

表 5. 各診断項目と強皮症早期例に対する感度と特異度

	感度	特異度
大項目 1	92.4%	54.3%
大項目 2	63.4%	90.5%
小項目 a	90.1%	35.8%
小項目 b	75.0%	81.5%
小項目 c	39.0%	85.3%

表 6. 大項目の 1 のみを満たす場合

		単独		累積	
		感度	特異度	感度	特異度
レイノー症状が陽性かつ ELISA 法で特異抗体が陰性	小項目のいずれか 1 つが陽性	29.7	71.1	90.1	62.1
	小項目のいずれか 2 つが陽性	24.0	90.1	84.3	81.0
	小項目のすべてが陽性	9.1	99.6	69.2	90.5

単独：上記表に記載した条件のみでの検討

累積：「大項目をいずれも満たすもの」を強皮症早期例と判断し、その上で上記表に記載した条件を追加して検討

表 7. 大項目の 2 のみを満たす場合

		単独		累積	
		感度	特異度	感度	特異度
レイノー症状が陰性かつ ELISA 法で特異抗体が陽性	小項目の b あるいは c の いずれかが陽性	2.3	98.7	86.6	80.2
	小項目の b および c が ともに陽性	0	100	84.3	81.0

単独：上記表に記載した条件のみでの検討

累積：「大項目をいずれも満たすもの」および「大項目の 1 のみを満たす場合は、小項目のいずれか 2 項目を満たすもの」を強皮症早期例と判断し、その上で上記表に記載した条件を追加して検討

表 8. 大項目をいずれも満たさない場合

		単独		累積	
		感度	特異度	感度	特異度
レイノー症状が陰性かつ ELISA 法で特異抗体が陰性	小項目のいずれか 1 つが陽性	3.5	63.8	90.1	44.0
	小項目のいずれか 2 つが陽性	2.9	94.4	89.5	74.1
	小項目のすべてが陽性	1.2	100	87.8	80.2

単独：上記表に記載した条件のみでの検討

累積：「大項目をいずれも満たすもの」、「大項目の 1 のみを満たす場合は、小項目のいずれか 2 項目を満たすもの」、「大項目の 2 のみを満たす場合は、小項目の b あるいは c のいずれかを満たすもの」を強皮症早期例と判断し、その上で上記表に記載した条件を追加して検討



## 本邦の強皮症早期重症例の経過に関する多施設共同研究 —血清中の接着分子濃度の予後の指標としての評価—

研究協力者	長谷川稔	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
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
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
研究分担者	尹 浩信	熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）教授
研究分担者	遠藤平仁	東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野 准教授
研究協力者	小川文秀	長崎大学病院皮膚科・アレルギー科 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科膠原病学 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	慶応義塾大学医学部リウマチ学・膠原病学・臨床免疫学 准教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科膠原病・リウマチ・アレルギー 准教授
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
研究協力者	田中住明	北里大学医学部膠原病・リウマチ 准教授
研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
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
協力者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授

### 研究要旨

厚生労働省の強皮症研究班と強皮症研究の有志らにより成る強皮症研究会議では、本邦における全身性強皮症（SSc）、特に臨床上問題となる発症早期の重症例の経過を把握し、病勢や予後の指標となるマーカーを明らかにするために、多施設患者登録システムによる調査を2002年1月より開始している。初回登録時から、1年ごとに臨床所見の登録と血清の採取を行った。発症早期の重症例（皮膚硬化がびまん性か間質性肺炎あり）92例について、初回登録時に4種類の代表的な接着分子（ICAM-1、E-selectin、L-selectin、P-selectin）の血清中濃度をELISAにて測定し、健常人の濃度と比較した。また、4年後まで5回欠かさずに臨床データと血清を採取できた39例については、1年ごとにこれらの接着分子の血清中濃度を測定し、症状の変化を予測する因子として有用かどうかを検討した。発症早期重症例では、ICAM-1、E-selectin、P-selectinが健常人より有意に上昇していたが、L-selectinでは有意な低下がみられた。これらの濃度は経過中に有意な変化がみられなかったが、多変量解析にて、初回のICAM-1の濃度は4年後の%VCと有意な負の相関がみられた。また、初回のP-selectin濃度は4年後のhealth assessment questionnaire-disability indexと有意な正の相関を示した。血清中のICAM-1やP-selectinの濃度が、それぞれ呼吸機能障害、身体機能低下の予測マーカーとなりうる可能性が示唆された。

### A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis, SSc）は皮膚および内臓臓器の線維化によって特徴づけられる自己免疫疾患である。その原因はいまだ不明であり、皮

膚や内臓の病変が発症後どのように進行するのか、ある特定の治療が有効であるのかなどについても、まだよく分かっていない。また、本症には人種差がみられ、海外での知見が日本人に必ずしも当

てはまらない。これらを明らかにするには、SScの臨床症状、検査成績、自然経過、予後、治療の反応性などを発症早期から長期に記録をとって解析する必要がある。強皮症は比較的稀な病気であるため、一つの臨床研究機関では研究の成果を得るために必要な数が集まらない。そこで、多数の臨床研究機関で共同して研究を行い、日本人SScの経過や病勢の予測に有用なマーカーが明らかになれば、臨床現場で非常に有用である。

このため、特に予後や治療の選択が問題となる発症早期重症例患者を対象として、2002年1月以降に受診した症例を各施設で登録し、以後それらの症例を1年ごとに経過追跡した。今回は2012年3月31日までに初回登録から4年後までの5回欠かさず臨床データと血清を採取できた症例に限って、血清中の主要な接着分子の測定を試みたので報告する。

## B. 研究方法

### 1) 登録施設

金沢大学附属病院、北里大学病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、札幌医科大学附属病院、筑波大学医学部附属病院、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、東京大学医学部附属病院、長崎大学医学部附属病院を受診した患者を対象とした。各施設において、倫理委員会の承認を受け、登録開始時には十分な説明を行い同意を得たうえで施行した。各施設の登録データは名前が特定できないように暗号化したうえで、金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学教室に送付され、そこでまとめて解析した。

### 2) 対象

ここでいう早期重症例とは、①早期例（初発症状から5年以内または皮膚硬化出現から3年以内）であり、かつ②重症例（diffuse cutaneous SSc (dcSSc)

または間質性肺炎（ILD）を有する limited cutaneous SSc (lcSSc) と定義した。2002年1月以降に受診した症例を対象として、その後は1年ごとに経過登録と血清採取保存を行った。今回は、92例（49例はdcSScでILDあり、30例はdcSScでILDなし、13例はlcSScでILDあり）に関して、初回登録時の血清を用いて検討した。64例が女性で28例が男性、年齢の中央値は53歳であった。56例が抗トポイソメラーゼI抗体陽性、11例が抗セントロメア抗体陽性であった。患者群と性別、年齢の分布が近似した健常人24例からも血清を採取した。また、初回登録から4年後までの5回欠かさず臨床データと血清を採取できた39症例においては経時的に検討した。

登録した項目の中で、今回解析に用いたのは以下の項目である：性別、登録時の年齢、発症年齢、罹病期間、modified Rodnan total skin thickness score (MRSS)、本研究班で日本人強皮症用に改良された health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI)、抗トポイソメラーゼI抗体の有無、抗セントロメア抗体の有無、腱摩擦音の有無、開口距離、手の伸展距離、手指の屈曲距離、指尖潰瘍の有無、pitting scarの有無、爪かく部出血点の有無、間質性肺炎の有無（HRCTによる）、右室収縮期圧（ドップラー心エコーによる）、治療を要する不整脈の有無、上部消化管病変の有無、下部消化管病変の有無、腎クリーゼの有無、関節病変の有無、筋病変の有無、%VC値、%DLco値、血清KL-6値上昇の有無、血清SP-D値上昇の有無、ステロイド内服の有無、サイクロフォスファミド投与の有無、その他の免疫抑制剤の有無。

### 3) 血清中の接着分子の濃度の測定

R&D社のELISAシステムを用いて、血清中の4種類の接着分子（ICAM-1、E-selectin、L-selectin、

P-selectin) の濃度を測定した。

#### 4) 統計的解析

統計ソフト JMP<sup>®</sup> を用いて解析した。接着分子の濃度が正規分布を示さなかったため、対数に変換してから相関を解析した。2 群間の差は Student 検定、2 群間の相関は単変量解析は Pearson の相関係数にて算出した。また、4 年後などの症状と予後予測因子との相関は、多変量解析の重回帰分析を行った。p 値が 0.05 未満のときに、有意差があると判断した。

### C. 研究成果

#### 1) 初回登録時の接着分子の濃度

血清中の ICAM-1、E-selectin、P-selectin の濃度は、SSc 群では健常人群よりも有意に高値であった ( $p < 0.0001$ 、図 1)。一方、L-selectin の濃度は、SSc 群では健常人よりも有意に低下していた ( $p < 0.01$ )。SSc 群において、ICAM-1 の濃度と E-selectin の濃度は有意に相関した ( $r = 0.51$ 、 $p < 0.0001$ )。血清中の ICAM-1 濃度は、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性群では陰性群より有意に高値 ( $p < 0.01$ ) で、間質性肺炎を有する症例では有しない症例より、有意に高値を示した ( $p < 0.05$ )。ICAM-1 濃度は %VC と負の相関を示した ( $r = -0.41$ 、 $p < 0.0001$ )。P-selectin の濃度は、HAQ-DI と相関傾向を示した ( $r = 0.31$ 、 $p < 0.01$ )。他には、接着分子の血中濃度と臨床所見との間に相関は見られず、ステロイド治療の影響もみられなかった。

#### 2) 4 年間の臨床経過

経過中に 2 例が新たに PSL の内服を開始したため、経過中に 35 例が PSL の内服を行っていた。PSL の内服量の中央値は、初回が 12.5 mg/日、1 年後は 10 mg/日まで低下、4 年後では 6 mg/日であった。サイクロフォスファミドパルス療法は 8 例、その他の免疫抑制剤は 4 例で投与されていた。

皮膚硬化の変動を MRSS で評価した場合、MRSS の中央値は初回が 16 点、1 年後には 10 点まで低下したが、その後はほぼ横ばいで、2 年後が 12 点、3 年後が 9 点、4 年後は 8 点であった (表 1)。ILD の悪化の指標として、%VC の低下がよく知られているが、%VC の中央値は初回が 96%、1 年後が 91%、2 年後が 95%、3 年後が 91%、4 年後が 90%と、横ばいからわずかに低下であった。HAQ-DI の中央値は、初回、1 年後、3 年後が 0.125、2 年後と 4 年後が 0.25 で横ばいからやや悪化であった。経過中に 2 例で新たに ILD が認められ、4 例で腎クリーゼがみられた。肺動脈性肺高血圧を示した症例は含まれなかった。

#### 3) 接着分子の血清中濃度の変動

図 2 は、個々の症例における、各接着分子の濃度の経過中の変動を示す。短い太い横線とグラフの上部に記載した数値は各時点での中央値を示し、参考までに健常人の中央値を長い点線の横線で示した。個々の症例で、経過中にかなり変動はみられるものの、中央値についてはどの接着分子も著明な変動はみられなかった。ただし、ICAM-1、E-selectin、および L-selectin は、経過中にやや上昇する傾向がみられた。各接着分子の濃度の変動と、MRSS、%VC、HAQ-DI などの変動との間に有意な相関はみられなかった。

#### 4) 各時点での接着分子の濃度とその後の臨床所見との相関

そこで、次に各測定時点での接着分子の濃度とその後の臨床データとの相関を単変量解析で検定した。初回の ICAM-1 の濃度は、初回から 4 年後までの %VC と有意な負の相関を示した (表 2)。また、1 年後の ICAM-1 の濃度は、3 年後や 4 年後の %VC と有意な負の相関を示した (データ省略)。さらに 2 年後の ICAM-1 濃度は 2-4 年後の %VC、3 年後の

ICAM-1 濃度は 3、4 年後の %VC と有意な負の相関を示した。

初回の P-selectin の濃度は、初回、1 年後、2 年後、4 年後の HAQ-DI と有意な相関がみられた (表 2)。しかしながら、1 年後以降の P-selectin は、その後の HAQ-DI と何ら相関がみられなかった (データ省略)。他には、各接着分子の濃度と、その後の MRSS、%VC、HAQ-DI などとの臨床データの間に相関がみられなかった。

#### 5) 重回帰分析による予測マーカーとしての検討

このように、単変量解析では、ICAM-1 濃度と P-selectin 濃度が、それぞれその後の %VC の低下や HAQ-DI の上昇と相関する傾向がみられた。次にこれを確認するために多変量解析を行った。各時点での接着分子の濃度と臨床所見の中から、4 年後の MRSS、HAQ-DI、%VC 値を規定する因子を抽出して、重回帰式を算出した。4 年後の %VC を規定する有意な因子として、初回の %VC が正の相関 ( $p < 0.0001$ ) を、初回の ICAM-1 濃度が負の相関 ( $p = 0.015$ ) を示す因子として抽出された (表 3)。4 年後の %VC を規定する重回帰式 =  $230.2 + 0.62 \times \text{初回の \%VC} - 60.1 \times \log_{10}(\text{初回の ICAM-1 濃度 (ng/ml)})$  として求められた ( $R^2 = 0.73$ ,  $RMSE = 12.1$ ,  $p < 0.0001$ )。また、4 年後の HAQ-DI を規定する因子として、正の相関を示すものとして初回の P-selectin 濃度 ( $p = 0.028$ )、負の相関傾向を示すものとして初回の %VC ( $p = 0.057$ )、また正の相関傾向を示すものとして初回の HAQ-DI ( $p = 0.10$ ) が抽出された (表 4)。4 年後の HAQ-DI を規定する重回帰式 =  $-2.75 + 2.22 \times \log_{10}(\text{初回の P-selectin 濃度 (ng/ml)}) - 0.0060 + \text{初回の \%VC} + 0.29 \times \text{初回の HAQ-DI}$  として求められた ( $R^2 = 0.41$ ,  $RMSE = 0.35$ ,  $p = 0.0015$ )。なお、4 年後の MRSS を規定する接着分子は認められなかった。

## D. 考 案

92 例の発症早期で、しかも dcSSc または ILD を有する SSc 早期重症例において、血清中の接着分子の濃度を測定したところ、ICAM-1、E-selectin、P-selectin が健常人より有意に上昇していた。これらの結果は、これまでに SSc で上昇していると報告されたいくつかの検討に合致するものであった<sup>(1-3)(2,4,5,6-9)</sup>。一方、L-selectin は今回の患者群では健常人群よりも有意に低下していた。SSc における L-selectin の濃度については、これまでに上昇、同等、低下など異なった結果が報告されている<sup>(5,10,11)</sup>。我々は発症早期の活動性のある症例に限って検討しているが、これらの症例では明らかに低下していた。

また、初回の登録から 4 年後までの 5 回、欠かさず臨床データや血清を追跡できた早期重症例 39 例においては、1 年ごとに各接着分子の濃度を測定した。いずれの接着分子も、初回登録時から 4 年後までに個々の症例ではかなり変動がみられたものの、中央値としては著明な変動は示さなかった。活動性を反映するバイオマーカーとしては、各接着分子の変動が臨床所見の変動と相関する必要があるが、そのような接着分子は今回の検討では見出せなかった。そこで、各時点でのケモカインの濃度と、その時点やそれ以降での臨床所見との相関を、まずは単変量解析で検討した。そうしたところ、ICAM-1 の濃度は、その時点やその後の %VC と有意な負の相関を示した。また、初回の P-selectin の濃度は初回やその後の HAQ-DI と相関傾向がみられた。単変量解析の結果を踏まえて、多変量解析により 4 年後の臨床所見を規定する因子を抽出して、重回帰式を求めた。4 年後の %VC は、初回の %VC (正の有意な相関) と初回の ICAM-1 濃度 (負の有意な相関) で規定された。また、4 年後の HAQ-DI は、初回の P-selectin 濃度 (正の有意な相関)、初回の %VC (負の相関傾

向)、および初回の HAQ-DI (正の相関傾向) で規定された。

ICAM-1 は接着分子の中でも、SSc の病態への関与に関して最も検討されてきている<sup>(12)</sup>。ICAM-1 は、IL-1 $\beta$ 、IFN- $\gamma$ 、TNF- $\alpha$  などの炎症性サイトカインによって主として血管内皮細胞などから発現が誘導され、白血球が血管内皮細胞に固着する役割を通して、炎症性細胞の組織への浸潤を誘導する。また、SSc 由来の線維芽細胞では ICAM-1 の発現が亢進していること、皮膚における骨髄性細胞の保持に重要な役割を有することが示されている。さらに、ブレオマイシンの気管内投与による肺線維症モデル、ブレオマイシンの連日皮内注射による皮膚と肺の線維化モデル、およびタイトスキンマウスにおいて、ICAM-1 の欠損や阻害が症状を軽快させることが報告されている<sup>(13-15)</sup>。これらの報告から、ICAM-1 は SSc における炎症や線維化に重要な役割を有していることが示唆されており、血清中の ICAM-1 の上昇もそれを反映している可能性がある。

ICAM-1 とは対照的に、P-selectin の SSc の病態への関与についての報告は少なく、その意義は明らかではない。ブレオマイシンの気管内投与による間質性肺炎モデルにおいて、P-selectin の欠損は肺の線維化に有意な影響を与えなかった<sup>(16)</sup>。一方で、ブレオマイシンを連日皮内注射して誘導する皮膚や肺の線維化モデルにおける検討で、P-selectin の欠損は線維化を有意に悪化させることが報告されている<sup>(14)</sup>。

## E. 結 論

今回の検討で、血清中の ICAM-1 と P-selectin の濃度の測定が、それぞれ SSc に伴う呼吸機能障害や身体的機能障害の予測に役立つ可能性が示唆された。今後、さらなる症例の集積とより長期の経過追跡に

よる確認が必要と思われる。

## F. 文 献

1. Sfikakis PP, Tesar J, Baraf H, Lipnick R, Klipple G, Tsokos GC. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in patients with systemic sclerosis. *Clin Immunol Immunopathol.* 1993; 68: 88-92.
2. Gruschwitz MS, Hornstein OP, von den Driesch P. Correlation of soluble adhesion molecules in the peripheral blood of scleroderma patients with their in situ expression and with disease activity. *Arthritis Rheum.* 1995; 38: 184-9.
3. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Kadono T, Tamaki K, et al. Circulating intercellular adhesion molecule-1 in the sera of patients with systemic sclerosis: enhancement by inflammatory cytokines. *Br J Rheumatol.* 1997; 36: 1270-5.
4. Blann AD, Constans J, Carpentier P, Renard M, Sattler B, Guerin V, et al. Soluble P selectin in systemic sclerosis: relationship with von Willebrand factor, autoantibodies and diffuse or localised/limited disease. *Thrombosis research.* 2003; 109(4): 203-6.
5. Sfikakis PP, Charalambopoulos D, Vaiopoulos G, Mavrikakis M. Circulating P- and L-selectin and T-lymphocyte activation and patients with autoimmune rheumatic diseases. *Clin Rheumatol.* 1999; 18(1): 28-32.
6. Carson CW, Beall LD, Hunder GG, Johnson CM, Newman W. Serum ELAM-1 is increased in vasculitis, scleroderma, and systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol.* 1993; 20: 809-14.
7. Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Takehara K, Tamaki K. Increased serum levels of soluble vascular cell adhesion molecule-1 and E-selectin in patients with sys-

- temic sclerosis. Br J Rheumatol. 1998; 37: 1188-92.
8. Andersen GN, Caidahl K, Kazzam E, Petersson AS, Waldenstrom A, Mincheva-Nilsson L, et al. Correlation between increased nitric oxide production and markers of endothelial activation in systemic sclerosis: findings with the soluble adhesion molecules E-selectin, intercellular adhesion molecule 1, and vascular cell adhesion molecule 1. Arthritis Rheum. 2000; 43(5): 1085-93.
  9. Ates A, Kinikli G, Turgay M, Duman M. Serum-soluble selectin levels in patients with rheumatoid arthritis and systemic sclerosis. Scandinavian journal of immunology. 2004; 59(3): 315-20.
  10. himada Y, Hasegawa M, Takehara K, Sato S. Elevated serum L-selectin levels and decreased L-selectin expression on CD8(+) lymphocytes in systemic sclerosis. Clin Exp Immunol. 2001; 124(3): 474-9.
  11. Blann AD, Sanders PA, Herrick A, Jayson MIV. Soluble L-selectin in the connective tissue diseases. Br J Haematol. 1996; 95: 192-4.
  12. Hasegawa M, Sato S. The roles of chemokines in leukocyte recruitment and fibrosis in systemic sclerosis. Front Biosci. 2008; 13: 3637-47.
  13. Hamaguchi Y, Nishizawa Y, Yasui M, Hasegawa M, Kaburagi Y, Komura K, et al. Intercellular adhesion molecule-1 and L-selectin regulate bleomycin-induced lung fibrosis. Am J Pathol. 2002; 161(5): 1607-18.
  14. Yoshizaki A, Yanaba K, Iwata Y, Komura K, Ogawa A, Akiyama Y, et al. Cell adhesion molecules regulate fibrotic process via Th1/Th2/Th17 cell balance in a bleomycin-induced scleroderma model. J Immunol. 2010; 185(4): 2502-15.
  15. Matsushita Y, Hasegawa M, Matsushita T, Fujimoto M, Horikawa M, Fujita T, et al. Intercellular adhesion molecule-1 deficiency attenuates the development of skin fibrosis in tight-skin mice. J Immunol. 2007; 179(1): 698-707.
  16. Horikawa M, Fujimoto M, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Kawasuji A, et al. E- and P-selectins synergistically inhibit bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Am J Pathol. 2006; 169(3): 740-9.

## G. 研究発表

なし

## H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 強皮症患者 39 例の臨床経過

	初回登録時	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後
MRSS	16 (2-39)	10 (0-38)	12 (0-35)	9 (1-25)	8 (0-29)
%VC	96 (53-143)	91 (62-143)	95 (61-143)	91 (56-137)	90 (58-136)
HAQ-DI	0.125 (0-1.5)	0.125 (0-1.75)	0.25 (0-2.5)	0.125 (0-1.875)	0.25 (0-1.75)
間質性肺疾患	30 (77%)	30 (77%)	31 (79%)	32 (82%)	32 (82%)
腎クリーゼ	0 (0%)	2 (5.1%)	0 (0%)	1 (2.6%)	1 (2.6%)
ステロイド治療	26 (67%)	32 (82%)	33 (85%)	34 (87%)	32 (82%)
サイクロフォスファミド治療	4 (10%)	8 (21%)	4 (10%)	6 (15%)	8 (21%)
他の免疫抑制剤による治療	1 (3%)	1 (3%)	4 (10%)	5 (13%)	7 (18%)

数値は中央値（範囲）または陽性患者数（%）を示す



表 2. 強皮症患者における初回登録時の接着分子濃度と初回登録から 4 年後までの臨床症状との相関

	初回登録時	1 年後	2 年後	3 年後	4 年後
初回登録時の ICAM-1 vs. MRSS (初回登録時～4 年後)	r=-0.12 p=0.48	r=-0.02 p=0.90	r=-0.02 p=0.90	r=-0.15 p=0.37	r=-0.072 p=0.66
初回登録時の ICAM-1 vs. %VC (初回登録時～4 年後)	r=-0.41* p=0.019	r=-0.40* p=0.033	r=-0.41* p=0.036	r=-0.57** p=0.0027	r=-0.59** p=0.0009
初回登録時の ICAM-1 vs. HAQ-DI (初回登録時～4 年後)	r=0.065 p=0.69	r=0.027 p=0.87	r=-0.14 p=0.39	r=0.11 p=0.49	r=0.060 p=0.72
初回登録時の L-selectin vs. MRSS (初回登録時～4 年後)	r=-0.06 p=0.57	r=-0.10 p=0.37	r=-0.12 p=0.27	r=-0.08 p=0.51	r=-0.18 p=0.17
初回登録時の L-selectin vs. %VC (初回登録時～4 年後)	r=-0.051 p=0.68	r=0.049 p=0.76	r=-0.052 p=0.71	r=-0.16 p=0.32	r=-0.26 p=0.13
初回登録時の L-selectin vs. HAQ-DI (初回登録時～4 年後)	r=-0.13 p=0.21	r=-0.062 p=0.57	r=-0.12 p=0.26	r=-0.058 p=0.63	r=-0.07 p=0.63
初回登録時の E-selectin vs. MRSS (初回登録時～4 年後)	r=0.16 p=0.33	r=0.12 p=0.46	r=0.012 p=0.94	r=0.012 p=0.94	r=0.16 p=0.33
初回登録時の E-selectin vs. %VC (初回登録時～4 年後)	r=-0.30 p=0.13	r=-0.30 p=0.25	r=-0.29 p=0.14	r=-0.06 p=0.77	r=-0.30 p=0.13
初回登録時の E-selectin vs. HAQ-DI (初回登録時～4 年後)	r=0.12 p=0.94	r=0.056 p=0.73	r=0.12 p=0.48	r=0.19 p=0.25	r=0.012 p=0.94
初回登録時の P-selectin vs. MRSS (初回登録時～4 年後)	r=0.14 p=0.39	r=0.30 p=0.060	r=0.13 p=0.43	r=0.079 p=0.63	r=0.23 p=0.15
初回登録時の P-selectin vs. %VC (初回登録時～4 年後)	r=-0.16 p=0.37	r=-0.20 p=0.47	r=0.022 p=0.91	r=-0.13 p=0.53	r=-0.077 p=0.70
初回登録時の P-selectin vs. HAQ-DI (初回登録時～4 年後)	r=0.51** p=0.0010	r=0.52** p=0.0006	r=0.54** p=0.0004	r=0.31 p=0.058	r=0.36* p=0.026

\*p<0.05, \*\*p<0.01

表 3. 重回帰分析により 4 年後の %VC を予測すると抽出された初回登録時の因子

	推定値	標準誤差	p 値
切片	230.2	83.4	0.012
初回登録時の %VC	0.62	0.13	0.0001
Log <sub>10</sub> (初回登録時の血清中の ICAM-1 濃度 (ng/ml))	-60.1	22.7	0.015

4 年後の %VC を規定する重回帰式 = 230.2 + 0.62 × 初回登録時の %VC + -60.1 × log<sub>10</sub>(血清中の ICAM-1 濃度 (ng/ml))。R<sup>2</sup> (決定係数) = 0.73, RMSE (平均二乗誤差) = 12.1, p < 0.0001

表 4. 重回帰分析により 4 年後の HAQ-DI を予測すると抽出された初回登録時の因子

	推定値	標準誤差	p 値
切片	-2.75	1.62	0.099
Log <sub>10</sub> (初回登録時の血清中の P-selectin 濃度 (ng/ml))	2.22	0.96	0.028
初回登録時の %VC	-0.0060	0.0030	0.057
初回登録時の HAQ-DI	0.29	0.17	0.100

4 年後の HAQ-DI を規定する重回帰式 = -2.75 + 2.22 × log<sub>10</sub>(血清中の P-selectin 濃度 (ng/ml)) + -0.0060 × 初回登録時の %VC + 0.29 × 初回登録時の HAQ-DI。R<sup>2</sup> (決定係数) = 0.41, RMSE (平均二乗誤差) = 0.345, p = 0.001

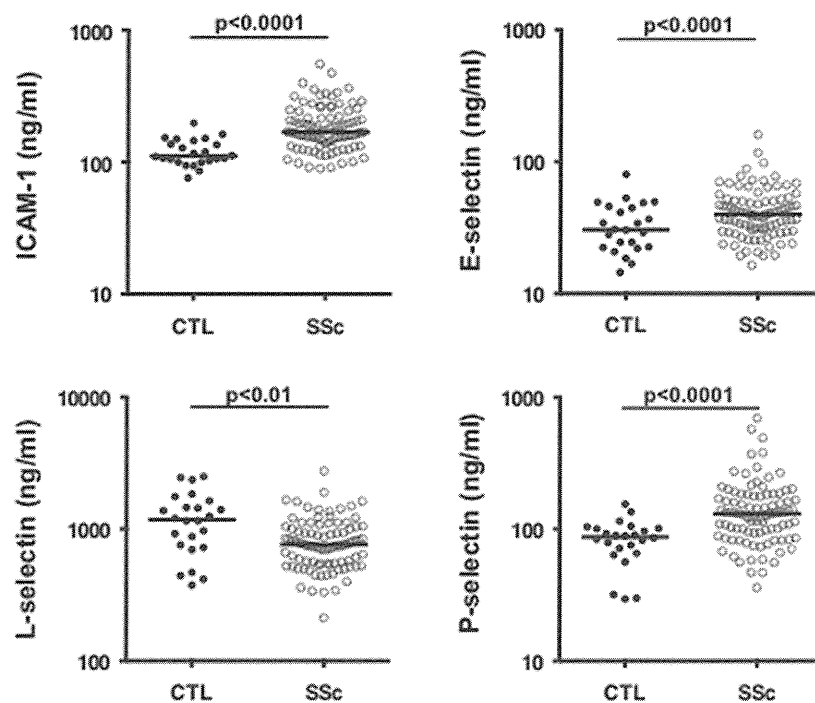


図1：強皮症早期重症例（SSc）と健常人（CTL）における血清中接着分子濃度。短い横線は各群の中央値を示す。

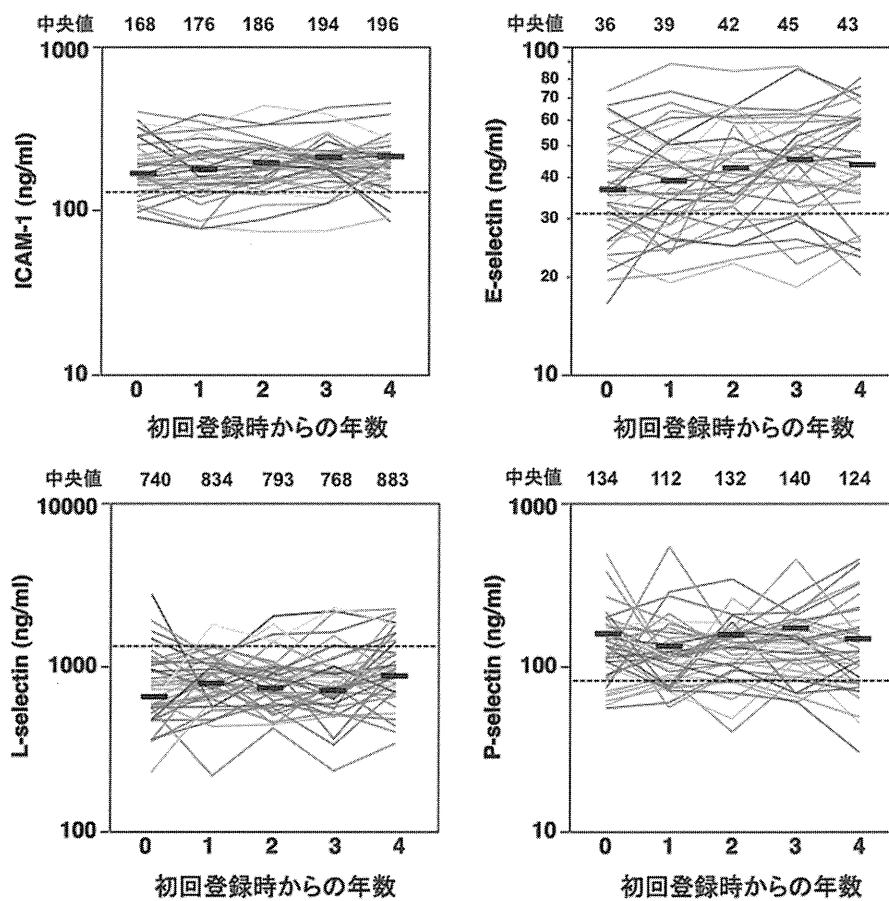


図2：経過中の全症例の血清中接着分子濃度の変動。短い横線は中央値を、長い点線は健常人の中央値を示す。

## 全身性強皮症疑い例の自然経過に関する検討

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  
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、全身性強皮症（SSc）において皮膚硬化出現前の早期診断が試みられている。そこで、膠原病疑いで当院を受診し、抗セントロメア抗体陽性やレイノー現象より SSc が疑われたが、皮膚硬化を認めなかった症例を登録し、その後の自然経過を後ろ向きに検討し、SSc の発症率、および発症に関連する予測因子について解析した。対象は 35 例で、登録時の年齢は中央値 53 歳、全例女性で、観察期間中央値 8.2 年であった。そのうち、観察中に SSc を発症したのは 5 例（14.3%）で、登録時から SSc の診断までの期間は中央値 4.9 年であった。全例、登録時にシェーグレン症候群と診断されており、SSc 発症群で登録時の抗核抗体が有意に高力価であった。レイノー現象、抗セントロメア抗体陽性例で、抗核抗体高力価やシェーグレン症候群と診断された症例においては、特に SSc の発症に留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（SSc）の主病態である血管障害や線維化病変は一旦進行してしまうと不可逆性となり、治療介入しても十分な効果が得られない場合が多い。そこで、近年、病態完成前の可逆的な段階での治療介入を目指し、レイノー現象（RP）や SSc 特異抗体、capillaroscopy による爪郭毛細血管異常の組み合わせなどから、皮膚硬化出現前の SSc 早期診断が試みられている<sup>[1, 2]</sup>。

しかし、SSc 特異抗体の一つである抗セントロメア抗体（ACA）に関しては、シェーグレン症候群、原発性胆汁性肝硬変など SSc 以外の疾患における陽性例も多く<sup>[3, 4]</sup>、SSc の早期診断においては注意が必要と考えられる。

そこで、今回、皮膚硬化はないが、抗セントロメア抗体（ACA）陽性より SSc が疑われた症例の自然経過について検討を行った。

### B. 研究方法

#### 1) 対象患者

多関節痛やレイノー現象、乾燥症状などを主訴に膠原病疑いで札幌医科大学附属病院を受診し、RP や ACA 陽性を認めるが、厚生労働省の強皮症診断基準（竹原斑、2003 年）を満たさなかった症例を後ろ向きに登録した。

対象症例は 35 例で、全例女性、登録時年齢は中央値 53 歳（四分位範囲：45-61 歳）[範囲：23-80 歳]であった。全例、抗核抗体（ANA）陽性で、RP は 15 例（42.9%）で認められ、ELISA 法による ACA 陽性は 34 例（97.1%）であった。登録時に RP と ACA 陽性の両方を認めたのは 14 例（40.0%）、ACA のみ陽性は 20 例（57.1%）、RP のみが認められたのは 1 例（2.9%）であった。ACA 以外の自己抗体は、抗 topo I 抗体陽性 20 例中 0 例、抗 RNA ポリメラーゼ（RNAP）Ⅲ 抗陽性 15 例中 0 例、抗 U1-RNP 抗体陽性 18 例中 0 例、リウマチ因子（RF）陽性 34

例中 10 例 (29.4%)、抗 SS-A 抗体陽性 34 例中 8 例 (23.5%)、抗ミトコンドリア抗体陽性 17 例中 4 例 (23.5%) であった。登録時の診断は、シェーグレン症候群 (SS) 18 例、診断未確定 11 例、primary RP 4 例、関節リウマチ (RA) 2 例であった。なお、SS の診断は 1997 年の厚生労働省の SS 診断基準、RA の診断は 1987 年の米国リウマチ学会 (ACR) の RA 診断基準を満たすものとした。また、primary RP は RP を呈するが全身性結合織病のどの診断基準も満たさないもの、診断未確定はどの全身性結合織疾患の診断基準も満たさないものと定義した。

## 2) 臨床的因子の解析

対象症例について、観察期間中の SSc 発症の有無、SSc 発症と年齢、自己抗体の種類、臨床症状、臓器病変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。中央値の比較は Mann-Whitney's U test を、分割表分析の検定には Fisher's exact test を用い、 $p < 0.05$  の時に有意差ありと判定した。

なお臨床データの研究目的での使用については、解析時に患者から同意を得た。

## C. 研究結果

### 1) SSc 発症例と非発症例の比較 (表 1)

対象症例 35 例全体での観察期間は中央値 98 ヶ月 (四分位範囲: 39-135 ヶ月) [範囲: 2-272 ヶ月] で、この間に SSc を発症したのは 35 例中 5 例 (14.3%)、すべて limited 型 (lcSSc) であった。

SSc 発症群と SSc 非発症群では、登録時年齢、RP 出現年齢に差はみられなかった。SSc 発症群では登録時から皮膚硬化出現までの期間が中央値 59 ヶ月 (四分位範囲: 19.5-98 ヶ月) [範囲: 10-135 ヶ月]、一方、SSc 非発症群の登録時からの観察期間は中央値 101 ヶ月 (四分位範囲: 42-141.3 ヶ月) [範囲: 2-272 ヶ月] であったが、有意差はみられなかった。

SSc 発症群は登録時に RP は認められず全例 ACA のみ陽性であったが、皮膚硬化出現までに 5 例中 4 例で RP が出現した。登録時 ANA 力価は、SSc 発症群で中央値 5120 倍 (四分位範囲: 1920-5120 倍) [範囲: 1280-5120 倍]、一方、SSc 非発症群で中央値 320 倍 (四分位範囲: 320-640 倍) [範囲: 80-5120 倍] となり、SSc 発症群で有意に高かった ( $p=0.0017$ ) が、登録時の ACA 力価に差は見られなかった。また、手指腫脹、爪上皮出血点、皮下石灰化、関節症状の有無に有意差はなく、両群ともに観察期間中の臓器障害 (間質性肺炎、逆流性食道炎、肺高血圧症) の出現はなかった。ACA 以外の自己抗体の有無についても両群で有意差はなかった。ステロイド治療は SSc 非発症群のうち 6 例で行われていたが、統計学的有意差はみられなかった。

### 2) 登録時診断別にみた SSc 発症頻度

SSc を発症した 5 例はすべて登録時にシェーグレン症候群と診断されていた。登録時に SS と診断された 18 例における SSc の発症頻度は 27.8% であった。

## D. 考案

SSc の大部分の症例では皮膚硬化出現前に RP が先行するため、近年、この RP 先行期間内に、将来 SSc を発症する群を抽出しようとする試みがなされている。Konig らによる大規模な前向き研究<sup>[1]</sup>では、RP が基盤にあり、かつ、SSc 特異抗体あるいは capillaroscopy による爪郭毛細血管異常を有する「早期 SSc」症例からの SSc 発症は、5 年間で 47%、10 年間で 69%、15 年間で 79% であり、RP に加えて爪郭毛細血管異常や SSc 特異抗体を有する症例は SSc の発症リスクが高いことが示された。

一方、今回の検討では、RP と ACA 陽性の症例を対象に自然経過をみたところ、観察期間中央値

8.2 年間における SSc 発症は 14.3% と、上記報告と比べて低率であった。この点については、当科における SSc 発症例の皮膚硬化出現までの期間は中央値 59 ヶ月で、SSc 非発症群 30 例中 9 例は観察期間 59 ヶ月未満であったことから、これらの症例の観察期間を長くすることで SSc 発症例が増えていく可能性は否定できない。また、今回の検討では、capillaroscopy による爪郭毛細血管異常について評価しておらず、爪郭毛細血管異常を有する RP 症例が登録から漏れている可能性がある。さらに、今回の検討は lcSSc で高頻度に陽性となる ACA のみに注目し、他の SSc 特異抗体陽性例については評価しなかった。lcSSc では数年から数十年もの長期間にわたって RP が先行することが知られており、これも今回の SSc 発症率が低くなった要因の一つと考えられる。

また、今回、SSc を発症した 5 例はすべて登録時に ACA 陽性のシェーグレン症候群と診断されていた。シェーグレン症候群における ACA の陽性率は 3.7~26% で<sup>[3,5]</sup>、ACA 陽性シェーグレン症候群 20 例を平均 5.4 年観察したところ、そのうち 2 例が SSc を発症し、それまでの報告と合計すると、ACA 陽性シェーグレン症候群からの SSc 発症は 66 例中 15 例 (23%) と報告されている<sup>[3]</sup>。今回の検討における ACA 陽性シェーグレン症候群からの SSc 発症率は 27.8% であり、上記報告と同程度であった。また、登録時にシェーグレン症候群と診断された 18 例のうち、SSc 発症 5 例と SSc 非発症 13 例において、抗 SS-A 抗体の陽性率はいずれも 40% 程度と差はなく、SSc 発症と抗 SS-A 抗体との関連はみられなかった。

今回の検討から、RP・ACA 陽性例では、基盤に ANA 高力価やシェーグレン症候群を有する症例からの SSc 発症が多いことが示唆された。しかし、症

例数が少なく、かつ、後ろ向き解析であるため、結果の解釈には注意が必要である。今後、前向き試験を中心とした更なる検討が必要と思われた。

## E. 結 論

RP、ACA 陽性例のうち、ANA 高力価の症例や、SS と診断された症例においては、特に SSc の発症に留意する必要があると思われた。

## F. 文 献

1. Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, et al.: Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis. A twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008; 58: 3902-3912.
2. Avouac J, Fransen J, Walker UA, et al.: Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis: results of a Delphi consensus study from EULAR Scleroderma Trials and Research group. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 476-481.
3. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, et al: Anticentromere antibody positive Sjögren's syndrome: a retrospective descriptive analysis. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R47.
4. 大平 弘正、物江 恭子、菅野有紀子、他. : 自己免疫性胆管疾患での自己抗体とその病的意義. *肝胆膵* 2011 ; 62 : 629-637.
5. Katano K, Kawano M, Koni I, et al.: Clinical and laboratory features of anticentromere antibody positive primary Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 2001; 28: 2238-2244.

## 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

(予定を含む)

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

表 1. SSc 発症群と SSc 非発症群における臨床的因子の比較

	SSc 発症群 (n=5)		SSc 非発症群 (n=30)		
	登録時	終了時	登録時	終了時	
登録時年齢	52 歳 (40-54)*		55 歳 (23-80)*		p=0.26
RP 出現年齢	51 歳 (43-56)*		54 歳 (20-80)*		p=0.81
観察期間	59 ヶ月 (10-135)*		101 ヶ月 (2-272)*		p=0.19
ACA と RP					
ACA+RP	0 例	4 例	14 例	19 例	
RP のみ	0 例	0 例	1 例	0 例	
ACA のみ	5 例	1 例	15 例	11 例	
登録時 ANA 力価	5120×(1280-5120)*		320×(80-5120)*		p=0.0017
登録時 ACA 力価	160.5 (127-216)*		139.2 (31.5-231.2)*		p=0.47
抗 topo I 抗体	0 例/5 例		0 例/15 例		—
抗 RNAP III 抗体	0 例/3 例		0 例/12 例		—
抗 U1-RNP 抗体	0 例/3 例		0 例/15 例		—
RF	2 例 (40.0%)		8 例/29 例 (27.6%)		p=0.62
抗 SS-A 抗体	2 例 (40.0%)		6 例/29 例 (20.7%)		p=0.57
抗 SS-B 抗体	1 例 (20.0%)		1 例/29 例 (3.5%)		p=0.28
抗ミトコンドリア抗体	0 例/3 例		4 例/14 例 (28.6%)		p=0.54
補体価低下	0 例		3 例 (10.0%)		p=1.00
CRP 陽性	1 例 (20.0%)		1 例 (3.3%)		p=0.27
IgG (mg/dl)	1430 (1120-2230)		1300 (849-2640)		p=0.44
KL-6 (U/ml)	391 (125-475)		185 (122-700)		p=0.29
	登録時	終了時	登録時	終了時	
手指腫脹	1 例	3 例	5 例	5 例	
爪上皮出血点	0 例	1 例	0 例	3 例	
皮下石灰化	1 例	1 例	1 例	1 例	
関節症状	4 例	4 例	22 例	24 例	
間質性肺炎	0 例	0 例	0 例	0 例	
逆流性食道炎	0 例	0 例	0 例	0 例	
肺動脈高血圧	0 例	0 例	0 例	0 例	
ステロイド治療	0 例		6 例 (20.0%)		p=0.56

RP：レイノー現象、ACA：抗セントロメア抗体、ANA：抗核抗体、抗 RNAP III 抗体：抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、RF：リウマチ因子

## 全身性強皮症の爪郭部キャピラリースコープ所見

研究協力者	麦井直樹	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
研究協力者	長谷川稔	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
協力者	大島幸恵	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
協力者	松下貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 助教
協力者	八幡徹太郎	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	堀江 翔	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授

### 研究要旨

強皮症（SSc）患者に対して、キャピラリースコープを用いて爪郭部毛細血管を観察し、毛細血管の形態学的な変化について解析した。対象者は強皮症が356例であった。強皮症の異常パターン（scleroderma pattern）出現頻度、pseudosclerodermaの所見、強皮症の初回の所見と経過中の変化について解析し、早期診断への有用性について検討した。結果、scleroderma patternは強皮症で89.3%と高頻度にみられた。一方でpseudosclerodermaではみられなかった。Scleroderma patternの中でもSSc late patternはdcSScやPSまたは皮膚潰瘍を有する症例、罹病期間の長い症例で有意に高頻度にみられた。初回より1.4年後や2.9年後の再検では、約20%でpatternの変化がみられ、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例やPSまたは皮膚潰瘍を有する症例で高頻度にpatternの悪化がみられた。

### A. 研究目的

我々は、キャピラリースコープを用いて爪郭部毛細血管を観察し、全身性強皮症（強皮症）で毛細血管の形態学的な変化を確認、その上で爪郭部毛細血管の血流速度が著明に低下していることを報告した<sup>(1,2)</sup>。

今回は、毛細血管の形態学的な変化について、より多数例で解析し、早期診断への有用性について検討した。

### B. 研究方法

#### 1) 研究方法

今回の研究は、金沢大学医学倫理委員会に承認を

得た（No963）。すべての調査は観察研究として行われた。

#### 2) 対象患者

対象は、2006年4月から2012年5月に受診した562例である。疾患の内訳は、強皮症356例、皮膚筋炎および多発性筋炎（DM/PM）85例、全身性エリテマトーデス（SLE）74例、混合性結合組織病（MCTD）19例、関節リウマチ（RA）27例、抗リン脂質抗体症候群（APS）21例、Pseudoscleroderma 9例、一次性Raynaud 4例、健常者39例であった。

対象となった強皮症の詳細は、diffuse cutaneous SSc(dcSSc)が114例、limited cutaneous SSc(lcSSc)

が242例、平均年齢は57.9±13.8歳であった。抗核抗体は、抗トポイソメラーゼI抗体 (Topo I) 陽性104例、抗RNAポリメラーゼI/III抗体 (RNAP) 陽性31例、抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性157例、その他64例であった。皮膚硬化の程度を示す modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) は、平均8.9±21.0 (dcSSc 16.8±8.9、lcSSc 4.9±24.0) で、罹病期間は平均7.8±8.1年 (dcSSc: 4.4±4.5、lcSSc: 9.5±9.0) であった。

方法：

爪郭部の毛細血管の形態学的な変化について解析した。検討した項目は、

1. 各疾患における scleroderma pattern の出現頻度。
  2. Pseudoscleroderma についての検討
  3. 強皮症における初回の所見
  4. 経過中の変化
- の4点とした。

Scleroderma pattern の定義としては、Maricq, H.らの、①拡張毛細血管または巨大毛細血管、②微小出血、③毛細血管の配列の乱れ、④中等度から高度の毛細血管減少、⑤枝分かれまたは蛇行状毛細血管のうち、2項目をみたすものとした<sup>3)</sup>。これら項目について全くみられないものが normal pattern、1項目のみ認められるものが nonspecific pattern、scleroderma pattern の特徴が2項目みられる所見が SSc early pattern、典型的に毛細血管拡張や減少、出血点がみられる所見が SSc active pattern、枝分かれ状血管や無血管領域のみられる所見が SSc late pattern とされている。

強皮症における初回の所見や変化については臨床所見等 (年齢、性別、罹病期間、MRSS、強皮症の分類、抗核抗体、虫喰い状癬痕 (PS) または皮膚潰瘍、間質性肺炎、肺高血圧症) との多変量解析を行い、関連性を検討した。

測定機器は、キャピラリースコープ (中日電子社製 CP-1000) を用いた。

## C. 研究結果

### 1. 各疾患における scleroderma pattern の出現頻度

Scleroderma pattern の出現頻度を表に示す。強皮症は356例中318例と89.3%、DM/PMが85例中67例と78.8%、MCTDが19例中13例と68.4%、一次性Raynaudは4例中2例、50.0%と各々高頻度にみられた。しかし一次性Raynaudは症例数が少なく、さらに検討を要する。

### 2. Pseudoscleroderma についての検討

一方で、鑑別対照となった pseudoscleroderma 9例はすべて正常パターンを示した。Pseudoscleroderma の代表的な疾患の所見を図1に示す。この中にはモルフェア、強皮症様GVHD、POEMS症候群、糖尿病性皮膚硬化症、化学療法 (ゲムシタビンとドセタキセル) により誘発された強皮症様皮膚硬化が含まれる。

### 3. 強皮症における初回の所見

対象となった強皮症356例の初回のキャピラリースコープ所見は、図2に示すように、SSc early patternは20.5%、SSc active pattern 59.2%、SSc late pattern 9.4%、nonspecific pattern 4.7%、normal pattern 6.2%という分布であった。

次に病型別では、dcSScで、SSc early patternは19.3%、SSc active pattern 59.6%、SSc late pattern 15.8%、nonspecific pattern 3.5%、normal pattern 1.8%という分布であった。lcSScで、SSc early patternは22.4%、SSc active pattern 58.5%、SSc late pattern 5.8%、nonspecific pattern 5.4%、normal pattern 7.9%と、dcSScでSSc late patternが多く占めるという結果であった (図3)。

抗核抗体別では、Topo Iが、SSc early pattern



は22.5%、SSc active pattern 57.8%、SSc late pattern 12.7%、nonspecific pattern 2.0%、normal pattern 4.9%という分布であった。RNAPでは、SSc early patternは16.1%、SSc active pattern 64.5%、SSc late pattern 9.7%、nonspecific pattern 6.5%、normal pattern 3.2%という分布であった。ACAでは、SSc early patternは19.7%、SSc active pattern 62.4%、SSc late pattern 8.3%、nonspecific pattern 5.1%、normal pattern 4.5%という分布であった。Topo I陽性例でSSc late patternが多く占めるという結果であった(図4)。

各臨床所見等との多変量解析では、scleroderma patternの出現頻度はPSまたは皮膚潰瘍を有する症例やMRSS高値例で有意に高頻度であった。SSc late patternの出現頻度はdcSScやPSまたは皮膚潰瘍を有する症例や罹病期間が長い症例で有意に高頻度であった。

#### 4. 経過中の変化

最後に経過中の変化を示す(114例の2回目測定結果、3ヶ月を超えて再度検査)。検査時期は初回から平均 $1.43\pm 0.84$ 年であった。病型分類では、dcSSc 62例、lcSSc 52例。年齢は平均 $54.3\pm 16.1$ 歳。抗核抗体はTopo Iが54例、RNAPが15例、ACAが23例、その他22例であった。114例中20例(17.5%)でscleroderma patternに変化がみられた。Scleroderma patternの悪化が20例中14例、うち11例がTopo I陽性、改善が6例、うち3例がRNAP陽性という結果であった。Scleroderma patternの悪化について、臨床所見等と多変量解析したところ、Topo I陽性、PSまたは皮膚潰瘍を有する症例で有意に高頻度であった。

次に51例の3回目測定結果を示す。検査時期は1回目から平均 $2.93\pm 0.88$ 年であった。病型分類では、dcSSc31例、lcSSc20例。抗核抗体はTopo I

が22例、RNAPが8例、ACAが12例、その他9例であった。51例中13例(25.5%)で変化がみられた。悪化が7例、うち5例がTopo I陽性であった。改善が6例、うち3例がRNAP陽性という結果であった。

結果のまとめ

#### 1. scleroderma patternの出現頻度

強皮症、DM/PM、MCTDで高頻度にみられた。

#### 2. Pseudosclerodermaについての検討

強皮症と鑑別が問題となるpseudosclerodermaでは、scleroderma patternはみられず、強皮症との鑑別に有用であることが確認できた。

#### 3. 強皮症における初回の所見

Scleroderma patternは、PSまたは皮膚潰瘍を有する症例やMRSS高値例で有意に高頻度にみられた。またSSc late patternは、dcSScやPSまたは皮膚潰瘍を有する症例や罹病期間の長い症例で有意に高頻度にみられた。

#### 4. 経過中の変化

多くの症例では、patternの変化はみられなかった。しかし約20%の症例では、経過中にpatternの変化がみられた。Topo I陽性例、PSまたは皮膚潰瘍を有する症例では有意に悪化する傾向にあり、RNAP陽性例は改善する例も少なからず認められた。

## D. 考案

我々は今回、毛細血管血流を容易に観察できるキャピラリースコープにより強皮症の毛細血管の形態異常を測定し、その臨床的意義を検討した。キャピラリースコープにより観察されるscleroderma patternは皮膚筋炎および多発性筋炎<sup>(4)</sup>や抗U1RNP抗体や抗カルジオリピン抗体陽性のSLE<sup>(5)</sup>、レイノー現象を有するシェーグレン症候群<sup>(6)</sup>でも異常所

見がみられると報告されているが、SScでの報告が圧倒的に多く<sup>(7-11)</sup>、診断に有用な手段と報告されている。今回の我々の検討でも他文献と同様に高頻度の出現となっていた<sup>(12)</sup>。一方で、pseudosclerodermaではscleroderma patternは示さず、診断におけるキャピラリースコープの有用性を確認することができた。

また、scleroderma patternの中でもSSc late patternは皮膚潰瘍との関連性も高く、血管病変の重症度を反映するものと考えられている<sup>(13)</sup>。今回の調査でもSSc late patternはdcSScやPSまたは皮膚潰瘍を有する症例や罹病期間の長い症例で有意に高頻度であり、血管病変との関連性を示す結果となった。

また経過中にパターンの変化もみられ、今回の検討で、約20%の症例では、経過中にpatternの変化がみられ、Topo I陽性例、PSまたは皮膚潰瘍を有する症例で悪化することが確認された。この傾向もscleroderma patternと血管病変との関連性を示すものであった。今回の再評価は平均で1.4年と2.9年という期間であり、7年の経過では50%に悪化がみられるとする報告<sup>(14)</sup>もあり、今後はさらに長期の経過を確認することも必要である。

キャピラリースコープにより観察されるscleroderma patternは早期診断に有用なことに加え、臨床所見との関連性やscleroderma pattern自体の変化も臨床所見との関連性がみられ、強皮症診療に有用である可能性が示された。

## E. 結 論

キャピラリースコープにより強皮症の毛細血管の形態異常を観察した。強皮症では、scleroderma patternは高頻度にみられた。一方で、pseudosclerodermaではscleroderma patternを示さなかった。

Scleroderma patternは、PSまたは皮膚潰瘍を有する症例やMRSS高値例で有意に高頻度にみられた。中でもSSc late patternは、dcSScやPSまたは皮膚潰瘍を有する症例や罹病期間の長い症例で有意に高頻度であった。約20%の症例では、経過中にpatternの変化がみられ、悪化する症例はTopo I陽性例、PSまたは皮膚潰瘍を有する症例で高頻度であった。

## F. 文 献

- 1) Mugii N et al.: Reduced red blood cell velocity in nail-fold capillaries as a sensitive and specific indicator of microcirculation injury in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2009; 48:696-703
- 2) 麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者における爪郭部毛細血管の血流速度の検討: 平成19年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」分担研究報告書2007; 190-196
- 3) Maricq, H. R. et al.: Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis. Rheum.* 1980; 23: 183-189
- 4) Mugii N et al.: Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology* 2011; 50: 1091-1098
- 5) Furtado RN et al: Scleroderma-like nailfold capillaroscopic abnormalities are associated with anti-U1-RNP antibodies and Raynaud's phenomenon in SLE patients. *Lupus*, 11, 35-41, 2002
- 6) Capobianco KG et al: Nailfold capillaroscopic findings in primary Sjogrens syndrome: clinical and serological correlations. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 789-794
- 7) Maricq HR, LeRoy EC: Patterns of finger capillary

abnormalities in connective tissue disease by 'wide-field' microscopy. Arthritis Rheum 1973; 16: 619-628

8) Cutolo M et al: Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis, The Journal of Rheumatology 2000; 27: 155-160

9) Zufferey P et al: Prognostic significance of nailfold capillary microscopy in patients with Raynaud's phenomenon and scleroderma-pattern abnormalities: A six-year follow-up study, Clinical rheumatology 1992; 11: 536-541

10) Nagy Z et al: Nailfold digital capillaroscopy in 447 patients with connective tissue disease and Raynaud's disease, J Eur Acad Dermatol Venereol 2004; 18: 62-68

11) Maricq HR: Widefield capillary microscopy—Technique and rating scale for abnormalities seen in scleroderma and related disorders, Arthritis Rheum 1981; 24: 1159-1165

12) Alivernini S et al.: Skin ulcers in systemic sclerosis:

Determinants of presence and predictive factors of healing. J Am Acad Dermatol 2008; 60: 426-435

13) Slavica P D et al.: Scleroderma pattern of nailfold capillary changes as predictive value for the development of a connective tissue disease: a follow-up study of 3029 patients with primary Raynaud's phenomenon. Rheumatol Int 2011.

14) Sulli A, Cutolo M et al.: Timing of transition between capillaroscopic patterns in systemic sclerosis. Arthritis Rheum. 2012; 64: 821-825

## 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

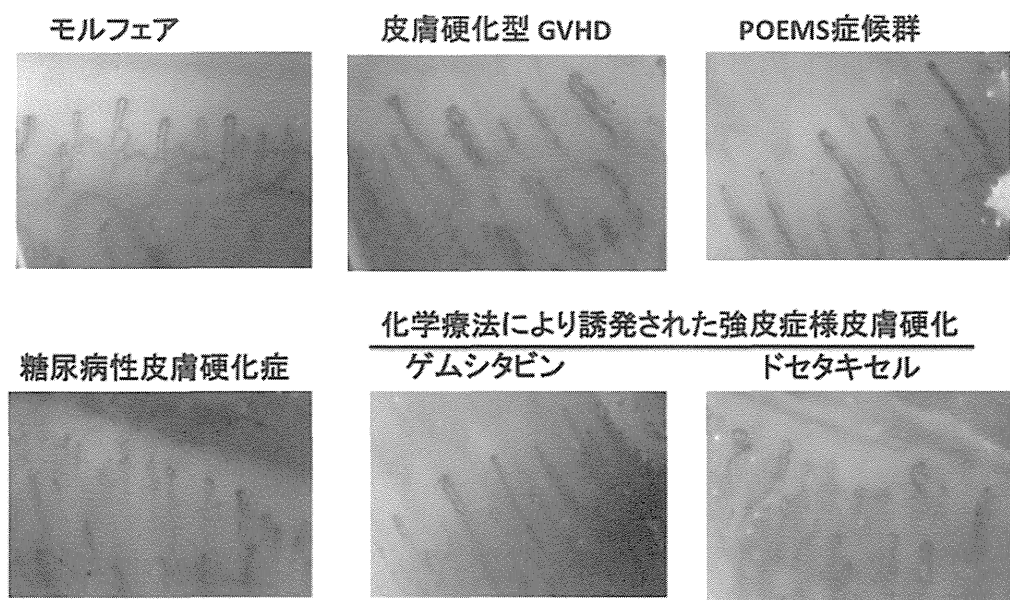


図 1 : Pseudoscleroderma の代表的 capillary scope 所見

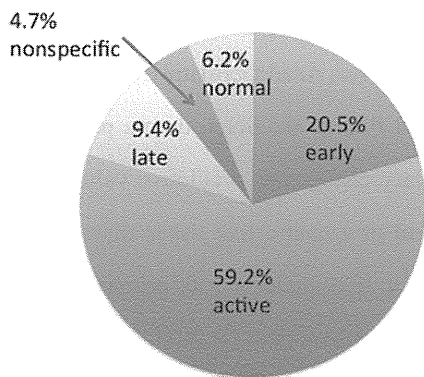
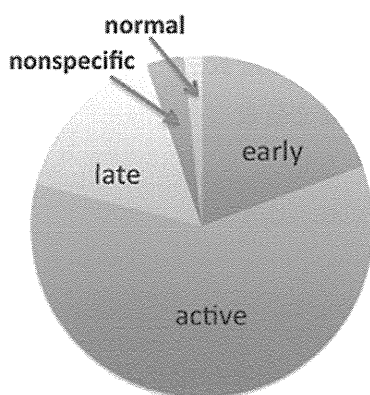


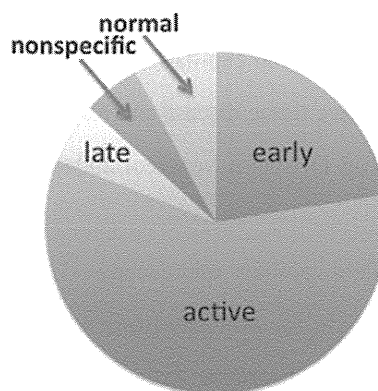
図2：強皮症の初回 capillary scope patterns

表1. Scleroderma pattern の出現頻度

強皮症	318/356 例	89.3%
DM/PM	67/85 例	78.8%
SLE	19/74 例	25.7%
MCTD	13/19 例	68.4%
RA	4/27 例	14.8%
APS	1/21 例	4.8%
Pseudoscleroderma	0/9 例	0%
一次性Raynaud	2/4 例	50%
健常者	0/39 例	0%

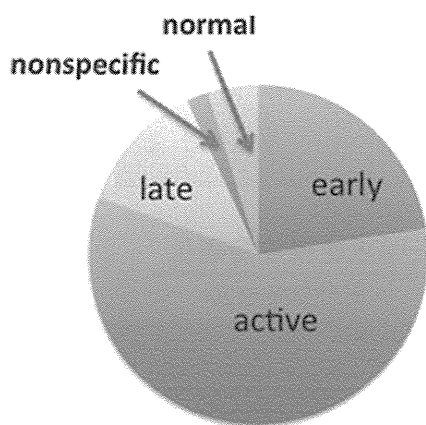


dcSSc

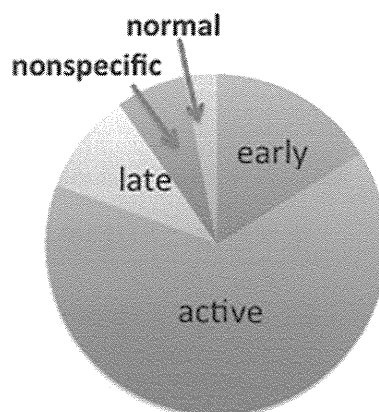


lcSSc

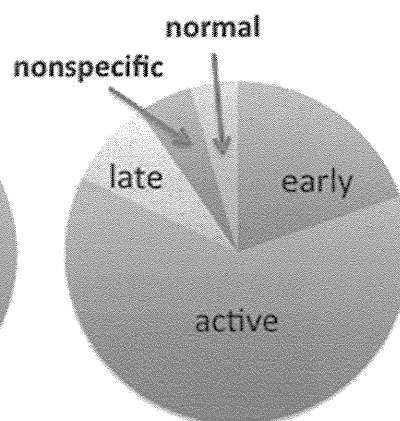
図3：強皮症の分類別の capillary scope 所見の割合



Topo I



RNAP



ACA

図4：抗核抗体別の capillary scope 所見の割合