

相関を示す3)血清 Ang2 濃度はより毛細血管障害の強い症例で有意に上昇している、ことなどが先行研究により示されている¹²⁾。しかし、現在までに SSc に対する治療の有効性について血清 Ang2 濃度に注目して検討した報告はない。SSc に合併した間質性肺病変 (SSc-ILD) は少なくともその一因として微小血管障害が考えられており、今回我々は SSc-ILD に対するシクロホスファミドパルス療法 (IVCY 療法) に注目し、Ang2 濃度の IVCY 療法による時系列での変化を評価することとした。

B. 研究方法

SSc-ILD に対して IVCY による治療を行った7名の SSc 患者および20名の健常者の血清中の Ang2 濃度を評価した。全ての患者は LeRoy の分類で diffuse cutaneous SSc の診断であった¹³⁾。患者群については各 IVCY 投与前日に血清を回収した。

血清 Ang2 濃度の測定には Enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) を用いた。(R&D Systems, Minneapolis, MN, USA)

また、Kazerooni らの特発性肺線維症のスコアリングシステムに基づき¹⁴⁾、表1に示すように各患者での胸部 CT 画像から各肺葉で Ground Glass Opacity (GGO) score と score を評価、その総和を ILD score として算出し、治療開始1年前、治療開始時、治療終了後フォローアップ期間での score を評価して IVCY 療法に対する反応性と併せて検討した。

統計的な解析には、健常群と患者群の比較については Welch's t test、患者群での治療前後の Ang2 濃度の比較については paired t-test を用いた。

本研究に際しては、健常群、および患者群すべての対象者から本研究に関する同意を書面で獲得した。

C. 研究結果

患者群の詳細な背景 (年齢、罹病期間、施行 IVCY 回数、IVCY 療法開始1年前/開始時/療法後の後療法時の ILD score、IVCY 療法後の後療法) および、治療開始時、初回 IVCY 終了後、最終 IVCY 時の血清 Ang2 濃度について表2に示した。

まず、IVCY 治療開始前の患者群と健常コントロール群の比較では、患者群で Ang2 濃度が高い傾向にあったが有意差には到達しなかった (図1; 1811.00 ± 729.37 vs. 1526.51 ± 403.61 pg/ml, $p=0.19$)。次に、患者群において、IVCY 療法開始時と、施行後の Ang2 濃度について比較を行ったところ、施行後の Ang2 濃度は有意な低下を示した (図2; 1058.43 ± 398.69 pg/ml, $p=0.0089$)。さらに、7名の患者中、IVCY 療法開始時の Ang2 濃度が 2000 pg/ml 以上の患者は3名 (患者 -5、-6、-7) であったが、この3名については IVCY 療法開始時の ILD score が 20 以上と高値、あるいは、開始前の1年間で ILD score が 2 倍以上の増加を示していた。

また、各症例での各 IVCY パルス時での血清 Ang2 濃度の時系列の動態を図3に示す。我々は特に初回 IVCY パルスに対する Ang2 濃度の反応について検討した。患者群を①初回 IVCY 後に Ang2 が 50% 以上、あるいは 50% 程度低下した群 (患者 -6、-7)、②初回 IVCY 後に Ang2 が 300 pg/ml 以上増加した群 (患者 -4、-5)、およびそれ以外の群 (患者 -1、-2、-3) の3群に分けて検討したところ、

①群においては、IVCY 療法による臨床所見上での改善 (咳嗽、呼吸苦) も著明で、また呼吸機能検査でも改善を示し、IVCY 療法後のフォローアップ期間中の ILD の再増悪を認めなかった

②群においては、IVCY 療法に対する臨床所見、呼吸機能検査上の反応も乏しく、また IVCY 療法後のフォローアップ期間中の再増悪を認めた

③群においては、IVCY に対して中等度の反応を示したという結果が得られた。

D. 考案

SSc 患者群（治療開始時）と健常人コントロール群における Ang2 濃度の比較では、患者群で Ang2 濃度が高い傾向はみられたものの、統計的有意差はみられなかった。これは、患者群と健常人間での統計的有意差を報告した既報告¹²⁾と矛盾するが、この理由として、本研究の患者群では全例 PSL などの疾患修飾薬をすでに内服中であったことが考えられた。

Ang2 濃度については、治療開始時に 2000pg/ml 以上の高値を示した患者において、ILD score の高値、あるいは治療開始前 1 年間の ILD score の 2 倍以上の増加を認め、これらの患者において ILD が重篤、あるいは、活動性が高いものと考えられた。ILD の進行、活動性における血管障害イベントの程度を反映しているものと考えられる。

また、最終的に全症例において Ang2 濃度は IVCY 療法開始前に比較して終了時に低下していた。最終的に全症例において Ang2 濃度は IVCY 療法開始前に比較して終了時に低下しており、SSc-ILD の背景としての微小血管障害に対する IVCY 療法の効果を示唆するものと考えられる。

さらに、初回パルス後に Ang2 濃度の一定以上の上昇を認めた群と速やかな低下を示した群では、IVCY 療法に対する臨床所見上の反応が明らかに異なっていた。この違いは IVCY 療法に対する病理学的な血管障害イベントに対する症例間の感受性の違いを反映しているのではないかと考えた。

E. 結論

初回 IVCY 後の血清 Ang2 濃度の動態が各患者の間質性肺病変の IVCY に対する感受性を反映してい

ることが示唆された。

Ang2 濃度を IVCY 療法中にモニターすることは IVCY 療法に反応する患者と治療抵抗性の患者を判別することに有用である可能性があると考えられた。

F. 文献

1. Asano Y. Future treatments in systemic sclerosis. *J Dermatol* 2010; 37: 54-70.
2. Distler JH, Gay S, Distler O. Angiogenesis and vasculogenesis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl 3: iii26-7.
3. Manetti M, Guiducci S, Ibba-Manneschi L, Matucci-Cerinic M. Mechanisms in the loss of capillaries in systemic sclerosis: angiogenesis versus vasculogenesis. *J Cell Mol Med* 2010; 14: 1241-54.
4. Augustin HG, Koh GY, Thurston G, Alitalo K. Control of vascular morphogenesis and homeostasis through the angiopoietin-Tie system. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2009; 10: 165-77.
5. Fukuhara S, Sako K, Noda K, Zhang J, Minami, Mochizuki N. Angiopoietin-1/Tie2 receptor signaling in vascular quiescence and angiogenesis. *Histol Histopathol* 2010; 25: 387-96.
6. Lobov IB, Brooks PC, Lang RA. Angiopoietin-2 displays VEGF-dependent modulation of capillary structure and endothelial cell survival in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 11205-10.
7. Rykala J, Przybylowska K, Majsterek I et al. Angiogenesis Markers Quantification in Breast Cancer and Their Correlation with Clinicopathological Prognostic Variables. *Pathol Oncol Res* (in press)
8. Pousa ID, Maté J, Salcedo-Mora X, Abreu MT, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Role of vascular endothelial

- growth factor and angiopoietin systems in serum of Crohn's disease patients. *Inflamm Bowel Dis* 2008; 14: 61-7.
9. Dueñas Pousa I, Maté Jiménez J, Salcedo Mora X, Abreu MT, Moreno-Otero R, Gisbert JP. Analysis of soluble angiogenic factors in Crohn's disease: a preliminary study. *Gastroenterol Hepatol* 2007; 30: 518-24.
 10. Yoshizaki A, Nakayama T, Naito S, Sekine I. Expression patterns of angiopoietin-1, -2, and tie-2 receptor in ulcerative colitis support involvement of the angiopoietin/tie pathway in the progression of ulcerative colitis. *Dig Dis Sci* 2009; 54: 2094-9.
 11. Kümpers P, David S, Haubitz M, Hellpap J, Horn R, Brocker V. The Tie2 receptor antagonist angiopoietin 2 facilitates vascular inflammation in systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1638-43.
 12. Michalska-Jakubus M, Kowal-Bielecka O, Chodorowska G, Bielecki M, Krasowska D. Angiopoietins-1 and -2 are differentially expressed in the sera of patients with systemic sclerosis: high angiopoietin-2 levels are associated with greater severity and higher activity of the disease. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 746-55.
 13. 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.
 14. Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, Jamadar DA, Gross BH, Spizarny DL, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis: correlation with pathologic scoring. *AJR Am J Roentgenol* 1997; 169: 977-83.
- 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

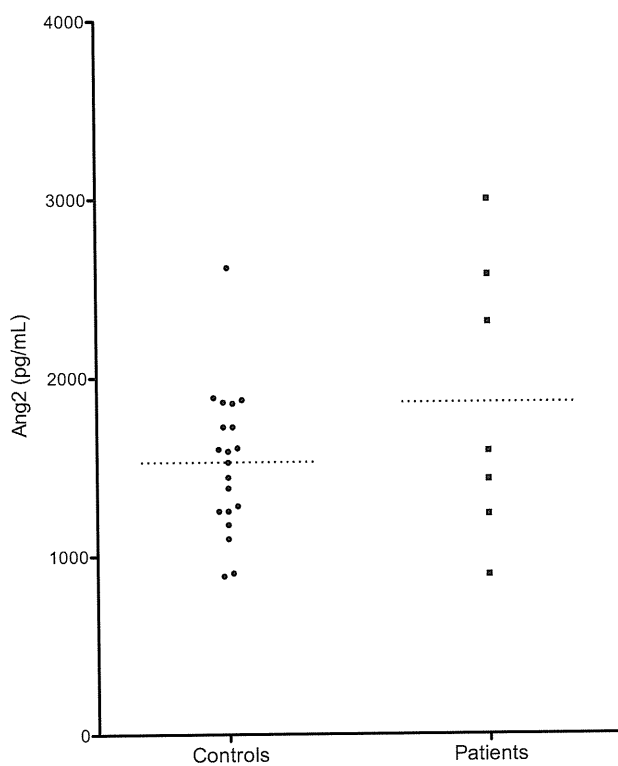


図1：IVCY 治療前の患者群 (n=7) および健常コントロール群 (n=20) の血清 Ang2 濃度の比較

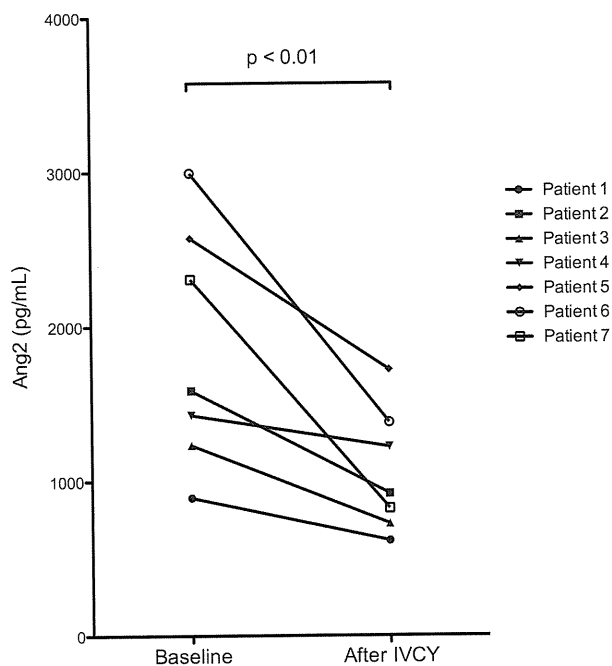


図2：IVCY 治療開始時および最終パルス時での血清 Ang2 濃度の比較

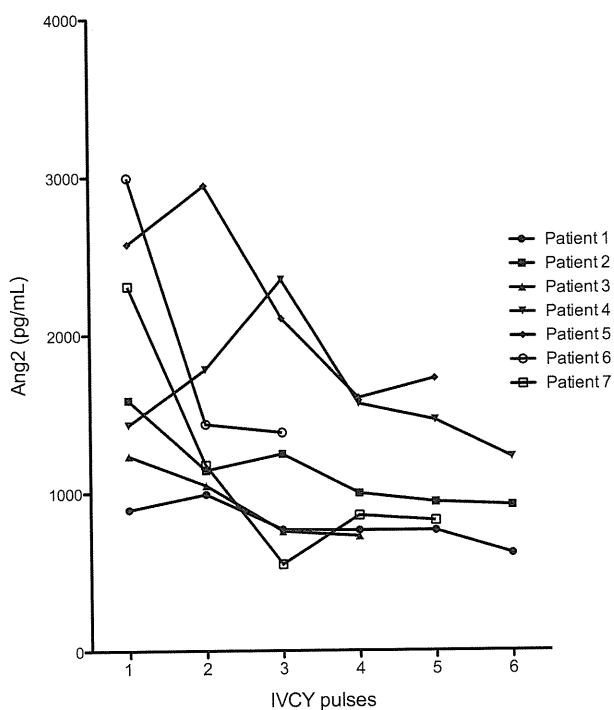


図3：各患者における、各 IVCY パルス時での血清 Ang2 濃度の経時的変化

表 1. GGO スコアおよび Fibrosis score の評価方法

GGO score	各肺野中での GGO の見られる面積の割合	Fibrosis Score	
0	0%	0	間質性肺病変なし
1	< 5%	1	Honeycombing 伴わないが隔壁肥厚あり
2	5-24%	2	肺葉の 25% までが honeycombing
3	25-49%	3	肺葉の 25-49% までが honeycombing
4	50-75%	4	肺葉の 50-75% が honeycombing
5	> 75%	5	肺葉の > 75% が honeycombing

表 2: 患者情報および IVCY 開始時、初回パルス後、最終パルス時での血清 Ang2 濃度

Patient no./ sex/age in years	Disease duration, years	Number of IVCY therapies performed	Ang2 at baseline (pg/mL)	Ang2 after the first IVCY (pg/mL)	Ang2 at the last IVCY (pg/mL)	ILD score 1yr before treatment	ILD score at baseline	ILD score at follow-up period	%VC at baseline	%VC at follow-up period	%DLco at baseline	%DLco at follow-up period	Disease modifying drugs at baseline	Immuno-
1/F/57	7	6	893	991	615	8	14	13	77.3	88.3	56.2	62.2	PSL	AZP
2/F/57	4	6	1586	1142	920	8	13	10	64.4	73.5	56.5	62.2	PSL	AZP
3/F/62	8	4	1234	1046	725	5	6	6	127.7	126.3	96.1	94.1	PSL	None#
4/F/67	5	6	1428	1779	1222	14	21	21	61.4	57.8	49.8	38.9	PSL	AZP
5/F/48	7	5	2573	2945	1723	12	29	30	54.2	57.2	18.6	15.3	PSL, Bos	None##
6/F/63	5	3	2995	1434	1380	7	18	14	111.8	103.4	69.2	70.8	PSL	AZP
7/F/57	14	5	2308	1176	824	28	28	23	46.6	53.3	ND*	24.1	PSL, Bos	AZP

%VC, the percentage of predicted vital capacity; %DLco, the percentage of predicted diffusion lung capacity for carbon monoxide; PSL, Prednisone; Bos, Bosentan; AZP, Azathioprine

* 患者 -7 における %DLco は %VC の低値により計測不能であった

患者 -3 は B 型肝炎ウイルスキャリアであったため免疫抑制剤による IVCY 後療法は行われなかった

患者 -5 においては、高度に治療抵抗性の ILD に対して IVCY 療法後に rituximab 投与が予定されたため、通常の免疫抑制薬による後療法は行われなかった

全身性強皮症の病態におけるアディポネクチンの役割および血清中アディポネクチン濃度の臨床的意義についての検討

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
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院 皮膚科 講師
協力者	住田隼一	東京大学医学部附属病院 皮膚科 助教
協力者	増井友里	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	築場広一	東京大学医学部附属病院 皮膚科 助教
協力者	玉城善史郎	東京大学医学部附属病院 皮膚科 助教
協力者	高橋岳浩	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	赤股 要	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	青笹尚彦	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	谷口隆志	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	野田真史	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	市村洋平	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生
協力者	遠山哲夫	東京大学医学部附属病院 皮膚科 大学院生

研究要旨

アディポネクチンは、抗炎症作用および抗線維化作用を有するアディポサイトカインの一つで、様々な炎症性疾患や線維性疾患の病態に関与している。今回我々は、全身性強皮症 (SSc) の病態におけるアディポネクチンの役割について検討を行った。diffuse cutaneous SSc (dcSSc) 患者の血清アディポネクチンの値は、limited cutaneous SSc (lcSSc) 患者や健常人と比較して、有意に低値であった。また、ステロイド内服治療を行った発症早期の患者 5 名について、経過を追って測定したところ、スキンスコアと逆相関を示した。さらに、間質性肺病変に対するエンドキサンパルス療法の治療効果と血清アディポネクチン濃度の推移との相関について、興味深い知見が得られた。これらのことから、アディポネクチンが SSc の発症・進行に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

A. 研究目的

アディポネクチンは、抗炎症作用および抗線維化作用を有するアディポサイトカインの一つで、様々な炎症性疾患や線維性疾患の病態に関与していると考えられている^[1]。今回我々は、全身性強皮症 (SSc) の病態におけるアディポネクチンの役割について検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

東京大学皮膚科の 60 例の無治療 SSc 患者 (皮膚硬化に対してプレドニゾロン内服治療を行い、時系列に解析した 5 例を含む)、全身性強皮症関連間質性肺疾患 (SSc-ILD) を合併し時系列の経過を追えた患者 8 名、さらには、27 名の健常人を対象とした。60 例の無治療 SSc 患者の内訳は、女性 57 名、男性

3名、平均年齢は49.3歳、平均罹患期間7.44年、平均BMI21.2、diffuse cutaneous SSc (dcSSc) 32名、limited cutaneous SSc (lcSSc) 28名。27名の健常人の内訳は、女性24名、男性3名、平均年齢は50.4歳、平均BMI20.8。なお臨床データの研究目的での使用については、患者から文書で同意を得ている。

2) 血清アディポネクチン値測定

R & D社の血清アディポネクチン値測定用のELISAキットを用いて測定した。

3) 臨床評価

罹患期間は、レイノー症状以外の最初の臨床症状が出現してから採血を実施した日までの期間とした。臨床評価や臨床データは採血時のものを採用した。スキンスコアは、modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) を用いた。

4) 統計解析

2群比較については、Mann-WhitneyのU testを用いた。多重比較については、Kruskal-Wallis testとSteel-Dwass' testを用いた。臨床データとの相関については、Spearman's rank testを用いた。

C. 研究結果

図1に示すように、全身性強皮症患者全体と健常人との間で血清アディポネクチン値に有意な差は認めなかったが、病型にわけると、dcSScでは、lcSScや健常人よりも有意に血清アディポネクチン値が低かった。

図2aに示すように、MRSSと血清アディポネクチン値は正の相関を示した。また、図2bが示すように罹患期間と血清アディポネクチン値も正の相関を示した。

図3に示すように、全身性強皮症患者を罹患期間で分類して比較を行った。dcSScの罹患期間を5年以下と5年超で分類し、健常人を加えた計3群で比

較したところ、罹患期間5年以下の群は、その他の群よりも有意に血清アディポネクチン値が低下していた。

図4に示すように、dcSSc患者の血清アディポネクチン値と皮膚硬化の進行について、皮膚硬化に対してプレドニゾロン内服(0.5 mg/kg/day)による治療を開始した5名の患者の時系列での血清アディポネクチン値とMRSSを比較したところ、逆相関の傾向がみられた。

SSc-ILDはSScにおいて死因となりうる合併症であるが、現在第一選択治療となっているシクロフォスファミド静注療法(IVCY)経過中のアディポネクチン値の変動にも注目した。血清アディポネクチン値は、IVCY治療前のSSc患者では、健常人よりも有意に低値であった(図5A)。IVCY治療を開始すると、開始前の値からの有意な上昇がみられ(図5B)、また、その上昇の程度は、ILDスコアの改善の程度と相関がみられた(図5C)。さらに、8例に関して個別に解析したところ、IVCY治療により、血清アディポネクチン値上昇が顕著である4例は、乾性咳や呼吸苦などの自覚症状改善が明らかであり、一方で、IVCY治療により、血清アディポネクチン値がほとんど変わらないもしくは軽度変動であった4例については、自覚症状改善は乏しかった(図6)。

D. 考案

SScの詳細なメカニズムについては、不明な点も多いが、今回のわれわれの結果は、抗炎症作用および抗線維化作用を有するアディポサイトカインの一つであるアディポネクチンがSScの病態において重要な役割を担っていることを示唆している。

皮膚硬化が広範囲に及ぶdcSScで血清アディポネクチン値の低下がみられたことから、アディポネクチンが皮膚の線維化に重要であると考えられる。

dcSScにおいては、皮膚硬化は発症後5～6年の間に進行し^[2]、病勢が強いとされている。そこで、今回、罹患期間を5年以下と5年超で分類して比較したところ、予想された如く、dcSScで罹患期間が5年以下の群では、罹患期間が5年超の群よりも有意なアディポネクチンの低下がみられた。dcSScで血清アディポネクチン値の低下がみられたにも関わらず、MRSSと血清アディポネクチン値は正の相関を示したことは、一見、矛盾するように思われるが、この理由としては、血清アディポネクチン値が皮膚硬化の程度を反映しているのではなく、重症度を反映している可能性や、病初期の活動性を反映している可能性などが考えられる。

治療経過を追ったdcSSc 5例についての結果で、治療による皮膚硬化の改善に伴って血清アディポネクチン値の上昇がみられたこと、皮膚硬化の再燃により血清アディポネクチン値の低下がみられた。このことから、臨床での有用性を考えたとき、dcSScの治療効果の指標として、血清アディポネクチン値の経時的な測定が有用である可能性がある。

治療経過を追ったSSc-ILDに対してIVCYを実施した全身性強皮症8例についての結果で、血清アディポネクチン値が、IVCY前と比較して有意にIVCY後に上昇し、ILDの活動性と逆相関を示したことから、血清アディポネクチン値が、SSc-ILDに対するIVCYの有効性の評価や予測に有用である可能性がある。

E. 結 論

血清アディポネクチン値は、dcSScの皮膚硬化進

行の活動性を反映していると考えられ、アディポネクチンがSScの病態において重要な役割を果たしていることが示唆される。また、SSc-ILDに関して、血清アディポネクチン値がIVCYの有効性のマーカーとして有用である可能性も示唆される。

F. 文 献

1. Fantuzzi G. Adiponectin and inflammation: Consensus and controversy. *J Allergy and Clin Immunol* 2008;121:326-330.
2. Steen VD, Medsger TA Jr. Sever organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-2444

G. 研究発表

1. 論文発表

Masui Y, Asano Y, Shibata S, Noda S, Aozasa N, Akamata K, et al. Serum adiponectin levels inversely correlate with the activity of progressive skin sclerosis in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2011; doi: 10.1111/j.1468-3083.2011.04077.x

2. 学会発表

第39回日本臨床免疫学会総会 2011年9月15～17日、東京 新宿

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

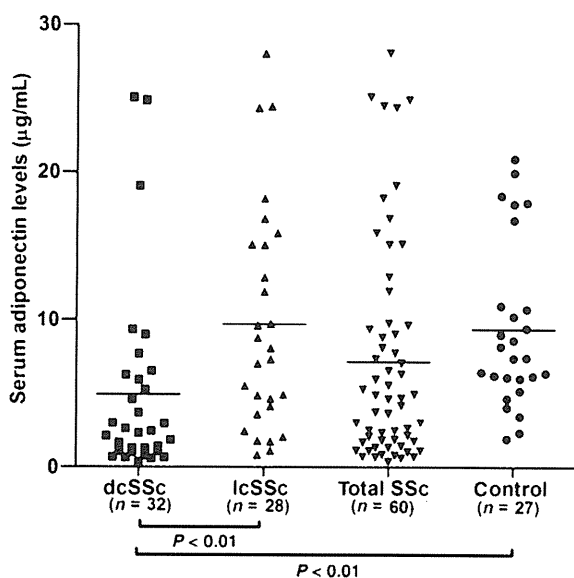


図1：SScと健常人の血清アディポネクチン値

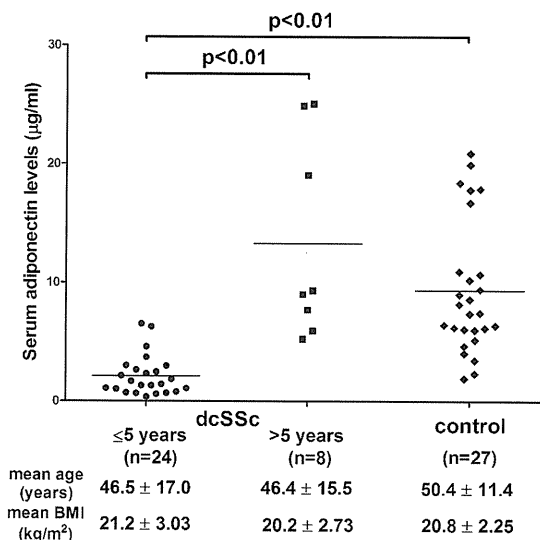


図3：dcSSc患者を発症5年前後で分けた際の健常人との血清アディポネクチン値の比較

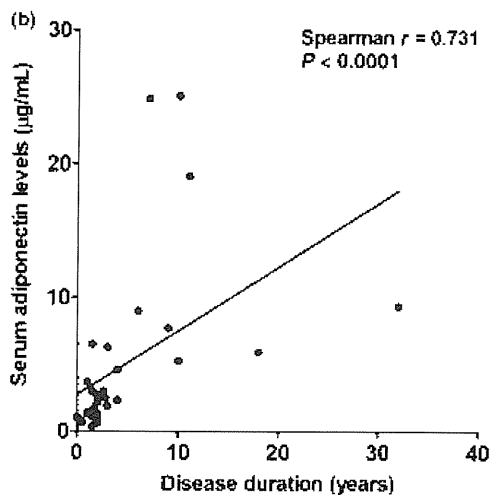
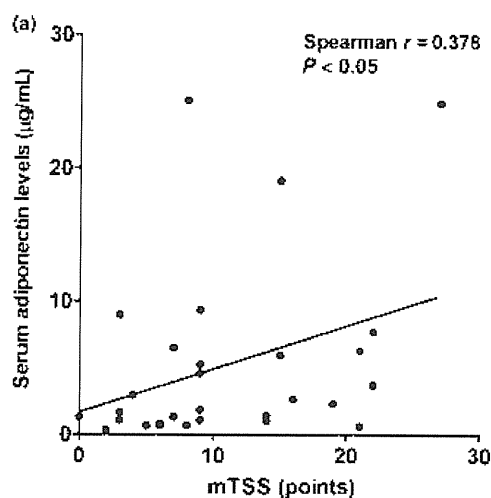


図2：(a) dcSSc患者の血清アディポネクチン値とMRSSとの相関

(b) dcSSc患者の血清アディポネクチン値と罹患期間との相関

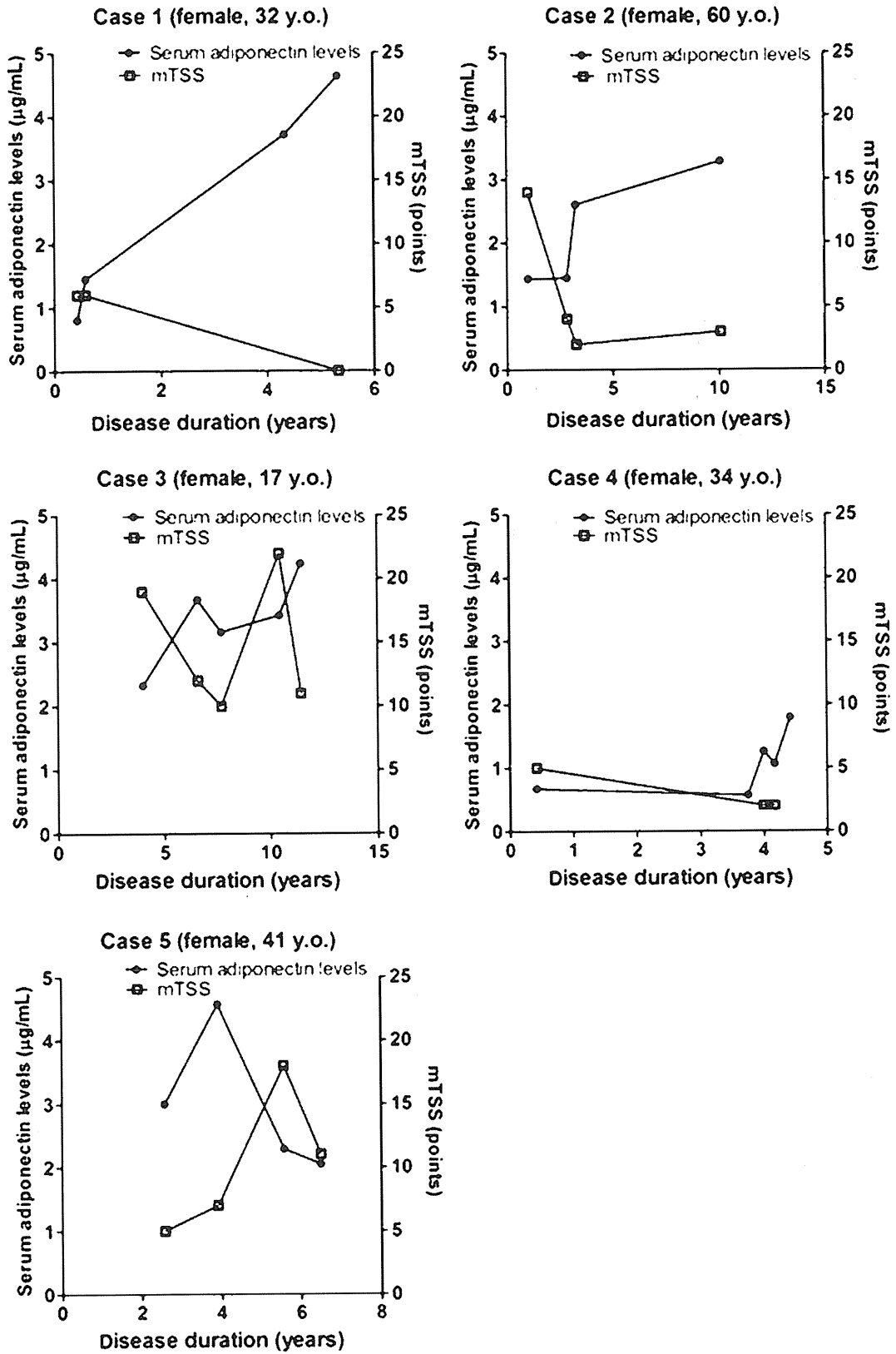


図4：皮膚硬化に対してプレドニゾン内服にて治療した early dcSSc 患者 5 例における血清アディポネクチン値と mTSS の時系列の変化

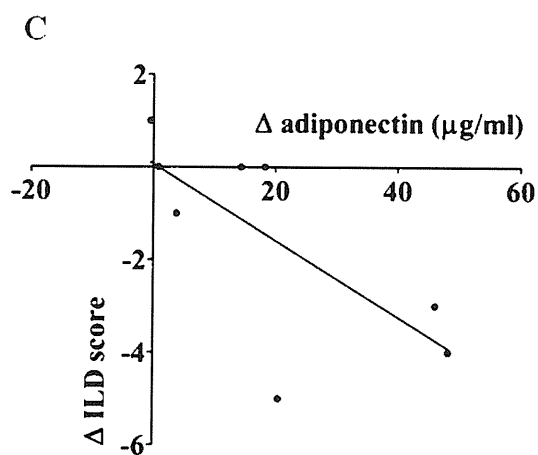
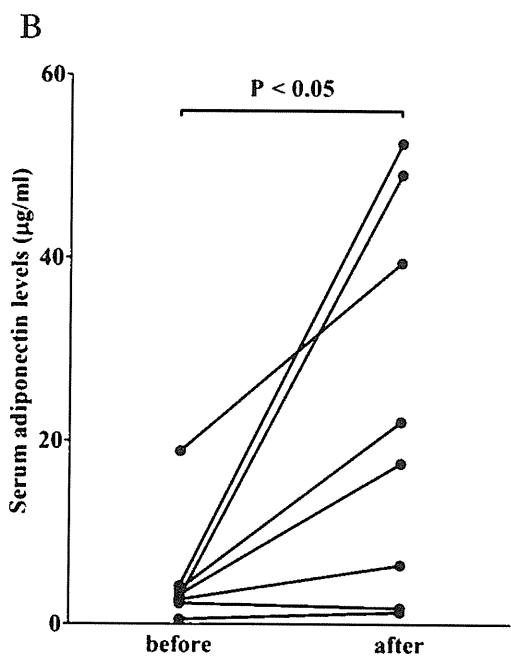
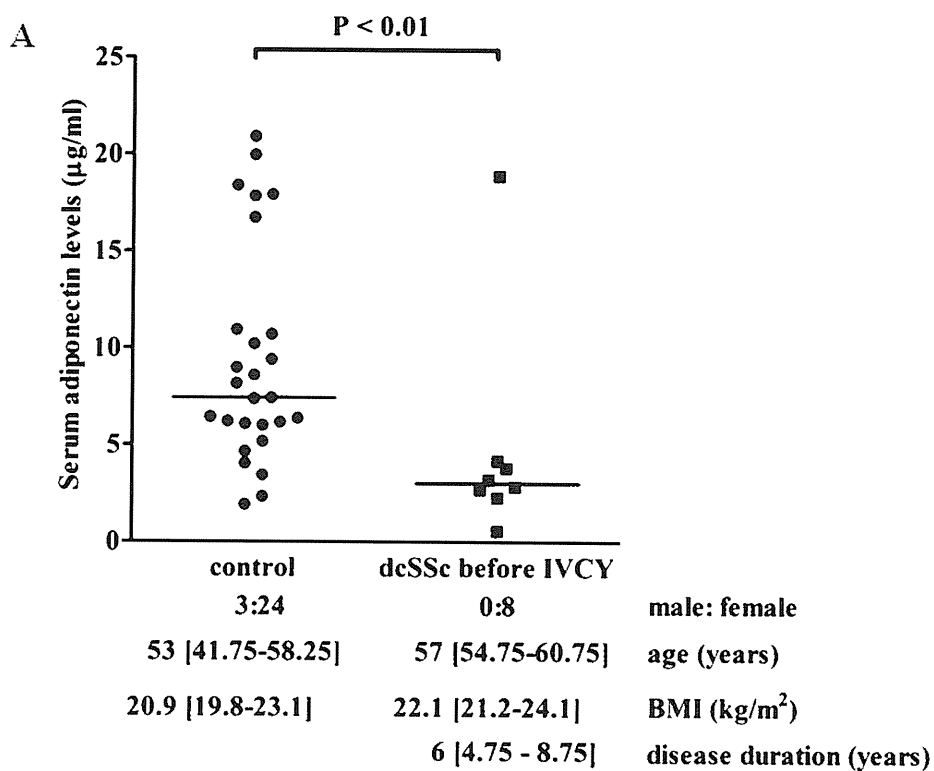


図5：(A) 健常人と IVCY 前の dcSSc 患者の血清アディポネクチン値
 (B) IVCY 前後の血清アディポネクチン値の変化
 (C) 血清アディポネクチン値の変化と ILD スコアの変化の相関

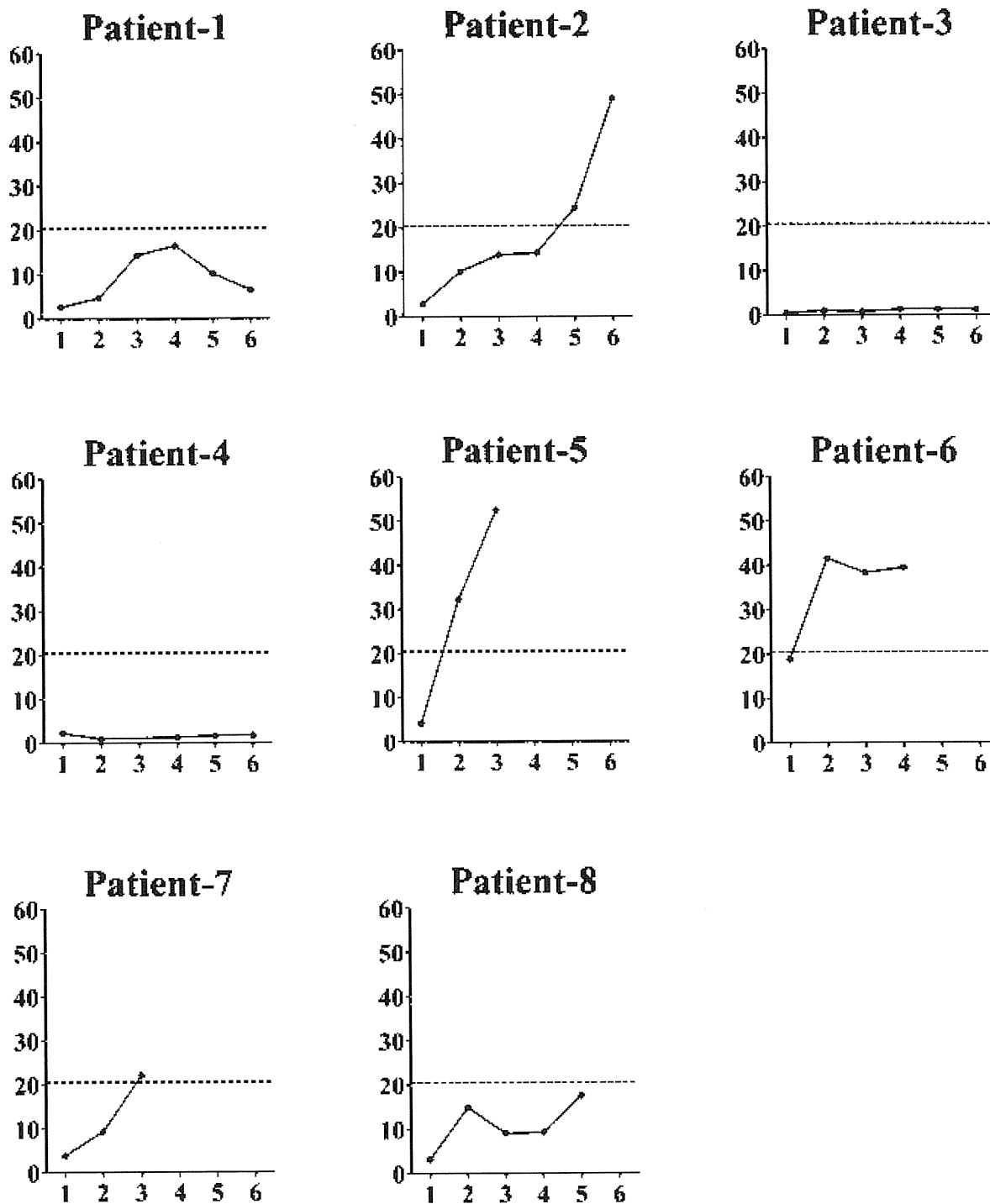


図6：IVCY 治療経過中の血清アディポネクチン値の時系列変化

全身性強皮症消化管障害における FGF19 測定の意義

研究分担者 遠藤平仁 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター 准教授
協力者 楠 芳恵 東邦大学医療センター大森病院膠原病科 助教
協力者 山本竜大 東邦大学医療センター大森病院膠原病科 大学院生
協力者 川合眞一 東邦大学医療センター大森病院膠原病科 教授

研究要旨

全身性強皮症 SSc28 例の血清中 Fibroblast Growth Factor:FGF19 および FGF21 を測定した。また ^{13}C 中性脂肪酸吸収呼吸気試験を用い腸管病変の定量的解析をおこなった。また健常人 16 より正常値を求めた。FGF19 は SSc 患者 140.9 ± 92.6 pg/ml、健常人 211.3 ± 78.8 pg/ml と有意に SSc 患者では低値を示した。また消化管重症度分類に並行して低値を示した。特に中心静脈栄養を必要とする重症 Grade IV では 8.8 ± 13.9 pg/ml と極めて低い値を呈した。食後の上昇はなく日内変動は認めなくなった、また呼吸気試験による ^{13}C -脂肪酸吸収呼吸気試験による 8 時間 ^{13}C 累積回収率と FGF19 は正の相関を示した。治療前後で FGF19 値は回復していた。SSc 消化管病変の重症度の評価に有用な検査であると考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は消化管病変が約 70% の症例で合併する。腸管病変も約 30 から 40% の症例で合併する。腸管平滑筋萎縮線維化をきたし栄養吸収不良や偽性腸閉塞を繰り返すが、最終的に経口からの栄養摂取が不可能になり在宅中心静脈栄養の導入が必要となる症例が存在する。しかしこの腸管病変をモニターする方法は身体所見、X-P 所見そして脂肪便などであり現在まで定量的に評価する簡易な方法がない。Fibroblast Growth Factor (FGF) 19superfamily は FGF サブタイプの中で唯一消化管ホルモンとしての作用を有し FGF19 は回腸から産生され肝細胞から胆汁合成を制御する作用を示し作用が欠損した場合 Bile acid diarrhea syndrome を惹起する。 ^{13}C 混合脂肪酸吸収呼吸気試験は SSc の腸管病変の定量的解析を目的として有用であることを報告した ^{13}C 混合脂肪酸吸収呼吸気試験と FGF19 の関係を検討した。

B. 研究方法

対象は SSc 33 例 (男/女: 3/25) 平均 51.9 ± 13.8 歳 (25 歳~70 歳) 平均罹病期間 6.3 ± 4.2 年、Diffuse 型 21、Limited 型 12 例及び健常人 16 人血清中の FGF19 値を ELISA Kit (R & D system, CA) を用いて測定した。また ^{13}C 脂肪酸吸収呼吸気試験は文献①に記載されている方法を用い倫理委員会の承認を得て対象患者から文書による同意を得て検査を行った。

C. 結果

健常人 16 例 (女性平均年齢 49 ± 18 歳) の FGF19 値は 211.3 ± 78.8 pg/ml、SSc の平均値は 140.9 ± 92.6 pg/ml と有意に低値であった。特に 2007 年厚生労働省研究班重症度分類により Grade1: 172.6 ± 93 、Grade2: 140.9 ± 35.8 、Grade3: 64.4 ± 35.8 、Grade4: 8.8 ± 13.8 pg/mL と空腹時 FGF19 値は重症度に並行して低下した。また食餌の付加による重症症例の FGF19 値の上昇はなく日内変動が消失していた。ま

た以上より SSc の消化管病変による吸収不良を含む重症度の指標として ^{13}C - 脂肪酸吸収呼吸試験を測定し得た 11 例の 8 時間累積 $^{13}\text{CO}_2$ 回収率を測定し血清 FGF19 値は正の相関を示していた。以上より脂肪吸収の制御の障害が SSc の消化管障害の主なる病態である。FGF19 は回腸から合成され分泌される。

D. 考察

SSc は腸管病変を合併し腸管蠕動低下に伴う偽性腸閉塞や腸内細菌叢過剰増殖に伴う腸管囊腫様腸管気腫、栄養吸収不良を生じ患者の QOL は著しく障害される。しかしこの腸管病変の進展を把握する検査方法はない。血清 FGF19 の低い値は Bile acid diarrhea syndrome の原因と考えられている (2 - 4)。FGF19superfamily は消化管ホルモンの作用を有しており FGF19 は腸管から分泌され肝細胞における bile acid 合成を制御する作用を有している。腸管からの吸収を反映する ^{13}C 8 時間累積呼吸回収率とも相関を示していた。以上より腸管病変の評価に有用な指標になると考えられる。一方他の FGF21 は脂肪代謝と関係するが腸管病変では低下せずまた骨代謝と関係する FGF23 も低下を示さなかった。腸管病変を有している患者は抗生剤や腸管機能改善薬などの治療薬の投与がなされているが腸管機能は低下していると想定できた。3 症例において抗菌薬、腸管機能改善薬の投与を施行した後空腹時 FGF19 基礎値が上昇しており腸管機能の回復を反映していると考えられた。 ^{13}C 脂肪酸吸収呼吸試験は SSc 腸管病変の機能評価に有用であるが 8 時間かかり血清学的指標は必要であった。FGF19 測定は SSc 腸管病変スクリーニングに有用な検査と考えられた。今後早期診断に有用な検査か検討する必要がある。

E. 結論

SSc 腸管病変は蠕動低下と腸内細菌の過剰増殖により吸収不良症候群を呈する。血清 FGF19 はその病態を定量的に評価しうる検査法であり、経過を追って治療薬の効果や治療方針の決定に非観血的に簡易に施行しうる指標と考えられた。

F. 文献

- ① 遠藤平仁： ^{13}C 脂肪酸吸収呼吸試験を用いた全身性強皮症に合併した腸管病変の評価、13C 医学、15、30 - 31、2005.
- ② Wu X, Li Y. Therapeutic utilities of fibroblast growth factor 19. *Expert Opin Ther Targets*. 2011 ; 15: 1307-16.
- ③ Long YC, Kharitononkov A. Hormone-like fibroblast growth factors and metabolic regulation. *Biochim Biophys Acta*. 2011 Jul; 1812: 791-5.
- ④ Walters JR, Pattni SS. Managing bile acid diarrhoea. *Therap Adv Gastroenterol*. 2010; 3: 349-57.

G. 研究発表

学会発表

- ① 山本竜大、遠藤平仁、川合眞一： ^{13}C 脂肪酸吸収呼吸試験を用いた全身性強皮症に合併した腸管病変の評価；日本リウマチ学会、9 月、2010.
 - ② Yamamoto T, Endo H, Kawai S. :Quantitative analysis by ^{13}C -fatty acid absorption breath tests of Intestinal Involvement in patients with Systemic sclerosis, ACR, 11 月、2005.
- 論文発表
1. Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2011 Sep; 38:

1931-9.

2. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, Hirohata S. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol. 2011.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

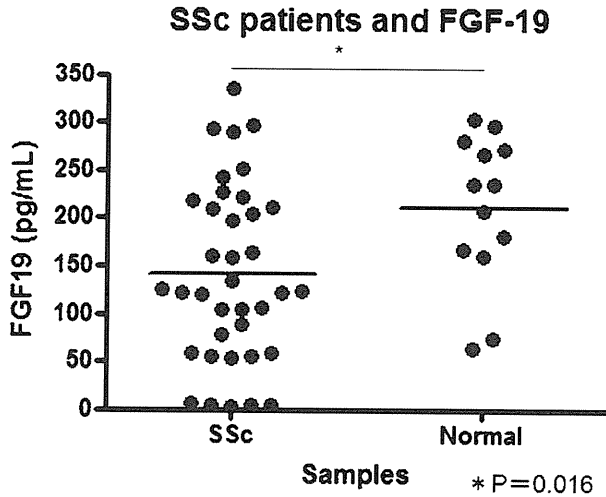


図1：全身性強皮症における FGF19 測定値

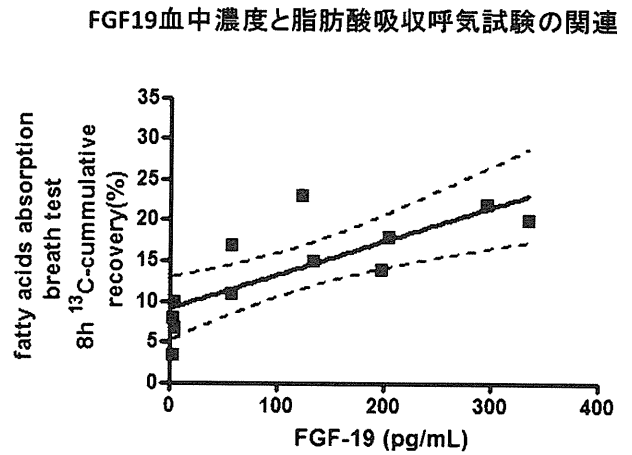


図2：腸管病変を有する全身性強皮症患者の¹³C脂肪酸吸収呼吸試験と FGF19 との関係

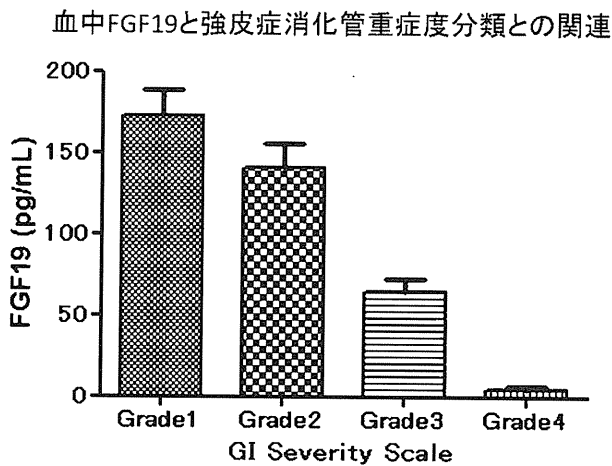


図3：全身性強皮症消化管重症度分類と FGF19

全身性強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症の 血行動態に関する研究

研究協力者 田中住明 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 診療准教授
協力者 和田達彦 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 助教
協力者 小川英佑 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 助教
協力者 広畑俊成 北里大学 医学部 膠原病・感染内科学 教授

研究要旨

北里大学病院膠原病・感染内科で治療をしてきた膠原病合併肺動脈性肺高血圧症（PAH）患者 110 人中、強皮症（SSc）合併 PAH 患者 30 名のべ 65 回、その他の膠原病に合併した PAH 患者 35 例のべ 91 回施行された右心カテーテル検査データを用いて、SSc 合併 PAH の血行動態の特徴を検討した。SSc 合併 PAH では、その他の膠原病に合併した PAH と比べて心拍出量と平均肺動脈圧は低い傾向が認められ、肺動脈楔入圧は有意に高かった。このことから、SSc 合併 PAH の血行動態には心左機能障害の関与が推測された。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc: Systemic Sclerosis）に合併する PAH は、混合性結合組織病（MCTD: Mixed Connective Tissue Disease）や全身性エリテマトーデス（SLE: Systemic Lupus Erythematosus）に合併する PAH と比較して予後が不良である事が知られている。その理由の一つとして、SSc の肺合併症である間質性肺病変が知られている。SSc では心筋の線維化による左室の拡張障害が存在する事も知られている。このような心筋拡張障害に起因する肺高血圧症は、WHO による肺高血圧症の臨床分類においてもグループ 2 として分類をされている。すなわち SSc 合併 PAH では、臨床分類のグループ 1 に分類されている前毛細血管性肺高血圧症の病態のみならず、グループ 2 の後毛細血管性肺高血圧症の病態が関与する事が推測された。

本研究では、これまで膠原病合併 PAH と診断し治療してきた症例の右心カテーテルデータを解析し、左室拡張障害の関与の明らかにする事を目的とした。

B. 研究方法

対象

1980 年から 2011 年 6 月までに北里大学病院 膠原病・感染内科にて診断治療をした膠原病合併 PAH 患者 110 名のうち、右心カテーテル検査を診断評価された 65 名を対象とした。

PAH の診断は、右心カテーテルデータに基づき、第 4 回 WHO World Symposium の診断基準にしたがった。診断時における血栓塞栓症の鑑別診断は、肺血流シンチグラム肺動脈の造影 CT 検査により行われた。

方法

この 65 症例の診察記録、右心カテーテルデータを収集し、後ろ向きに検討した。SSc 合併 PAH の血行動態の特徴を評価するために、SSc 患者と SSc 以外の膠原病（非 SSc）患者の 2 群に分けて、比較検討を行った。

倫理面への配慮

本研究は後ろ向き観察研究であり、介入は行わな

い。本学の倫理委員会で承認を受けている。

C. 研究結果

患者背景

SSc 患者は 30 名で、(非 SSc 患者は 35 名であった。非 SSc 患者の内訳は、MCTD 患者 16 名、SLE 患者 11 名であった。両群の PAH 診断時の臨床的特徴を表 1 に示す。PAH 診断時年齢は SSc 患者において有意に高齢であった。間質性肺病変 (ILD: Interstitial Lung Disease) が胸部レントゲン写真で占める範囲で 4 分した患者分布は両群で有意に差があり、SSc 群で広範囲の ILD を有する症例が多かった。しかし、両群間で動脈血酸素分圧に差は認められなかった。

右心カテーテルデータの検討

右心カテーテルは SSc 群 30 名でのべ 65 回、非 SSc 群 35 名で 91 回施行された。右心カテーテル検査は、診断時および PAH 増悪に伴う治療変更時に行われていた。

右心カテーテルデータを図 1 に示す。各症例の平均値を代表値として用い、箱ひげ図で示した。2 群の比較は、症例で調節して行った ($p < 0.05$ で有意)。SSc 群と非 SSc 群の平均肺動脈圧 (36.9 ± 10.6 mmHg vs. 38.5 ± 12.2 mmHg, $p = 0.6294$)、心拍出量 (4.4 ± 1.3 L/min vs. 4.8 ± 1.2 L/min, $p = 0.2227$)、部分肺血管抵抗 (3.4 ± 3.4 Wood units vs. 4.3 ± 4.3 Wood units, $p = 0.8826$) と有意差はなかった。しかし、SSc 群の肺動脈楔入圧は 8.7 ± 3.9 mmHg で、非 SSc 群の肺動脈楔入圧 6.8 ± 2.7 mmHg より有意に高かった ($p = 0.0354$)。

D. 考案

本研究では、SSc 合併 PAH では肺動脈楔入圧が、SSc 以外の膠原病に合併した PAH より有意に高い事がわかった。

本研究で対象とした症例は PH の確定診断例であり、すなわち PAH の診断時には、肺動脈楔入圧は 15 mmHg 未満であった症例であり、すべて PAH の確定診断例であった。しかし、その診断時とその後の経過中に測定された肺動脈楔入圧が、SSc 以外の膠原病に合併した PAH より高い事は、SSc に合併する PAH には左室機能障害による肺高血圧症の機序も関与している可能性を示唆している。

SSc では ILD による低酸素血症による肺高血圧の機序も存在するが、今回の検討では、元来 PAH と診断された症例を対象とした事、SSc 群と非 SSc 群とにおいて、動脈血酸素分圧に差がなかった。この事から、ILD に起因する低酸素血症による肺高血圧症の病態の関与に、両群間において差がなかったと考えられた。

SSc に合併する肺高血圧症は、MCTD や SLE に合併する肺高血圧症と比較して予後は不良である^(1,2)。その理由の一つには、後者でみられる肺高血圧症が PAH であるのに対して、前者では PAH と比較して ILD に合併した肺高血圧症の予後が有意に不良である事が報告されている。本研究により推測された潜在的な左室機能障害も、SSc に合併する PAH を含めた肺高血圧症の予後不良に関わるものと推測された。

本研究では PAH の確定診断例を対象とした事で、ILD の関与を除外して PAH と左室機能障害を検討する事ができた。しかしその結果、ILD が右心カテーテル検査のパラメータへの及ぼす影響を検討する事はできなかったため、今後の検討が必要である。

E. 結論

当院での膠原病合併 PAH 症例の右心カテーテルデータを解析した結果、SSc 合併 PAH 症例では、SSc 以外の膠原病に合併した PAH 症例と比べ肺動脈楔入圧が有意に高かった。この事から、SSc に合併す

る肺高血圧症では PAH の病態のみならず、左室拡張障害の病態も関与している事が推測された。

F. 文 献

- 1 Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, Wigley FM, Zaiman A, Hassoun PM, Giris RE. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-77.
- 2 Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Predictors of Survival and Causes of Death in Japanese Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38: 1931-9.

G. 研究発表

1. 論文発表

- ① 田中住明、星健太、廣畑俊成. 【関節リウマチを疑ったら 診断・治療の Update と鑑別すべき膠原病】 関節リウマチと鑑別が必要な疾患とその特徴【若年～中年で多い疾患】 Behcet (ベーチェット) 病. *Medicina* 2011; 48: 214-7.
- ② 田中住明、星健太. 【肺循環・肺高血圧を識る 診断・治療の現在】 治す 新規治療薬の Potential soluble guanylate cyclase 刺激薬. *Heart View* 2011; 15: 95-8.
- ③ 田中住明、小川英佑. 【内科診療における論点】 膠原病・リウマチ 混合性結合組織病に合併する肺高血圧症にステロイド治療は有効か? *内科* 2011; 107: 1434-9.
- ④ Hashimoto A, Tejima S, Tono T, Suzuki M, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Predictors of Survival and Causes of Death in Japanese Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2011; 38:

1931-9.

- ⑤ Kelley JM, Monach PA, Ji C, Zhou Y, Wu J, Tanaka S, Mahr AD, Johnson S, McAlear C, Cuthbertson D, Carette S, Davis JC, Jr., Dellaripa PF, Hoffman GS, Khalidi N, Langford CA, Seo P, St Clair EW, Specks U, Stone JH, Spiera RF, Ytterberg SR, Merkel PA, Edberg JC, Kimberly RP. IgA and IgG antineutrophil cytoplasmic antibody engagement of Fc receptor genetic variants influences granulomatosis with polyangiitis. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2011; 108: 20736-41.

2. 学会発表

- ① 田中住明、小川英佑、星健太、田中淳一、和田達彦、永井立夫、岡田純、廣畑俊成. リウマチ性疾患の肺病変 膠原病に合併する肺動脈性肺高血圧症の罹患率についての検討. 第 55 回日本リウマチ学会総会・第 20 国際リウマチシンポジウム 神戸、2011 (7) (同抄録集 336 頁)
- ② 田中住明. 膠原病診療における肺高血圧症のピットフォール. 55 回日本リウマチ学会総会・20 回国際リウマチシンポジウム、2011 (7) (同抄録集 678 頁)
- ③ Hoshi K, Tanaka S, Wada T, Tanaka J, Nagai T, Hirohata S. Retrospective Analysis of the Efficacy of Tazacrolimus in Rheumatoid Arthritis: Suggestive Synergistic Effects with Methotrexate. *ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2011, Chicago IL USA, 2011* (11) (*Arthritis and Rheumatism* 2011; 63(10supp): S499)
- ④ Tanaka S, Hoshi K, Tanaka J, Wada T, Okada J, Nagai T, Hirohata S. Serum Brain Natriuretic Peptide is a Reliable Marker for Survival of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Connective Tissue Diseases, Including Systemic Sclerosis, Mixed Con-

nective Tissue Disease and Systemic Lupus Erythematosus. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2011 Chicago IL USA, 2011 (11) (Arthritis and Rheumatism 2011; 63 (10supp) S577)

- ⑤ Hashimoto A, Endo H, Matsui T, Tohma S, Tanaka S, Hirohata S. The Risk of Cancer in Japanese Patients

with Systemic Sclerosis. ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2011 Chicago IL USA, 2011 (11) (Arthritis and Rheumatism 2011; 63 (10supp): S600)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 膠原病合併肺動脈性高血圧症患者の背景

項目	膠原病の種類		p
	SSc (n=30)	SSc以外の膠原病 (n=35)	
PAH診断時年齢	52.3±9.9	39.8±13.9	<0.0001
性別	30	26	0.8499
PAH診断時			
ILDの範囲*	G0-G1-G2-G3-G4 1, 12, 7, 4, 6	G0-G1-G2-G3-G4 25, 5, 5, 0, 0	<0.0001
酸素分圧 (Torr)	65.6±14.9	70.2±11.8	0.1894

PAH: Pulmonary arterial hypertension (肺動脈性肺高血圧症), SSc: systemic sclerosis (全身性強皮症), ILD: Interstitial Lung Disease(間質性肺病変)

* ILDの範囲は胸部レントゲン写真で評価した。ILDが認められない場合をG0とし、肺野(正面像)にしめるILDの面積で4分し(G1~G4)、それぞれのグレードに占める患者数を記載した。

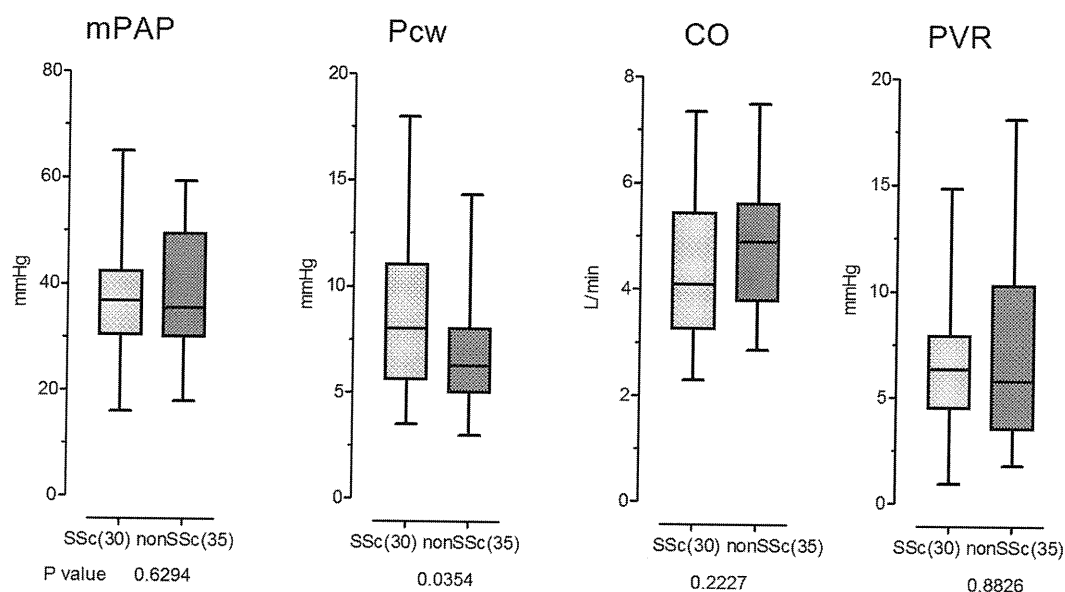


図 1: 膠原病合併 PAH における右心カテーテルデータ

右心カテーテルのべ 156 回 (SSc 群 30 名でのべ 65 回、非 SSc 群 35 名で 91 回) のデータ。各症例の平均値を代表値として用いた。2 群の比較は、症例で調節して行った。mPAP: 平均肺動脈圧、Pcw: 肺動脈楔入圧、CO: 心拍出量、PVR: 肺動脈血管抵抗

全身性強皮症患者における皮膚潰瘍発生の危険因子の検討

研究分担者 藤本 学 金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学（皮膚科）准教授
研究協力者 長谷川稔 金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学（皮膚科）講師
協力者 水野美幸 金沢大学附属病院 皮膚科 医員
協力者 石井貴之 金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学（皮膚科）助教
協力者 松下貴史 金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学（皮膚科）助教
協力者 濱口儒人 金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学（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血管新生・結合組織代謝学（皮膚科）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

全身性強皮症では指趾末端や関節部に皮膚潰瘍を生じ、治療に難渋することが多い。今回我々は、2000年4月から2010年3月の10年間に金沢大学皮膚科を受診した全身性強皮症患者181例を対象に、皮膚潰瘍発生と患者背景、臨床症状、臓器病変、免疫血清学的所見との相関について検討した。初診時あるいは経過中に肢端潰瘍を34例、関節部潰瘍を24例に認めた。肢端潰瘍を認めた群では、皮膚硬化がより高度であり、指尖陥凹性癬痕、手指屈曲拘縮、肺病変を高率に伴っていた。抗topoisomerase I抗体（Topo-I）陽性例の頻度が有意に高く、抗centromere抗体（ACA）陽性例の頻度が有意に低く、抗ガラクトース欠損IgG抗体（CARF）陽性を高率に認めた。関節部潰瘍を認めた群では、若年発症であり、皮膚硬化がより高度であり、指尖陥凹性癬痕、手指屈曲拘縮、%VC低下を高率に伴っていた。Topo-I陽性の頻度が有意に高く、ACA陽性の頻度が有意に低く、CA-RF陽性を高率に認めた。Logistic回帰分析にて、肢端潰瘍発生と指尖陥凹性癬痕の存在、%VC低下に有意な相関を認め、関節部潰瘍の発生と皮膚硬化の程度、指尖陥凹性癬痕の存在に有意な相関を認めた。また、高度な皮膚硬化をより高頻度に生じるTopo-I陽性例、抗RNA polymerase抗体（RNAP）陽性例で比較検討したところ、Topo-I陽性例において皮膚潰瘍の発生に注意する必要があると考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症患者ではしばしば手指・足趾尖端や関節部に皮膚潰瘍が生じる。潰瘍は難治で疼痛が強いことが多く、重症例では壊疽となることも少なくない。

本邦において全身性強皮症における皮膚潰瘍発生の危険因子について検討した報告は少なく、海外においても、単一施設における検討は少ない。今回の研究では、金沢大学皮膚科を受診した全身性強皮症患者における皮膚潰瘍発生の危険因子について、患

者背景、臨床症状、臓器病変、免疫血清学的所見等の観点から検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

2000年4月1日～2010年3月31日の10年間に金沢大学皮膚科を受診した全身性強皮症患者181例を対象とした。

2) 統計学的解析

皮膚潰瘍は肢端潰瘍と関節部潰瘍に分け、個別に