

検討した。患者群を経過中に肢端潰瘍（あるいは関節部潰瘍）を認めた群と肢端潰瘍（あるいは関節部潰瘍）を認めなかった群の2つのグループに分け、各種臨床症状、臓器病変、免疫血清学的所見について、各々データ解析を行った。2群間の解析には χ^2 testを用い、2群の平均値を比較して検定する場合にはt-testを用いた。5%を有意水準とした。2群間で解析後、有意差を認めた項目に関して、Logistic回帰分析を行い、相関を検討した。また、高度な皮膚硬化をより高頻度に来すとされる自己抗体であるTopo-IとRNAPについて、それぞれの抗体陽性例のみを対象として、肢端潰瘍（あるいは関節部潰瘍）の発生について検討した。

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

全身性強皮症患者181例（男性36例、女性145例）の平均発症年齢は49歳、平均罹病期間は5.3年だった。病型は、diffuse cutaneous Systemic sclerosis (dc SSc)が91例、limited cutaneous SSc (lc SSc)が90例だった。自己抗体は、Topo-I陽性例が60例、ACA陽性例が64例、RNAP陽性例が18例、その他が41例だった。

初診時あるいは経過中に肢端潰瘍を認めた症例は34例であり、肢端潰瘍を有する群は皮膚硬化が著明であり、指尖陥凹性癬痕や手指の屈曲拘縮を高率に伴っていた（表1）。また、肢端潰瘍を有する群は肺病変を高率に伴っていた。免疫血清学的検討では、肢端潰瘍を有する群はACA陽性の頻度が有意に低い一方でTopo-I陽性の頻度が有意に高く、CA-RFが高率に陽性だった（表1）。2群間で有意を認めた項目に対しLogistic回帰分析を行ったところ、肢端潰瘍の発生と、指尖陥凹性癬痕の存在、%VC低下に有意

な関連を認めた（表2）。

全身性強皮症では、肢端部以外に関節部にも潰瘍を生じることがある。肢端潰瘍を生じる因子と関節部潰瘍を生じる因子について、相違があるか検討した。181例中24例に、初診時あるいは経過中に関節部に潰瘍を認めた。関節部潰瘍を有する群は、若年発症であり、皮膚硬化がより高度であり、指尖陥凹性癬痕や手指の屈曲拘縮を高率に伴っていた（表3）。また、関節部潰瘍を有する群は%VC低下を高率に伴っており、免疫血清学的検討ではACA陽性の頻度が有意に低く、Topo-I陽性の頻度が有意に高く、CA-RFが有意に陽性だった（表3）。Logistic回帰分析では、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（表4）。

次に、高度な皮膚硬化を高頻度に来すとされる自己抗体、Topo-I陽性60例とRNAP陽性18例について検討した（表5）。Topo-I陽性例とRNAP陽性例の間で皮膚硬化に差を認めなかったが、肢端潰瘍、関節部潰瘍ともその頻度はTopo-I陽性例で有意に高かった。また、Topo-I陽性例は、若年発症であり、指尖陥凹性癬痕を有意に伴っていた。

D. 考案

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181例のうち、19%に肢端潰瘍、13%に関節部潰瘍を認めた。これまでに海外で行われた検討では、肢端潰瘍の発生率は18-53%であり¹⁾⁻⁵⁾、関節部潰瘍は8%³⁾と報告されており、今回の研究における肢端潰瘍、関節部潰瘍の発生率とほぼ同等だった。

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おり、Topo-I陽性例の頻度が有意に高かった（表1）。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た (表 2)。これまでの報告では、肢端潰瘍発生の危険因子として、男性¹⁾²⁾⁴⁾、若年発症¹⁾⁴⁾⁵⁾、罹病期間¹⁾²⁾、MRSS 高値¹⁾⁵⁾、Topo-I 陽性¹⁾⁴⁾、関節拘縮²⁾、喫煙歴²⁾、ステロイド治療²⁾、dcSSc⁴⁾、%DLco 低下⁴⁾、肺高血圧症⁴⁾、食道病変⁴⁾等が指摘されている。

一方、関節部潰瘍を認めた群は、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おり、Topo-I 陽性の頻度が有意に高かった (表 3)。Logistic 回帰分析にて、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 (表 4)。これまで関節部潰瘍に関する危険因子について検討した報告は少ないが、Caramaschiら²⁾は、すべての症例が dcSSc で Topo-I 陽性例だったと報告している。Alivernini ら³⁾は、男性、dcSSc、高度な皮膚硬化、Topo-I 陽性が関節部潰瘍と相関したと報告している。

肢端潰瘍と関節部潰瘍についての Logistic 回帰分析では、肢端潰瘍は皮膚硬化というよりむしろ循環障害による潰瘍であり、関節部潰瘍は皮膚硬化が強いことによる拘縮からの潰瘍形成が主体であると考えられた。

高度な皮膚硬化をきたす代表的な自己抗体である Topo-I と RNAP の検討では、肢端潰瘍、関節部潰瘍ともに Topo-I 陽性例で有意に高かった (表 5)。両者とも高度な皮膚硬化をきたすものの皮膚潰瘍を生じる頻度が異なっている理由として、Topo-I では RNAP に比較し末梢循環障害が強いことが考えられる。

今回の検討は単一施設で行われたことから、潰瘍の評価や臨床症状、検査所見の評価について偏りが少ないことが利点としてあげられる。しかし、より正確に危険因子を評価するためには多施設での多数

例における検討が必要と考えられる。

E. 結 論

今回の研究では、全身性強皮症における肢端潰瘍の危険因子として指尖陥凹性癬痕の存在と %VC 低下、関節部潰瘍の危険因子として皮膚硬化の程度と指尖陥凹性癬痕の存在があることが明らかになった。したがって、肢端潰瘍は皮膚硬化というよりむしろ循環障害による潰瘍であり、関節部潰瘍は皮膚硬化が強いことによる拘縮からの潰瘍形成によるものと考えられた。また、Topo-I と RNAP では Topo-I により皮膚潰瘍のリスクが高いことが明らかになった。

F. 文 献

1. Tiev KP, et al. ; Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multicenter cohort (ItinérAIR-Sclérodemie). *J Rheumatol.* 2009; 36: 1470-6
2. Caramaschi P, et al.: A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 807-13
3. Alivernini S, et al.: Skin ulcers in systemic sclerosis: determinants of presence and predictive factors of healing. *J Am Acad Dermatol.* 2009; 60: 426-35.
4. Sunderkötter C, et al.: Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol.* 2009; 160: 835-43
5. Hachulla E, et al.: Natural history of ischemic digital ulcers in systemic sclerosis: single-center retrospective longitudinal study. *J Rheumatol.* 2007; 34: 2423-30

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

表 1. 肢端潰瘍の有無による 2 群間の検討*

	肢端潰瘍あり (n = 34)	肢端潰瘍なし (n = 147)
発症年齢、年、mean ± SD	45 ± 19	50 ± 13
性別、女性	85	79
罹病期間、年、mean ± SD	5.3 ± 8.1	5.3 ± 6.8
病型、dcSSc	74 ‡	45
MRSS の平均値 (range)	16 ± 11 ‡	10 ± 10
臨床所見		
指尖陥凹性癬痕	59 ‡	21
手指屈曲拘縮	50 †	31
毛細血管拡張	35	30
石灰沈着	6	4
臓器病変		
肺		
肺線維症	62	46
%VC 低下	35 ‡	10
%DLco 低下	79 ‡	55
心病変	13	11
肺高血圧症	21	13
腎病変	3	1
関節炎	35	23
検査所見		
ACA 陽性	21 †	39
Topo- I 陽性	59 ‡	27
RNAP 陽性	6	11
CARF 陽性	64 ‡	34
LAC 陽性	29	22
抗カルジオリピン抗体陽性	26	14
F1+2 高値	34	29

*特に記載のない限り、表中の数字は%を示す。

dcSSc, diffuse cutaneous systemic sclerosis; MRSS, modified Rodnan total skin thickness score; VC, vital capacity; DLco, diffusing capacity for carbon monoxide; ACA, anti-centromere antibody; Topo- I ; anti-topoisomerase I antibody; RNAP, anti-RNA polymerase antibody; CARF, anti-galactose-deficient IgG antibody; LAC, lupus anticoagulant; PF1 + 2, prothrombin fragment 1 + 2

† p < 0.05 (肢端潰瘍を認めない群に対して)

‡ p < 0.01 (肢端潰瘍を認めない群に対して)

表 2. Logistic 回帰分析 (肢端潰瘍)

項目	寄与率：0.13	的中率：80.1%	P 値
	偏回帰係数	オッズ比	
指尖陥凹性癬痕	0.71	4.15	0.0007
%VC 低下	0.57	3.11	0.0191

表 3. 関節部潰瘍の有無による 2 群間の検討*

	関節部潰瘍あり (n = 24)	関節部潰瘍なし (n = 157)
発症年齢、年、mean \pm SD	41 \pm 18 ‡	50 \pm 13
性別、女性	75	81
罹病期間、年、mean \pm SD	5.0 \pm 7.7	5.3 \pm 6.9
病型、dcSSc	75 ‡	47
MRSS の平均値 (range)	21 \pm 12 ‡	9 \pm 9
臨床所見		
指尖陥凹性癬痕	58 ‡	24
手指屈曲拘縮	63 ‡	30
毛細血管拡張	33	31
石灰沈着	8	3
臓器病変		
肺		
肺線維症	63	46
%VC 低下	29 †	13
%DLco 低下	75	57
心病変	14	11
肺高血圧症	13	15
腎病変	4	1
関節炎	42	23
検査所見		
ACA 陽性	13 ‡	39
Topo-I 陽性	63 ‡	29
RNAP 陽性	4	11
CARF 陽性	63 †	37
LAC 陽性	38	21
抗カルジオリピン抗体陽性	18	16
F1+2 高値	35	29

* 特に記載のない限り、表中の数字は % を示す。

† p < 0.05 (関節部潰瘍を認めない群に対して)

‡ p < 0.01 (関節部潰瘍を認めない群に対して)

表 4. Logistic 回帰分析（関節部潰瘍）

項目	寄与率：0.23		的中率：88.4%	
	偏回帰係数	単位オッズ比	オッズ比	P 値
発症年齢	0.03	1.03		0.1333
MRSS	0.09	1.09		<0.0001
指尖陥凹性癬痕	0.56		3.06	0.0430

表 5. Topo-I 陽性例と RNAP 抗体陽性例での検討*

	Topo-I 陽性例 (n = 60)	RNAP 抗体陽性例 (n = 18)
肢端潰瘍	33 †	11
関節部潰瘍	25 †	6
発症年齢、年、mean ± SD	44 ± 19 ‡	57 ± 9
性別、女性	72	61
罹病期間、年、mean ± SD	3.6 ± 4.2	2.1 ± 1.7
病型、dcSSc	87	67
MRSS の平均値 (range)	16 ± 9	17 ± 14
臨床所見		
指尖陥凹性癬痕	49 ‡	6
手指屈曲拘縮	47	39
毛細血管拡張	25	28
石灰沈着	2	0

* 特に記載のない限り、表中の数字は % を示す。

† p < 0.05 (RNAP 抗体陽性群に対して)

‡ p < 0.01 (RNAP 抗体陽性群に対して)

CK 上昇を呈する全身性強皮症症例の臨床的特徴の検討

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

従来、CK 上昇を伴う全身性強皮症 (SSc) は diffuse 型、肺線維症・心病変合併例に多いことが報告されている。そこで、当科で評価しえた SSc 107 例のうち、CK 上昇を伴う SSc 症例において臨床的特徴について解析を行った。対象は少なくとも 1 年以上連続して血清 CK 値が正常上限を超えた SSc 症例としたところ、CK 上昇は 107 例中 19 例 (17.8%) に認められ、男性 2 例、女性 17 例、年齢中央値 64 歳、罹病期間中央値 8 年、病型は limited 型 (lcSSc) 12 例、diffuse 型 (dcSSc) 7 例であった。CK 上昇群では抗 SS-A 抗体陽性、補体価低下、強皮症腎、心膜炎、プレドニゾン使用、免疫抑制薬使用と有意な関連を認めており、SSc における CK 上昇例は疾患活動性がより高く、高度の臓器病変を有する可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) では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、SSc の線維化に深く関与している可能性が示唆されている。一方、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るが、IgG4 関連疾患でも病変局所での TGF- β の発現亢進が認められ、線維化形成との関与が示唆されている⁽¹⁾。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、我々は平成 22 年度の「強皮症における病因解明と根拠的治療法の開発」において、SSc における血清 IgG4 値の測定結果を報告した。当科通院中の SSc 52 例における平均血清 IgG4 値は健常成人と同程度であったが、高 IgG4 血症 (血清 IgG4 値 135 mg/dl 以上) を呈した 3 例中 2 例に CK 上昇を認め、高 IgG4 血症と CK 上昇に統計学的有意な関連が認められた。CK 上昇を伴う SSc は、diffuse 型 (dcSSc)、肺線維症・心病変合併例に多いことが報告

されているが^(2,3)、CK 上昇例と IgG4 との関連については今まで指摘されていない。

そこで、今回、当科で評価しえた SSc 患者を対象に CK 上昇例を抽出し、CK 上昇例における高 IgG4 血症の有無や、病型、自己抗体、臓器病変などの臨床的特徴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 (竹原班、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評価しえた 107 例を対象とした。

SSc 107 例における性別は男性 14 例、女性 93 例で、年齢は中央値 63 歳 (四分位範囲: 51-71 歳) [範囲: 22-84 歳]、罹病期間の中央値は 7 年 (四分位範囲: 4-12 年) [範囲: 1-30 年] であった。強皮症の病型は limited 型 (lcSSc) 80 例 (74.8%)、dcSSc 27 例 (25.2%)、自己抗体は抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性 46 例 (43%)、抗 topo I 抗体陽性 23 例 (21.5%)、

抗 RNA ポリメラーゼ (RNAP) III 抗体陽性 62 例中 3 例 (4.8%)、抗 U1-RNP 抗体陽性 102 例中 6 例 (5.9%) であった。SSc に伴う臓器病変として間質性肺炎 (IP) 51 例 (47.7%)、強皮症腎 2 例 (1.9%)、消化管病変 50 例 (46.7%)、肺高血圧 (PH) 80 例中 8 例 (10%)、心病変 (心膜炎、心不全、不整脈) 17 例 (15.9%) がみられた。

2) CK 上昇群の抽出

対象患者のうち、少なくとも 1 年以上連続して CK 値が正常上限 (男性 220 IU/l、女性 160 IU/l) を超えた症例を CK 上昇群として抽出した。運動負荷や薬剤投与、甲状腺機能異常に伴う一時的な CK 上昇例は CK 上昇群に含めなかった。

3) 臨床的因子の解析

対象症例を CK 上昇群、CK 非上昇群に分類し、高 IgG4 血症の有無や、病型、自己抗体の種類、臓器病変の有無などの臨床的因子と CK 上昇との関連について、統計学的解析を行った。中央値の比較は Mann-Whitney's U test を用い、分割表分析の検定には Fisher's exact test を用いた。

C. 研究結果

1) CK 上昇群の臨床的特徴 (表 1)

CK 上昇例は 107 例中 19 例 (17.8%) であった。CK 上昇群の性別は男性 2 例、女性 17 例で、年齢は中央値 64 歳 (四分位範囲: 54-74 歳) [範囲: 31-81 歳]、罹病期間は中央値 8 年 (四分位範囲: 3-14 年) [範囲: 1-25 年] であった。lcSSc 12 例 (63.2%)、dcSSc 7 例 (36.8%) で、自己抗体は ACA 陽性 7 例 (36.8%)、抗 topo I 抗体陽性 2 例 (10.5%)、抗 RNAP III 抗体陽性 13 例中 1 例 (7.7%) であった。抗 U1-RNP 抗体、抗 Jo-1 抗体は全例陰性であった。抗 Ku 抗体は 19 例中 5 例で測定しており、うち 3 例で陽性であった。他の膠原病との重複は、多発性筋炎 (PM) 2 例 (10.5%)、

全身性エリテマトーデス (SLE) 1 例、シェーグレン症候群 (SS) 3 例であった。CK 上昇群でみられた臓器病変は、IP 10 例 (47.7%)、強皮症腎 2 例 (1.9%)、消化管病変 50 例 (46.7%)、肺高血圧 (PH) 80 例中 8 例 (10%)、心病変 (心膜炎、心不全、不整脈) 17 例 (15.9%) であった。

2) CK 上昇群における血清 CK 値 (図 1)

CK 上昇群 19 例中 9 例 (47.4%) で SSc 診断時に CK 上昇を認めており、CK 上昇群における SSc 診断時の CK 値は中央値 157 IU/L (四分位範囲: 74-339) [範囲: 44-1088] であった。CK 最大値は中央値 386 IU/L (四分位範囲: 270-1153) [194-3894] であった。

3) CK 上昇群における血清 IgG4 値 (図 2)

CK 上昇群における血清 IgG4 値は、中央値 23.8 mg/dl (四分位範囲: 8.6-49.4) [範囲: 4.9-352] で、健常成人と同程度であった。高 IgG4 血症を示したのは 19 例中 2 例のみであった。また、血清 IgG4 値は CK 上昇群、非上昇群で有意差を認めなかった。

4) CK 上昇群、CK 非上昇群における臨床的因子の比較 (表 1)

CK 上昇群と CK 非上昇群において有意差を認めたものは、抗 SS-A 抗体陽性 (31.6% vs 6.6%, $p=0.007$)、補体価低下 (15.8% vs 2.5%, $p=0.049$)、強皮症腎 (10.5% vs 0%, $p=0.03$)、心膜炎 (10.5% vs 0%, $p=0.03$)、プレドニゾロン (PSL) 使用 (73.7% vs 42.1%)、免疫抑制薬使用 (36.8% vs 9.1%) であった。PSL 使用目的は、CK 上昇が 6 例と最も多く、その他、IP 2 例、心膜炎 1 例、肺出血 1 例と高度の臓器病変に対して投与されていた。また、当科の SSc 症例では、心膜炎と強皮症腎は同一症例で認められ、その 2 例とも CK 上昇を呈していた。

D. 考案

SSc では初期の皮膚病変部における TGF- β の発

現亢進⁽⁴⁾、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⁽⁵⁾が報告され、SScの線維化形成においてTGF- β が大きく関与していると考えられている。

一方、IgG4関連疾患においても、病変局所にTGF- β の高発現が認められ、TGF- β が病変部の線維化形成に関与している可能性が示唆されている⁽¹⁾。

このように、SScとIgG4関連疾患では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ことから、我々は、平成22年度の「強皮症における病因解明と根拠的治療法の開発」において、当科におけるSSc患者の血清IgG4値の測定結果を報告した。SSc患者52例中49例(94%)の血清IgG4値は上昇しておらず、健常成人と同程度であった。しかし、高IgG4血症を呈したSSc3例中2例にCK上昇を認め、高IgG4血症とCK上昇の関連が示唆された。

SScにおける筋病変は、1876年に初めて報告され⁽⁶⁾、報告により幅があるが、SScの7-81%に合併すると報告されている⁽²⁾。近年の報告では、MimuraらがSSc302例におけるミオパチーの頻度は14%で、非ミオパチー群と比較するとdcSScおよび男性に多く、心病変、肺線維症、皮膚色素沈着、手指拘縮が有意に多かったと報告している⁽³⁾。Ranqueらの報告でも、SScの7.2%にミオパチーが認められ、多変量解析にてミオパチーは心病変、努力性肺活量低下、ACA陰性との関連が指摘されていた⁽²⁾。また、EULARのSSc研究班は、CK上昇はdcSScの11.3%、lcSScの4.4%、また、抗Scl-70抗体陽性例の8.7%、ACA陽性例の2.9%にみられ、dcSScおよび抗Scl-70抗体陽性例に有意に多かったと報告している⁽⁷⁾。このように、SScにおける筋病変は、dcSScや肺線維症、心病変との関連が指摘されており、高度の臓器病変合併例に多い傾向が示唆されているが、CK上昇と血清IgG4値の関連については指摘されてい

ない。そこで、当科におけるSSc患者を対象にCK上昇例を抽出し、高IgG4血症の有無ならびにその臨床的特徴について解析を行った。

今回の検討では、SSc107例のうちCK上昇を呈したのは19例(17.8%)であった。CK上昇群における血清IgG4値は中央値23.8mg/dlと健常成人と同程度であった。高IgG4血症を呈したのはCK上昇群15例中2例、CK非上昇群では50例中3例で、両群で有意差はみられず、SScにおけるCK上昇と高IgG4血症に有意な関連は認められなかった。

次にCK上昇群と非上昇群において、その他の臨床的因子について比較検討したところ、CK上昇群では抗SS-A抗体陽性、補体価低下、強皮症腎、心膜炎、PSL使用、免疫抑制薬使用が有意に多く認められた。今回の検討では、CK上昇と病型やIPの間に有意な関連を認めなかったが、強皮症腎と心膜炎を合併した2例にCK上昇が認められ、さらにCK上昇群の約7割で免疫抑制療法が行われていたことから、当科のSSc症例においても、CK上昇例は疾患活動性がより高く、高度の臓器病変を有する傾向にあると考えられた。

また、今回、CK上昇と抗SS-A抗体陽性、補体価低下との間に統計学的有意な関連が認められたが、従来の報告では、これらの関連は指摘されていない。今回の検討では、CK上昇群で抗SS-A抗体陽性となったのは6例のみ、補体価低下は3例のみと、症例数も少なく、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。

E. 結 論

CK上昇を伴うSSc症例では、疾患活動性がより高く、高度の臓器病変を有する可能性が示唆された。なお、CK上昇例で血清IgG4値の上昇は認められなかった。

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. Ranque B, Bérezné A, Le-Guern V, et al: Myopathies related to systemic sclerosis: a case-control study of associated clinical and immunological features. Scand J Rheumatol 2010; 39: 498-505
3. Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, et al: Clinical and laboratory features of scleroderma patients developing skeletal myopathy. Clin Rheumatol 2005; 24: 99-102
4. Kulozik M, Hogg A, Lankat-Buttgereit B, et al: Colocalization of transforming growth factor β 2 with α 1 (1) procollagen mRNA in tissue sections of patients with systemic sclerosis. J Clin Invest 1990; 86: 917-922
5. Kawakami T, Ihn H, Xu W, et al: Increased expression of TGF- β receptors by scleroderma fibroblasts: evi-

dence for contribution of autocrine TGF- β signaling to scleroderma phenotype. J Invest Dermatol 1998; 110: 47-51

6. Westphal C. Zwei Fälle von Sclerodermie. Charité Ann (Berlin) 1876; 3: 341-360
7. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR scleroderma trials and research group database. Ann Rheum Dis 2007; 66: 754-763

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

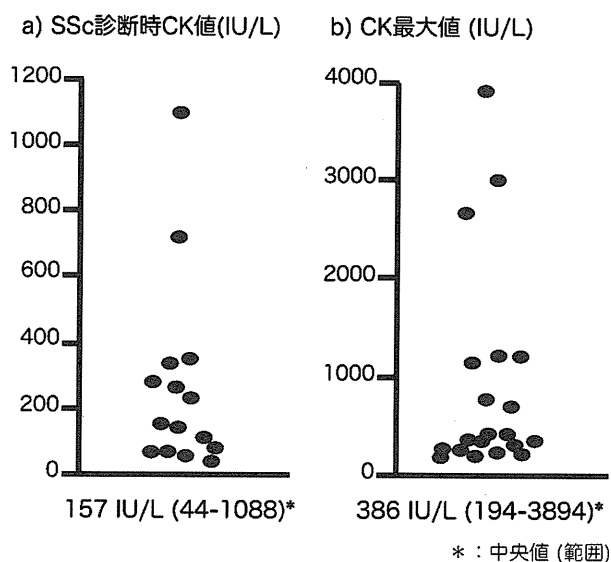


図 1 : CK 上昇群における血清 CK 値

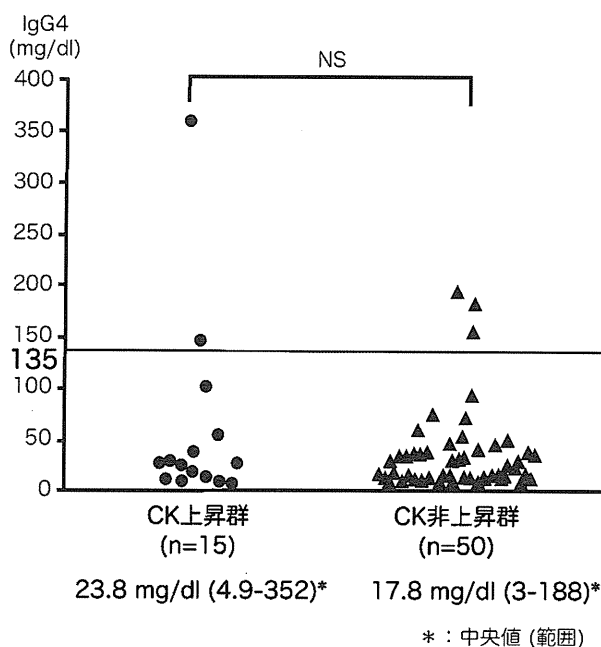


図 2 : CK 上昇群・非上昇群における血清 IgG4 値

表 1. CK 上昇群と CK 非上昇群における臨床的因子の比較

	CK 上昇群 (n=19)	CK 非上昇群 (n=88)	
性別 (M/F)	2/17	12/76	p=1.00
年齢	64.0 歳 (31-81) *	62.5 歳 (22-84) *	p=0.71
罹病期間	8 年 (1-25) *	7 年 (1-30) *	p=0.84
病型 (L/D)	12/7	68/20	p=0.25
SSc 診断から CK 上昇までの期間	1.5 ヶ月 (0-132)	—	—
SSc 診断時 CK 値	157 IU/L (44-1088) *	73 IU/L (14-232) *	p=0.0003
CK 最大値	386 IU/L (194-3894) *	—	—
血清 IgG4 値	23.8 mg/dl (4.9-352) *	17.8 mg/dl (3-188) *	p=0.84
高 IgG4 血症	2 例/15 例 (13.3%)	3 例/50 例 (6.0%)	p=0.33
ACA	7 例 (36.8%)	39 例 (44.3%)	p=0.55
抗 topo I 抗体	2 例 (10.5%)	21 例 (23.9%)	p=0.35
抗 RNAP III 抗体	1 例/13 例 (7.7%)	2 例/49 例 (4.1%)	p=0.51
抗 U1-RNP 抗体	0 例	6 例/83 例 (7.2%)	p=0.59
抗 Jo-1 抗体	0 例	0 例/24 例	—
抗 Ku 抗体	3 例/5 例	—	—
抗 DNA 抗体	3 例/16 例 (18.8%)	6 例/48 例 (12.5%)	p=0.68
抗 SS-A 抗体	6 例 (31.6%)	5 例/76 例 (6.6%)	p=0.007
補体価低下	3 例 (15.8%)	2 例/79 例 (2.5%)	p=0.049
CRP 陽性	3 例/18 例 (16.7%)	10 例 (11.4%)	p=0.46
レイノー現象	15 例 (80.0%)	80 例 (90.8%)	p=0.22
IP	10 例 (52.6%)	41 例 (46.6%)	p=0.80
PH	2 例/16 例 (12.5%)	6 例/64 例 (9.4%)	p=0.66
消化管病変	12 例 (36.8%)	39 例 (55.7%)	p=0.20
関節症状	15 例 (79.0%)	66 例 (75.0%)	p=1.00
強皮症腎	2 例 (10.5%)	0 例	p=0.03
心膜炎	2 例 (10.5%)	0 例	p=0.03
心不全	2 例 (10.5%)	2 例 (2.27%)	p=0.14
不整脈	1 例 (5.26%)	10 例 (11.4%)	p=0.68
PSL 投与	14 例 (73.7%)	37 例 (42.1%)	p=0.021
免疫抑制薬併用	7 例 (36.8%)	8 例 (9.1%)	p=0.005

* 中央値 (範囲)

当科における全身性強皮症と関節リウマチ合併例の検討

研究分担者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学 教授
協力者 服部友保 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学 助教
協力者 永井弥生 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学 准教授
協力者 田中摂子 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学 医員
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 (SSc) では関節症状が高頻度にみられるが、関節リウマチ (RA) の確定診断に至る例は比較的まれである。今回我々は、当科強皮症外来通院中に関節症状が増強し、画像と血清学的所見などから RA 合併と診断した症例を検討した。RA 合併例は SSc 201 例中 10 例 (5.0%) (diffuse 型 ; 3 例 /60 例 (5.0%)、limited 型 ; 7 例 /141 例 (5.0%)) であった。RA はいずれも SSc 発症後 5 年以内、平均 2.7 年に診断された。抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例、間質性肺炎の合併例がそれぞれ 60%、70% と多かった。RA の早期診断には CRP などの炎症反応や RF、抗 CCP 抗体、MMP-3 の測定、また MRI 検査で滑膜増殖、骨髄浮腫、骨侵食などの所見を得る事が重要と考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) において関節痛や関節炎などの関節症状の頻度は高いが、関節リウマチ (RA) の合併は少なく、見逃されやすい。RA では軟骨や骨を破壊し関節の変形を来すことから、早期診断の上治療を開始する事が重要とされている。本研究では当科における SSc と RA の合併例を解析し、SSc に伴う関節病変と RA を鑑別し早期に RA と診断するために必要な検査につき考察した。

B. 研究方法

2011 年 12 月現在、群馬大学皮膚科の SSc 専門外来に通院中の 201 例の SSc 患者を対象とした。このうち当院整形外科にて RA と診断を受けた 10 例を抽出し、その profile をカルテベースで検討した。

C. 研究結果

1) SSc に RA を合併した症例 (表 1)

201 例の SSc 患者のうち diffuse cutaneous type は 60 例 (30%)、limited cutaneous type は 141 例 (70%) であった。このうち RA と診断を受けた患者は 10 例 (5.0%) であり、diffuse cutaneous type で 3 例 (5.0%)、limited cutaneous type で 7 例 (5.0%) と両 type 間に合併頻度の差はなかった。RA 合併 10 例はいずれもアメリカリウマチ学会 (ACR) の 1987 年改訂分類基準を満たした。全症例で SSc の発症が RA に先行しており、SSc 発症から RA 診断までに要した期間は 1 年から 5 年、平均 2.7 年だった。罹患関節は全症例で複数関節に及び、いずれの症例においても手または手指関節に症状を有していた。程度は様々ではあるがほとんどの症例で肩、肘、膝など大関節にも疼痛または腫脹を伴っていた。

RA 合併 10 例中 9 例で抗核抗体が陽性であり、

Homogenous nucleolar pattern が 4 例、Homogenous pattern、Centromere pattern が 2 例ずつだった。抗トポイソメラーゼ I (Topo-I) 抗体は 6 例、抗 U1-RNP 抗体は 3 例で陽性であった。また 7 例に間質性肺炎を、3 例に肺高血圧症を合併していた。RA 合併例は抗 Topo-I 抗体陽性または間質性肺炎を合併する頻度が比較的高いと考えられた。

2) RA の血清マーカーと画像所見 (表 2)

いずれの症例も関節痛の増強があり RA 診断の契機となったが、ほとんどの症例で CRP など炎症反応の上昇を伴っていた。3 例では関節痛が増強した時期に RF が上昇し、1 例では抗 U1-RNP 抗体が上昇した。

RF は 4 例、抗 CCP 抗体は 6 例に陽性で、RF 陽性例では抗 CCP 抗体も陽性であった (1 例では抗 CCP 抗体は未検)。RF 陰性、抗 CCP 抗体陽性の 2 例ではいずれも抗 CCP 抗体は 100 以上と高値であった。RA を診断する際の抗 CCP 抗体の有用性が示唆されたが、活動早期に RF が上昇する症例も存在するため、RA を疑う際には両者を測定する必要があると考えられた。

MMP-3 は関節破壊の程度を反映し RA の活動性の評価に用いられるが、本研究でも 8 例で経過中に上昇した。RF、抗 CCP 抗体の両者が陰性で MMP-3 がそれぞれ 544.4、995 ng/ml と極めて高値であった 2 例では他所見から RA の診断に至っている。他所見と組み合わせる事で MMP-3 が RA の診断においても有用になりうると考えられた。

罹患関節の単純 X 線検査ではすべての症例で骨萎縮、骨びらんといった所見が観察された (図 1)。その他にも関節裂隙の狭小化、亜脱臼などの所見も伴っていた。造影 MRI 検査は 8 例で行われていたが (1 例は慢性に経過した後に撮影)、いずれの症例においても滑膜組織に造影効果があり、滑膜炎の存在

が示唆された (図 1)。また 4 例では骨において造影効果があり、骨髄浮腫、骨侵食を検出できた (図 1)。このうち 2 例では同時期の単純 X 線検査で骨びらんがなく、病変の検出に造影 MRI 検査がより鋭敏であったと考えられた。

2005 年厚生労働省研究班の江口らにより、MRI 検査と血清マーカーを組み合わせる早期 RA を診断する診断基準案が報告されているが、この基準案で MRI 撮影を行った 8 例をスコア化したところ 6 例で早期 RA と診断できた。残りの 2 例は血清マーカーが陰性であり、このような症例では早期診断が困難になりやすいと考えられる。

3) RA 合併例の治療 (表 2)

RA 合併 10 例のうち 1 例でブシラミン、5 例でステロイド (うち 1 例はアザチオプリンも併用) が SSc や間質性肺炎の治療のため投与されていた。RA の診断後、メソトレキセート、タクロリムス、サラゾスルファピリジンなどの抗リウマチ薬 (DMARDs; Disease Modifying anti-rheumatic drugs) などが追加される一定の効果を得られていた。3 例ではその後生物学的製剤が導入された。近年はメソトレキセートを第一選択に使う事が提唱されているが、SSc と RA の合併例では間質性肺炎の頻度も高く、合併症などを考慮して総合的に治療薬を選択する事が重要と考えられた。

D. 考案

SSc において関節痛や関節炎などの関節症状の頻度は高い。SSc の関節病変の特徴として、①末梢の関節に好発し、発症早期からあるが経過中も高頻度に見られる、②自覚症状が主体で炎症反応を伴う事は少ない。また通常 RF は陰性である、③症状は慢性で非進行性のことが多い、④関節リウマチに比べ症状は軽度、⑤非炎症性の関節病変 (石灰沈着など)

の事もある、などが挙げられる¹⁾²⁾。RA との鑑別が最も重要であるが、発症早期の症例では鑑別が困難な症例も多い。

一方 RA は慢性持続性の多発関節炎を特徴とし、軟骨や骨を破壊しつつ関節の変形を来す。RA の骨破壊は発症の比較的早期に起こり早期治療により関節破壊を遅らせる可能性があることから、RA の薬物療法では早期に DMARDs を使用する事が一般的となっている。これまで RA の診断は ACR の 1987 年改訂分類基準に基づき行われてきたが、この基準で診断された RA は関節炎発症から平均 12 ヶ月経過しているとされ、早期に RA を診断する事が難しいと考えられている。そこで最近では MRI 検査や血清マーカーを組み合わせて早期 RA を診断することが提唱され、本邦でも 2005 年に厚生労働省研究班（江口ら）から診断基準案が発表された。この診断基準案では、① MRI 画像による対称性手・指滑膜炎（1 点）、② MRI 画像による骨びらん像（2 点）、③ 抗 CCP 抗体やリウマチ因子（2 点）といった所見をスコア化し、3 点以上を早期 RA とする。MRI 検査は早期の骨・関節病変を鋭敏に描出し、早期 RA の滑膜炎、骨髄浮腫および骨侵食といった所見を得ることができる³⁾。SSc の関節病変では滑膜炎の程度は軽い事が多く滑膜の増殖を欠くことから、SSc の関節病変との鑑別においても MRI 検査は有用と考えられる¹⁾。本研究では全症例で ACR1987 年分類基準を満たしたが、診断基準を満たすまで時間を要した症例もあった。一方 MRI 検査を行った症例では 2005 年の早期 RA 診断基準案を満たしていた。当時はこの診断基準案がなかったため RA を疑っていたものの積極的に RA の治療を開始出来なかった症例もある。本研究では RF や抗 CCP 抗体の有用性も示され、今後この診断基準案を用いる事で RA の早期診断、病勢の早期コントロールが可能になることが期待さ

れる。

SSc と RA の合併例についてはこれまでもいくつかの施設で検討されている⁴⁾⁻⁹⁾（表 3）。各施設での SSc の RA 合併頻度は 3.6% から 7.5% であり、本研究の 5.0% とほぼ同等であった。2005 年の厚生労働省のデータでは本邦での RA の有病率は 1.04% であり、健康人より SSc 患者では発症リスクがおおよそ 5 倍高いと考えられる。SSc の病型ではいずれの報告でも diffuse、limited type のいずれにも RA を合併していた。RA や SSc の疾患特異的抗体の陽性率は施設毎にさまざまであったが、本研究での抗 Topo-I 抗体の陽性率が抗セントロメア抗体に比べ高いという傾向は本邦の Jinnin らの報告⁸⁾と同様であった。一方で Ueda-Hayakawa らの報告ではむしろ抗セントロメア抗体が抗 Topo-I 抗体より陽性率が高く、これらの抗体 profile が RA 合併に関わるかを明らかにするには本邦において更に症例を蓄積する必要があると思われる。間質性肺炎の合併頻度は本研究では 70% であったが、他の報告でも比較的高頻度であり、SSc と RA の合併例では間質性肺炎の合併に注意が必要と考えられた。

E. 結 論

頻度は高くないが SSc 患者に RA を合併することがあり、関節症状を有する SSc 患者においては RA の合併を念頭におく必要がある。早期に診断し治療を開始する事が望ましく、早期診断のためには CRP などの炎症反応や RF、抗 CCP 抗体、MMP-3 などの血清マーカーの動きや、MRI 検査での滑膜、骨所見が有用であると考えられた。

F. 文 献

- 1) 遠藤雪恵、石川 治：よくわかる強皮症のすべて、竹原和彦編、永井書店、東京、2004; 135-8

- 2) 片山昌紀、三森経世：関節炎の鑑別：診断と治療の進歩、3. 全身性強皮症・混合性結合組織病、日内会誌 2010; 99: 2407-13
- 3) 川上 純、玉井慎美、上谷雅孝、高尾正一郎、藤川 敬太、青柳 潔、他：膠原病リウマチ診療の新展開、I. 診断、関節リウマチ早期診断と MRI、日内会誌 2005; 94: 2052-6
- 4) Balbir-Gurman A, Braun-Moscovici Y: Scleroderma overlap syndrome. IMAJ 2011; 13: 14-20
- 5) Pakozdi A, Nihtyanova S, Moizadeh P, Ong VH, Black CM, Denton CP: Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. J Rheumatol 2011; doi:10.3899/jrheum.101248
- 6) Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, Tanaka C, Komura K, Hamaguchi Y, et al.: Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 2135-9
- 7) Szücs G, Szekanez Z, Zilahi E, Kapitány A, Baráth S, Szamosi S, et al.: Systemic sclerosis-rheumatoid ar-

thritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 989-93

- 8) 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 2003; 21: 91-4
- 9) Jinnin M, Ihn H, Asano Y, Yamane K, Yazawa N, Tamaki K: Serum matrix metalloproteinase-3 in systemic sclerosis. Arch Dermatol Res 2004; 296: 25-9

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

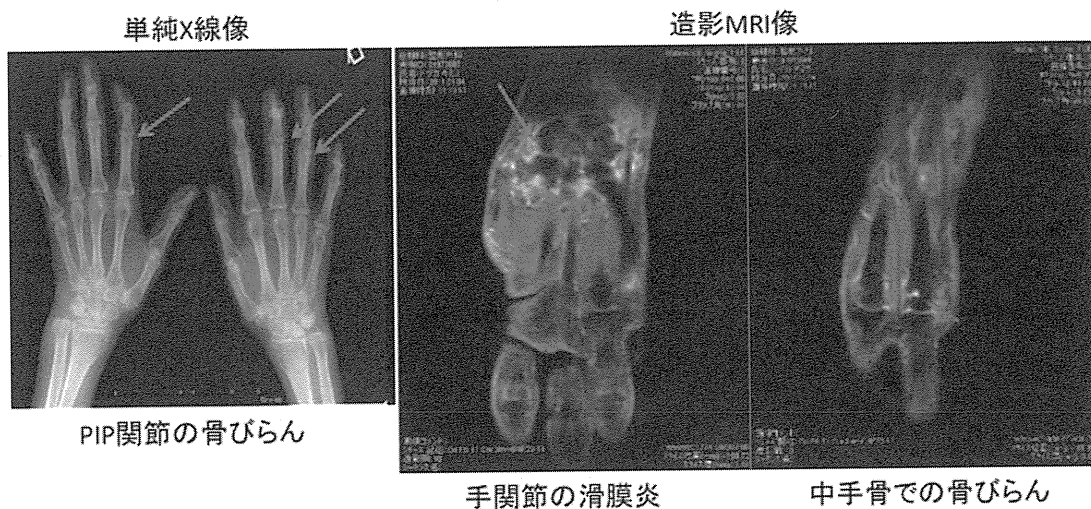


図 1: RA の単純 X 線像と造影 MRI 像。

表 1. 当科の SSc と RA の合併例

	Type	ACR 1987	RA 診断年	SSc 発症から RA 診断までの期間	罹患関節	抗核抗体		抗 Topo-I 抗体	抗 RNP 抗体	間質性肺炎	肺高血圧症	備考
						HN	320					
1	79F	5/7	2010	4年	肩、肘、手 手指	HN	320	95.8	31	有	無	肺クリプトコッカス 症合併
2	30M	4/7	2010	4年	ほぼ全身	HN	640	198.5	23.7	無	無	手指潰瘍に対し ボセンタン内服
3	60F	6/7	2006	1年	肘、手、 手指、足	HN	1280	190	陰性	有	有	γ-globulin 治験後
4	77F	5/7	2011	2年	手、膝、 足趾	CENT	320	陰性	陰性	有	無	
5	45F	4/7	2010	3年	手、手指	SP	5120	陰性	175	有	無	Overlap synd. (LE, PM)
6	60F	6/7	2006	1年	肩、手、 足趾	CENT	160	160	陰性	無	有	
7	77M	4/7	2004	2年	手、手指 肘、足	(-)		陰性	陰性	有	無	
8	73F	6/7	2001	2年	ほぼ全身	HN	160	245	陰性	有	有	
9	73F	4/7	1998	5年	肩、手、膝	H	160	48	陰性	有	無	Overlap synd. (PM)
10	63F	5/7	1992	3年	肩、手、 手指、足	H	80	陰性	陰性	無	無	

表 2. 当科の SSc と RA の合併例 (RA に関連した所見のまとめ)

	Type	RA 診断時 上昇	RF (0-14)	抗 CCP 抗体 (0-4.5)	MMP-3 (17.3-59.7)	X-p	MRI	早期 2005	治療
1	79F	RF	74	>100	0	骨びらん	滑膜炎、 骨びらん	5点	SASP、AZP、PSL
2	30M	抗 RNP 抗体、 CRP	陰性	陰性	544.4	(骨びらん)	滑膜炎	1点	MTX、PSL
3	60F	CRP	39	17	378	骨萎縮	未	NA	MTX、アダリムマブ、トシリ ズマブ、PSL
4	77F		陰性	278.5	40.1	骨萎縮	滑膜炎、 骨びらん	5点	TAC
5	45F	CRP	陰性	>100	213.6	骨萎縮	滑膜炎、 骨びらん	5点	TAC、MZB、PSL
6	60F	RF、CRP	357	17	48.8 (146.7)	骨びらん	滑膜炎、 骨びらん	5点	MTX、エタネルセプト
7	77M	CRP	陰性	陰性	995	骨びらん	未	NA	MTX、SASP、PSL
8	73F	RF、CRP	39	未	281.0	骨萎縮	滑膜炎	3点	TAC、PSL
9	73F	CRP	陰性	陰性	(277.6)	骨びらん	滑膜炎	1点	BUC、PSL
10	63F	CRP	陰性	>100	(93.0)	骨びらん	(滑膜炎)	3点	MTX、TAC、インフリキシマ ブ、PSL

() は診断時でなく経過中の値、または所見

表 3: 本研究とこれまでの報告の比較

	SSc-RA overlap	Type	Country	ANA	RF	抗 CCP 抗体	抗 Topo-I 抗体	ACA	抗 RNP 抗体	間質性肺炎
本研究	10/201 (5.0%)	dcSSc; 30% lcSSc; 70%	Japan	90%	40%	66.7%	60%	20%	30%	70%
Balbir-Gurman (2011)	6/165 (3.6%)	dcSSc; 33% lcSSc; 67%	Israel	100%	66.7%	33.3%	16.7%	16.7%	0%	50%
Pakozdi (2011)	95/1700 (5.6%)	dcSSc; 16% lcSSc; 84%	UK	94.7%	57.9%	58%	17.9%	28.8%	11.3%	NA
Ueda-Hayakawa (2010)	11/146 (7.5%)	dcSSc; 18% lcSSc; 82%	Japan	96.6%	73%	64%	27%	36%	9.0%	NA
Szücs (2007)	22/477 (4.6%)	dcSSc; 23% lcSSc; 77%	Hungary	100%	72.7%	81.8%	22.7%	9.1%	0%	77.3%
Jinnin (2003, 2004)	9/173 (5.2%)	dcSSc; 46% lcSSc; 54%	Japan	90.9%	54.5%	NA	45.5%	0%	27.3%	44.4%

非典型的経過をたどった強皮症腎クリーゼに関する検討

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リウマチ膠原病センター 助教
協力者 川合眞一 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 教授

研究要旨

強皮症腎クリーゼ (SRC) は血圧の上昇と急速な腎機能障害を伴う日本では稀な強皮症の合併症である。ACE 阻害薬を投与し血圧の制御を行うことが主要な治療法である。SRC 発症前に高血圧を合併し加療していたにもかかわらず SRC を発症し治療が困難である症例がある。2 症例は ACE 阻害薬を投与、1 症例は ARB を投与していた。ACE 阻害薬投与症例は血圧の上昇がなく腎機能障害と血球減少を伴い 2 症例は死亡した。ARB 投与 1 症例は ACE 阻害薬に変更し症状の改善を認めた。腎生検を行った 2 症例は小動脈線維性内膜肥厚による狭窄病変、1 症例は内膜炎を伴っていた。ACEI、ARB の SRC 発症前投与は SRC の病態を変異させ診断治療にかかわり転帰に影響する可能性があると考えられる。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) の腎障害は高血圧を伴い急速な腎機能障害を伴う特徴を有し強皮症腎クリーゼ (SRC) と呼ばれる¹⁾。アンジオテンシン変換酵素阻害薬 (ACEI) が適用されるようになり予後は改善したがいまだに重篤な合併症である。SRC は高血圧を伴う典型的な症例とともに高血圧を伴わない予後の悪い症例が存在する²⁾。また鑑別診断が必要な ANCA 関連血管炎を伴った糸球体腎炎症例が存在する。高血圧を伴わない症例は微小血管障害性溶血性貧血を伴い予後不良のサブグループが存在する。ACEI が汎用されるようになり SRC の頻度が減少しているという意見や発症前に ACEI を投与は SRC の転帰は悪化すると報告されている²⁾³⁾。SRC 発症前に ACEI や ARB を投与した場合に SRC が発症発症する頻度や予後の前向き調査の途中経過が報告されている²⁾。ACEI を投与されていた症例血圧上昇が顕著ではなくまた鑑別診断に苦慮することが多い。腎生検まで施行し鑑別診断をを必要とした症例の頻度

及び 3 症例の臨床経過について検討した。

B. 研究方法

対象は当院通院中 SSc210 例 (男性 30、女性 180) 平均 51.9 ± 13.8 歳 (25 歳 ~ 70 歳) 平均罹病期間 6.3 ± 4.2 年、Diffuse 型 40、Limited 型 170 例のなかで SRC の基準¹⁾²⁾ を満足した 3 症例について臨床経過と 2 症例の病理組織変化を検討した。

C. 結果

症例 1. 58 歳 女性
(主訴) 腹部膨満感
(現病歴) 2007 年にびまん性皮膚硬化型強皮症と診断された。シェーグレン症候群の合併をみとめる。前医より間質性肺炎の合併に対して PSL 10 mg、タクロリムス (TAC) 3 mg 開始されていた。2010 年 3 月 17 日、高血圧、血小板減少と間質性肺炎の増悪出現。高血圧に対し、ACE 阻害剤 (エラプリルマレイン酸塩) 開始し、TAC からシクロホスファミドパルス

100 mg/週を計4回を投与しアザチオプリンに変更し投与されていた。同年9月頃より嘔気、下痢出現し治療のため本院転院。11月22日入院となった。

強皮症による下部食道病変及び偽性イレウスを来しており、更に間質性肺炎と心膜炎が認められた。更に、血圧は正常であったが、Cr上昇と蛋白尿、血尿を認めた。下痢、腹部膨満症状に対してLVFXの内服治療を行うも無効で、補液、PGF 2α の点滴投与治療おこない12/20ごろには経口摂取が再開可能となってきた。血圧は正常であるが腎機能障害が徐々に悪化した。12/21、本人の強い希望で一旦退院するも消化器症状のため再入院。腎機能障害と蛋白尿血尿を認め2011年1/5腎生検を施行した。補液で腎障害は改善傾向にあったが、1/15突然心肺停止し蘇生したがDIC、肺炎併発し1/25死亡した。腎生検小葉間動脈のOnion Skin様の変化による内腔狭窄及び糸球体の虚脱が顕著でありSRCと診断した。

症例2 45歳 女性

(主訴) 頭痛

(現病歴) 1999年に診断されたびまん性皮膚硬化型強皮症の患者シェーグレン症候群のoverlapを認める。病初期に胸膜炎発症しステロイドパルス施行し、以後PSL5mgの維持療法を行われていたが、2007年1月頃にはステロイド治療は中止されていた。2011年2月より全身倦怠感出現。血球減少、低補体血症が認められたためPSL10mg再開。徐々に高血圧出現しValsartan、Benidipine hydrochloride開始するも血圧はやや高めであるが低下していた。腎機能は当初、正常であったが3/18の血清クレアチニン1.15mg/dl、蛋白尿、血尿を伴い血圧上昇、腎障害も見られるようになったため3/23入院となった。亜急性に増悪していく高血圧と腎障害が認められ、血漿レニン活性はARBを投与しており高値であった。強皮症腎クリーゼと診断。3/24から降圧剤をACE阻害薬(Cap-

topril)に変更し漸増。徐々に血圧がコントロールされ、腎機能も落ち着いたため退院となった。ANCAは陰性であった。腎生検を行い軽度のメサンジウム細胞の増殖と腎内小血管の狭窄変化を認め組織学的にはSRCが示唆された。

症例3. 62歳 女性

(主訴) 2004年発症のびまん性皮膚硬化型強皮症の患者。2006年11月当科紹介受診に、多関節炎、間質性肺炎、食道蠕動運動症が確認されていた。2008年11月より急速な皮膚硬化の進展とともに間質性肺炎増悪、心膜炎、エコー上の推定肺動脈圧の上昇が見られるようになった。2009年1月よりPSL5mg/日開始するも改善なく、同年7月よりPSL15mg/日のシクロホスファミドパルス療法(IVCY)開始。一旦皮膚症状の改善はみられたものの、指尖部の潰瘍からの感染が頻発するようになり計5回でIVCYは中止しPSL5mg/日まで漸減した。2010年11月に強皮症による心筋炎から心不全を発症しPSL10mg/日に増量し、利尿剤、抗血小板剤、カンデサルタン開始するも、倦怠感、呼吸困難感継続。同年12月28日食思不振、嘔吐出現したため入院となった。上部消化管蠕動運動障害による食思不振に対し、PPI開始。嘔気は一旦改善傾向であったが、2011年1月4日より血清クレアチニンの急速な上昇とともに乏尿出現。嘔気も増悪し心不全、肺水腫併発。溶血性貧血が認められTMAが疑われた。以上より正常血圧の腎クリーゼと診断した。1月16日透析導入。維持透析を行っていたが、2月13日に肺炎発症し抗菌剤開始するも死亡した。腎病理変化は観察しえなかった。

D. 考察

SRCは日本人での発症はSSc3%程度と頻度は少ない。しかしACEI投与により生命予後は改善し

たが腎不全に陥り血液透析療法を必要とする症例も多く必ずしも転帰はよくない。

ACEI の SRC の発症前からの投与は SRC の転帰を必ずしも改善せず診断治療に影響し転帰を悪化させる可能性がある²⁾³⁾と報告されている。自験例 3 症例中 2 例は ACEI を投与 1 例は ARB を投与し血圧制御を行っていた。しかし 2 症例は消化管症状をきっかけとして腎機能が障害された。血圧の上昇がなく脱水の補充を行ったが腎機能障害が進展した。1 例は微小血管障害性溶血性貧血を呈し ANCA は陰性でありかつ腎生検で典型的な血管の内膜線維性肥厚があり内腔の狭小化を示した。以上より正常血圧腎クリーゼと考えられる。また症例 2 は血圧上昇に対して ARB を投与したが血圧上昇を呈し ACEI を投与した。高血圧性腎クリーゼと考えられる。共に RNA polymerase III 抗体陰性であり 2 例は抗 U1-RNP 抗体陽性、1 例は抗 Topoisomerase I 抗体陽性であった。2 症例は血液透析が必要になり救命できなかった。ARB にて血圧制御できなかった症例は ACEI に変更して血圧制御を行い病状は安定した。ACEI の SRC の発症前からの投与は SRC の転帰を必ずしも改善せず診断治療に影響し転帰を悪化させる可能性がある²⁾³⁾と報告されているが本症例はこの報告を支持する所見を示していると考えられた。腎生検は既報と同じ典型的な Onion Skin 様の血管狭窄病変の所見を示していた⁴⁾。正常血圧腎クリーゼは微小血管障害性溶血性貧血の所見を示すことが特徴である⁵⁾。症例 3 は腎病理変化の確認できていないが微小血管障害性溶血性貧血の病態を呈し予後不良であった。

E. 結論

SRC は血圧上昇を伴う高血圧性 SRC と正常血圧 SRC がある。発症前から ACEI の投与は発症の予防的効果はなく腎機能障害が進展した場合治療方針決

定に苦慮することが多く腎生検による鑑別診断が必要になることがある。ACEI の継続投与が腎機能改善に結びつくことがなかった。今後 ACEI の予防投与の前向き調査などの必要があり、その結果を踏まえ新たな治療指針の設定が求められる。

F. 文献

- ① Mouthon L, Bussone G., Noel LM, Villiger PM, Guillemin L, Scleroderma Renal Crisis: A rare but severe complication of systemic sclerosis, Clin Rev.Allerg, Immunol, 40, 84-91, 2011.
- ② Hudson, M., Baron, M., Lo, E., Weinfield, J., Furst, DE, .Khanna, An International, Web-Based, Prospective Cohort Study to determine whether the use of ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis is associated with worse outcomes – Methodology and preliminary results, Int J Rheum, 7 pages, doi:10.1135/2010/347/402, 2010.
- ③ Penn, H., Denton CP: Diagnosis, management and prevention of scleroderma renal disease, Current Opinion Rheumatol, 692-696, 2008.
- ④ Batal, I, Domsic, R., Medsger Jr Scleroderma Renal Crisis: A Pathology Perspective, In J Rheum, doi; 10, 1135/2010/543704. 2010.
- ⑤ Helfrich DJ., Banner B, Steen VD, Medger TA, Normotensive Renal failure in systemic sclerosis, Arthritis Rheum, 32, 1128-1134, 1989.

G. 研究発表

学会発表

なし

論文発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

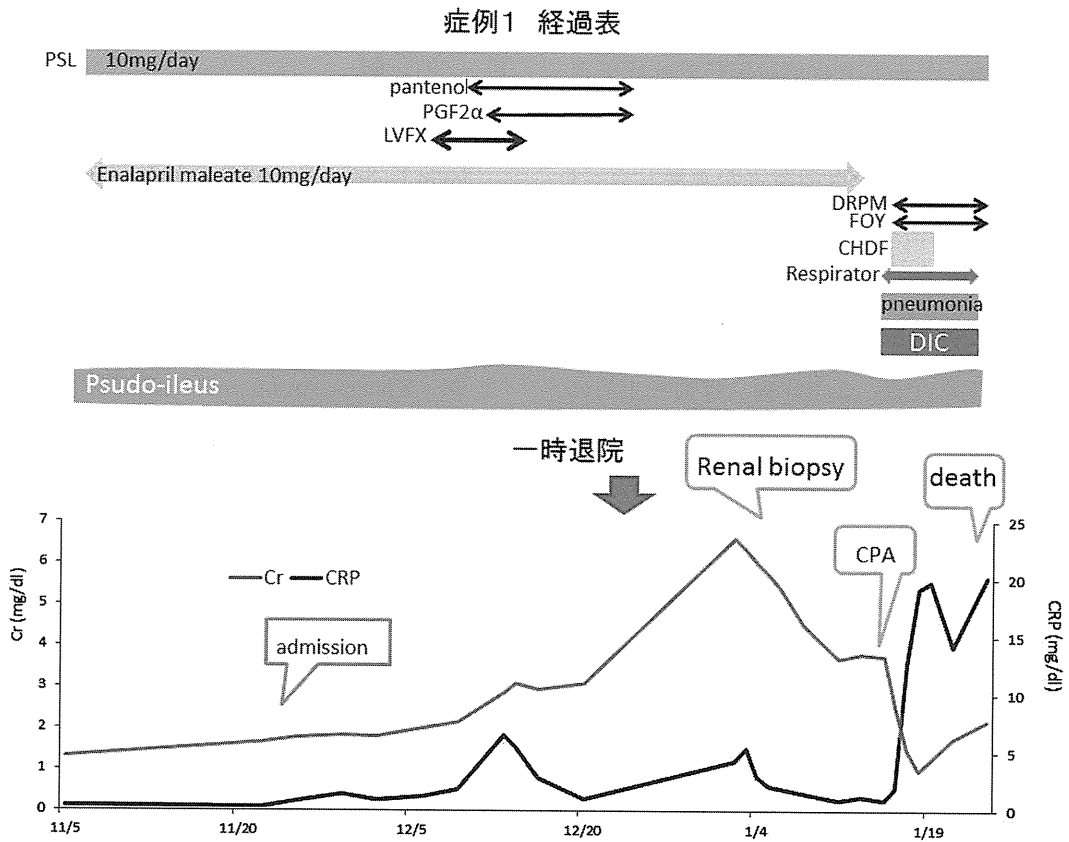


図1：症例1の臨床経過

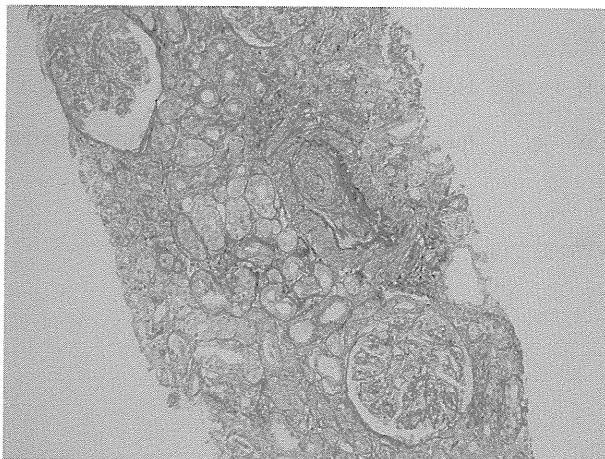


図2：症例1の腎病理組織変化 ×200

症例2 経過表

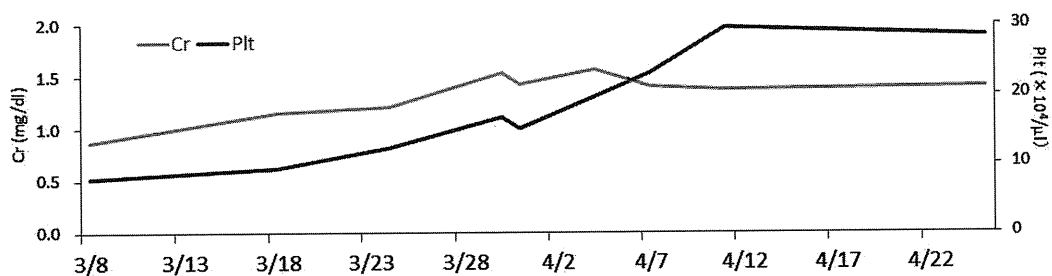
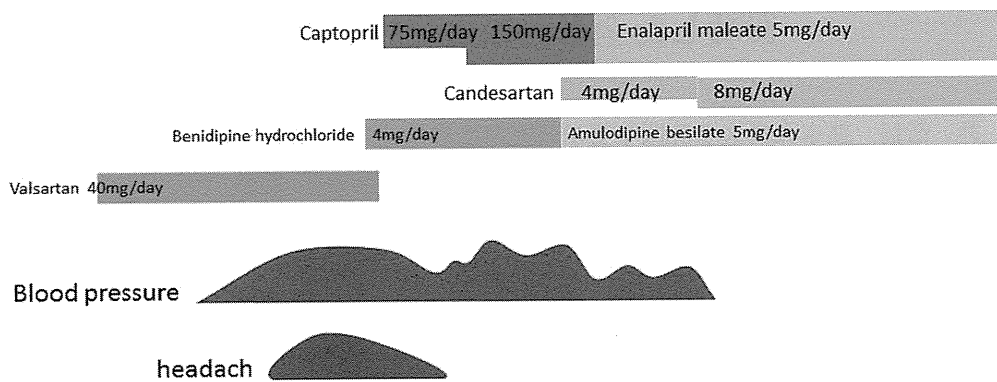


図3：症例2の臨床経過