド剤投与例や CPA パルス施行例が多いことについても、diffuse cutaneous type が多いことや肺線維症を起こしやすいことが一部影響している可能性を考えた。肺高血圧症については肺線維症による二次性肺高血圧が多かった可能性が考えられるが、今回のデータからは詳細に解析できなかった。

抗 Topo-I 抗体陽性例のみ、または抗 RNAP 抗体陽性例のみでの解析では diffuse cutaneous type の割合に有意差はなかったが、抗 Topo-I 抗体陽性例の

解析において mRSS は男性例で有意に高値であり、抗 RNAP 抗体陽性例の解析でも同様の傾向が見られた。男性例では女性例と同じ特異抗体であっても、皮膚硬化がより高度になる症例が多いと考えられた。

臨床症状では抗 Topo-I 抗体陽性例の解析で男性例に皮膚びまん性色素沈着が多かった。男性例において mRSS が高値で皮膚硬化が高度な症例では皮膚びまん性色素沈着を認めることが多いものと思われた。抗 Topo-I 抗体陽性例のみ、または抗 RNAP 抗体陽性例のみでの解析では、肺線維症や KL-6 の項目は有意差を認めなかったが、男性において CPA パルス施行例が多かった。初診時においては肺症状に差がなくても、後に肺線維症が高度になる、もしくは急速に進行することで CPA パルス療法が必要となる症例が男性例に多かったのかもしれないが、これについては臨床経過を含めたより詳細な解析が必要と思われた。

E. 結 論

当科の強皮症データベースを用いた統計解析において、全身性強皮症男性例では抗 Topo-I 抗体や抗 RNAP 抗体陽性例が多く、diffuse cutaneous type の割合が高く、皮膚硬化はより高度であった。抗 Topo-I 抗体陽性例や抗 RNAP 抗体陽性例に絞った解析では、diffuse cutaneous type の割合には差がなくても、男性例で mRSS がより高値となる傾向を認めた。特異抗体が同じ場合であっても、男性例では女性例より皮膚硬化が高度になりやすいものと考えられた。

F. 文 献

1. Tamaki T, Mori S, Takehara K.: Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. Arch Dermatol Res 1991; 283: 366-71

2. 松原勝利ら：岐阜県における全身性強皮症認定者の疫学調査、臨床皮膚科 1995; 49: 309-12
3. Medsger TA Jr, et al.: Epidemiology of systemic sclerosis (scleroderma). Ann Intern Med 1971; 74: 714-21
4. Silman A, et al.: An epidemiological study of scleroderma in the West Midlands. Br J Rheumatol 1988; 27: 286-90
5. 嶋岡正利ら：群馬大学皮膚科における全身性強皮症男性例の検討、日皮会誌 1997; 107: 15-20

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

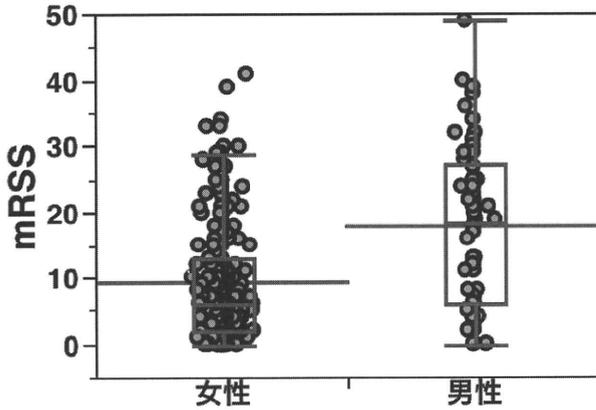


図1：女性例、男性例における mRSS 値の分布
平均値を長い横線で示した。

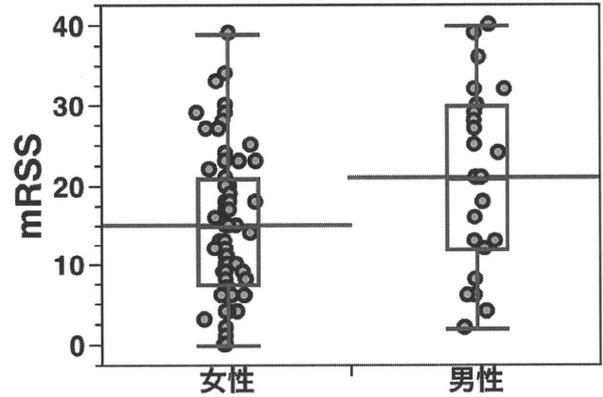


図3：抗 Topo-I 抗体陽性の女性例、男性例における
mRSS 値の分布
平均値を長い横線で示した。

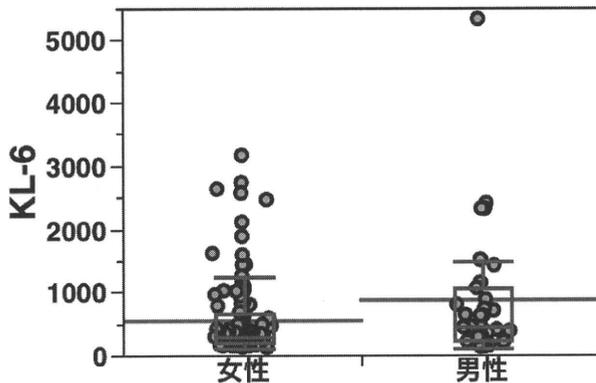


図2：女性例、男性例における KL-6 値 (U/ml) の
分布
平均値を長い横線で示した。

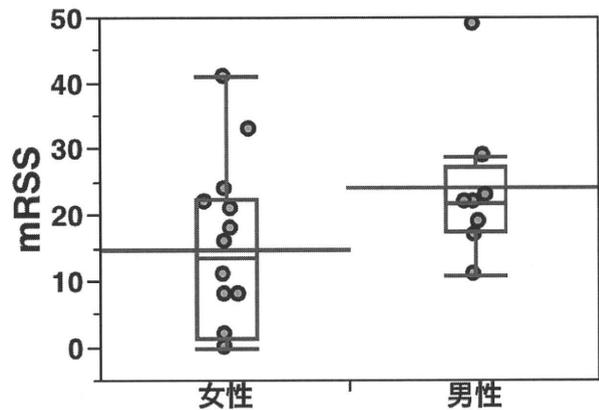


図4：抗 RNAP 抗体陽性の女性例、男性例における
mRSS 値の分布
平均値を長い横線で示した。

表1 解析結果1 (基礎データおよび特異抗核抗体)

全 327 例	女性 272 例 (83%)	男性 55 例 (17%)	p 値
発症年齢 (歳)	平均 47.3 (5~77)	48.1 (0~76)	N.S
初診時年齢 (歳)	53.7 (7~80)	51.3 (2~79)	N.S
発症から初診までの期間 (年)	6.6 (0~50)	<u>3.7 (0.1~41)</u>	p<0.05
diffuse cutaneous type	105 例 (39%)	<u>39 例 (71%)</u>	p<0.0001
抗核抗体			
抗 Topo-I 抗体	78 例 (29%)	<u>23 例 (43%)</u>	p<0.05
抗セントロメア抗体	<u>120 例 (44%)</u>	5 例 (9%)	p<0.0001
抗 RNAP 抗体	16 例 (6%)	<u>9 例 (17%)</u>	p<0.01
抗 Topo-I or RNAP 抗体	94 例 (35%)	<u>32 例 (59%)</u>	p<0.001
抗 U1-RNP 抗体	25 例 (9%)	8 例 (15%)	N.S
抗 U3-RNP 抗体	6 例 (2%)	1 例 (2%)	N.S
抗 Th/To 抗体	5 例 (2%)	2 例 (4%)	N.S
抗 Ku 抗体	1 例 (0.4%)	1 例 (2%)	N.S

N.S: not significant

表2 解析結果2 (臨床症状およびステロイド剤投与例・CPA パルス施行例)

全 327 例	女性 272 例	男性 55 例	p 値
Raynaud 現象	193 例 (87%)	35 例 (83%)	N.S
強指症	233 例 (89%)	52 例 (96%)	N.S
手指屈曲拘縮	97 例 (37%)	27 例 (50%)	N.S
NFB (爪上皮出血点)	190 例 (71%)	35 例 (66%)	N.S
指尖陥凹性癬痕	80 例 (31%)	18 例 (33%)	N.S
皮膚びまん性色素沈着	95 例 (36%)	<u>34 例 (63%)</u>	p<0.0005
皮膚毛細血管拡張	109 例 (41%)	18 例 (34%)	N.S
皮下石灰化	21 例 (8%)	2 例 (4%)	N.S
肺線維症	105 例 (40%)	<u>33 例 (61%)</u>	p<0.005
肺高血圧症	32 例 (13%)	<u>14 例 (27%)</u>	p<0.05
食道蠕動能低下	171 例 (67%)	32 例 (67%)	N.S
腎クリーゼ	3 例 (1%)	1 例 (2%)	N.S
多発関節炎	70 例 (26%)	12 例 (23%)	N.S
筋炎	27 例 (10%)	7 例 (13%)	N.S
ステロイド剤投与例	107 例 (39%)	<u>35 例 (64%)</u>	p<0.001
CPA パルス施行例	14 例 (5%)	<u>10 例 (18%)</u>	p<0.001

N.S: not significant

表3 解析結果3 (mRSS および臨床検査成績)

	女性	男性	p 値
mRSS	平均 9.1	<u>17.8</u>	p<0.0001
KL-6	537.1 U/ml	<u>859.8</u>	p<0.05
肺活量 (% VC)	99.9 %	97.2	N.S
肺拡散能 (% DLco)	64.2 %	60.7	N.S
推定右室収縮期圧 (心エコー)	30.7 mmHg	31.5	N.S
腎機能 (腎レノグラム)	79.1 ml/min	82.7	N.S

N.S: not significant

表4 抗 Topo-I 抗体陽性例のみでの解析結果

全 101 例	女性 78 例 (77%)	男性 23 例 (23%)	p 値
発症年齢 (歳)	平均 44.7 (5~77)	39.9 (0~66)	N.S
初診時年齢 (歳)	49.3 (7~80)	42.0 (2~67)	N.S
発症から初診までの期間 (年)	4.9 (0~30)	2.2 (0.2~7.2)	N.S
diffuse cutaneous type	63 例 (81%)	21 例 (91%)	N.S
皮膚びまん性色素沈着	36 例 (48%)	<u>18 例 (78%)</u>	p<0.05
肺線維症	60 例 (80%)	18 例 (78%)	N.S
CPA パルス施行例	10 例 (13%)	<u>8 例 (35%)</u>	p<0.05
mRSS	平均 15.0	<u>21.0</u>	p<0.05

N.S: not significant

表5 抗 RNAP 抗体陽性例のみでの解析結果

全 25 例	女性 16 例 (64%)	男性 9 例 (36%)	p 値
発症年齢 (歳)	平均 55.3 (20~76)	60.4 (48~67)	N.S
初診時年齢 (歳)	57.6 (23~77)	63.1 (51~70)	N.S
発症から初診までの期間 (年)	2.3 (0.2~9)	2.7 (0.2~6)	N.S
diffuse cutaneous type	11 例 (69%)	8 例 (89%)	N.S
肺線維症	7 例 (54%)	6 例 (67%)	N.S
ステロイド剤投与例	6 例 (38%)	<u>7 例 (78%)</u>	(p=0.053)
CPA パルス施行例	0 例 (0%)	<u>2 例 (22%)</u>	p<0.05
mRSS	平均 14.6	<u>24.0</u>	(p=0.09)

N.S: not significant