

6. Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, Oddis CV, Medsger TA Jr: Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2009; 60: 1112-8.
 7. Arnett FC, Edworthy SM, Bloch DA, McShane DJ, Fries JF, Cooper NS, et al.: The American Rheumatism Association 1987 revised criteria for the classification of rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheum.* 1988; 31: 315-24.
 8. Tan EM, Cohen AS, Fries JF, Masi AT, McShane DJ, Rothfield NF, et al.: The 1982 revised criteria for the classification of systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum.* 1982; 25: 1271-7.
 9. Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 581-90.
 10. Bohan A, Peter JB: Polymyositis and dermatomyositis (first of two parts). *N Engl J Med.* 1975; 292: 344-7.
 11. Kasukawa R, Tojo T, Miyawaki S: Preliminary diagnostic criteria for classification of mixed connective tissue disease. In: Kasukawa R, Sharp GC, editors. *Mixed connective tissue disease and antinuclear antibodies.* Amsterdam; Elsevier, 1987, p. 41-7.
 12. Vitali C, Bombardieri S, Jonsson R, Moutsopoulos HM, Alexander EL, Carsons SE, et al.: Classification criteria for Sjögren's syndrome: a revised version of the European criteria proposed by the American-European Consensus Group. *Ann Rheum Dis* 2002; 61: 554-8.
 13. Hoyer MM, Bogaard HJ, Condliffe R, Frantz R, Khanna D, Kurzyna M, et al.: Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 62: D42-50.
- ## G. 研究発表
- 1 論文発表
 1. Masuda A, Yasuoka H, Satoh T, Okazaki Y, Yamaguchi Y, Kuwana M: Versican is upregulated in circulating monocytes in patients with systemic sclerosis and amplifies a CCL2-mediated pathogenic loop. *Arthritis Res Ther.* 2013; 15(4): R74.
 2. Kuwana M, Watanabe H, Matsuoka N, Sugiyama N: Pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease: meta-analysis of clinical trials. *BMJ Open.* 2013; 3: e003113.
 3. Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Intravenous epoprostenol treatment of patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension at a single center. *Mod Rheumatol.* 2013; 23(6): 1211-20.
 4. Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucas M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M: Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res.* In press.
 5. Kuwana M, Okazaki Y: Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* In press.
 - 2 学会発表
 1. 桑名正隆: SSc の新規治療。第 57 回日本リウマチ学会総会(京都)。2013. 4.
 2. 桑名正隆: 全身性強皮症の早期診断と治療。第

- 57 回日本リウマチ学会総会 (京都)。2013. 4.
3. 桑名正隆: 膠原病における PH 診療の現状と問題点。第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 (東京)。2013. 10.
4. 桑名正隆: 膠原病性肺高血圧症治療の実践。第 1 回日本肺高血圧学会学術集会 (東京)。2013. 10.
5. Kuwana M, Shirai Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Masui K: Utility of autoantibody testing for predicting risk of pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis in routine autoantibody laboratory. The 77 th Annual Scientific Meeting of American College of

Rheumatology (San Diego). 2013. 10.

6. 桑名正隆: 強皮症の難治性病態とその対策。第 24 回日本リウマチ学会関東支部学術集会 (東京)。2013. 12.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表 1. 対象症例の臨床診断

臨床診断名	症例数 (%)
関節リウマチ (RA)	1,974 (32.0%)
原発性シェーグレン症候群 (pSS)	841 (13.6%)
全身性エリテマトーデス (SLE)	785 (12.7%)
強皮症 (SSc)	440 (7.1%)
多発性筋炎 / 皮膚筋炎 (PM/DM)	313 (5.1%)
混合性結合組織病 (MCTD)	189 (3.1%)
血管炎症候群	116 (1.9%)
オーバーラップ症候群	20 (0.3%)
未分類結合組織疾患 (UCTD)	9 (0.1%)
ベーチェット病	142 (2.3%)
原発性抗リン脂質抗体症候群 (PAPS)	93 (1.5%)
自己免疫性肝炎 / 原発性胆汁性肝硬変 (AIH/PBC)	110 (1.8%)
炎症性腸疾患 (IBD)	36 (0.6%)
臓器特異的自己免疫疾患 (ITP, AIHA, MG, MS, NMO など)	71 (1.2%)
上記以外のリウマチ性疾患 (PMR, AOSD, AS, PsA, 痛風, SAPHO など)	274 (4.4%)
他の疾患 (アミロイドーシス, AA, バージャー病, CVID, ALS など)	133 (2.2%)
間質性肺疾患のみ	107 (1.7%)
レイノー現象のみ	177 (2.9%)
抗核抗体陽性	332 (5.4%)

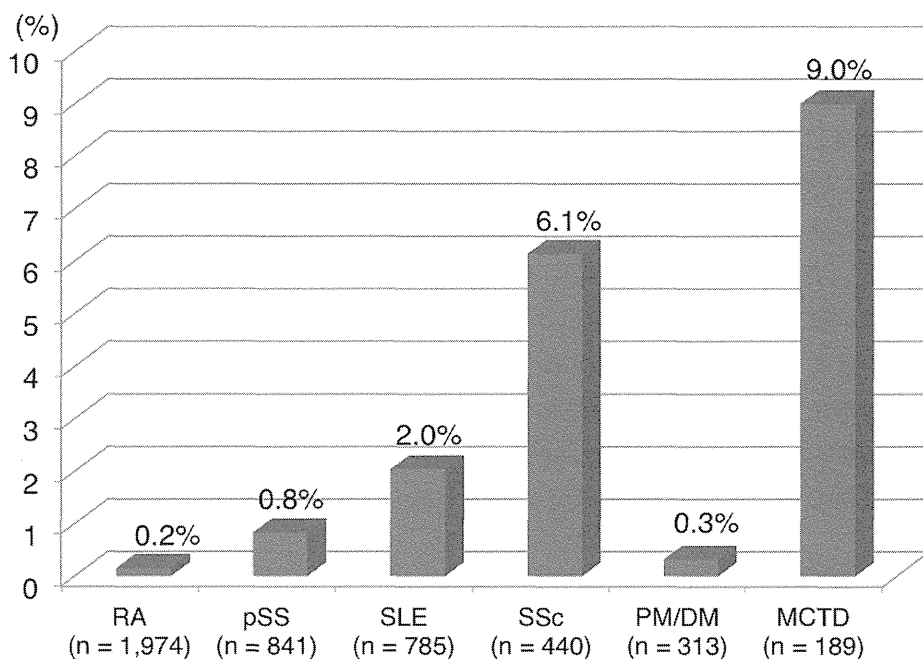


図1：疾患別のPAHの頻度

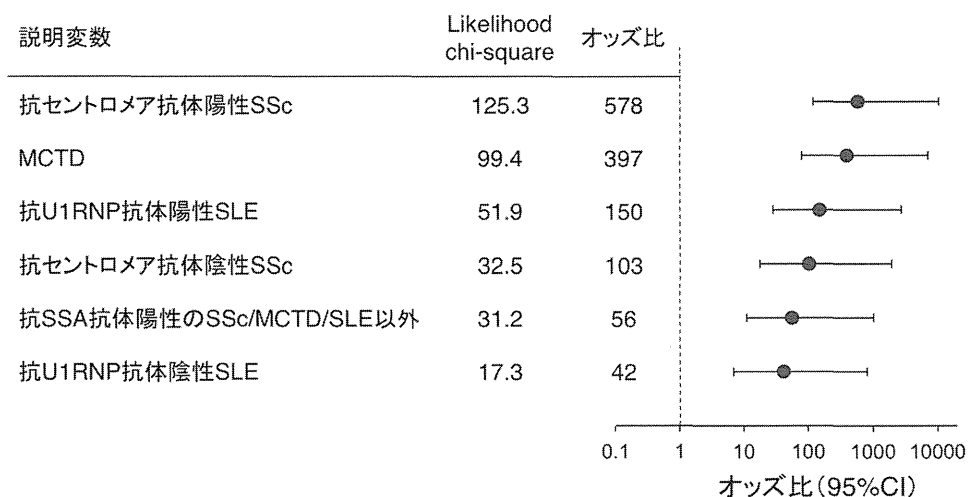


図2：全例（6,162例）を対象としたPAHリスクを説明する独立因子。
多重ロジスティック回帰分析を用いてPAHと関連する独立因子を同定した。6つの説明変数でPAH71例中70例を説明できた。

びまん皮膚硬化型全身性強皮症と *IRF2* 多型の関連

研究協力者 土屋尚之 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 教授
協力者 川崎 綾 筑波大学医学医療系分子遺伝疫学 特任助教
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
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 古川 宏 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 室長
協力者 當間重人 国立病院機構相模原病院臨床研究センター 部長
協力者 住田孝之 筑波大学医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）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

全身性エリテマトーデス（SLE）を始めとする各種膠原病におけるトランスクリプトーム解析により、type I interferon (IFN) signature が注目されている。さらに、type I IFN 経路に関連する *IRF5*、*STAT4* などの遺伝子多型は、SLE、関節リウマチ（RA）、全身性強皮症（SSc）を始めとする複数の免疫疾患における主要な疾患感受性遺伝子として確立している。われわれは最近、type I IFN 経路において抑制的に、一方、Th1 誘導に対しては促進的に機能すると報告されている interferon regulatory factor 2 (*IRF2*) 遺伝子多型と SLE との関連を見いだした。本研究では、SLE と関連する *IRF2* 多型と SSc との関連を検討した。SLE と同じリスクアレルが、びまん皮膚硬化型 (dc) SSc 群、抗 topoisomerase 1 抗体陽性群、間質性肺疾患合併群において有意に関連することが見いだされた。

A. 研究目的

全身性エリテマトーデス（SLE）を始めとする各種膠原病におけるトランスクリプトーム解析において、type I interferon (IFN) に誘導される遺伝子群の発現亢進、すなわち type I IFN signature が注目されている。全身性強皮症（SSc）においても、末梢血を用いたトランスクリプトーム解析において、type I IFN signature が報告されている[1, 2]。一方、肺線維症を合併した SSc の肺由来線維芽細胞では、逆に IFN 誘導遺伝子群が強く抑制されていたとの報告もある[3]。このことから、SSc における遺伝子発現プロファイルは、臨床病型別、組織別に、さらなる詳細な検討を要すると考えられる。

一方、ゲノム多型解析では、type I IFN 経路に関連し、SLE や RA における主要な疾患感受性遺伝子である *IRF5*、*STAT4* などの遺伝子多型が、SSc とも関連することが、われわれを含む複数の研究者により、確立している[4, 5]。

Interferon regulatory factor (IRF) 遺伝子群は、type I IFN あるいは IFN 誘導遺伝子群の発現誘導に関与する転写因子であり、*IRF5*をはじめ、*IRF7*、*IRF8* 多型と膠原病との関連が報告されている。IRF ファミリーのなかで、*IRF2* は、type I IFN 経路において抑制的に機能する[6]。一方、Th1 誘導に対しては促進的に機能すると報告されている[7]。*IRF2* 多型は、アトピー性皮膚炎等との関連の報告は見ら

れるものの[8, 9]、膠原病との関連研究の報告はない。われわれは最近、系統的な候補遺伝子解析により、*IRF2*多型とSLEとの関連を見いだした[10]。本研究では、膠原病の遺伝的背景の共通性を考慮し、SScと*IRF2*多型との関連を検討した。

B. 研究方法

金沢大学皮膚科、国立病院機構相模原病院通院中のSSc患者267例と、金沢大学、筑波大学、国立病院機構相模原病院にて研究参加の同意を得た健常者およびヒューマンサイエンス研究資源バンクより分譲を受けた健常者DNAあわせて842例を対象に、SLEにおいて関連が検出された*IRF2*のイントロンに位置し、互いに連鎖不平衡にある一塩基多型(SNP) rs66801661、rs62339994の遺伝子型をTaqMan SNP genotyping assayにより決定し、関連研究を施行した。有意水準は0.05とした。

(倫理面への配慮)

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

C. 研究結果

関連研究の結果を表1、表2に示す。rs66801661においては、dcSSc群(アリルモデル $P=0.020$ 、オッズ比[OR]1.74、95%信頼区間[CI]1.09-2.78)、抗topoisomerase 1抗体陽性群($P=0.0022$ 、OR 2.21、95%CI 1.33-3.68)、間質性肺炎陽性群($P=0.012$ 、OR 1.82、95%CI 1.14-2.91)において有意な関連が検出された(表1)。

また、rs62339994においては、抗topoisomerase 1

抗体陽性群($P=0.0045$ 、OR 1.89、95%CI 1.22-2.94)、間質性肺炎陽性群($P=0.010$ 、OR 1.67、95%CI 1.13-2.46)において有意差に到達した。いずれのリスクアリルも、SLEにおけるリスクアリルと同じであった。

D. 考案

本研究により、われわれがSLEとの関連を見いだした*IRF2*のリスクアリルが、SScの疾患感受性とも関連することが示唆された。

rs66801661、rs62339994は、*IRF2*遺伝子領域より選択した46箇所tag SNPを用いたSLEとの関連研究により、最も強い関連を見いだしたrs13146124の周辺を次世代シーケンサーを用いたリシーケンス解析することにより、機能的影響が想定されるSLE関連SNPとして見いだされた多型部位である[10]。われわれはさらに、互いに連鎖不平衡にあるこれら2箇所のSNPにより構成されるハプロタイプが*IRF2*転写活性に関連し、リスクハプロタイプは*IRF2*の発現上昇に関連することを示唆する知見を得ている[10]。

*IRF2*はtype I IFN産生に抑制的に、Th1分化に促進的に作用すると報告されている[5, 6]。今回、dcSSc、抗topoisomerase 1抗体陽性群、間質性肺炎合併群において*IRF2*発現亢進と関連するアリルに有意な関連が検出されたことは、皮膚硬化や肺線維症にtype I IFNが抑制的に、あるいはTh1が促進的に寄与している可能性を示唆する。この知見は、SLEやSScの末梢血トランスクリプトーム解析においてtype I IFN signatureが報告されていることと一見矛盾するものである。すべてのSLEやSScにおいてtype I IFN signatureが見られるわけではなく、type I IFN signature陰性の患者群において、*IRF2*多型が寄与している可能性も考えられる。一方、肺線

維症合併 SSc から単離した線維芽細胞のトランスクリプトーム解析において、顕著な IFN 誘導遺伝子群の発現低下が見られることも報告されており [3]、今回の研究成果は、これと整合性を持つ知見である。今後、臨床病型にわけたさらなる解析や、組織特異的な多型の影響の解析が必要と考えられる。

また、今回、*IRF2* 多型と SSc との関連を示唆する知見が得られたのは、国内外を通じて初の成果であることから、現在、replication study を進めている。

E. 結論

SLE と関連する *IRF2* イントロン 1 領域の SNP が、dcSSc、topoisomerase I 陽性群、肺線維症合併 SSc 群において有意な関連を示すことが見いだされた。

F. 文献

1. Tan FK, et al. Signatures of differentially regulated interferon gene expression and vasculotrophism in the peripheral blood cells of systemic sclerosis patients. *Rheumatology* 2006; 45: 694–702.
2. Higgs BW, et al., Patients with systemic lupus erythematosus, myositis, rheumatoid arthritis and scleroderma share activation of a common type I interferon pathway. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 2029–2036.
3. Lindahl GE, et al., Microarray profiling reveals suppressed interferon stimulated gene program in fibroblasts from scleroderma-associated interstitial lung disease. *Resp Res* 2013; 14: 80
4. Ito I, et al. Association of a functional polymorphism in the *IRF5* region with systemic sclerosis in a Japanese population. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 1845–1850.
5. Tsuchiya N, et al. Association of *STAT4* polymor-

phism with systemic sclerosis in a Japanese population. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1375–1376.

6. Savitsky D, et al. Regulation of immunity and oncogenesis by the IRF transcription factor family. *Cancer Immunol Immunother* 2010, 59: 489–510.
7. Lohoff M, Mak TW. Roles of interferon-regulatory factors in T-helper-cell differentiation. *Nat Rev Immunol* 2005, 5: 125–135.
8. Gao PS, et al. Genetic variants in interferon regulatory factor 2 (*IRF2*) are associated with atopic dermatitis and eczema herpeticum. *J Invest Dermatol* 2012, 132: 650–657.
9. Nishio Y, et al. Mutation and association analysis of the interferon regulatory factor 2 gene (*IRF2*) with atopic dermatitis. *J Hum Genet* 2001; 46: 664–667.
10. Kawasaki A, et al. Association of functional polymorphisms in *IRF2* with systemic lupus erythematosus In a Japanese population. *Arthritis Rheum* 2013; 65, S65-S67.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Kawasaki A, Inoue N, Ajimi C, Sada K, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Sumida T, Tohma S, Miyasaka N, Matsuo S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Harigai M, Tsuchiya N. Association of *IRF5* polymorphism with MPO-ANCA positive vasculitis in a Japanese population. *Genes Immun* 2013; 14, 527–529.
2. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. *PLD4* as a novel susceptibility

gene for systemic sclerosis in a Japanese population.

Arthritis Rheum 2013; 65(2): 472-480.

2. 学会発表

1. Kawasaki A, Furukawa H, Nishida N, Warabi E, Kondo Y, Ito S, Matsumoto I, Kusaoi M, Suda A, Nagaoka S, Setoguchi K, Nagai T, Hirohata S, Tokunaga K, Takasaki Y, Hashimoto H, Sumida T, Tohma S, Tsuchiya N. Association of functional polymorphisms In *IRF2* with systemic lupus erythematosus (SLE) In a Japanese Population. 2013 American College of Rheumatology Annual Scientific Meeting,

Oct 26-30, 2013, San Diego, USA.

2. 川崎綾、古川宏、西田奈央、蕨栄治、近藤裕也、伊藤聡、松本功、草生真規雄、須田昭子、長岡章平、瀬戸口京吾、永井立夫、廣畑俊成、徳永勝士、高崎芳成、橋本博史、住田孝之、當間重人、土屋尚之：*IRF2* 機能的多型と全身性エリテマトーデスの関連。第58回日本人類遺伝学会、平成25年11月20日～23日、仙台。

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

表1. *IRF2* rs66801661 と全身性強皮症の関連

	遺伝子型頻度 (%)			Total	リスクアレル 頻度	アレルモデル	
	G/G	A/G	A/A			OR (95% CI)	P
SSc	221 (82.8)	44 (16.5)	2 (0.7)	267	9.0	1.32 (0.93-1.88)	0.117
dcSSc	78 (78.0)	21 (21.0)	1 (1.0)	100	11.5	1.74 (1.09-2.78)	0.020
lcSSc	139 (85.3)	23 (14.1)	1 (0.6)	163	7.7	1.11 (0.71-1.74)	0.64
ATA +	48 (71.6)	19 (28.4)	0 (0)	67	14.2	2.21 (1.33-3.68)	0.0022
ACA +	109 (86.5)	16 (12.7)	1 (0.8)	126	7.1	1.03 (0.62-1.72)	0.41
ILD	73 (76.0)	23 (24.0)	0 (0.0)	96	12.0	1.82 (1.14-2.91)	0.012
健常対照群	727 (86.3)	113 (13.4)	2 (0.2)	842	6.9	referent	

OR：オッズ比、CI：信頼区間、ATA：抗 topoisomerase I 抗体、ACA：抗 centromere 抗体、ILD：間質性肺障害

表2. *IRF2* rs62339994 と全身性強皮症の関連

	遺伝子型頻度 (%)			Total	リスクアレル 頻度	アレルモデル	
	G/G	A/G	A/A			OR (95% CI)	P
SSc	198 (74.2)	66 (24.7)	3 (1.1)	267	13.5	1.17 (0.88-1.56)	0.288
dcSSc	69 (69.0)	29 (29.0)	2 (2.0)	100	16.5	1.48 (0.99-2.21)	0.053
lcSSc	125 (76.7)	37 (22.7)	1 (0.6)	163	12.0	1.02 (0.71-1.47)	0.916
ATA +	42 (62.7)	23 (34.3)	2 (3.0)	67	20.1	1.89 (1.22-2.94)	0.0045
ACA +	100 (79.4)	25 (19.8)	1 (0.8)	126	10.9	0.90 (0.59-1.03)	0.630
ILD	63 (65.6)	31 (32.3)	2 (2.1)	96	18.2	1.67 (1.13-2.48)	0.010
健常対照群	658 (78.1)	170 (20.2)	14 (1.7)	842	11.8	referent	

OR：オッズ比、CI：信頼区間、ATA：抗 topoisomerase I 抗体、ACA：抗 centromere 抗体、ILD：間質性肺障害

指尖部皮膚潰瘍を生じた全身性強皮症のまとめ

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
協力者 土岐清香 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
協力者 茂木精一郎 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師

研究要旨

指尖部皮膚潰瘍を生じた強皮症の臨床的特徴、心疾患や脂質異常、動脈硬化との関連性について検討した。2006年から現在までに当科通院加療中の全身性強皮症患者(254例)を対象に、指尖部皮膚潰瘍を生じた症例(45例)について検討した。指尖部皮膚潰瘍を伴う全身性強皮症患者は、潰瘍のない強皮症患者と比べて、男性の割合が高い、diffuse cutaneous typeが多い、皮膚硬化が強い、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が多いという特徴があった。また、間質性肺炎合併例が多くみられるという特徴もみられた。これらの結果は、欧米で行われたいくつかの同様の研究結果と一致した。また、心病変との関連性についても検討したところ、指尖部皮膚潰瘍を伴う強皮症では、肺高血圧症以外の心疾患を有する症例が多く、BNP値が高かった。しかし、指尖部皮膚潰瘍の有無で患者群を分けて比較したが、脂質異常症、頸動脈病変(動脈硬化、狭窄)といったアテローム性動脈硬化との関連性はみられなかった。

A. 研究目的

全身性強皮症は、皮膚および内臓臓器の線維化、血管障害、免疫異常を特徴とする全身性疾患であり、これら3つの病態が複雑に関連して様々な症状を呈する。手指や足趾は、皮膚線維化や末梢血流低下による循環障害を来たしやすく、軽微な外傷によって皮膚潰瘍を生じる。強皮症にともなう指尖部皮膚潰瘍は、難治な症例が多く、細菌感染を起こした場合には、潰瘍が拡大し骨髄炎や関節炎を伴い、指趾切断に至る可能性もある[1]。今回、指尖部皮膚潰瘍を生じた強皮症の臨床的特徴、心疾患や脂質異常、動脈硬化との関連性について検討した。

B. 研究方法

2006年から現在までに当科で通院加療中の全身性強皮症患者(254例)を対象に、指尖部皮膚潰瘍を生じた症例(45例)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。

統計学的解析には Pearson のカイ 2 乗検定または Mann-Whitney の U 検定を用いた。

C. 研究結果

年齢、性別について(図1)

平均年齢は60歳から66歳で両群に差はみられなかった。性別は、全症例と指尖部潰瘍なしでは男性が10%、女性が80%程度であったが、指尖部潰瘍ありでは、男性が20%、女性が80%であり、指尖部皮膚潰瘍を生じた強皮症は、指尖部潰瘍を生じない強皮症と比べて、男性例の割合が高い傾向がみられた。

強皮症の病型について(図2)

全症例では limited cutaneous type は69.3%、Diffuse Cutaneous type は30.7%であった。指尖部潰瘍なし

では、全症例とほぼ同じく、limited cutaneous type は 73.7%、Diffuse Cutaneous type は 26.3% であった。一方、指尖部潰瘍がある症例では、limited cutaneous type が 51.1%、Diffuse Cutaneous type が 48.9% であった。この結果より、指尖部皮膚潰瘍を生じた強皮症は、潰瘍を生じない症例と比べて、Diffuse Cutaneous type の割合が高いことが明らかとなった。皮膚硬化について (図 3)

皮膚の硬化度をスコア化できる modified Rodnan Total Skin Score (mRSS) を用いて検討した。その結果、潰瘍を生じた強皮症は、潰瘍のない強皮症と比べて、mRSS が有意に高く、皮膚硬化が強くみられることが分かった。この結果は、前項の結果を裏付けるものである。

自己抗体について (図 4)

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例は、潰瘍なしの群では 20% であったが、潰瘍ありの群では 35.6% と有意に多くみられた。一方、抗 RNP 抗体や抗セントロメア抗体陽性例は、両群で明らかな差はみられなかった。抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例は、潰瘍なしの群と比べて、潰瘍ありの群で多い傾向がみられた。

合併症について (図 5)

間質性肺炎は全症例では 44% にみられた。潰瘍なし群では 40% であったが、潰瘍あり群では 60.5% と有意に増加していた。肺高血圧症については、全症例では 10% に合併がみられた。両群においても約 10% に肺高血圧症の合併がみられ、明らかな違いは見られなかった。

心疾患と BNP 値について (図 6)

肺高血圧症を除いた、弁膜症、伝導障害、心筋障害、狭心症、心筋梗塞などの心疾患の有無を検討した。潰瘍がない群では、心疾患は 14.8% に合併していたが、潰瘍がある群では、約 2 倍弱の 26.7%

にみられた。次に血清 BNP 値について検討した。肺高血圧症を含めた全症例では、血清 BNP 値は潰瘍なし群に比べて、潰瘍がある群で高い傾向が見られた。また、肺高血圧症を除いた症例では、血清 BNP 値は潰瘍なし群に比べて、潰瘍がある群で有意に上昇していた。

これらの結果より、指尖部皮膚潰瘍を生じた強皮症は、潰瘍を生じない強皮症と比べて血清 BNP 値が高い症例が多く、肺高血圧症以外の心疾患を有する割合が高いことが分かった。

脂質異常症および頸動脈病変 (動脈硬化・狭窄) について (図 7)

強皮症では健常人と比べて内膜中膜複合体 (IMT) が増加し、アテローム性動脈硬化のリスクが高いという報告 [2, 3] や、末梢動脈疾患 (PAD) 患者では、健常人と比較して、脂質異常症が多く、高率に頸動脈病変 (狭窄) を合併すること [4] が知られている。そこで、指尖部潰瘍を生じた強皮症患者における脂質異常症、頸動脈病変について、頸動脈エコーを用いて検討した。

血中総コレステロールとトリグリセリドの値に関しては、両群間で明らかな差はみられなかった。(総コレステロール：潰瘍なし群 200.8 ± 3 mg/dl, 潰瘍あり群 186.7 ± 5.7 mg/dl, トリグリセリド：潰瘍なし群 147.1 ± 6.5 mg/dl, 潰瘍あり群 139.8 ± 14.4 mg/dl)

次に、頸動脈エコーにて、動脈壁の厚さとして、平均内膜中膜複合体：mean IMT、最大内膜中膜複合体：Max IMT を測定した。また、プラーク量も検討した。その結果、両群ともに動脈壁の明らかな肥厚はみられず、プラーク量にも差はみられなかった。また、今回検討を行った強皮症患者の平均 IMT 値は、本邦における健常人の平均 IMT 値の基準値内であった。また、本邦では、プラークスコアが 1.1~5.0 を軽度動脈硬化、5.1~10.0 を中等度動脈硬

化、10.1以上を高度動脈硬化と評価している。強皮症患者では軽度動脈硬化を示しており、年齢相当と考えられた。このように、強皮症患者において、指尖部皮膚潰瘍と脂質異常、頸動脈病変（硬化、狭窄）との関連はみられなかった。また、強皮症患者の血中脂質値や動脈硬化は健常人と同程度であり、強皮症患者でアテローム性動脈硬化のリスクが高いということはなかった。

D. 治療について

プロスタグランジン製剤内服が40例、抗血小板薬内服が27例、プロスタグランジン製剤点滴が21例、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタン内服が12例あった。これらの薬剤を組み合わせ併用して治療を行った。

D. 考案

指尖部皮膚潰瘍を伴う全身性強皮症は、潰瘍を生じない強皮症と比べて以下の特徴が見られた。

- 1、男性の割合が高い。
- 2、diffuse cutaneous type SScが多い。
- 3、皮膚硬化が強い症例が多い。
- 4、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が多い。
- 5、間質性肺炎合併例が多い。

これらの結果は、欧米で行われたいくつかの同様の臨床研究の結果と一致した[5-8]。

また、今回は心臓病変との関連性についても検討したが、指尖部皮膚潰瘍を伴う強皮症では、肺高血圧症以外の心疾患を有する症例が多く、BNP値が高いことが分かった。

また、強皮症では健常人と比べてIMTが増加し、アテローム性動脈硬化のリスクが高いという報告[2, 3]や、末梢動脈疾患（PAD）患者では、健常人と比較して脂質異常症が多く、高率に頸動脈病変（狭窄）を合併すること[4]から、強皮症患者の指尖部

皮膚潰瘍と脂質異常症、頸動脈病変（動脈硬化、狭窄）といったアテローム性動脈硬化との関連性について検討したが明らかな関連性はなかった。また、強皮症患者でアテローム性動脈硬化のリスクが高いということもなかった。

E. 結論

当科に受診した強皮症患者の統計学的解析によって、指尖部皮膚潰瘍を呈する全身性強皮症患者の特徴や傾向を明らかにした。

F. 文献

1. 茂木 精一郎、石川 治：強皮症—病態・診断・治療の進歩—レイノー現象と指尖部循環障害の治療の進歩。リウマチ科 2012; 48: 394-9
2. Au K, et al. Atherosclerosis in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 2078-90
3. Bartoli F, et al. Flow-mediated vasodilation and carotid intima-media thickness in systemic sclerosis. *Ann N Y Acad Sci.* 2007; 1108: 283-90
4. Araki Y, et al. Prevalence and risk factors for cerebral infarction and carotid artery stenosis in peripheral arterial disease. *Artherosclerosis.* 2012; 223: 473-7
5. Tiev KP, et al. Clinical features of scleroderma patients with or without prior or current ischemic digital ulcers: post-hoc analysis of a nationwide multi-center cohort (ItinérAIR-Sclérodemie). *J Rheumatol.* 2009; 36: 1470-6
6. 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
7. Khimdas S, et al. Associations with digital ulcers in

a large cohort of systemic sclerosis: results from the Canadian Scleroderma Research Group registry. Arthritis Care Res (Hoboken). 2011; 63: 142-9

8. Denton CP, et al. Demographic, clinical and antibody characteristics of patients with digital ulcers in systemic sclerosis: data from the DUO Registry. Ann Rheum Dis. 2012; 71: 718-21

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

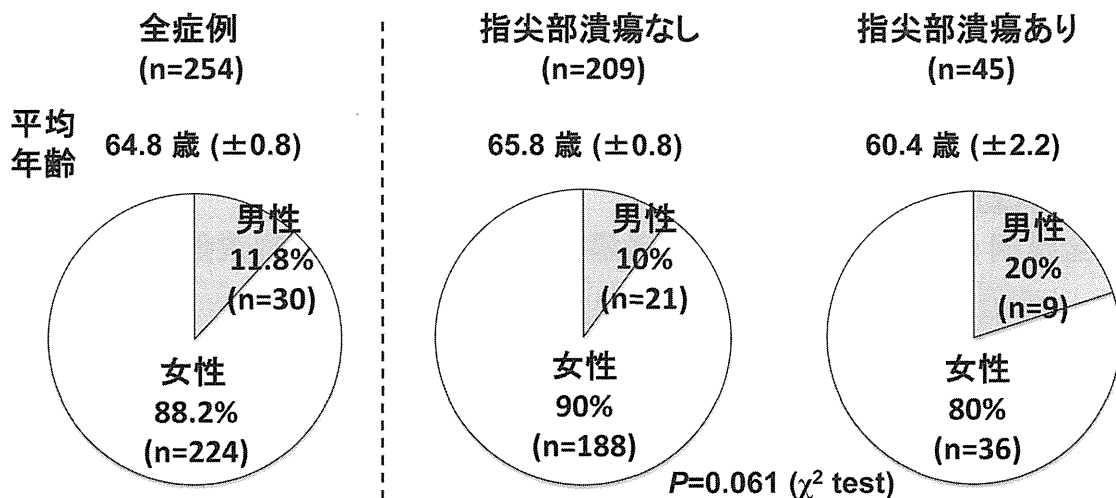


図1：年齢、性別について

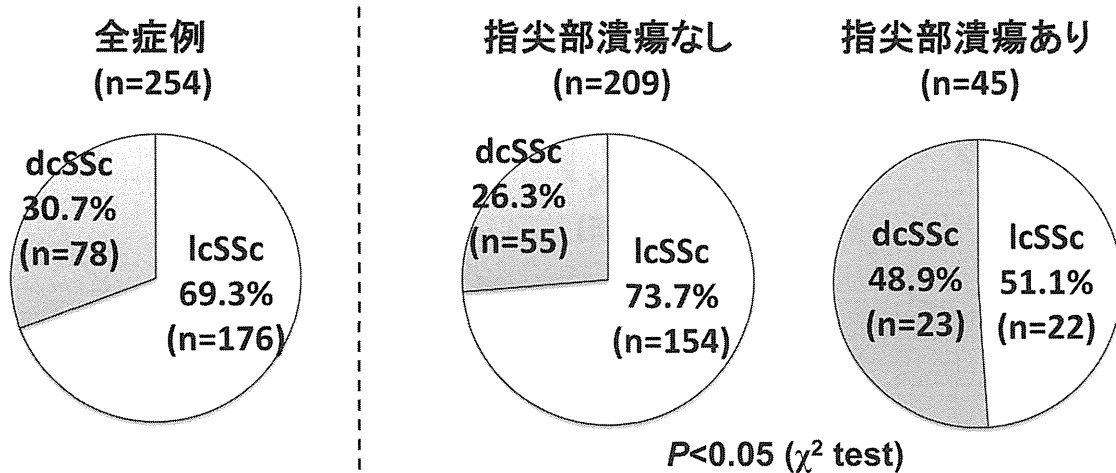


図2：強皮症の病型について

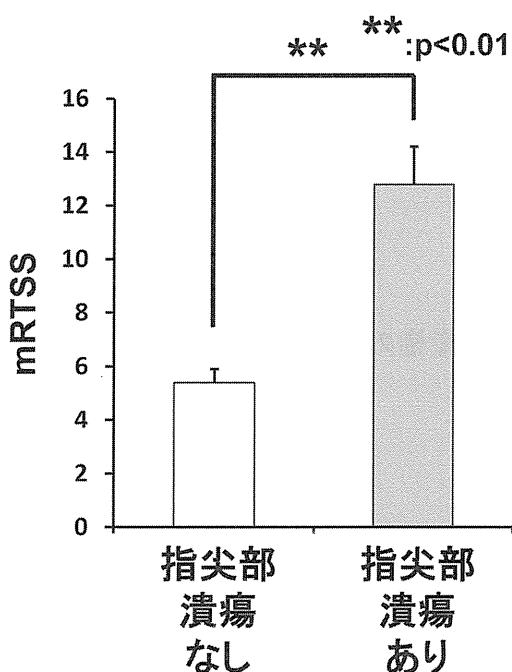


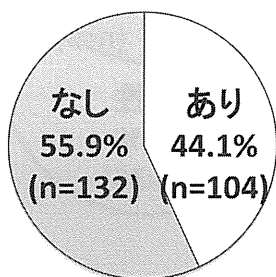
図3：皮膚硬化について

	指尖端部潰瘍なし	指尖端部潰瘍あり	P値 (χ^2 test)
抗トポイソメラーゼI抗体	20.1% (42例)	35.6% (16例)	$p=0.025$
抗RNP抗体	13.4% (28例)	15.6% (7例)	$p=0.703$
抗セントロメア抗体	41.6% (87例)	37.8% (17例)	$p=0.634$
抗RNAポリメラーゼ抗体	2.4% (5例)	6.7% (3例)	$p=0.136$

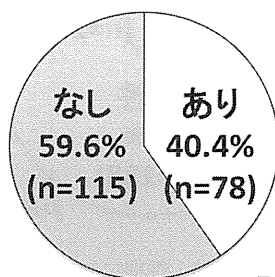
図4：自己抗体について

間質性肺炎

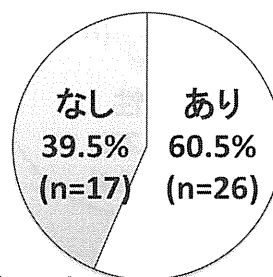
全症例 (n=236)



指尖端部潰瘍なし (n=193)



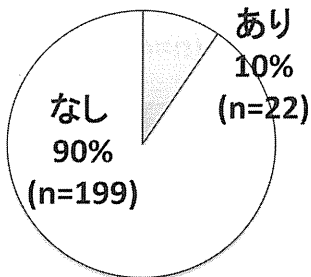
指尖端部潰瘍あり (n=43)



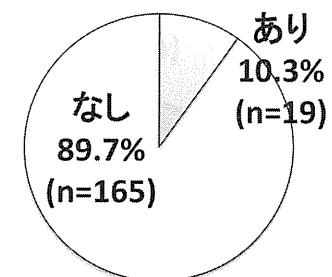
$P<0.05$ (χ^2 test)

肺高血圧症

全症例 (n=221)



指尖端部潰瘍なし (n=184)



指尖端部潰瘍あり (n=37)

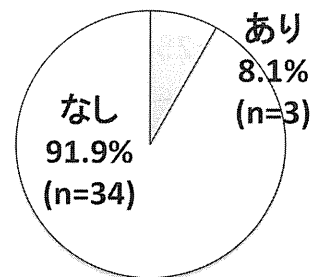


図5：合併症について

肺高血圧症を除いた心疾患
(弁膜症、伝導障害、心筋障害、
狭心症、心筋梗塞など)

血清BNP値
(正常: <18.4 pg/ml) * :p<0.05

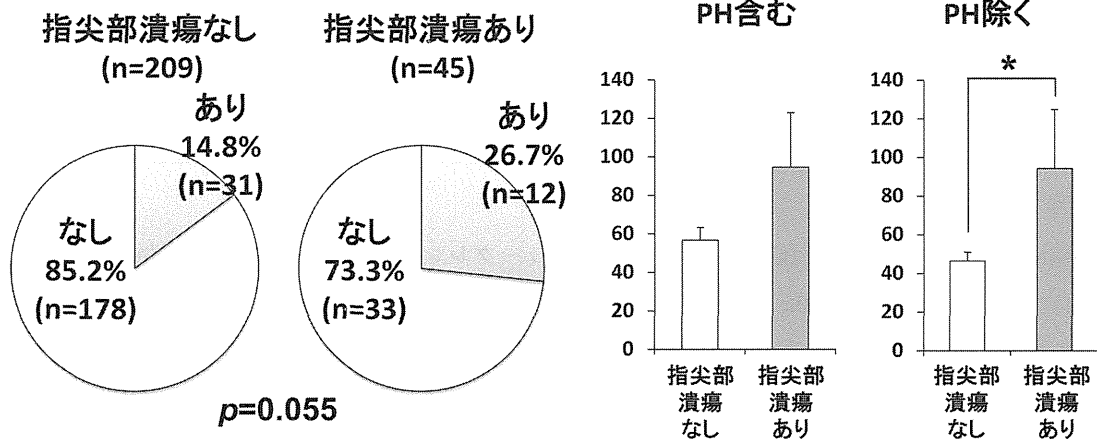


図6：心疾患と血中BNP値について

動脈壁の厚さ

潰瘍あり n=20,
潰瘍なし n=60

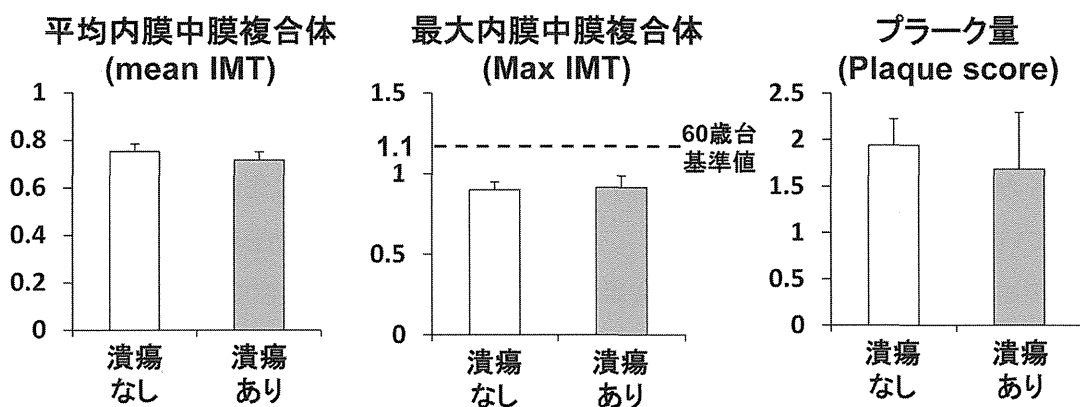


図7：頸動脈病変（動脈硬化・狭窄）について

シェーグレン症候群先行全身性強皮症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消化器・免疫・リウマチ内科学講座 准教授
協力者 山本元久 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座 助教
協力者 鈴木知佐子 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座

研究要旨

当院通院中で、抗セントロメア抗体（ACA）陽性のシェーグレン症候群（SS）から全身性強皮症（SSc）と診断された7例（SS先行例）とSSc診断からの期間が同程度のSSを合併していないACA陽性SSc 15例（SSc単独例）を登録し、臨床的特徴について後ろ向きに解析した。SSc診断からの観察期間は、SS先行例で中央値6.2年、SSc単独例で中央値7年であった。両群とも全例女性で、すべてlimited型であった。SS先行例でレイノー現象出現からの期間が有意に短かったが、臓器障害や自己抗体陽性率に差はみられなかった。今回の検討では、ACA陽性SSの経過中にSScと診断された症例と、SS非合併ACA陽性SScでは、臨床像に明らかな差はみられなかった。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）の疾患特異抗体の一つである抗セントロメア抗体（ACA）は、シェーグレン症候群（SS）の数%程度においても陽性となり[1, 2]、ACA陽性SSの約20%が経過中にSScを発症すると報告されている[3]。

我々は、平成24年度の「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」において、レイノー現象を呈し、かつ、皮膚硬化のないACA陽性例の長期経過中にSScと診断されたのは、全例、ACA陽性SSであったことを報告した。

そこで、今回、ACA陽性SSからSScと診断された、これらの症例の臨床的特徴を明らかにするために検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

2013年12月時点で札幌医科大学附属病院に通院中の、厚生労働省の強皮症診断基準（竹原班、2003

年）を満たすACA陽性SSc症例のうち、ACA陽性SSからSScと診断された（SS先行例）7例と、これらの症例とSSc診断からの観察期間を合わせて抽出したSS非合併のSSc（SSc単独例）15例を対象とした。なお、SS先行例は、全例、1997年の厚生労働省SS診断基準を満たしていた。

対象症例は全例女性で、2013年12月の登録時年齢は中央値64.5歳（四分位範囲：57-68歳）[範囲：46-77歳]、全例limited型で、レイノー現象（RP）陽性であった。

2) 臨床的因子の解析

SS先行例7例とSSc単独例15例について、SSc発症・RP出現・RP以外の症状出現から最終観察時までの期間、自己抗体の種類、臨床症状、臓器障害の有無などの臨床的因子との関連について、後ろ向きにデータを収集し、統計学的解析を行った。中央値の比較には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

SS 先行例と SSc 単独例の比較 (表 1) では、SSc 診断時年齢は SS 先行例で中央値 58 歳 (四分位範囲: 49-65 歳) [範囲: 45-70 歳]、SSc 単独例で中央値 55 歳 (四分位範囲: 50-62 歳) [範囲: 41-71 歳] で有意差はなかった。今回の検討では、SSc 診断からの観察期間が同程度の症例を抽出しており、SSc と診断されてからの観察期間は SS 先行例で中央値 6.2 年 (四分位範囲: 1.3-7.6 年) [範囲: 0.9-7.7 年]、SSc 単独例で中央値 7 年 (四分位範囲: 6-9.4 年) [範囲: 4-10.8 年] であった。SS 先行例における SS 診断から SSc 診断までの期間は中央値 6.8 年 (四分位範囲: 2.4-15.1 年) [範囲: 0.8-18.5 年] であった。RP 出現から最終観察時までの期間は、SS 先行例で中央値 5.9 年 (四分位範囲: 2.4-15.8 年) [範囲: 1.1-22.9 年]、SSc 単独例で中央値 11.9 年 (四分位範囲: 9.9-20.9 年) [範囲: 7.2-39.9 年] と、SS 先行例で有意に短く ($p=0.037$)、SS 先行例では SSc 単独例よりも RP の出現が遅いことが示された。また、RP 以外の SSc 関連症状 (今回の検討では主に関節症状) 出現から最終観察時までの期間に有意差はみられなかった。SS 先行例 7 例中 4 例 (57.1%) は RP よりも関節症状が先行していた。

両群で抗核抗体力価、ACA 抗体価に有意差はなく、両群ともに抗 topoisomerase- I 抗体、抗 RNA polymerase III 抗体、抗 U1-RNP 抗体陽性例はいなかった。抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体の陽性率にも有意差はなく、SS 先行例ではそれぞれ 2 例 (28.6%)、1 例 (14.3%) のみが陽性、SSc 単独例ではすべて陰性であった。その他の自己抗体や検査値、末梢血管障害を反映する皮膚潰瘍、pitting scar、爪床部出血の有

無についても有意差はなかった。両群とも関節症状は高頻度にみられ、有意差はみられなかった (SS 先行例 71.4% vs SSc 単独例 86.7%、 $p=0.56$)。

SSc に関連した臓器障害のうち、逆流性食道炎は SSc 単独例に多くみられたが、統計学的有意差はなかった (SS 先行例 14.3% vs SSc 単独例 33.3%、 $p=0.62$)。間質性肺炎、肺高血圧症、腎クリーゼ、心病変については、SSc 単独例で間質性肺炎、心病変 (不整脈) を 1 例ずつ認めたのみで、両群とも重篤な臓器障害はみられなかった。ステロイド治療は各群 1 例で行われており、いずれも関節痛に対する少量ステロイド投与であった。SS、SSc 以外の自己免疫疾患の合併は、SS 先行例で 2 例 (28.6%、いずれも自己免疫性肝炎)、SSc 単独例で 4 例 (26.7%、サルコイドーシス 1 例、橋本病 2 例、原発性胆汁肝硬変 1 例) に認められ、統計学的有意差はなかった。

D. 考案

SSc においては約 70% の症例に眼・口腔の乾燥症状が認められるものの、唾液腺へのリンパ球浸潤で特徴づけられる SS の合併は 14% のみと報告されている [4]。また、SS を合併した SSc 症例の臨床的特徴として、ACA 陽性、limited 型が多く、SSc 単独例と比べて肺線維症など重篤な臓器障害が少ないことが報告されている [5, 6]。

今回の検討では、ACA 陽性 SSc 症例のうち SS 先行例と SSc 単独例における臓器障害の有無を比較したところ、SSc 単独例で各 1 例ずつに肺線維症、肺高血圧症が認められた以外は、両群ともに重篤な臓器障害は認められず、統計学的有意差もみられなかった。症例数が少ないうえに、今回の検討では SS 先行 7 例における SSc 診断からの観察期間が中央値 6.2 年と短く、対照群の SSc 単独例も SSc 診断からの観察期間が 10 年以下の症例を抽出したため、

特に SSc 単独例においては観察期間が短いために臓器障害が少なかった可能性が考えられる。また、Hashimoto らによる日本人 SSc 405 例の検討[7]では、ACA 単独陽性例は肺病変、心病変、肺高血圧症のリスクが有意に低く、腎クリーゼ症例は 1 例もいなかったことが示されており、今回の検討で臓器障害の有無に差がみられなかったのは、日本では臓器障害の少ない ACA 陽性例を対象を限局したことも一因として考えられる。

SSc、特に limited 型の症例の大部分では、皮膚硬化や SSc 関連症状の数～十数年前に RP が先行して出現するとされており、今回の検討においても SSc 単独例の 93.3% は RP が先行していたが、SS 先行例においては半数以上の症例で RP よりも関節症状が先行し、SSc 単独例と比べて RP 出現からの期間が有意に短かった。SS 先行例における早期からの関節症状は、SS に伴う症状をみている可能性が高いと思われるが、一方で、Baldini らは ACA 陽性の SSc・SS 重複例では ACA 陽性 SSc 例と比べ爪郭毛細血管異常が少ないことを報告しており[6]、今回、SS 先行例で RP 出現時期が遅かったことは、SS 合併 SSc 症例では末梢血管障害が軽度であることを反映していたのかもしれない。しかし、今回の検討では、キャピラロスコープやダーモスコピーによる爪郭毛細血管異常については評価しておらず、さらに、両群で皮膚潰瘍、pitting scar、爪床部出血の陽性率に有意差はみられなかった。

今回の検討では、ACA 陽性 SS から SSc を発症した症例と、SS 非合併の ACA 陽性 SSc 症例の臨床的特徴に有意差は認められず、少なくとも SS 先行例において重篤な臓器障害はみられなかったことから、ACA 陽性 SS のフォローにおいてより積極的な臓器障害のスクリーニングは不要であることが示唆された。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、症例数を増やし、かつ、前向き試験を中心とした検討が必要と思われた。

E. 結 論

ACA 陽性 SS の経過中に SSc と診断された症例と、SS 非合併の ACA 陽性 SSc では、臨床像に明らかな差違はみられなかった。

F. 文 献

1. Salliot C, Gottenberg JE, Bengoufa D, et al: Anti-centromere antibodies identify patients with Sjögren's syndrome and autoimmune overlap syndrome. *J Rheumatol* 2007; 34: 2253-2258.
2. Ramos-Casals M, Nardi N, Brito-Zeron P, et al. Atypical autoantibodies in patients with primary Sjögren syndrome: clinical characteristics and follow-up of 82 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2006; 35: 312-321.
3. Bournia VK, Diamanti KD, Vlachoyiannopoulos PG, et al. *Arthritis Res Ther* 2010; 12: R47.
4. Avouac J, Sordet C, Depinay C, et al. Systemic sclerosis-associated Sjögren's syndrome and relationship to the limited cutaneous subtype: results of a prospective study of sicca syndrome in 133 consecutive patients. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 2243-2249.
5. Salliot C, Mouthon L, Ardizzone M, et al. Sjögren's syndrome is associated with and not secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology* 2007; 46: 321-326.
6. Baldini C, Mosca M, Della Rossa A, et al. Overlap of ACA-positive systemic sclerosis and Sjögren's syndrome: a distinct clinical entity with mild organ involvement but at high risk of lymphoma. *Clin Exp*

7. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol 2012; 22: 272-279.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第22回日本シェーグレン症候群学会学術集会。

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

表1. SS先行例とSSc単独例における臨床的因子の比較

	SS先行例 (n=7)	SSc単独例 (n=15)	p
SSc診断時年齢	58歳 (45-70)*	55歳 (41-71)*	0.70
SSc診断からの期間	6.2年 (0.9-7.7)*	7年 (4-10.8)*	0.10
SSからSSc診断までの期間	6.8年 (0.8-18.5)*	—	—
RPからの期間	5.9年 (1.1-22.9)*	11.9年 (7.2-39.9)*	0.037
RP以外の症状出現からの期間	7.7年 (0.9-27.9)*	9.8年 (4-11.9)*	0.94
ANA力価	2560× (320-5120)*	2560× (640-5120)*	1.00
ACA抗体価	153.5 (102-187)*	164.5 (89.2-204)*	0.67
抗topoisomerase-I抗体	0例/6例	0例	—
抗RNA polymerase III抗体	0例/4例	0例/12例	—
抗U1-RNP抗体	0例/4例	0例/13例	—
抗SS-A抗体	2例 (28.6%)	0例/14例	0.10
抗SS-B抗体	1例 (14.3%)	0例/3例	1.00
RF	2例 (28.6%)	2例/14例 (14.3%)	0.57
抗DNA抗体	0例/6例	0例/7例	—
抗TG抗体	0例/6例	3例/10例 (30%)	0.25
IgG (mg/dl)	1017 (878-1581)*	1065 (777-1519)*	0.79
低補体血症	0例	0例/13例	—
CRP陽性	0例	0例	—
KL-6 (U/ml)	256 (137-475)	187 (134-592)	0.15
皮下石灰化	1例 (14.3%)	2例 (13.3%)	1.00
毛細血管拡張	1例 (14.3%)	2例 (13.3%)	1.00
皮膚潰瘍	0例	1例 (6.7%)	1.00
pitting scar	0例	2例 (13.3%)	1.00
爪床部出血	3例 (42.9%)	5例 (33.3%)	1.00
関節症状	5例 (71.4%)	13例 (86.7%)	0.56
CK上昇	0例	2例 (13.3%)	1.00
間質性肺炎	0例	1例 (6.7%)	1.00
肺高血圧症	0例	0例	—
逆流性食道炎	1例 (14.3%)	5例 (33.3%)	0.62
腎クラーゼ	0例	0例	—
心病変	0例	1例 (6.7%)	1.00
PSL治療	1例 (14.3%)	1例 (6.7%)	1.00
自己免疫性疾患合併	2例 (28.6%)	4例 (26.7%)	1.00

* 中央値 (範囲)

RP: レイノー現象、ANA: 抗核抗体、ACA: 抗セントロメア抗体、RF: リウマチ因子、抗TG抗体: 抗サイログロブリン抗体

全身性強皮症に対する手指のリハビリテーション —長期経過の検討—

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 作業療法士
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
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 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 准教授
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 講師
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）患者は皮膚硬化や皮膚潰瘍などにより手指機能の低下がみられる。我々は、SScに対する手指のリハビリテーションの効果を報告してきた。今回は長期経過を評価できた症例についてまとめ、SScに対する手指のリハビリテーションの長期的効果とその特徴を示す。

結果、手指 ROM は初診時に比べ、1ヵ月・1年・3年・5年・8年と有意に改善を示した。しかし一部の症例で5年以降低下を示した。臨床所見との関連では、機能低下は、経過中の皮膚潰瘍や関節炎、初診時 MRSS の関連が示された。手指のリハビリテーションは、長期的にもおおむね効果はあるが、経過中の皮膚潰瘍や関節炎を有する症例では悪化も起こりうることを示された。

A. 研究目的

我々は、SScに対する手指のリハビリテーションの効果を1ヵ月、1年、3年と報告してきた（1-3）。手指関節可動域（ROM）は1ヵ月という短期でも、1年、3年という中期的にも改善がみられた。

今回の目的は7~10年と長期経過を評価できた症例についてまとめ、SScに対する手指のリハビリテーションの長期的効果とその特徴を示すことである。併せて、皮膚硬化のピークを過ぎた症例でも機能低下は起こるかを検討した。

B. 研究方法

1) 対象

1997年1月から2006年12月までに処方された

SSc患者のうち長期経過を評価できた患者32例を対象とした。性別は女性27例、男性5例、平均年齢は45.2歳。病型はdcSSc 24例、lcSSc 8例、平均罹病期間は平均4.7年であった。抗核抗体の内訳は、抗Topo-I抗体17例、抗RNAP抗体5例、ACA抗体6例、その他4例となっていた。32例中26例でステロイドによる治療が行われていた。また25例は薬物治療前からリハビリテーションを開始した。

調査にあたっては大学の倫理委員会の承認を得た（No.960）。

2) リハビリテーションプログラム(4)

当院SSc手指プログラムを期間中に実施した。

手指のリハビリテーションは、関節可動域の維持や改善の目的でストレッチ運動を行った（1-3）。入

院中はリハビリテーション室にて作業療法士が実施した(図1)。退院後は自主トレーニングとして実施させた(図2)。ストレッチ運動は以下の点に十分に注意して指導した。また説明の記したパンフレットも手渡した。

注意点：①毎日継続する。②1指ごとに行う。③各々屈曲方向、伸展方向ともに最大のところで、1回10秒間を3～5回繰り返す。④目的の関節をゆっくりと反対側の上肢で動かす。⑤痛みが強いとき、潰瘍の箇所は無理をしない。

3) 効果判定

効果判定として、左右すべての手指において手指他動ROMを測定した。測定時期に目的の関節が皮膚潰瘍で測定できない場合は、治癒後に測定した。今回の測定時期は、初診時、1ヵ月後、1年後、3年後、5年後、8年後(7～10年の平均)の6ポイントとした。

測定した10指のうち、左右中指のMP関節屈曲、PIP関節屈曲伸展DIP関節屈曲伸展の総和：Total passive ROMとして値を算出した。さらに改善したか、悪化したかを明確に示すためにROM改善率(8年後-初回/初回×100%)を求めた。すなわちROM改善率が正の数値なら改善、負の数値なら悪化を示す。

また能力評価として、初回と最終にHAQを行った。さらに効果の要因について、各種臨床所見等(経過中の皮膚潰瘍、経過中の関節炎、初診時のMRSSや罹病期間、年齢、性別、抗核抗体)と検討した。

4) 統計解析：

ROMとHAQは対応のあるT検定を、手指機能改善の因子については多変量解析をJMP8 Genomicsを用いて行った。

C. 研究結果

1) 手指機能の変化

初診時から8年後までの手指機能の変化(Total passive ROMの平均値)を図3に示す。ROMは初診時と比較して、1ヵ月後、1年後、3年後、5年後、8年後のすべての時点で有意な改善がみられた。その一方で3年後と8年後においては、有意な低下を示した。HAQに関しては、8年後は初診時と比較して有意差はみられないものの、平均0.71から0.55へと改善傾向がみられた。MRSSに関しては、8年後は初診時と比較して平均18.1から10.2へと有意な改善がみられた。

2) ROM改善率と臨床症状の関係

ROM改善率と臨床症状の関係を図4に示す。多くの症例は改善を示したが、皮膚潰瘍を有する症例の一部、特に皮膚潰瘍の再燃を合併し、PIP関節背側に生じた皮膚潰瘍の悪化のため手指伸筋腱の断裂による屈曲拘縮を起こした3症例は大きく悪化していた。

3) ROM改善率と皮膚潰瘍との関係

皮膚潰瘍の有無によるROM改善率を図5に示す。皮膚潰瘍のあり群では、ROM改善率は悪化、皮膚潰瘍のなし群では、ROM改善率は改善という結果であった。しかし前述したように、PIP関節背側に生じた皮膚潰瘍の悪化のため手指伸筋腱の断裂による屈曲拘縮を起こした3症例を除いた場合は、皮膚潰瘍のあり群でも、ROM改善率は改善という結果となった。

4) 手指機能(ROM)悪化の要因

手指機能改善の有無でのロジスティック重回帰、さらに、手指機能の改善率についての重回帰分析を行った。その結果どちらにおいても、経過中の皮膚潰瘍や関節炎、初診時のMRSSとの関連性が示された。

D. 考 案

強皮症にみられる機能障害の長期経過に関しては、Poole Jらが強皮症 60 例（ISSc：20 例、dSSc：40 例、罹病期間：5～47 年、平均 14.4 年）の手指機能の 5 年経過を調査、HAQ-DI は 1 年目が 0.73、5 年目が 0.81 と有意差はないものの悪化傾向、手指機能はピンチ力の改善以外はほとんど変化なしという結果であった（5）。今回我々は平均 8 年の経過をみたが、罹病期間は平均 4.7 年と早期例が多かった。HAQ-DI は有意差はないものの、若干の改善傾向にあった。そして手指機能に関して ROM は 3 年目まで改善、その後 5 年目、8 年目と改善例が多いが、一部で悪化例もみられるといったふうに 2 分することが示された。

長期経過においても、多くの症例は良好な結果を示した。しかしながら、3 年以降の 5 年、8 年では機能低下例が存在。機能低下は、経過中の皮膚潰瘍や関節炎、初診時 MRSS の関与が示された。

今回の初診時罹病期間は Topo- I 抗体が平均 4.5 年（1.0～23 年）、RNAP 抗体が平均 4.0 年（0.5～17 年）であった。LeRoy らの皮膚硬化の自然経過（6）を考慮した場合、最終評価時点では、一般的に皮膚硬化はピークを越えていることが予測される。したがって皮膚硬化による ROM 制限に関しては改善が予測される。しかし強皮症の手指 ROM 制限は皮膚潰瘍のみに関連したものではなく、経過中の皮膚潰瘍や関節炎を有する症例では、5 年以降の時期においても機能低下に注意する必要があることが示された。

E. 結 論

SSc 患者 32 例を対象に手指のリハビリテーションの長期経過をみた。

手指 ROM は初診時に比べ、1 ヶ月・1 年・3 年・

5 年・8 年と有意に改善を示した。

抗核抗体別では、Topo- I 抗体の一部において低下がみられ、皮膚潰瘍や皮膚硬化の再燃の関与が示唆された。

SSc 患者の手指のリハビリテーションでは、長期的にもおおむね効果はあるが、注意を要する症状が存在する。

F. 文 献

1. Mugii N, Hasegawa M et al: The Efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis, *The Journal of Rheumatology* 2006; 33: 1586-1592.
2. 麦井直樹、他：全身性強皮症患者の手指拘縮に対するストレッチングの効果、*総合リハ* 2001；29：933-936.
3. 麦井直樹、他：全身性強皮症における手指ストレッチングの効果—関節可動域と HAQ による検討—、*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 平成 17 年度総括・分担研究報告書* 2006：239-244.
4. 麦井直樹：強皮症のリハビリテーション、*リウマチ科* 2012；48：434-441.
5. Poole JL et al: A five-year followup of hand function and activities of daily living in systemic sclerosis (scleroderma), *J hand therapy* 2004; 17: 407-411.
6. LeRoy EC et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-204.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし