

protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1 alpha (MIP-1 alpha) and MIP-1 beta) in patients with systemic sclerosis: MCP-1 and MIP-1 alpha may be involved in the development of pulmonary fibrosis. Clin Exp Immunol 1999; 117: 159-165.

10. Atamas SP. Complex cytokine regulation of tissue fibrosis. Life Sci 2002; 72: 631-643.

11. Jimenez SA and Christner PJ. Murine animal models of systemic sclerosis. Curr Opin Rheumatol 2002; 14: 671-680.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 瀬川 誠司、後藤 大輔、堀越 正信、松本 功、住田 孝之：間質性肺炎合併強皮症患者における TCR V δ 1 + NKT 細胞の解析、第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2013 年

2) Segawa S, Goto D, Horikoshi M, Matsumoto I, Sumida T. The regulatory role of TCR V δ 1⁺ NKT cells in systemic sclerosis patients with interstitial pneumonia. 15th International Congress of Immunology, 2013

3) Segawa S, Goto D, Horikoshi M, Kondo Y, Umeda N, Hagiwara S, Yokosawa M, Hirota T, Miki H, Tsuboi H, Ogishima H, Suzuki T, Matsumoto I, Sumida T. Involvement of TCR V delta1 + NKT cells in systemic sclerosis: association with interstitial pneumonia. ACR 77th Annual Scientific Meeting, 2013

4) Segawa S, Goto D, Horikoshi M, Matsumoto I, Sumida T. Involvement of TCR V delta1 + NKT cells in systemic sclerosis patients with interstitial pneumonia. Annual Meeting of The Japanese Society for Immunology, 2013

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

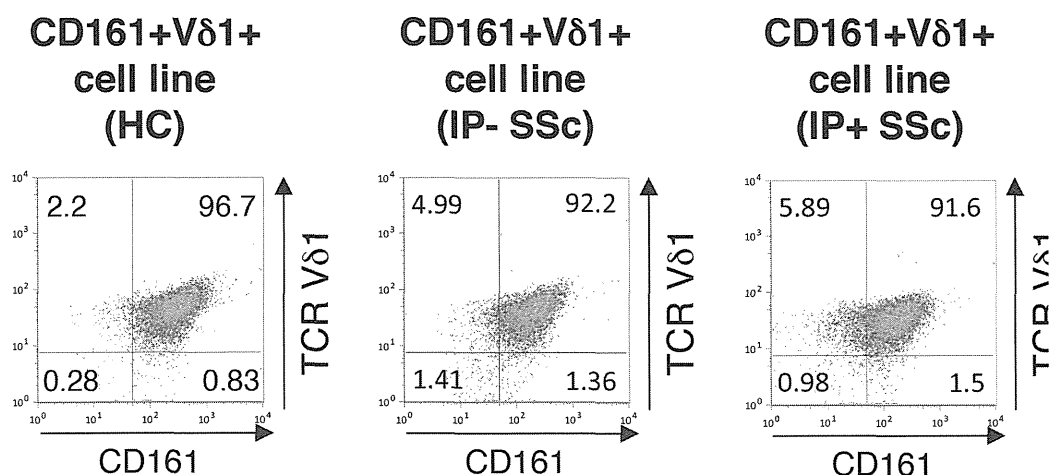


図1：HC、IP 非合併 SSc 患者、IP 合併 SSc 患者由来 CD161 陽性 V δ 1 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞株の作製
PBMCs より樹立した CD161 陽性 V δ 1 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞を、抗 CD161 抗体、抗体 TCR V δ 1 抗体を用いて解析した。

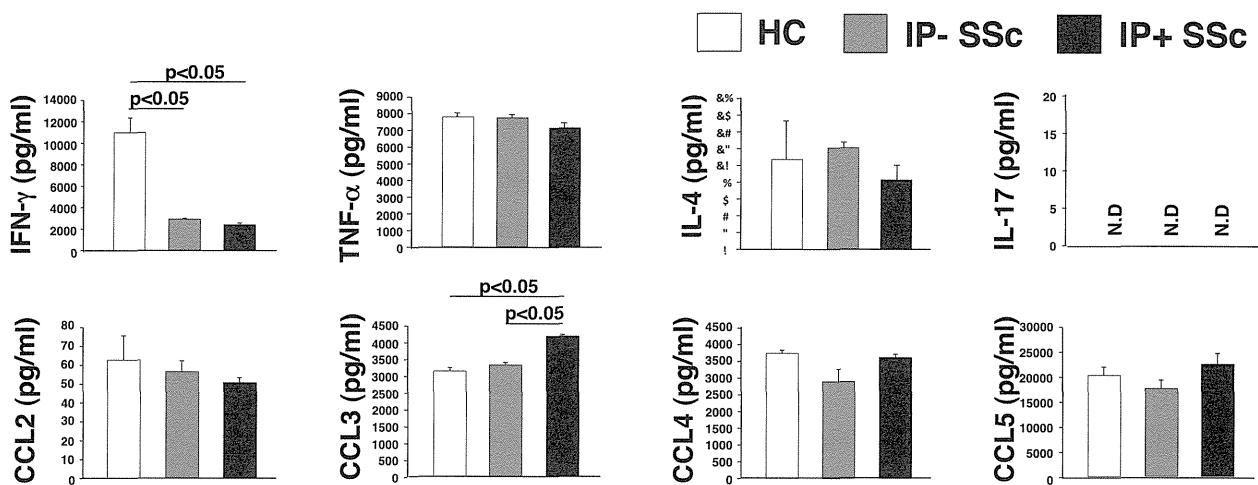


図2：HC、IP非合併SSc患者、IP合併SSc患者由来CD161陽性Vδ1陽性γδT細胞株からのIFN-γ、TNF-α、IL-4、IL-17、CCL2、CCL3、CCL4、CCL5産生量の解析
CD161陽性Vδ1陽性γδT細胞株を抗TCRVδ1抗体を用いて72時間刺激後、培養上清中のサイトカイン、ケモカイン産生量を解析した。

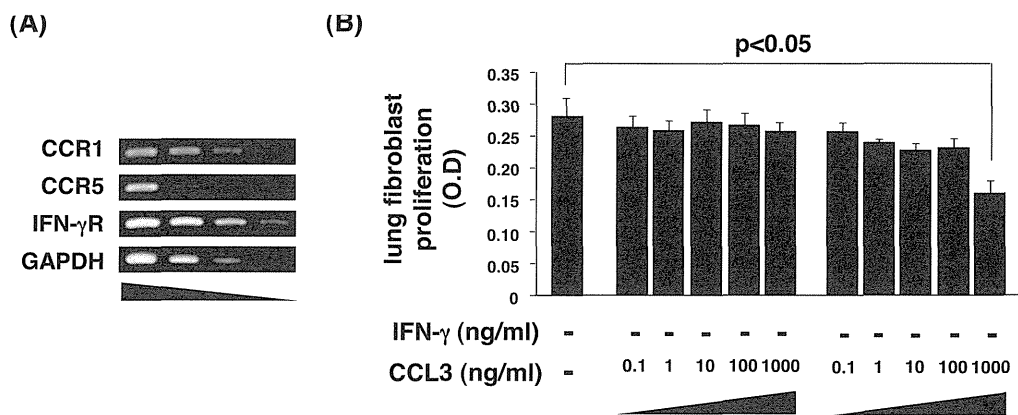


図3：(A) WI-38肺線維芽細胞株におけるCCR1、CCR5、IFN-γR mRNA発現解析 (B) IFN-γおよびCCL3共培養下でのWI-38肺線維芽細胞株増殖能の解析
WI-38肺線維芽細胞をIFN-γ、CCL3で24時間刺激後、BrdU測定kitを用いて細胞増殖能を測定した。

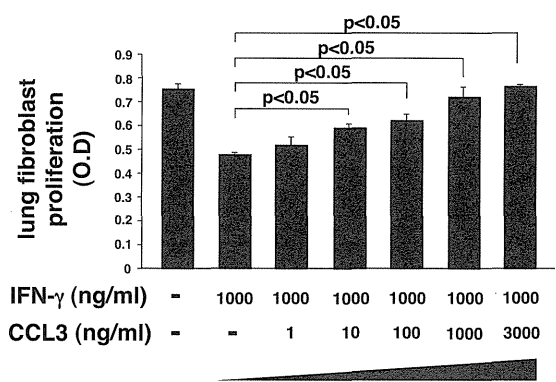


図4：IFN-γ、CCL3共培養下でのWI-38肺線維芽細胞株増殖能の解析
WI-38肺線維芽細胞をIFN-γ、CCL3で24時間刺激後、BrdU測定kitを用いて細胞増殖能を測定した。

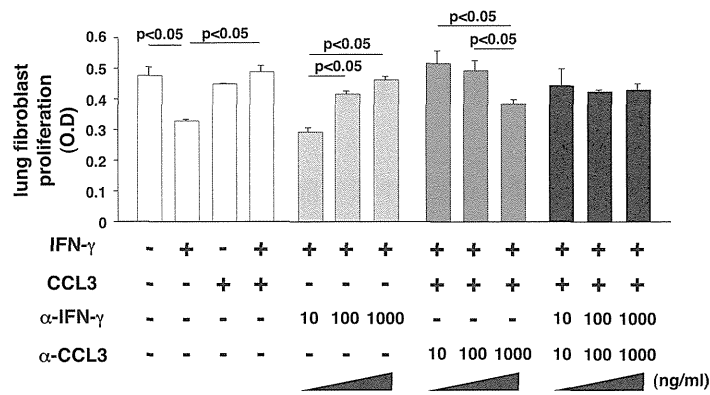


図 5 : IFN- γ 、CCL3、抗 IFN- γ 抗体、抗 CCL3 抗体共培養下での WI-38 肺線維芽細胞株増殖能の解析
WI-38 肺線維芽細胞を IFN- γ 、CCL3、抗 IFN- γ 抗体、抗 CCL3 抗体で 24 時間刺激後、BrdU 測定 kit を用いて細胞増殖能を測定した。

- culture supernatant from HC
- culture supernatant from IP- SSc
- culture supernatant from IP+ SSc

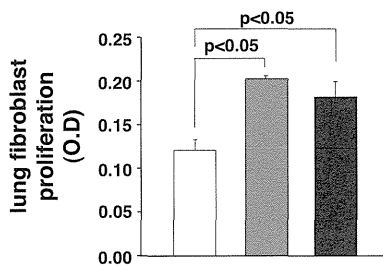
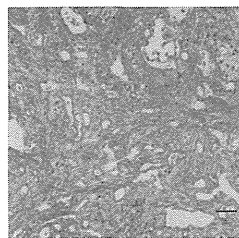
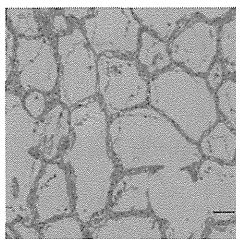


図 6 : HC、IP 非合併 SSc 患者、IP 合併 SSc 患者由来 CD161 陽性 V δ 1 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞株培養上清を用いた WI-38 肺線維芽細胞増殖能の解析
WI-38 肺線維芽細胞を各細胞培養上清で 24 時間刺激後、BrdU 測定 kit を用いて細胞増殖能を測定した。

(A)



(HE staining)

(B)

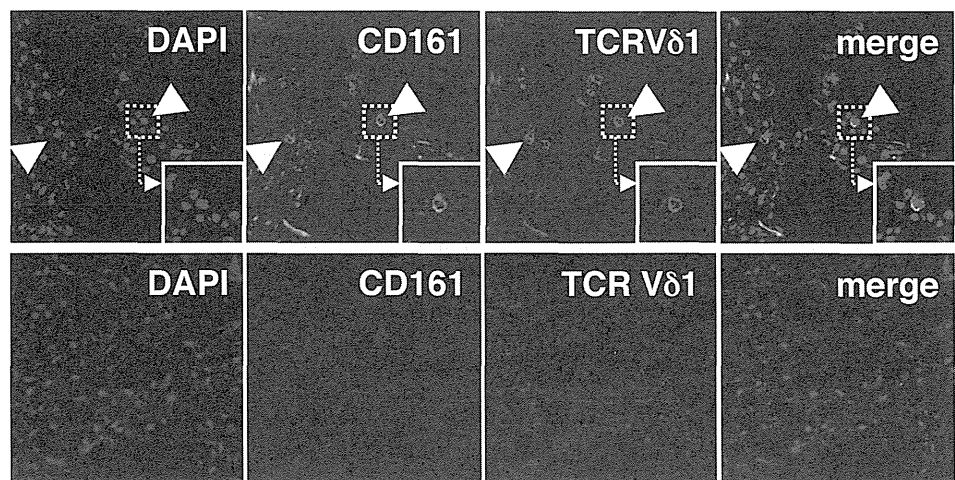


図 7 : (A) IP 合併 SSc 患者由来肺組織を用いた HE 染色 (B) IP 合併 SSc 患者由来肺組織を用いた CD161 陽性 V δ 1 陽性 $\gamma\delta$ T 細胞の染色

IP 合併 SSc 患者由来肺組織を用いて、HE 染色および蛍光免疫染色を行った。矢印は染色部位を示す。

全身性強皮症（SSc）の新規自己抗体： 抗 RuvBL1/2 抗体の臨床的意義

研究分担者	桑名正隆	慶応義塾大学医学部リウマチ内科 准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	加治賢三	金沢大学皮膚科、小松市民病院皮膚科
協力者	Noreen Fertig	ピッツバーグ大学リウマチ内科
協力者	Thomas A. Medsger	ピッツバーグ大学リウマチ内科
協力者	佐藤隆司	慶応義塾大学医学部リウマチ内科
協力者	星野香菜	慶応義塾大学医学部リウマチ内科
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 准教授
研究協力者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
協力者	Mary Lucas	ピッツバーグ大学リウマチ内科
協力者	Andrew Schnure	ピッツバーグ大学リウマチ内科
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

抗 RuvBL1/2 抗体の臨床的意義を SSc1051 例と対照疾患 290 例を用いて検討した。3つの SSc コホートにおける同抗体陽性率は 1~2% だったが、SSc に特異的であった。陽性例は筋炎の重複が 60% を占め、びまん皮膚硬化型が 70% を占めた。筋炎重複症候群と関連する抗 Ku 抗体、抗 PM-Scl 抗体と比べると、抗 RuvBL1/2 抗体陽性例は高齢発症で男性に多く、びまん皮膚硬化型が高率であった。

A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis：SSc）は膠原病の一つの疾患で皮膚および諸臓器の線維化と末梢血管病変が特徴的な疾患である。SSc の病院はまだはっきりしていないが、自己免疫現象が病態生理に強く関わっていると考えられている。膠原病診断において抗核抗体の測定は有用なツールであることは既知の事実である。全身性強皮症において約 95% 以上に抗核抗体が陽性であるが、対応抗原の特定、つまり特異抗体については 80% にとどまっている^{1),2)}。特異抗体別により臨床症状、合併症などを推測できるだけではなく、予後的因子の推測や治療戦略を考

える上でも非常に有用であり、特異抗体の検出は急務である。

2009 年に当研究班で SSc に特異的に陽性となる抗 RuvBL1/2 抗体について報告した。今回金沢大、慶応大学、ピッツバーグ大学の 3 施設において臨床的解析をおこなった。

B. 研究方法

2009 年に報告した抗 RuvBL1/2 抗体の臨床的解析を行うため、SSc 患者をそれぞれ金沢大学 316 例、慶応大学 272 例、ピッツバーグ大学 463 例で解析を行った。対象疾患として金沢大学より全身性エリテ

マトーデス、以下 SLE、60 例、皮膚筋炎、多発性筋炎、以下 DM/PM、100 例、特発性間質性肺炎、以下 IPF、80 例、関節リウマチ、以下 RA、30 例、自己免疫性肝炎、以下 AIH 20 例、正常人 50 例を用いた。血清および臨床情報に関して患者より文章による同意を得た。

C. 研究結果

1) 免疫沈降法での検出

全身性強皮症において既知の自己抗体が検出されなかった症例を並べて免疫沈降したところ 50 kDa 付近に濃く染まる例が数例認められた。この抗体(抗 p52/48 抗体)はすべて 2 つのバンドを有しており、片方のみ陽性例は認められませんでした(図 1)。蛍光抗体法間接法では、抗 p52/48 抗体陽性血清はすべて speckled pattern を呈しており、その力価は 160 倍~1280 倍と幅がありました。染色は分裂前期に染まり、その後中期の染色体エリアが薄くなる特徴がありました。免疫沈降法で同一のバンドに沈降し、抗核抗体も陽性であり、染色型も同一であることから、これらは同一の自己抗体であると考え、その抗原を検出するべく抗原特定実験を行った。

2) 抗原特定実験

具体的には免疫沈降法と同じく患者血清 1000 ul とビーズ 1000 mg を混和し、DMP で IgG とビーズを架橋させ、大量の K562 培養細胞と反応させました。K562 培養細胞とビーズ結合 IgG を反応させた後、洗浄し、protein assay を行い十分精製した後、elution buffer で抗原抽出を行い、フィルターで抗原蛋白を濃縮させた(図 2)。最終的に 100 ul 抽出でき、これを抗原として SDS-PAGE で電気泳動し、クマシーブルー染色および銀染色を行なった。クマシーブルー染色、銀染色でも 50 kDa 付近に 2 つのバンドが影出されたため、上下のバンドをそれぞれ切り

出し、液体クロマトグラフィー、質量分析法を行いました(図 2)。

3) 結果

上のバンドは検出されなかったが、下のバンドで RuvBL1 が検出されました。得られたアミノ酸配列の総数のうち、8% が RuvBL1 をコードしていた。RuvBL1 は 49 kDa の蛋白で ATPase associated activities with various cellular activities : AAA + とされるスーパーファミリーに属する蛋白であり分子シャペロンの一つである。RuvB については核内に局在し、DNA の修復に関連すると考えられている。RuvBL1 は 6 量体で存在する蛋白で RuvBL2 と複合体を作り 12 量体になることが分かっている^{3),4)}。また RuvBL1 と RuvBL2 は Walker A および B 領域、Sensor I および II、アルギニン鎖など共通する領域を持ち 2 つの蛋白の相同性は 43%⁵⁾ である。分子量は RuvBL1 が 49 kDa で RuvBL2 が 48 kDa であり、遺伝子座として RuvBL1 は 3 番染色体長腕で RuvBL2 は 19 番染色体長腕に存在する。免疫沈降法において近接するバンドが 2 本あることや RuvBL1 と RuvBL2 の分子量、蛋白の相同性やその構造など考慮すると RuvBL2 の自己抗体も存在するのではないかと考えウェスタンブロッティング法で確認実験を施行した。

4) IP-western blotting 法

抗 p52/48 抗体陽性 SSc3 人の血清を用い K562 の lysate と免疫沈降を行い、抗原を抽出し、抗 RuvBL1 モノクローナル抗体、抗 RuvBL2 モノクローナル抗体を用い免疫プロットを行ったところ抗 p52/48 抗体は共に RuvBL1 と RuvBL2 に反応しました。従ってこの自己抗体は抗 RuvBL1/2 抗体と判明した(図 3)。

5) 抗 RuvBL1/2 抗体の疾患別分布

金沢大学のデータベースを用い、抗 RuvBL1/2 抗

体の疾患分布を調べると SSc に 1.9% 陽性になり、他の自己免疫疾患 (PM/DM, SLE, RA) や特発性間質性肺炎、自己免疫性肝炎、一般健常人では陽性にならう、SSc に特異的に陽性であった。各施設 (金沢大、慶応大、ピッツバーグ大) の抗 RuvBL1/2 抗体の陽性率は 1.9% (6/316)、1.5% (4/272)、1.1% (4/463) とともに低率であった。

6) 抗 RuvBL1/2 抗体陽性 SSc の臨床的特徴 (表 1)

抗 RuvBL1/2 抗体の臨床的特徴を調べるため、日本とピッツバーグ大学とで比較検討しました。日本においては抗 RuvBL1/2 抗体陽性例が少ないため金沢大と慶応大を合算いたしました。日本においては高齢発症で男性に多い結果でしたがピッツバーグ大ではその傾向はありませんでした。抗体陽性例において 2 つのコホートとも SSc overlap 約 60% を占め、また病型としてはびまん皮膚硬化型が多く、diffuse 型のオーバーラップが共に優位に多い傾向にありました。

臓器病変においては、抗体陽性例では骨格筋病変が日本、ピッツバーグともに約 60% と高率に合併した。末梢循環病変はピッツバーグ大では少ない傾向であったが、日本ではその傾向はなく、また心病変は日本においては高率に合併したが、ピッツバーグ大では有意差はなかった。

6) 筋炎重複症候群関連自己抗体 (抗 PM-Scl 1 抗体、抗 Ku 抗体) との比較 (表 2)

抗 RuvBL1/2 抗体は筋炎を高率に合併することから筋炎重複症候群に関連する抗 PM-Scl 抗体、抗 Ku 抗体と比較検討を行った。これら 3 つの自己抗体の臨床的評価をするために金沢大、慶応大、ピッツバーグ大を合算したデータで解析を行いました。抗 RuvBL1/2 抗体陽性例は比較的高齢発症で、女性に多い傾向にありました。また臨床病型ではびまん皮膚硬化型が優位であり、びまん皮膚硬化型でオーバ

ーラップが高率で有りました。

D. 考 案

我々は全身性強皮症患者の中で 1 から 2% の率で陽性となる新しい自己抗体である抗 RuvBL1/2 抗体を見いだした。抗 RuvBL1/2 抗体は全身性強皮症のみに検出され、その他の膠原病、自己免疫疾患では検出されないことから、強皮症特異抗体の一つであると考えられた。抗 RuvBL1/2 抗体陽性全身性強皮症の臨床的特徴としてはびまん皮膚硬化型が多く、筋炎を高率に合併した。人種差はなく、日本、欧米ともに同じ傾向であり、それ故、抗 RuvBL1/2 抗体は抗 PM-Scl 抗体、抗 Ku 抗体と同じく筋炎合併の全身性強皮症の疾患標識抗体の一つに含めるべきである。さらにこれら 3 つの自己抗体で比較すると、抗 RuvBL1/2 抗体は男性に多く、高齢発症であり、びまん皮膚硬化型であるという特徴を有した。

E. 結 論

全身性強皮症に関連した新規自己抗体である抗 RuvBL1/2 抗体を見いだした。抗 RuvBL1/2 抗体はびまん皮膚硬化型で筋炎を合併する SSc-overlap の疾患標識マーカーの一つである。

F. 文 献

- 1) Steen VD.: Semin Arthritis Rheum. 2005 Aug; 35(1): 35-42.
- 2) Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, Matsushita T, Komura K, Kaji K, Kondo M, Nishijima C, Hayakawa I, Ogawa F, Kuwana M, Takehara K, Sato S.: Br J Dermatol. 2008 Mar; 158(3): 487-95. Epub 2008 Jan 17.
- 3) RVB1/RVB2: running rings around molecular biology.: Jha S, Dutta A.: Mol Cell. 2009 Jun 12; 34(5): 521-

33. Review.

- 4) Dodecameric structure and ATPase activity of the human TIP48/TIP49 complex.: Puri T, Wendler P, Sigala B, Saibil H, Tsaneva IR.: J Mol Biol. 2007 Feb 9; 366(1): 179-92. Epub 2006 Nov 11
- 5) Human TIP49 b/RUVBL2 gene: genomic structure, expression pattern, physical link to the human CGB/LHB gene cluster on chromosome 19 q13.3.: Parfait B, Giovangrandi Y, Asheuer M, Laurendeau I, Olivi M, Vodovar N, Vidaud D, Vidaud M, Bièche I.: Ann Genet. 2000 Apr-Jun; 43(2): 69-74.

G. 研究発表

- 論文発表
Arthritis Care Res (Hoboken)。2013 Sep 10. [Epub ahead of print]
- 学会発表
2013年アメリカリウマチ学会

H. 知的財産権の出願・登録状況

- 特許取得
なし
- 実用新案登録
なし
- その他

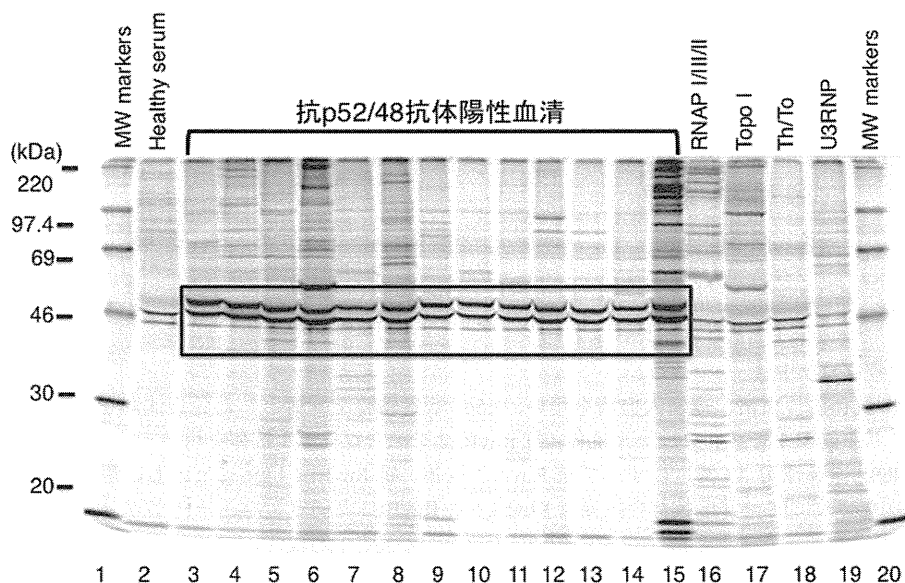


図1：免疫沈降法

K562 培養細胞を用いた免疫沈降法。³⁵S メチオニンで標識した K562 培養細胞抽出液を抗原として患者血清の IgG 結合プロテイン A セファロース粒子と反応させ、電気泳動し、SDS-PAGE で分画後にオートラジオグラフィーで分析した。Lane3~15 は 52 kDa と 48 kDa に沈降し、他の自己抗体は違う沈降パターンを呈した。

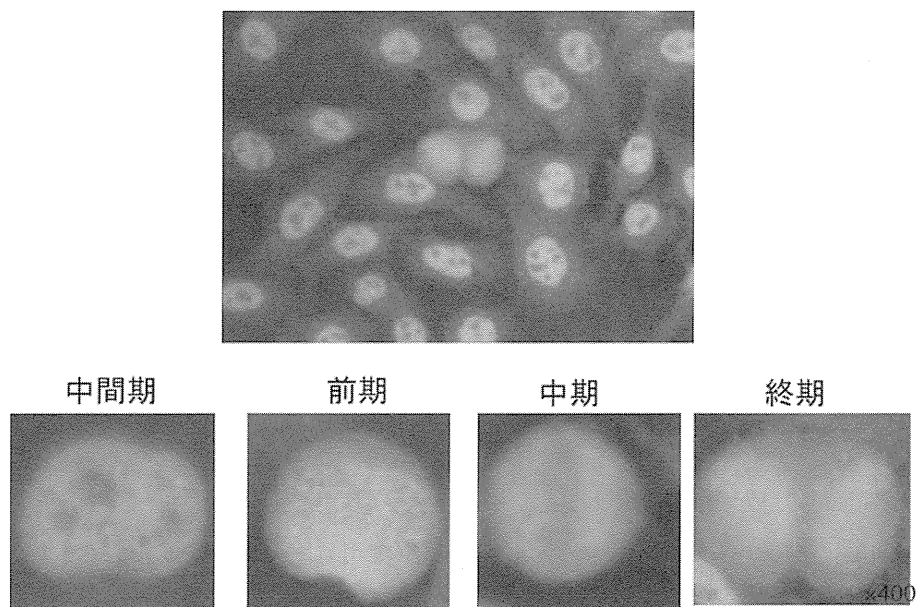


図2：HEp-2細胞を用いた蛍光抗体法間接法（抗核抗体）
 抗 p52/48 抗体陽性血清はすべて speckled pattern に染色され、その力価は 160 倍～1280 倍であった。
 染色は分裂前期に染まり、その後、分裂中期の染色体エリアが薄くなる特徴を有した。

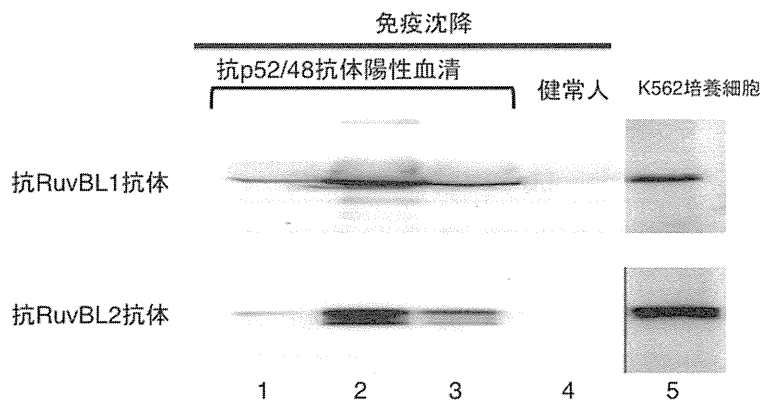


図3：免疫プロット法
 抗 p52/48 抗体陽性血清、健常人血清を用い、K562 培養細胞を基質とした免疫沈降を行い、抗原を抽出し、抗 RuvBL1 モノクローナル抗体、抗 RuvBL2 モノクローナル抗体を用い、プロットを行った。抗 p52/48 抗体陽性例（3 例）はすべて抗 RuvBL1 抗体、抗 RuvBL2 抗体に反応し、患者血清は反応しなかった。故に抗 p52/48 抗体の抗原は RuvBL1 と RuvBL2 と同定した。

表 1. 抗 RuvBL1/2 抗体の臨床的特徴

抗 RuvBL1/2 抗体	日本(金沢大+慶応大)		P	ピッツバーグ大		P
	陰性 (n=578)	陽性 (n=10)		陰性 (n=458)	陽性 (n=27)	
発症年齢(年)	44.9±14.1	58.1±12.1	0.008	44.0±15.5	46.0±15.1	0.5
性別：男性	91(16)	5(50)	0.01	104(23)	10(37)	0.1
病型分類						
dcSSc	173(31)	2(20)	<0.00001	215(47)	8(30)	<0.00001
lcSSc	348(60)	2(20)		207(45)	3(11)	
SSc in overlap	57(10)	6(60)		36(8)	16(59)	
皮膚病型						
びまん皮膚硬化型	195(34)	7(70)	0.04	226(49)	18(67)	0.08
Diffuse within overlap	17(57)	5/6(83)	0.01	11/36(31)	10/16(63)	0.04
Maximum mRSS, mean ± SD						
びまん皮膚硬化型	20.0±7.4	20.7±7.5	0.8	26.5±12.0	20.0±8.4	0.02
限局皮膚硬化型	4.4±3.3	6.0±3.9	0.2	4.5±3.8	7.6±8.7	0.03
臓器病変						
末梢循環病変	534(92)	10(100)	0.8	449(98)	22(81)	<0.00001
骨格筋	66(11)	6(60)	0.00003	64(14)	16(59)	<0.00001
上部消化管	315(54)	6(60)	0.7	239/310(77)	17/18(94)	0.08
間質性肺炎	284(49)	7(70)	0.3	157/374(42)	11/22(50)	0.3
肺高血圧症	42(7)	1(10)	0.8	56/285(20)	2/13(22)	0.8
心臓	57(10)	5(50)	0.0003	70/353(20)	5/23(22)	0.8
腎臓(renal crisis)	17(3)	0	0.7	50(11)	1(4)	0.4

表 2. 抗 RuvBL1/2 抗体、抗 PM-Scl 抗体、抗 Ku 抗体との比較検討

	抗 RuvBL1/2 抗体 (n=37)	抗 PM-Scl 抗体 (n=76)	抗 Ku 抗体 (n=44)	Overall P
発症年齢(年)	59.3±14.4	37.6±17.7	38.4±15.5	0.0001
性別：男性	15(41)	8(16)	8(18)	0.002
病型分類				
dcSSc	13(35)	12(16)	15(34)	0.01
lcSSc	5(14)	28(37)	10(23)	
SSc in overlap	19(51)	36(47)	19(43)	
臨床病型				
びまん皮膚硬化型	25(68)	22(29)	20(45)	0.0004
Diffuse within overlap	12/19(63)	10/36(28)	5/19(26)	0.02
皮膚筋炎の皮疹	4(11)	24(32)	6(14)	0.01
臓器病変(%)				
末梢循環病変	32(86)	68(91)	40(91)	0.8
骨格筋	21(57)	39(51)	22(50)	0.7
上部消化管	23/28(82)	24/46(52)	29/40(73)	0.04
心臓	10/33(30)	6/54(11)	8/40(20)	0.08

抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性全身性強皮症患者における 強皮症腎クリーゼの関連因子の検討

研究分担者 藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科 教授
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 准教授
研究協力者 小寺雅也 社会保険中京病院膠原病リウマチセンター/皮膚科 部長
協力者 臼田俊和 社会保険中京病院膠原病リウマチセンター/皮膚科 部長
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

抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体 (抗 RNAP III 抗体) 陽性全身性強皮症患者 37 例について、強皮症腎クリーゼ (腎クリーゼ) と関連する因子について検討した。37 例中 9 例 (24%) に腎クリーゼを生じた。腎クリーゼを生じた群では生じなかった群に比べ、抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値が高値だった (250.4 ± 71.2 vs 141.6 ± 84.2 , $p=0.0013$)。Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析では、抗 RNAP II 抗体陽性 (オッズ比 14.0, 95% 信頼区間 2.2-279.7) と抗 RNAP III 抗体の ELISA index が 174 以上 (オッズ比 8.8, 95% 信頼区間 1.1-197.5) の 2 項目が腎クリーゼ発症と関連する独立した因子だった。以上より、これら 2 つの因子は腎クリーゼの発症を予測する臨床上有用な指標であると考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) は皮膚および全身の諸臓器に線維化をきたす。抗核抗体が高率に検出されることから自己免疫疾患に位置づけられる¹。SSc では複数の疾患特異的自己抗体が検出されるが、これらの自己抗体は特徴的な臨床像と関連しているため、SSc 特異的自己抗体を検出することは、経過や予後の推測に重要である。代表的な SSc 特異的自己抗体として、抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体 (抗 RNAP III 抗体) などが知られている。

SSc でみられる臓器合併症のうち、生命予後を規定する重要な合併症に強皮症腎クリーゼ (腎クリーゼ) がある。腎クリーゼと関連する因子は複数あるが、抗 RNAP III 抗体は最も関連する因子として知

られている²。しかし、抗 RNAP III 抗体陽性 SSc 患者のうち、腎クリーゼを発症するのは 20~40% であり、半数以上の症例では腎クリーゼを発症しない。したがって、抗 RNAP III 抗体陽性 SSc 患者において、腎クリーゼを合併する群と合併しない群では臨床症状あるいは血清免疫学的反応に相違があることが推測されるが、これまでのところそのような因子は明らかではない。

そこで今回われわれは、抗 RNAP III 抗体陽性 SSc 患者において、腎クリーゼと関連する因子について検討した。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象患者は 1995 年から 2012 年までに金沢大学皮

膚科と社会保険中京病院皮膚科を受診した SSc 患者 583 例とした。

2) 抗 RNAP III 抗体の検出

まず抗 RNAP III 抗体の有無を ELISA 法 (MBL 社製) によりスクリーニングした。ELISA 法で抗 RNAP III 抗体が陽性だった症例は全例、免疫沈降法にてサブクラスを解析した。ELISA 法と免疫沈降法の両者が陽性だった症例を抗 RNAP III 抗体陽性とした。

3) 腎クリーゼと関連する因子の検討

SSc 患者 583 例について、抗 RNAP III 抗体の有無による腎クリーゼの有無を検討した。次に、抗 RNAP III 抗体陽性患者に対象を絞り、腎クリーゼと関連する因子について検討した。

4) 統計学的検討

2 群間の比較には Fisher の正確検定あるいは Mann-Whitney's U test を用いた。発症年齢やスキンスコア、臓器病変と腎クリーゼの相関についてロジスティック単回帰分析を行い、複数の項目について Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析を行った。連続変数は名義変数に変更してから解析した。

C. 研究結果

1) 抗 RNAP III 抗体の頻度と腎クリーゼ発症率

SSc 患者 583 例について抗 RNAP III 抗体の有無を ELISA 法によりスクリーニングしたところ、37 例 (6.9%) で陽性だった。ELISA 法で抗 RNAP III 抗体が陽性だった 37 例について抗体のサブクラスを免疫沈降法で検討したところ、抗 RNAP III 単独陽性が 1 例、抗 RNAP I/III 抗体陽性が 19 例、抗 RNAP I/II/III 陽性が 17 例だった。抗 RNAP III 抗体陽性例と陰性例で腎クリーゼの発症率を比較したところ、抗 RNAP III 抗体陽性群は 9 例 (24%) で腎クリーゼを発症したのに対し、陰性群は 8 例 (1%) のみ

腎クリーゼを発症した (オッズ比 21.6, 95% 信頼区間 7.8-60.3, $p < 0.00001$)。したがって、これまでの報告と同様、抗 RNAP III 抗体は腎クリーゼと関連していた。

2) 腎クリーゼの有無による比較

次に、抗 RNAP III 抗体陽性患者 37 例について、腎クリーゼの有無による比較を行った (表 1)。腎クリーゼの有無による発症年齢、罹病期間、観察期間、病型分類、スキンスコア、最大ステロイド内服量に有意差はみられなかった。しかし、腎クリーゼを生じた群では生じなかった群に比べ、抗 RNAP III 抗体の ELISA の index 値が有意に高値だった ($p = 0.0013$)。

3) 腎クリーゼ発症に関与する因子についての多変量解析

腎クリーゼ発症に関与する因子について Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析により検討した。単変量解析により有意差がみられた抗 RNAP II 抗体の存在、抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値 174 以上の 2 項目に加え、これまでに腎クリーゼとの相関が報告されているスキンスコア (スキンスコア 12 以上) と最大ステロイド投与量 (30 mg/日以上) の 2 項目を加えた 4 項目について検討した (表 2)。抗 RNAP II 抗体陽性はオッズ比 14.0 (9% 信頼区間 2.2-279.7, $p = 0.0004$)、抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値 174 以上はオッズ比 8.8 (95% 信頼区間 1.1-197.5, $p = 0.045$) であり、腎クリーゼ発症に対する独立した関連因子だった。一方、スキンスコアと最大ステロイド投与量とは相関が見られなかった。

4) 抗 RNAP II 抗体の有無による ELISA index 値の検討

抗 RNAP II 抗体の有無による腎クリーゼの有無と ELISA index 値の関係を図 1 に示す。抗 RNAP I/II/III 抗体陽性群では ELISA index 値が 174 以上の

症例 8 例中 7 例で腎クリーゼを生じた。ELISA index 値が 174 以下の症例で腎クリーゼを生じたのは抗 RNAP I/II/III 抗体陽性の 1 例で、その index 値は 157 だった。抗 RNAP I/III 抗体で腎クリーゼを生じたのは ELISA index 値が 285 の 1 例のみだった。

D. 考 案

抗 RNAP 抗体の対応抗原には RNAP I、II、III の 3 つのサブユニットがある。抗 RNAP 抗体陽性 SSc 患者の大多数は、I/III あるいは I/II/III に対する抗体を有している。SSc 患者において抗 RNAP II 抗体が単独で検出されることは極めて低く、通常は抗 Topo I 抗体と共存する。あるいは、抗 RNAP II 抗体単独陽性はときに SLE 患者で見られる。抗 RNAP I/II/III 抗体あるいは抗 RNAP I/III 抗体は SSc に特異的である³。

これまでに腎クリーゼと関連する複数の因子が報告されている²。例えば、4 年以下の罹病期間、急速な皮膚硬化の進行、新たな心病変の出現、抗 RNAP III 抗体の存在などである。Steen らは、敗血症や脱水、心不全による腎血流低下が腎クリーゼの契機となると報告している。遺伝的要因として、HLA-DRB1*0407 と *1304 の関与が指摘されている⁴。本研究では、抗 RNAP I/III 抗体に抗 RNAP II 抗体が共存することが腎クリーゼと関連していることが示された。Harvey らは、統計学的有意差はなかったものの、抗 RNAP I/III 抗体陽性群は陰性群に比較し、腎クリーゼを高率に発症したと報告している⁵。また、本研究では抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値 174 以上が腎クリーゼと関連していることが示された。したがって、抗 RNAP II 抗体の存在に加え、ELISA index 値も腎クリーゼの発症を予測する上で有用なマーカーであると考えられた。

ステロイド内服が腎クリーゼ発症と関連するという報告がある。ステロイドを 1 日 15 mg 以上内服している群では内服していない群に比べ腎クリーゼの発症が有意に高かったとする報告⁶、1 日 30 mg 以上の内服群では正常血圧腎クリーゼが有意に観察されたとする報告⁷がある。本研究では、ステロイド内服と腎クリーゼの発症に有意な相関はみられなかった。その理由として、本研究で対象となった抗 RNAP III 抗体陽性患者のほとんどが腎クリーゼの有無にかかわらずステロイドを内服していたことが挙げられる。しかし、ステロイド内服が全体的な腎クリーゼ発症の頻度を上昇させている可能性は否定できない。もともと本邦では欧米に比べ腎クリーゼの発症頻度は少ないことが報告されている。ステロイド投与が腎クリーゼ発症に及ぼす影響についてはさらなる検討が必要である。

E. 結 論

抗 RNAP III 抗体が腎クリーゼと関連していることはよく知られているが、本研究ではそれ以外の因子として、抗 RNAP II 抗体の存在と抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値 174 以上が腎クリーゼ発症と関連する独立した因子であることが示された。したがって、これらの因子は腎クリーゼの発症を予測する上で臨床上有用な指標となると考えられる、しかし、抗 RNAP II 抗体の検出は煩雑な手技を要する免疫沈降法が唯一の手段である。ELISA 法など抗 RNAP II 抗体を検出するための簡便な検査法の開発が望まれる。

F. 文 献

1. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Der-*

- matol. 2008; 158: 487-495.
2. Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., Ziegler GL, Shapiro AP, Rodnan GP. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *Am J Med.* 1984; 76: 779-786.
 3. Kuwana M, Kaburaki J, Mimori T, Tojo T, Homma M. Autoantibody reactive with three classes of RNA polymerases in sera from patients with systemic sclerosis. *J. Clin. Invest.* 1993; 91: 1399-1404.
 4. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 530-534.
 5. Harvey GR, Butts S, Rands AL, Patel Y, McHugh NJ. Clinical and serological associations with anti-RNA polymerase antibodies in systemic sclerosis. *Clin Exp Immunol.* 1999; 117: 395-402.
 6. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998; 41: 1613-1619.
 7. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA, Jr. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 1989; 32: 1128-1134.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 抗 RNAPIII 抗体陽性全身性強皮症患者の臨床的特徴

	腎クリーゼあり (n=9)	腎クリーゼなし (n=28)	P
発症年齢 (年)	54±16	55±13	0.86
罹病期間 (年)	1.8±1.1	2.0±1.8	0.76
観察期間 (年)	4.4±2.8	7.8±6.2	0.12
病型分類 (dcSSc/lcSSc)	9/0	22/6	0.30
スキンスコア	21±11	17±11	0.28
最大ステロイド内服量 (mg/day)	26±15	19±11	0.16
抗 RNAPIII 抗体の ELISA index 値	250.4±71.2	141.6±84.2	0.0013

特に記載のない限り、数値は平均±標準偏差で表示。図の説明

表 2. 腎クリーゼ発症に対する Cox 比例ハザードモデルを用いた多変量解析

	オッズ比 (95% 信頼区間)	P
スキンスコアが 12 以上	1.5 (0.09-2.4)	0.73
ステロイド最大投与量が 30 mg/ 日以上	1.9 (0.4-11.1)	0.40
抗 RNAP II 抗体陽性	14.0 (2.2-279.7)	0.0004
抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値が 174 以上	8.8 (1.1-197.5)	0.045

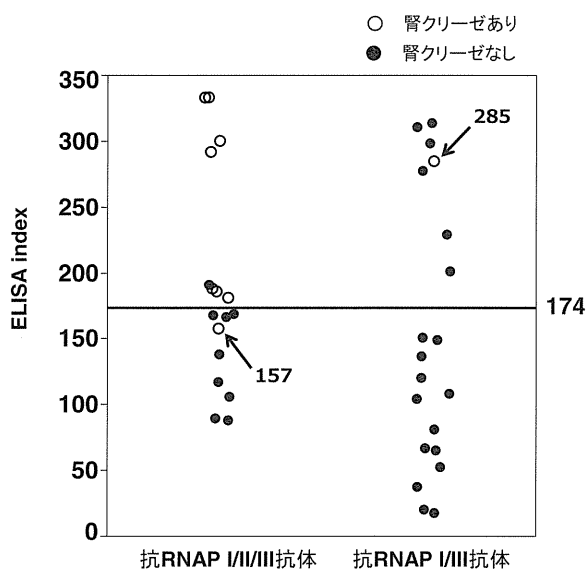


図 1: 抗 RNAP I / II / III 抗体と抗 RNAP I / III 抗体における腎クリーゼ発症と抗 RNAP III 抗体の ELISA index 値の検討

強皮症に対する運動負荷心エコーと血行動態の解析

研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
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	稲葉俊郎	東京大学医学部附属病院循環器内科 大学院生
協力者	牧 尚孝	東京大学医学部附属病院循環器内科 特任臨床医
協力者	村岡洋典	東京大学医学部附属病院循環器内科 大学院生
協力者	皆月 準	東京大学医学部附属病院循環器内科 大学院生
協力者	今村輝彦	東京大学医学部附属病院循環器内科 大学院生
協力者	八尾厚史	東京大学保健センター 講師
協力者	絹川弘一郎	東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任教授
協力者	小室一成	東京大学医学部附属病院循環器内科 教授
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	青笹尚彦	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	遠山哲夫	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	谷口隆志	東京大学医学部附属病院皮膚科 大学院生
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

強皮症 (SSc) は肺高血圧症 (PH) を合併しやすく予後不良である。PH 早期発見のために運動負荷心エコー検査が行われており、運動負荷による肺高血圧を呈する症例は運動誘発性肺高血圧症 (EIPH: exercise-induced pulmonary hypertension) として知られているが、どのような症例で右室圧の上昇が起きるか、EIPH の特徴は明らかになっていない。今回の研究では、運動負荷により右室圧が上昇する群にどのような特徴があるかを比較検討した。2010 年から 2013 年にかけて、強皮症患者 148 症例に運動負荷心エコー検査を行った。その中で、心エコーで安静時の右室収縮期圧 (RVSP) >40 mmHg の症例は除外した。その中で、SG 未施行の 12 例を除外し、安静時 RVSP ≤ 40 mmHg である強皮症 113 症例を解析対象とした。運動負荷により最大 RVSP >50 mmHg となった群 (43 例: EIPH 群) と最大 RVSP ≤ 50 mmHg であった群 (70 例: non-EIPH 群) の 2 群間において、比較検討した。EIPH 群は、小柄な高齢者で、呼吸機能障害を認め (ILD 合併)、拡張能障害 (BNP 高値)、全身疾患の合併 (運動耐用量低下、炎症マーカー高値)、安静時と運動時の体血圧高値 (動脈コンプライアンス不良) などを認めており、肺動脈病変以外の病態でも RVSP が上昇しうることが示唆された。また、血行動態の解析では EIPH 群において主要な指標が総じて悪化傾向を認めていた。また、平均肺動脈圧 (mPAP) に注目すると EIPH 群は mPAP 15-20 mmHg の群を多く検出しており、血行動態異常が出現し始めている時期に、境界型 PH を呈する前の段階を早期に検出している可能性が示唆された。PH 合併のリスクが高い SSc 症例においては、安静時心エコーに加えて運動負荷心エコーを追加することで、PH の除外診断や SSc の初期の心機能障害を検出する点において有用であると思われる。

A. 研究目的

肺高血圧症 (PH: Pulmonary hypertension) は予後不良な疾患であることが知られている。強皮症 (SSc: Systemic sclerosis) には 8-10% と高い割合で PH が合併すると報告されており、PH 合併が独立した生命予後規定因子と言われている [1][2][3]。PH の早期診断の必要性が求められており、運動負荷心エコー検査が行われており、運動負荷により肺高血圧を呈する症例は運動誘発性肺高血圧症 (EIPH: exercise-induced pulmonary hypertension) として知られているが、その詳細なメカニズムは明らかになっていない。

今回、安静時の心エコー検査で右室収縮期圧 (RVSP: right ventricular systolic pressure) が低値の強皮症症例に対して運動負荷検査を行い、EIPH の特徴を比較検討した。

B. 研究方法

<対象>

2010 年から 2013 年にかけて東京大学医学部附属病院に入院した SSc 148 症例に対して運動負荷心エコー検査を行った。本研究では安静時は RVSP は低値だが運動負荷により RVSP が上昇する症例を検討することが目的なため、安静時の RVSP > 40 mmHg の症例は除外した。その中で、右心カテーテル検査 (RHC: right heart catheterization) 未施行の 12 例を除外し、安静時 RVSP ≤ 40 mmHg である SSc 113 症例を解析対象とした。運動負荷により最大 RVSP > 50 mmHg となった群 (43 例: EIPH 群) と最大 RVSP ≤ 50 mmHg であった群 (70 例: non-EIPH 群) の 2 群に分類した。(図 1) にそのフローチャートを記した。入院時には血液検査、経胸壁心エコー検査 (TTE: transthoracic echocardiography)、呼吸機能検査、心肺運動負荷試験 (CPX: cardiopulmonary exercise

testing) を施行し、それぞれの検査データを 2 群間で比較解析を行った。対象患者 (N=113) の特徴は表 1 に示した。

この研究は最新版のヘルシンキ宣言や治験審査に準拠して施行した。すべての患者には informed consent を得て検査を行った。

<心肺運動負荷試験>

ACC/AHA のガイドラインを参考にして CPX の絶対禁忌、相対禁忌を決定した [4]。CPX は自転車エルゴメータ (心エコー用エルゴメータ 750EC; ロード社、オランダ) を用いた。5 分間の安静の後に、20 watts (W) 4 分間の warm-up を施行。その後に ramp 負荷 10W/分を行い、1 分毎に負荷を増加させて症候限界を最大値 (peak) 値とした (図 2)。呼気ガス分析はエアロモニタ AE-300S (ミナト医科学株式会社、大阪、日本) を用いて breath by breath 法で測定した。負荷中は毎分連続的に血圧測定を行い、心拍数や四肢誘導心電図も同時に記録した (ML-5000, フクダ電子、東京、日本)。運動負荷中に、狭心症症状、失神、虚血性 ST 変化、重篤な不整脈が出現した症例は認めなかった。酸素摂取量 (VO_2 (ml/kg/min))、二酸化炭素排出量 (VCO_2 (L/min))、換気当量 (VE (L/min)) を負荷運動中、連続的に計測した。最大酸素摂取量 (peak- VO_2 (ml/kg/min)) は症候限界時の最大値の 30 秒平均により求めた。嫌気閾値 (AT: anaerobic threshold) は V-slope 法を用いて決定し、嫌気閾値代謝酸素摂取量 (AT- VO_2 (ml/kg/min)) を求めた。運動負荷中に連続的に心エコー検査を行った。安静時、AT 時、peak 時にも連続的に三尖弁逆流の圧較差 (TR pressure gradient: TR-PG) を計測し、その値から推定 RVSP 値 ($= (TR-PG)^2 + 10$ (mmHg)) により算出して求めた。

<右心カテーテル>

心臓カテーテル検査室内にて 5 分以上の安静で血

行動態が安定したことを確認し、7フレンチサイズの Swan-Ganz カテーテル（日本光電、東京、日本）を鼠径静脈か内頸静脈より挿入した。右房圧（RAP: right atrial pressure）、右室圧（RVP: right ventricular pressure）、肺動脈楔入圧（PCWP）、肺動脈圧（PAP）の順番で血行動態測定を行った。圧データは mmHg で表示した。Fick 法での心拍出量（CO: cardiac output）や心拍出係数（CI: cardiac index）を計算するために肺動脈と大腿動脈から血液ガスを採取した。今回の症例には左-右、右-左シャントなど先天性シャント疾患を合併した症例は認めなかった。血圧（BP: blood pressure）は非観血式に測定した。Fick 法による $CO (L/min) = \text{酸素消費量 (ml/min)} / (\text{動脈血酸素含量} - \text{混合静脈血酸素含量}) (ml/L)$ 、 $CI = CO / \text{体表面積 (BSA: body surface area)}$ 、一回拍出係数（StVI: stroke volume index） $(ml/beat/m^2) = CI / \text{心拍数 (HR: heart rate)}$ で計算した。肺血管抵抗（PVR: pulmonary vascular resistance） $(dyne \cdot sec^{-1} \cdot cm^{-5}) = 80 \times (mPAP - mPCWP) / CO$ で求め、全身血管抵抗（systemic vascular resistance: SVR） $(dyne \cdot sec^{-1} \cdot cm^{-5})$ は $80 \times (mBP - mRAP) / CO$ にて計算した。また、肺動脈コンプライアンス（PAC: pulmonary artery compliance） $(ml/mmHg)$ は一回拍出量（StV: stroke volume） $/ (\text{肺動脈収縮期圧 (sPAP: systolic PAP)} - \text{肺動脈拡張期圧 (dPAP: diastolic PAP)})$ にて計算した。PAC は収縮期と拡張期の間で肺動脈圧を 1 mmHg 上昇させるのに必要な一回拍出量を表現しており、肺動脈への血流の流れやすさを示す指標となる。また、左室 1 回仕事係数（LVSWI: left ventricular stroke work index） $(g \cdot m/m^2)$ は、 $StVI \times (mBP - mPCWP) \times 0.0136$ （平均値 45-75 $(g \cdot m/m^2)$ ）、右室 1 回仕事係数（RVSWI: right ventricular stroke work index） $(g \cdot m/m^2)$ は、 $StVI \times (mPAP - mRAP) \times 0.0136$ （平均値 10-15 $(g \cdot m/m^2)$ ）として計算した。

<統計解析>

データは平均±標準偏差（mean±SD）で表現した。2 群間の比較は対応のない student の t 検定を用いた。統計ソフトは Dr.SPSS II for Windows 11.0.1 J (Statistical Software Package, Chicago, USA) を使用した。P 値<0.05 を統計学的に有意差ありと判断した。

C. 研究結果

<2 群間の血液検査、自己抗体、内服薬の比較>

Non-EIPH 群と EIPH 群の RVSP 上昇の様子は（図 3）に記した。（表 2）に示した通り、EIPH 群では有意差を持って年齢が高く、体表面積が小さかった。ILD の合併頻度も有意に高く、KL-6 も高値であり、BNP も有意差を持って高値だった。全身の炎症反応を示す CRP に有意に高値だった。自己抗体は内服薬には有意差を認めなかった。

<2 群間の心エコー、呼吸機能検査の比較>

（表 3）に示した通り、EIPH 群では有意に E/A 比低値であり、拡張能障害を示唆していた。ただ、e' や E/e' 比は有意差を認めなかった。EIPH 群で左房径は有意に拡大していた。呼吸機能検査では、%VC, %TLC, %DLCO は有意に悪化していた。

<2 群間の CPX、運動負荷心エコー>

（表 4）に示した通り、EIPH 群では安静時、AT 時、peak 時の RVSP 値は高値だった。最大 Watt 数は有意に低く、peak-VO₂ が有意に低値であったこともあわせ、運動耐用能の低下を示唆していた。また、安静時の体血圧も有意に高値であり、peak 時も同様であった。ただ、心拍数や酸素飽和度に関しては有意差を認めなかった。

<2 群間の右心カテーテル検査>

（表 5）に示した通り、EIPH 群では主要な血行動態パラメータは有意に悪化していた。具体的には、安静時の収縮期血圧、右室収縮期圧（RVSP）、右室

拡張期圧 (RVEDP)、肺動脈圧 (PAP)、肺動脈楔入圧 (mPCWP)、混合静脈血の酸素飽和度 (SvO₂、Fick 法での心拍出量 (CO)、一回心拍出係数 (StVI)、肺血管抵抗 (PVR)、体血管抵抗 (SVR)、肺動脈コンプライアンス (PAC) (肺動脈の硬さ：肺動脈圧を 1 mmHg 上昇するのに必要な一回拍出量)、左室、右室仕事係数 (SWI) などが有意に悪化していた。

D. 考 案

安静時 RVSP \leq 40 mmHg の強皮症患者 113 症例に運動負荷を行い、最大 RVSP が 50 mmHg 以上に上昇する群 (EIPH 群) の特徴を検討した。EIPH 群では小柄な高齢者で、呼吸機能障害 (ILD 合併)、拡張能障害 (BNP 高値)、全身疾患の合併 (運動耐用量低下、炎症マーカー高値)、安静時と運動時の体血圧高値 (動脈コンプライアンス不良) の症例では運動時の右室圧が上昇しやすいことが明らかとなった。また、血行動態では EIPH 群においてほぼ全てのパラメータで悪化を認めており、SSc における初期の血行動態異常を示す群を、運動負荷で検出している可能性が高いと思われた。いずれにせよ、運動負荷により右室圧が上昇するのは、純粋に肺動脈の障害により起こるわけではなく、年齢、左室拡張能、呼吸機能 (ILD の合併など)、体血圧などの因子も関与しており、SSc が全身疾患であることを考えると SSc-PH の予後が不良であることも、そのような全身疾患が様々に影響している可能性も示唆された。

(図 4) に示した通り、それぞれの右心カテーテル検査 (RHC) による PH (mPA \geq 25 mmHg) や borderline-PH (21 \leq mPA<25 mmHg) の診断を示した。安静時 RVSP が 40 mmHg 以上ある群は今回の解析からは除外しているが、その群の中で 16 例の RHC 施行群を検討すると、PH は 2 例 (13%)、borderline-PH は 4 例 (3%) の診断であった。安静時 RVSP \leq

40 mmHg だったが、最大 RVSP \geq 50 mmHg となった EIPH 群を検討すると、PH は 0 例 (0%)、borderline-PH は 2 例 (5%) の診断であった。また、15 \leq mPA<21 mmHg の群を pre-PH 群、mPA<15 mmHg の群を NP 群 (normal pressure : 正常圧群) とすると、pre-PH 群は 20 例 (47%)、NP 群は 21 例 (49%) であった。Non-EIPH 群は PH は 0 例 (0%)、borderline-PH は 1 例 (1%)、pre-PH 群は 17 例 (24%)、NP 群は 42 例 (60%) であり、EIPH 群は pre-PH 群と呼べる、borderline-PH の前段階の病態を多く犬種 r しているのではないかと思われた。結果的には SSc における PH 群の絶対数が少ないので正確な評価はできないが、運動負荷により EIPH 群として borderline-PH を 2 例 (5%) 検出できていた。ただ、Non-EIPH 群の中に borderline-PH は 1 例 (1%) 含まれており、この症例は運動負荷検査では検出することができなかったことが課題として残った。今後は症例を重ねて、どのような症例が運動負荷でも検出できないのかを検討していく必要がある。

ヨーロッパの多施設研究 (EUSTAR) では、今回の報告と同様に SSc の EIPH を検討している [5]。安静時 RVSP が 40 mmHg 以下の SSc 164 例の中で運動時最大 RVSP が 50 mmHg 以上に上昇する SSc は 69 例 (42%) 存在し、そのような患者で PVR が 240 dyne \cdot sec/cm⁵ (3WU) 以上になる症例は 11% と少なく、高齢、ILD の存在、右室と左室の拡張能障害が有意に多く、今回の報告を裏付けるような報告であった。

膠原病に伴う PAH のイギリスのコホート研究 (U.K. CTD-PAH Registry 2001-2006, N=484) によると [6]、EIPH は 42 例存在し、そのうち 5 例 (12%) が follow up 中に死亡している。4 例は PH もしくは右心不全死であった。また、8 例 (19%) がフォローアップ中 (平均 837 \pm 477 日後) に PH を発症し

ていた。PH発症時の血行動態は mPAP : 35.2 ± 10.2 mmHg、CI : 2.58 ± 0.49 L/min/m²、PVR : 478 ± 213 dyne·sec/cm⁵であり、EIPH群は注意深いフォローアップが重要であることを示唆していた。

また、Kovacsらの報告では、borderline-PHをSSc患者の多くは1年以内に安静時及び運動時の肺動脈圧が上昇するため、10人のborderline-PH患者に12か月の観察期間の後、6か月間Bosentanを投与した報告がある[7]。Bosentan投与により運動負荷での圧上昇を抑制し安静時PVRの低下を認めていた。BosentanなどのPH治療薬は病状進行を抑制するのに効果的である可能性があることも考えると、今回のような運動負荷検査によるPH前段階の状態評価は非常に重要であると思われる。今後も症例を積み重ねながら注意深くフォローアップを行っていくことが重要であると思われた。

E. 結 論

強皮症で運動負荷による右室圧が上昇する症例は、呼吸機能、左室拡張能障害、全身疾患などを反映しており、血行動態の悪化を早期に検出している可能性がある。

F. 文 献

1. Pope JE, Lee P, Baron M, Dunne J, Smith D, Docherty PS, Bookman A, Abu-Hakima M. Prevalence of elevated pulmonary artery pressure measured by echocardiography in a multicenter study of patients with systemic sclerosis. *Rheumatology* 2005; 32: 1273.
2. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, Carpentier P, Diot E, Sibilia J, Kahan A, Cabane J, Francès C, Launay D, Mouthon L, Allanore Y, Tiev KP, Clerson P, de Groote P, Humbert M. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum.* 2005 Dec; 52(12): 3792-800.
3. Phung S, Strange G, Chung LP, Leong J, Dalton B, Roddy J, Deague J, Playford D, Musk M, Gabbay E. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in an Australian scleroderma population: screening allows for earlier diagnosis. *Intern Med J.* 2009 Oct; 39(10): 682-91.
4. Ogawa F, Shimizu K, Muroi E, Hara T, Hasegawa M, Takehara K, et al.: Serum levels of 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, are elevated in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45: 815-8
5. Gargani L, Pignone A, Agoston G, Moreo A, Capati E, Badano LP, Doveri M, Bazzichi L, Costantino MF, Pavellini A, Pieri F, Musca F, Muraru D, Epis O, Bruschi E, De Chiara B, Perfetto F, Mori F, Parodi O, Sicari R, Bombardieri S, Varga A, Cerinic MM, Bossone E, Picano E. Clinical and echocardiographic correlations of exercise-induced pulmonary hypertension in systemic sclerosis: a multicenter study. *Am Heart J.* 2013 Feb; 165(2): 200-7.
6. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, Corris PA, Gibbs JS, Vrapic F, Das C, Elliot CA, Johnson M, DeSoyza J, Torpy C, Goldsmith K, Hodgkins D, Hughes RJ, Pepke-Zaba J, Coghlan JG. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Jan 15; 179(2): 151-7.
7. Kovacs G, Maier R, Aberer E, Brodmann M, Granger W, Kqiku X, Scheidl S, Tröster N, Hesse C, Rubin L, Olschewski H. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients

with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. Arthritis Rheum. 2012 Apr; 64(4): 1257-62.

2. 学会発表
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

強皮症：運動負荷心エコー検査

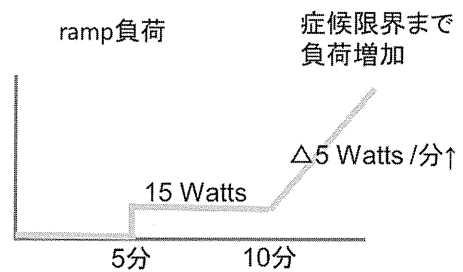
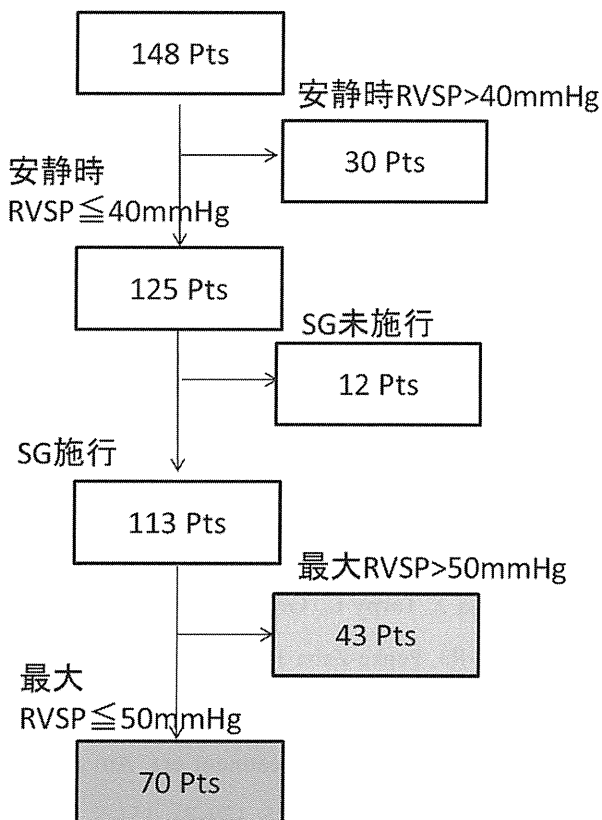


図2：ramp 負荷の様子

心肺機能検査（CPX）は仰臥位での自転車エルゴメータを用い、5分間の安静の後に、6分後から20 watts（W）で4分間の warm-up を施行。10分後から ramp 負荷（10W/分）開始として、1分毎に負荷を増加させて症候限界を最大値（peak）値とした。

図1：対象患者

強皮症患者において運動負荷心エコーを148例に施行しており、その中から安静時右室圧（RVSP）>40 mmHg は今回の研究からは除外した。残り125例の中でSGを施行した113例を、運動負荷によりRVSP>50 mmHgへと上昇した群とRVSP≤50 mmHg群の2群に分類して比較解析した。