

強皮症の血行動態と予後危険因子の解析

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	綱川弘一郎	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	住田準一	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

強皮症における心機能を右心カテテル検査で評価し、生命予後を解析した。178例の強皮症(SSc)患者の右心カテテルの結果より平均肺動脈圧(mPAP)に応じて4群に分類し、4群間での血液検査、心エコー検査、呼吸機能検査、心肺機能検査、血行動態の比較と生存率との解析を行った。4群は以下の通り分類した。(1)NP群(正常圧群:normal pressure): mPAP < 15mmHg、(2)pre-PH群: 15 < mPAP < 21mmHg、(3)border-PH群: 21 < mPAP < 25 mmHg、(4)PH群: mPAP ≥ 25mmHg。

血行動態の解析からは、(1)NP群(mPAP<15mmHg)において、既に肺血管抵抗(PVR)は増加し、心係数(CI)は正常下限まで低下していた。BNP値も軽度の上昇を始め、最大酸素摂取量(peak-V02)も低値だった。SScと診断された時点で既に肺動脈障害や心筋障害が出現し始めていることを示唆する所見だった。(2)Pre-PH群(15mmHg < mPAP < 21mmHg)ではCIは正常値以下に低下しており、肺動脈コンプライアンス(PAC)(一回拍出量/(肺動脈収縮期圧-肺動脈拡張期圧))が著明に低下し始めていた。心エコーでのE/A比の低下からは拡張能障害の出現を示唆していた。生命予後は良好だった。(3)border-PH群(21mmHg < mPAP < 25mmHg)から生命予後は

悪化し、SSc は PH 前段階から全身状態が悪化してくることを示唆していた。(4) PH 群 (mPAP 25mmHg) では心拍出係数 (StVI) はさらに低下し、動脈血酸素飽和度 (SaO₂) 低下による低酸素血症や右室拡張末期圧 (RV-EDP) 上昇を認め、低心拍出状態による右心不全を呈していた。また、多彩な死因を認めており心肺疾患以外の要素も悪化因子であると思われた。自覚症状が軽度の WHO class の段階でも生命予後は不良であり、自覚症状に惑わされず早期から多くの診療科に渡る包括的なケアが重要であると思われた。Cox 比例ハザード解析では肺動脈コンプラインスが 2.23ml/mmHg 以上の群ではハザード比 (HR) :31.1 倍と著明に高値であり、右心カテによる生命予後推定の重要な指標になると考えられた。PH 診断の感度、特異度の検討も行った。ROC 曲線からは RVSP 43mmHg により PH 診断は感度 89%、特異度 84%であり、borderline-PH 診断には感度 77%、特異度 90%が推奨された。ただ、本研究により borderline-PH 群から生命予後悪化を認めていることを考えると感度を高くすることが求められる。RVSP 30mmHg により borderline-PH 診断は感度 100%、特異度 34%、RVSP 35mmHg により PH 診断は感度 100%、特異度 58%となるため、ESC/ERS の推奨基準の RVSP 50mmHg よりも早期の段階で、PH や borderline-PH 診断を総合的に判断し右心カテーテルによる確定診断を行う必要があると思われた。

A. 研究目的

強皮症 (SSc : Systemic sclerosis) に伴う肺高血圧症 (PH : pulmonary hypertension) は予後不良であることが知られているが、その前段階においては不明な点が多い。また、各検査値と SSc の生命予後との関係も不明である。当院入院中の SSc 症例に右心カテーテルで血行動態解析を行い、SSc が PH へ進行していくそれぞれの段階での血行動態の特徴と生命予後との関連を明らかにすることを目的にした。

B. 研究方法

<対象>

2007 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右心カテーテル検査 (RHC : right heart catheterization) 未施行の SSc 患者 178 症例 (平均年齢 59 ± 14 歳、

男性 15 例、女性 163 例) を対象に、RHC を施行した。前医などで PH 治療薬が既に導入されている症例に関しては、血行動態に影響を与えるため解析対象からは除外した。入院時には血液検査、呼吸機能検査、経胸壁心エコー検査 (TTE : transthoracic echocardiography) 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と RHC による血行動態の比較解析を行った。対象患者の特徴は表 1 に示した。mPAP に応じて 4 群に分類しているが (図 1)、それぞれの群の分類に関しては右心カテーテルの項で述べる。

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。

<呼吸機能検査>

入院時には全例で血液検査、TTE、呼吸機能検査を施行した。間質性肺疾患（ILD：Interstitial Lung Disease）の診断には2012年 Lancet 誌での基準を用いた[1]。高分解能胸部CTにて間質の線維化病変が20%以下の場合にはlimited ILD、間質の線維化病変が20%以上の場合にはExtensive ILDと診断し、線維化の程度が中等度で判断に困る場合には、呼吸機能検査での努力性肺活量（FVC：Forced Vital Capacity）により、%FVC:70%以上をlimited ILD、%FVC:70%未満をExtensive ILDと診断する。

<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[2]。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，20watts（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。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）。最大酸素摂取量（peak-VO₂（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-VO₂（ml/kg/min））を求めた。

<右心カテーテル>

178人のSSc患者に右心カテーテル検査を施行した。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。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。Fick法によるCO（L/min）= 酸素消費量（ml/min）/（動脈血酸素含量 - 混合静脈血酸素含量）（ml/L）、CI = CO / 体表面積（BSA：body surface area）、一回拍出係数（StVI：stroke volume index）（ml/beats/m²）= CI / 心拍数（HR：heart rate）で計算した。肺血管抵抗（PVR：pulmonary vascular resistance）（dyne · sec⁻¹ · cm⁻⁵）= 80 ×（mPAP - mPCWP）/ CO で求め、全身血管抵抗（systemic vascular resistance：SVR）（dyne · sec⁻¹ · cm⁻⁵）は80 ×（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）/（肺動脈収縮期圧（sPAP：systolic PAP）- 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1mmHg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。PACと同様に、大動脈コンプライアンス（AOC：Aortic compliance）も、一回拍出量（StV）/（体血圧収縮期圧（sBP：systolic BP）- 体血圧拡張期圧（dBP：diastolic BP））と定

義して求めた。また、左室 1 回仕事係数 (LVSWI : left ventricular stroke work index) ($\text{g} \cdot \text{m}/\text{m}^2$) は、 $\text{StVI} \times (\text{mBP} - \text{mPCWP}) \times 0.0136$ (平均値 45-75 ($\text{g} \cdot \text{m}/\text{m}^2$))、右室 1 回仕事係数 (RVSP : right ventricular stroke work index) ($\text{g} \cdot \text{m}/\text{m}^2$) は、 $\text{StVI} \times (\text{mPAP} - \text{mRAP}) \times 0.0136$ (平均値 10-15 ($\text{g} \cdot \text{m}/\text{m}^2$)) として計算した。

血行動態で求められた mPAP に応じて SSc を 4 群に分類した (図 1)。

(1) NP 群 (正常圧群 : normal pressure) :
mPAP < 15mmHg

(2) pre-PH 群 : 15 ≤ mPAP < 21mmHg

(3) border-PH 群 : 21 ≤ mPAP < 25 mmHg

(4) PH 群 : mPAP ≥ 25mmHg

それぞれの群間において、TTE、呼吸機能、CPX、血行動態などを比較し、生命予後との比較解析を行った。

< TTE による PH のスクリーニング >

現在の SSc-PH スクリーニングは、TTE で求めた三尖弁逆流の圧較差 (TR pressure gradient : TR-PG) から推定 RVSP 値 ($= (\text{TR-PG})^2 + 10$ (mmHg)) を求め、推定 RVSP 値が肺動脈収縮期圧とも近似できることを利用して行っている。今回 178 症例の SSc の RHC により全例の mPAP 値の測定をしたため、PH や borderline PH 診断のための TR-PG の感度、特異度を ROC カーブから算出して求めた。

< 統計解析 >

データは平均 ± 標準偏差 (mean ± SD) で表

現した。4 群間の比較は、Bartlett 検定により各群の分散は不均一であったため、ノンパラメトリック法である Kruskal-Wallis 検定によって行った。単変量解析、多変量 Cox 比例ハザード多変量解析、ROC カーブの作成、Kaplan-Meier 法による生存率曲線 (ログランク検定) は Dr.SPSS 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

< 4 群間の患者背景の比較 >

mPAP に応じて分類した 4 群間の患者背景を (表 1) に示した。年齢は pre-PH 群と PH 群が有意差を持って高値であった。血液検査では PH 群が腎機能と貧血の有意な悪化を認めていた。BNP、CRP は pre-PH 群と PH 群において有意差を持って高値だった。BNP は NP 群においてすでに正常値 (<20 (pg/ml)) より軽度上昇していた。WHO 分類では、PH 群は class III、border-PH 群は class II、pre-PH 群と NP 群は class I が多い傾向にあった。ILD は、軽症の Limited ILD は有意差を持って border-PH 群に多く、重症の extensive ILD は有意差を持って pre-PH 群、border-PH 群、PH 群で多かった。

< 4 群間の心エコー検査、心肺機能検査、呼吸機能検査の比較 >

4 群間の心エコー検査、心肺機能検査、呼吸機能検査の比較を (表 2) に示した。E/A 比は、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群で有意に低下

していた。E/e' に関しては、border-PH 群、PH 群で有意に増加していた。

CPX においては、全身の筋力低下や強い呼吸不全により全例には施行できなかった。NP 群は全 78 例中 75 例 (96%)、pre-PH 群は全 64 例中 42 例 (66%)、border-PH 群は全 17 例中 9 例 (53%)、PH 群は全 19 例中 5 例 (26%) の実施率だった。peak-V_{O2} は、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群で有意に低下していた。

呼吸機能においては、%DLCO は pre-PH 群、border-PH 群、PG 群において有意に低下していた。それ以外の指標 (%VC, %FEV_{1.0}, %VC/%DLCO) は border-PH 群、PH 群において有意に低下していた。各群への進行に応じて段階的に増悪傾向にあった。

< 4 群間の血行動態の比較 >

4 群間の血行動態の比較を(表 3)に示した。HR、mean RAP、RVSP、RVEDP(right ventricular end-diastolic pressure : 右室拡張末期圧) は pre-PH 群の段階から有意に上昇していた。mean PCWP も pre-PH 群より有意に増加していたが 15mmHg を越えることはなかった。肺動脈血液ガスである SvO₂(混合静脈血) は pre-PH 群より有意に低下し、動脈血液ガスである SaO₂ は PH 群で有意に低下していた。

心係数 (CI) は NP 群で正常値下限であり、Pre-PH 群で正常値を下回り低下していた。一回拍出係数 (StVI) は pre-PH 群から border-PH、PH 群と病態の進行に応じて有意に低下していた。肺血管抵抗 (PVR) は NP 群の時点で既に正常値より高値であり、pre-PH、border-PH、PH 群と病態の進行に合わせて増加していた。

全身血管抵抗 (SVR) は PH 群のみで有意に増加していたが、PVR/SVR × 100 では pre-PH 群の段階から有意に低下していた。肺動脈コンプライアンス (PAC) は、NP 群に比べて pre-PH 群の段階で著明に低下し、border-PH 群、PH 群と段階的に有意な低下を認めていた。左室 1 回仕事係数 (LVSWI) は border-PH 群、PH 群で有意に増加しており、右室 1 回仕事係数 (RVSWI) と LVSWI/RVSWI は pre-PH 群、border-PH 群、PH 群にて有意に増加していた。

< 4 群間の死因、生存率の比較 >

SSc178 症例を平均 641 ± 430 日間追跡した。フォローアップ中に合計 14 症例の死亡を認めた。NP 群、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群、4 群それぞれの死因を(表 4)に示した。

Kaplan-Meier 法により全 SSc (178 症例) の予後を解析した(図 2)。1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率、4 年生存率はそれぞれ 96%、95%、93%、63%であり、全 SSc で見ると 4 年目から著明に予後不良であった。NP 群、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群、4 群それぞれの生存曲線で予後を比較した(図 3)。border-PH 群と PH 群の予後不良により全 SSc の予後を悪化させていることが判明した。

次に、mPAP に応じた 2 群間での生存曲線の比較を、Cox 比例ハザードモデルで解析した(図 4、図 5、図 6)。21mmHg を境界とし、mPAP ≥ 21mmHg (border-PH 群 + PH 群) と mPAP < 21mmHg (NP 群 + pre-PH 群) とで比較すると、mPAP ≥ 21mmHg の群で有意に予後の悪化を認めていた(ハザード比: 29.208, 95%CI 3.6628-232.913, P < 0.00001)(図 5)。PH 群

(mPAP 25mmHg) とそれ以外の群との比較では PH 群で有意に予後の悪化を認めていた(ハザード比: 8.332, 95%CI 2.547-27.257, P=0.0004)(図 6)。PH 群(mPAP 25mmHg)よりも早期の border-PH 群(mPAP 21mmHg)がハザード比は高く、従来は SSc は PH 群のみが治療対象とされていたことを考えると、今後の日常診療において重要な知見であると思われる。

<WHO 分類による生存率の比較>

自覚症状の程度を示す WHO 分類により生存曲線を比較した(図 7)(図 8)。自覚症状が軽度の WHO class 群から予後悪化を認めていた。

<各パラメータの死亡のカットオフ値>

ROC 曲線で死亡の有無により検査値のカットオフ値を求め、感度、特異度、オッズ比と共に(表 7)の左側に示した。そのカットオフ値により全死亡に関連したリスク因子を単変量 Cox 比例ハザードモデルで解析し、(表 5)の右側に示した。

血行動態では mPAP 21 (/min)にてハザード比 29.2(95%CI 3.663-232.913, P=0.0014)、PVR 295 (/min)にてハザード比 12.3(95%CI 2.570 - 58.505, P=0.0011)、PAC 2.23 (ml/mmHg)にてハザード比 31.1(95%CI 4.027-140.805, P=0.001)と有意に高値であった。その他の検査所見と比べて、血行動態はハザード比が高いパラメータを多く認めた。

<単変量、多変量 Cox 比例ハザード解析>

単変量モデルで死亡と有意に関連したパラメータである年齢、eGFR、BNP、CRP、Extensive ILD の有無、mRAP、PVRなどを多変量 Cox ハザード回帰モデルにおいて解析した。BNP(ハザード比: 6.7, 95% CI 1.4455-30.90, P=0.0146)、PVR(ハザード比: 9.7, 95% CI 1.191-79.54, P=0.0337)、extensive ILD の存在(ハザード比: 4.8, 95% CI 1.022-22.75, P=0.0469)は独立した予後規定因子であった(表 6)。

<カットオフ値による Cox 比例ハザード解析と箱ひげ図>

死亡に関連したカットオフ値による各パラメータでの単変量 Cox 比例ハザード解析での生存曲線と、各群間での箱ひげ図とカットオフ値との関係を視覚的に分かりやすいように図示した(図 9-23)。

<TTE による RVSP 値から求めた PH 診断の感度と特異度>

PH 群と non-PH 群での TTE による RVSP 値の分布を(図 24(A))に示した。TTE による RVSP 値と血行動態で求めた systolic PAP や mean PAP との関係を(図 24(B)(C))に示した。TTE による RVSP 値は systolic PAP、mean PAP いずれも有意に相関していたが、収縮期圧である systolic PAP よりも($r=0.454$, $p=0.0001$)、平均値である mean PAP の方がより強い相関関係にあった($r=0.778$, $p=0.0001$)。

TTE の RVSP 値による PH、borderline-PH 診断の感度・特異度を ROC 曲線(図 24(D))か

ら求め、(表7)に示した。ROC 曲線からは PH 診断には RVSP 43mmHg もしくは RVSP 53mmHg のカットオフ値が推奨された。それぞれ感度 89%、特異度 84%と、感度 78%、特異度 95%であった。Border-PH 診断には RVSP 40mmHg もしくは RVSP 43mmHg のカットオフ値が推奨された。それぞれ感度 83%、特異度 82%と、感度 77%、特異度 90%の検出率だった。RVSP 値により検出できる NP 群、pre-PH 群、border-PH 群、PH 群との関係性を視覚的に(図25)に示した。

D. 考 案

今回の研究で、我々は世界で初めて SSc-PH の初期段階である $mPAP < 21\text{mmHg}$ の血行動態の特徴を示し、血行動態パラメータと生命予後との関係性を包括的に報告した。

血行動態の解析からは、NP 群($mPAP < 15\text{mmHg}$)において、既に PVR は増加し、CI は正常下限まで低下していた(表3)。BNP 値も軽度の上昇を始め、peak-V_{O2} も低値だった(表1, 表2)。SSc と診断された時点で既に肺動脈障害や心筋障害が出現し始めていることを示唆する所見だった。Pre-PH 群($15\text{mmHg} < mPAP < 21\text{mmHg}$)においては、生命予後は良好であることが明らかになったが(図3) CI は正常値以下に低下しており、PAC 値が著明に低下し始めていた(表3)。心エコーでの E/A 比の低下からは拡張能障害の出現を示唆していた(表2)。border-PH 群($21\text{mmHg} < mPAP < 25\text{mmHg}$)から著明に予後が悪化しており、SSc に関してはより早期に全身状態が悪化してくることを示唆していた。PH 群($mPAP \geq 25\text{mmHg}$)では

StVI はさらに低下し、SaO₂ 低下での低酸素血症が出現し、RV-EDP 上昇を認め低心拍出状態による右心不全を呈していた。また、SSc の死因は多様であり(表4) 必ずしも心疾患による死亡だけが予後不良の原因ではないことも明らかとなった。SSc は $mPAP$ 上昇と平行して多臓器に渡り全身疾患が増悪していた。自覚症状が軽度である WHO class 1 でも予後不良であることを考えると(図7, 図8) 自覚症状に惑わされず様々な診療科に渡る注意深い包括的なケアが重要であると思われた。SSc は全身性疾患であり PH 治療薬や心不全治療だけでは予後改善を果たせるか不明な点も多いが、院外 CPA など原因不明の突然死も含まれており、循環器内科としては不整脈死を含めた心臓性突然死に関する注意や全身管理が重要であると思われた。また、ROC 曲線から求めたそれぞれの検査でのカットオフ値、単変量や多変量 Cox 比例ハザード解析で求められたハザード比、 $mPAP$ で分類した各群におけるパラメータの分布、TTE の RVSP 値によるスクリーニング基準などは、実臨床においても極めて重要な指標を提案することができたと考えている。

< $mPAP$ に応じた 4 群比較の特徴 >

基礎疾患に関する 4 群間の比較では、年齢は pre-PH 群と PH 群が有意に高齢であったが、体格差は有意差を認めなかった。腎機能(eGFR)、貧血(Hb)、炎症反応(CRP)は $mPAP$ の上昇に応じて悪化する傾向にあり、SSc が全身疾患であることを示唆していた。BNP(正常値 20 (pg/ml)) は NP 群で既に 31 ± 21

(pg/ml)と正常値より増加しており、SScの診断がついた時点で心負荷が存在していることを示唆していた。BNPは全SScの平均でも 99 ± 203 (pg/ml)と高値であり、左心系の圧上昇が軽度であることを考えると、主に右室の圧負荷によるBNP増加を反映していると思われる。BNP 79.3 (pg/ml)でハザード比 12.4 ($p < 0.001$) という指標は外来診療において重要な指標になりうると思われる。

また、dcSScなどSScのタイプ、診断からの年数、自己抗体の有無などは生命予後に寄与していなかった。

WHO分類で見ると、全体的に自覚症状は軽度の症例が多く、臨床的にも早期発見が遅れやすいことと矛盾しない所見だった(図8)。WHO class 1とclass 2でもハザード比 14.7 ($P=0.0145$)となることは注目すべき特徴であると思われる(図7)。SScは全身疾患に伴いADLが低下していることも、自覚症状がマスクされやすい原因であるため、軽度の自覚症状の出現には積極的に問診で注意を払うべきである。

軽度の肺障害であるlimited ILDはどの群にも存在しており生命予後に影響していなかったが、重度の肺障害であるextensive ILDはborder-PH群やPH群でより高頻度に合併しており、多変量Coxハザード解析でも独立予後規定因子であった。この知見も日常診療と矛盾しない所見であった。胸部CTで見られる間質の線維化病変が少なくとも20%以上である症例では、ILDもGroup 3のPHとして予後悪化に寄与していると思われる。実際、呼吸機能検査を見ても(表2)、PH病態の進行に依

じて段階的に呼吸機能は悪化傾向にあった。

TTEの所見からは、E/A比(正常所見:1-2、E/A比1以下は拡張能障害を示唆)はpre-PH群から有意に低下、E/e'(正常所見:6-8、8以上の上昇は拡張能障害を示唆[3, 4])はborder-PH群から有意に増加しており、収縮能を示す左室のEFは一貫して不変であることを考えると、pre-PH群の段階から左室拡張能障害が出現し始めていることを示唆していると思われる。SSc患者の心臓MRIで心筋の線維化沈着を確認している報告や[5]、剖検例で冠動脈周囲へのびまん性の線維化沈着を確認している報告[6]もあり、SScに特有の病態が早期から拡張能障害を起こす原因になっている可能性があり、注目すべき所見であると思われる。

CPXは全例に施行できなかったが(図13)、SScでは全身の皮膚硬化や皮膚潰瘍などにより運動ができずにADLが低下してしまう症例も多い。全身の筋力低下も生命予後の悪化因子であると思われる。CPXのpeak-V02値の基準に関しては、健常者42例の解析により健常者のpeak V02が 32.4 ± 7.1 (ml/kg/min)であったのに比べて、心疾患患者106例の解析によりNYHA class 1では 25.1 ± 4.8 (ml/kg/min)、NYHA class 2では 21.1 ± 4.7 (ml/kg/min)、NYHA class 3では 16.9 ± 2.7 (ml/kg/min)と報告されており[7]、心不全が重症になるほどpeak-V02は低下しており、重要な予後規定因子であると考えられている。peak-V02 < 14 (ml/kg/min)の生命予後が極めて悪いことから米国では心臓移植の判定基準の一つとしてpeak-V02 < 14 (ml/kg/min)の

値が用いられているほどである[8]。その数値と比較すると、NP 群や pre-PH 群の初期病態でも peak-VO₂:18.8 ± 3.7、16.8 ± 4.0 (ml/kg/min)と低値であり、SSc の早期からの全身障害が出現していることを示唆していた。border-PH 群(9/17 症例)では peak-VO₂:14.3 ± 3.7 (ml/kg/min)と心臓移植待機患者に近い運動耐用能低下であり、少数施行できた PH 群(5/19 症例)に限っても peak-VO₂:10.0 ± 1.6 (ml/kg/min)と極めて低値であった。このことは、SSc の心ポンプ機能の障害だけではなく末梢循環障害(低酸素血症、チアノーゼ、微小循環障害など)も含めた全身状態を反映していると思われた。

RHC による血行動態解析からは様々な注目すべき知見が得られた。CI の正常値が 2.5-4.2 (l/min/m²)、StVI の正常値が 30-60 (ml/beats/m²)、PVR の正常値が 50-120 (dyne · sec⁻¹ · cm⁻⁵)であることを考えると、NP 群において CI:2.6 ± 0.5 (l/min/m²)、StVI:40 ± 7、PVR:128 ± 53 (dyne · sec⁻¹ · cm⁻⁵)であるのは、既に正常値下限を呈していると思われた。皮膚所見が出現して SSc の診断が行われた時には、肺動脈や心筋障害が出現し始めていることを示唆していた。BNP の軽度の上昇もそのことを支持している。

pre-PH 群からは HR、mean RAP、RVSP、RVEDP が有意に上昇し始めていた。実際、1 心拍につき心室筋が必要とするエネルギー量を反映している 1 回仕事係数を求めると、右室の 1 回仕事係数 (RVSWI: 正常値 10-15 (g · m/m²)) は NP 群から pre-PH 群で軽度だが有意な増加

を認めている。RVSWI のみではなく左室の 1 回仕事係数 (LVSWI: 正常値 45-75 (g · m/m²)) も正常値より低値であるのは、何らかの心筋障害により両心室とも低いエネルギー量で全身に血液を送らざるを得ない状態であると思われる。PH の進行が進むにつれて、有意に右室の仕事量が増加していることから、SSc においてはより右心系に大きな負荷がかかっていることを示唆していると思われた。左心負荷を表す mPCWP が pre-PH 群からごく軽度増加するもその後はあまり変化がないことを考えると、pre-PH 群から呈する拡張能障害により左房圧が上昇していることを示唆する。今回の圧データからは SSc 単独では Group 3 のような左室収縮能障害は呈しにくいと思われた。

肺動脈への肺血流の流れやすさ、肺動脈の柔軟性の指標として肺動脈コンプライアンス (PAC)を求めたところ、NP 群に比べて pre-PH 群の段階で著明に低下し、border-PH 群、PH 群と有意に段階的に低下していた。それに比べ、大動脈への血流の流れやすさの指標としての大動脈コンプライアンス (AOC)は、いずれの群も有意差を認めなかった。ROC 曲線で死亡有無によるカットオフ値を求めて Cox 比例ハザード解析したところ、血行動態の中では PAC がハザード比 31.1 (p=0.001)と最も高値であったことは新しい知見である(表 5)(図 23)。従来の報告では SSc-PH の独立予後規定因子として mRAP、PVR、CI、StVI など様々な血行動態パラメータが指摘されているが[9]、今回の報告では CI 1.91 (L/min)でもハザード比 3.8 (p=0.0199)であり、有意差は認める

ものの PAC に比べてハザード比は低値だった。この原因は、従来の報告では SSc-PH のみを対象にして予後解析をしている報告しかないため、PH 群という単一グループの中では CI が予後規定因子として働いていたということであり、今回の報告のように全ての SSc を対象にして検討してみると、pre-PH 群の段階で CI は正常値より低下しており、SSc では CI が全体的に低値であることが、今回の解析では予後因子としては大きく差が出なかったと考えられる。PAC は、CI、PA 圧の脈圧差、HR などを総合的に捉えている指標であり、少なくとも SSc においては重要な予後指標になりうると考えられる。ただ、mPAP も mPAP 21 (mmHg) でハザード比 29.2 ($p=0.0014$) と PAC に続き高いハザード比を認めており、実臨床では血行動態の mPAP や RVSP 値 (RVSP 35 (mmHg) にてハザード比 26.5, $p=0.0019$) を参考にしながら予後予測や治療目標を考えるのは簡便な指標になると思われた。

< SSc の予後の特徴 >

現在のガイドラインでは PH の診断基準として mPAP 25mmHg という基準が使用されているが、今回の報告では SSc-PH は mPAP 21mmHg で著明な予後不良を認めていた。今後、少なくとも SSc-PH に関しては border-PH (mPAP 21mmHg) の段階から積極的な治療介入の対象になる可能性がある。

そもそも、PH の診断基準として mPAP 25mmHg が使われている基準の根拠は 1958 年の Paul Wood による報告 (Royal Brompton 病院、イギリス) に遡る [10]。60 人の健常人に

RHC を施行し、PAP (systolic /diastolic/mean) : 8/2/(4) - 28/14/ (19) (mmHg) と分布しており、PAP は 30/15/(20) mmHg を越えることがなかった。この報告により健常人は mPAP 20mmHg であると考えられ、そこに 5 mmHg の安全域を設けて、PH の診断基準として mPAP 25mmHg を使用している [11]。もちろん、IPAH などの純粋な肺動脈障害を主因とする病態において、この基準が予後や血行動態とよく関連するため、臨床的に広く使われているが、今回の報告のように多臓器に渡る全身疾患である SSc-PH に関しては、mPAP の基準を見直す必要もあると思われた。

今回の研究では SSc は自覚症状に乏しい重症例が多く存在することも判明したことも注目すべき所見である (図 7, 8)。WHO class と WHO class との比較でもハザード比 14.7 ($p=0.0145$) と高値であり、WHO class と WHO class との比較でもハザード比 30.5 ($p=0.002$) と著明な予後悪化を認めている。SSc の診療においては、本人の自覚症状に惑わされないように注意して、RHC による血行動態評価を積極的に行うことで mPAP や PAC の指標 (表 7) を参考にし、積極的な予後評価をしていくことが重要であると思われた。今後、非侵襲的な検査と予後との組み合わせにより、より侵襲性の低い評価方法で予後や治療方針の予測が立てることができるよう知見を積み重ねていく必要がある。血行動態評価を施行できない場合でも、(図 9 - 23) で示した分布図を見ながら、今現在どのような状態にいるのかを全ての指標において丁寧に評

価していくことが、予後改善につながる可能性があると思われる。

<SSc-PHのスクリーニング>

TTEによるRVSP値はsystolic PAPよりも($r=0.454$, $p=0.0001$) mean PAPの方がより相関関係にあった($r=0.778$, $p=0.0001$)。このことは、mean PAPの基準を使っているPH診断のスクリーニング検査が、TTEのRVSP値で行われていたこととも矛盾していない。RVSP値は収縮期圧の予測値ではあるが、実際にはmPAPとより強く相関していることは実臨床で頭に入れておく必要がある。

ROC曲線での検討から、PH診断にはRVSP 43mmHgもしくはRVSP 53mmHg、Border-PH診断にはRVSP 40mmHgもしくはRVSP 43mmHgのカットオフ値を推奨した(表7)。ただ、PH群もborder-PH群も予後不良であることを考えると、見落としを防ぐために感度を100%とするためには(図25) PH群ではRVSP 38mmHgにてスクリーニングをすると感度100%、特異度71%となる。ただ、border-PHにおいてはRVSP 32mmHgにてスクリーニングをすると感度100%、特異度47%となるため、偽陽性は多くなる。実際には上記で示したその他の検査を総合的に加味しながら症例に応じてRVSP値のスクリーニング基準を決めていくべきであると考えられる。

SScにおいてはborder-PH群から極めて予後不良であることが今回の研究でも明らかになったため、最低でもRVSP 40mmHg(感度83%、特異度82%)を採用すべきであると考えられる。そのことを考えると、ESC/ERSのガイド

ライン[12]で提唱しているRVSP 50mmHgの基準ではPH群もborder-PH群も見落としが多く(図25)スクリーニング検査としてのRVSP値の基準の見直しが必要であると思われる。

<SScの病態進行の特徴>

考察の冒頭で記したように、mPAPの進行に応じて血行動態は悪化していた。従来の代表的パラメータ(CI、PVR、peak-V02)により病態の進行との関係性を示すと(図26) NP群の段階でCI、PVR、peak-V02はいずれも正常下限に位置しており、世界で初めての報告となる知見である。

SScの病態進行とmPAPとの関係を(図27)に示した。SScに特徴的な症状が出現すると皮膚科医やアレルギーリウマチ内科医に紹介され、その後SScの診断が下される。循環器内科医に紹介されるのは、TTEでのRVSP値が上昇してからであり、従来のRVSP値スクリーニング基準を使うと、かなり病態が進行してしまっていることが本研究により明らかになった。本研究では従来のPH群よりも早期のBorder-PH群から予後不良であることが明らかになったため、border-PH群から積極的なスクリーニングをするべきである。従来のRVSP値の基準ではPH群の見落としだけではなくborder-PH群の見落としも多いと言わざるを得ない。SScの皮膚症状が出現し始めたときには、既にその他の臓器に障害が起き始めていると考えべきである。正常圧群であっても、BNP、peak-V02、CI、StVI、PVRの増悪を認めていることを考えると、SScの診断がついた時点で循環器内科や呼吸器内科も積

極的に診療に關与していく必要がある。Border-PH 群から様々な原因により死亡率が増加しており、多変量解析で独立した予後規定因子であった、BNP、PVR、extensive ILDなどを指標としながら治療介入の時期などを考えていく必要がある。今回の研究により、SScはgroup 1 PAHの要素だけではなく、group 2 左心疾患に伴うPHや、group 3 肺疾患に伴うPHが混合した病態であることを示唆していると思われる。今後は運動負荷検査などの知見を増やして早期発見を計りながら、予後改善をはかる治療法やタイミングを丁寧に積み上げていく必要があると思われる。

<研究の限界>

NP群とborder-PH群とは年齢が有意に若かった。ベースラインの年齢に有意差がないほど、より正確な血行動態や予後評価ができると思われる。ただ、border-PH群が有意に若年層であったにも関わらず、著明に予後不良であったことは注目すべき点であると思われる。

また、今回の生存率のフォローに関しては、PH治療薬や心不全治療薬などの治療介入が統一されていないという限界点もある。実際、PH群においては全例PH治療薬を開始しており、border-PH群に関してはその後PHへと進行した症例に限ってPH治療薬を開始している。ただ、PH治療薬を開始しているにも関わらず予後不良であったことを考えると、未治療の自然歴では更に予後不良となっていた可能性もあり、その事を考慮して生命予後を見ていく必要はある。

E. 結 論

PHの前段階を示すと思われるSScの初期段階での詳細な血行動態による心機能評価と予後との関係性を報告した。SScはNP群からCI低下やPVR上昇を認めており、pre-PH群からは心拡張能障害を示唆する所見も認めていた。mPAPが低値の極めて早期から肺動脈や心機能障害が起きていることを示唆していた。生命予後解析ではmPAP 21mmHgのborder-PH群から著明に予後不良であることが明らかとなり、血行動態の指標が予後予測にも非常に有用であることも示した。今後のSSc診療において重要な知見が多数含まれていると思われる。

F. 文 献

1. Fischer, A. and R. du Bois. Interstitial lung disease in connective tissue disorders. *Lancet* 380; 689-98, 2012.
2. Gibbons, R.J., G.J. Balady, J.W. Beasley, J.T. Bricker, W.F. Duvernoy, V.F. Froelicher, D.B. Mark, T.H. Marwick, B.D. McCallister, P.D. Thompson, Jr., W.L. Winters, F.G. Yanowitz, J.L. Ritchie, M.D. Cheitlin, K.A. Eagle, T.J. Gardner, A. Garson, Jr., R.P. Lewis, R.A. O'Rourke, and T.J. Ryan. ACC/AHA Guidelines for Exercise Testing. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *J Am Coll Cardiol* 30; 260-311,

- 1997.
3. Ommen, S.R., R.A. Nishimura, C.P. Appleton, F.A. Miller, J.K. Oh, M.M. Redfield, and A.J. Tajik. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation* 102; 1788-94, 2000.
 4. Daimon, M., H. Watanabe, Y. Abe, K. Hirata, T. Hozumi, K. Ishii, H. Ito, K. Iwakura, C. Izumi, M. Matsuzaki, S. Minagoe, H. Abe, K. Murata, S. Nakatani, K. Negishi, K. Yoshida, K. Tanabe, N. Tanaka, K. Tokai, and J. Yoshikawa. Normal values of echocardiographic parameters in relation to age in a healthy Japanese population: the JAMP study. *Circ J* 72; 1859-66, 2008.
 5. Tzelepis, G.E., N.L. Kelekis, S.C. Plastiras, P. Mitseas, N. Economopoulos, C. Kampolis, E.J. Gialafos, I. Moysakis, and H.M. Moutsopoulos. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 56; 3827-36, 2007.
 6. Bulkley, B.H. and W.C. Roberts. Atherosclerotic narrowing of the left main coronary artery. A necropsy analysis of 152 patients with fatal coronary heart disease and varying degrees of left main narrowing. *Circulation* 53; 823-8, 1976.
 7. Koike, A., M. Hiroe, H. Adachi, T. Yajima, A. Nogami, H. Ito, T. Takamoto, K. Taniguchi, and F. Marumo. Anaerobic metabolism as an indicator of aerobic function during exercise in cardiac patients. *J Am Coll Cardiol* 20; 120-6, 1992.
 8. Mancini, D.M., H. Eisen, W. Kusmaul, R. Mull, L.H. Edmunds, Jr., and J.R. Wilson. Value of peak exercise oxygen consumption for optimal timing of cardiac transplantation in ambulatory patients with heart failure. *Circulation* 83; 778-86, 1991.
 9. Campo, A., S.C. Mathai, J. Le Pavec, A.L. Zaiman, L.K. Hummers, D. Boyce, T. Houston, H.C. Champion, N. Lechtzin, F.M. Wigley, R.E. Girgis, and P.M. Hassoun. Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 182; 252-60, 2010.
 10. Wood, P. Pulmonary hypertension with special reference to the vasoconstrictive factor. *Br Heart J* 20; 557-70, 1958.
 11. Rich, S., D.R. Dantzker, S.M. Ayres, E.H. Bergofsky, B.H. Brundage, K.M. Detre, A.P. Fishman, R.M. Goldring, B.M. Groves, S.K. Koerner, and et al.

Primary pulmonary hypertension. A national prospective study. Ann Intern Med 107; 216-23, 1987.

12. Galie, N., M.M. Hoeper, M. Humbert, A. Torbicki, J.L. Vachiery, J.A. Barbera, M. Beghetti, P. Corris, S. Gaine, J.S. Gibbs, M.A. Gomez-Sanchez, G. Jondeau, W. Klepetko, C. Opitz, A. Peacock, L. Rubin, M. Zellweger, and G. Simonneau. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J 30; 2493-537, 2009.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

2012年11月6日 2012 AHA Los Angeles Hemodynamic Complications in Systemic Sclerosis Patients with Various Stages of Pulmonary Arterial Hypertension (Best Abstract Award)

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. SSc4群の基礎疾患

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	ALL (n=178)
年齢(歳)	53.1 ± 14.2	63.3 ± 12.8 **	59.9 ± 11	69 ± 9 **	54 ± 14
女性	69 (88%)	59 (92%)	17 (100%)	13 (68%)	163 (92%)
BMI	20.9 ± 3.2	21.0 ± 3.4	21.5 ± 3.9	2.04 ± 3.2	21 ± 3.3
BSA	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2	1.5 ± 0.2
creatinine (mg/dl)	0.61 ± 0.13	0.68 ± 0.26	0.70 ± 0.32	0.89 ± 0.47 **	0.67 ± 0.26
eGFR (ml · min ⁻¹ · 1.72m ⁻²)	85.3 ± 16.8	77.6 ± 26.2	74.6 ± 23.3	64.1 ± 30.3 **	79 ± 24
Hb (mg/dl)	12.2 ± 1.4	11.5 ± 1.4 **	11.4 ± 1.7	11.0 ± 2.0 **	12.0 ± 1.6
BNP (pg/ml)	31 ± 21	76 ± 90 **	118 ± 156	436 ± 456 **	99 ± 203
CRP (mg/dl)	0.07 ± 0.09	0.33 ± 0.52 **	0.60 ± 0.59 **	1.1 ± 1.7 **	0.3 ± 0.7
WHO class					
I	70 (90%)	50 (78%)	3 (18%)	0 (0%)	123 (69%)
II	8 (10%)	11 (17%)	14 (82%)	5 (26%)	33 (19%)
III	0 (0%)	3 (5%)	0 (0%)	14 (74%)	17 (10%)
IV	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
症状出現からの年数(年)	6 ± 7	10 ± 10	20 ± 11 **	16 ± 13 *	10 ± 10
SScのタイプ					
lcSSc	48 (62%)	39 (61%)	6 (35%)	10 (53%)	103 (58%)
ILDの有無					
ILD (limited)	24 (31%)	31 (48%)	15 (88%)**	3 (16%)	73 (41%)
ILD (Extensive)	5 (6%)	21 (33%)**	11 (65%)**	14 (74%)**	51 (29%)
自己抗体					
抗核抗体	68 (87%)	60 (94%)	17 (100%)	19 (100%)	167 (94%)
抗セントロメア抗体	24 (31%)	24 (38%)	5 (29%)	4 (21%)	59 (33%)
抗Scl-70抗体	30 (38%)	27 (42%)	10 (59%)	5 (26%)	73 (41%)
抗U1-RNP抗体	10 (13%)	5 (8%)	3 (18%)	6 (32%)	24 (13%)
内服薬					
エンドセリン受容体拮抗薬	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
ベラプロスト	21 (27%)	21 (33%)	11 (65%)*	12 (63%)*	65 (37%)
Ca受容体拮抗薬	3 (4%)	12 (19%)	2 (12%)	6 (32%)*	23 (13%)
ワルファリン	2 (3%)	2 (3%)	1 (6%)	1 (5%)	6 (3%)
ARB/ACE阻害剤	5 (6%)	15 (23%)	3 (18%)	6 (32%)	29 (16%)
スタチン	0 (0%)	3 (5%)	1 (6%)	1 (5%)	5 (3%)
ステロイド	8 (10%)	22 (34%)**	5 (29%)	5 (26%)	40 (22%)
サルボグレラート塩酸塩	2 (3%)	15 (23%)**	1 (6%)	1 (5%)	19 (11%)

(Kruskal-Wallis検定. *p<0.05, **p<0.01)

BMI : body-mass index, BSA : body surface area, eGFR : estimated glomerular filtration rate, BNP : brain natriuretic peptide, CRP : C-reactive protein, ILD : interstitial lung disease, ARB : angiotensin receptor blocker, ACE : angiotensin conversion enzyme

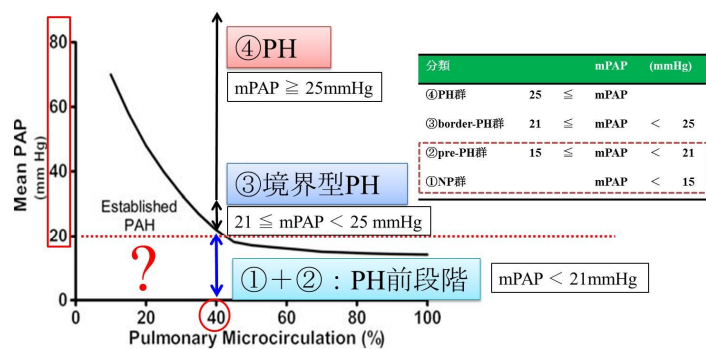


図1. 肺循環とmPAPの関係

Edmund M.T. Lau et al, Eur Heart J. 2011 Oct;32(20):2489-98. より改変

肺循環の約60%が障害(= 正常の肺循環が40%)されて初めて安静時のmPAPが著明に上昇する。

表2. SSc 4群の心エコー、心肺機能検査、呼吸機能検査

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	ALL (n=178)
TTE					
TR-PG (mmHg)	21 ± 6	26 ± 8 **	36 ± 10 **	57 ± 19 **	28 ± 14
EF (%)	71 ± 5.8	69 ± 8.2	71 ± 7.9	66 ± 8	70 ± 7
TR					
mild	17 (22%)	15 (23%)	5 (29%)	2 (11%)	39 (22%)
moderate	0 (0%)	2 (3%)	0 (0%)	0 (0%)	2 (1%)
severe	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (5%)	1 (1%)
E/A	1.27 ± 0.5	0.96 ± 0.39 **	1.08 ± 0.51	1.0 ± 0.5 **	1.1 ± 0.4
E'	10.3 ± 2.8	9.2 ± 2.8	8.5 ± 4.1 *	7.6 ± 2.8*	9.6 ± 2.9
E/e'	7.3 ± 2.4	8.5 ± 3.4	10.4 ± 4.2 *	10.9 ± 6.2 *	1.1 ± 0.4
CPX					
最大心拍数 (/min)	137 ± 23	132 ± 17	135 ± 21	134 ± 23	135 ± 21
最大ワット数 (watt)	70 ± 23	53 ± 17 **	57 ± 18 *	22 ± 8 **	63 ± 23
AT-VO ₂ (ml/kg/min)	13.5 ± 2.5	12.8 ± 1.8	11.9 ± 1.5	()	13.1 ± 2.3
Peak-VO ₂ (ml/kg/min)	18.8 ± 3.7	16.8 ± 4.0 *	14.3 ± 3.7 **	10.0 ± 1.6 **	17.3 ± 4.3
呼吸機能					
%VC	98.5 ± 19.8	89.5 ± 20.0	79.8 ± 22.4*	70 ± 21 **	90.5 ± 22
%FEV 1.0	95.9 ± 19.3	89.5 ± 18.9	77.4 ± 18.9**	75 ± 20**	90 ± 20
%DLCO	89.1 ± 16.3	5.4 ± 20.9 **	54.1 ± 14.7 **	46.6 ± 17.7 **	77 ± 23
%VC/%DLCO	1.1 ± 0.2	1.3 ± 0.5	1.7 ± 0.9 **	1.7 ± 0.7 **	1.3 ± 0.5

(Kruskal-Wallis検定. *p<0.05, **p<0.01)

TTE : transthoracic echocardiography, TR-PG : tricuspid regurgitation - pressure gradient, EF : ejection fraction, CPX : cardiopulmonary exercise testing, VC : vital capacity, FEV : forced expiratory volume, DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide

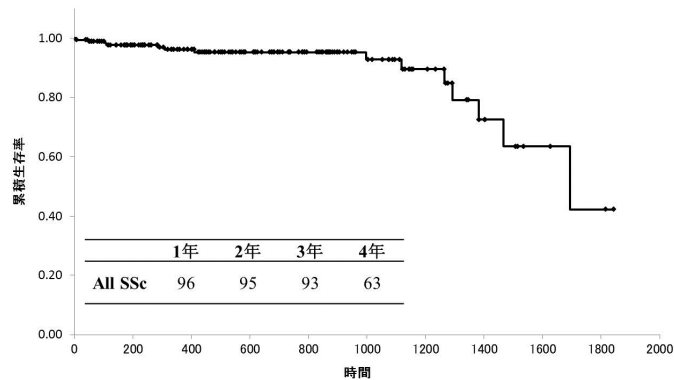


図2. 生存曲線 全SSc症例

Kaplan-Meier 法により全 SSc (178 症例) の予後を解析した。平均追跡期間は 641 ± 430 日、合計 14 症例の死亡を認めた。1 年生存率、2 年生存率、3 年生存率、4 年生存率はそれぞれ 96%、95%、93%、63%であり、4 年目から著明に予後不良であった。

表3. SSc 4群の血行動態

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)	All (n=178)
RHC					
HR (/min)	65 ± 9	72 ± 13 **	72 ± 13 *	82 ± 12 **	70 ± 12
BP (mmHg)					
systolic	112 ± 18)	130 ± 19	126 ± 18	123 ± 19	121 ± 20
diastolic	67 ± 9	70 ± 12	67 ± 13	71 ± 14	67 ± 11
mean	82 ± 12	82 ± 13	82 ± 13	87 ± 11	86 ± 13
mena RAP (mmHg)	3 ± 2	4 ± 2 *	4 ± 2	6 ± 3 **	4 ± 2
RVSP (mmHg)	24 ± 4	30 ± 4 **	37 ± 4 **	55 ± 13 **	31 ± 11
RVEDP (mmHg)	5 ± 2	7 ± 2 *	6 ± 2	9 ± 4 **	7 ± 3
PAP (mmHg)					
systolic	21 ± 3	28 ± 3 **	36 ± 4 **	55 ± 12 **	29 ± 11
diastolic	7 ± 2	10 ± 2 **	13 ± 4 **	21 ± 5 **	10 ± 5
mean	12 ± 2	17 ± 2 *	22 ± 1 **	34 ± 6 **	17 ± 7
mean PCWP (mmHg)	6 ± 2	8 ± 2 **	8 ± 3 *	9 ± 3 **	8 ± 2
SaO ₂ (%)	97 ± 4	96 ± 2	96 ± 4	91 ± 7 **	96 ± 3
SvO ₂ (%)	74 ± 4	70 ± 6 **	68 ± 5 *	58 ± 10 **	70 ± 7
CO(F) (ml/min)	3.9 ± 1.0	3.6 ± 0.9	3.6 ± 0.8	3.3 ± 1.3 **	3.7 ± 1.0
CI(F) (ml/min/m ²)	2.6 ± 0.5	2.4 ± 0.5	2.3 ± 0.4	2.2 ± 0.7 *	2.4 ± 0.5
1回拍出係数 (ml/beats/m ²)	40 ± 7	35 ± 7 **	33 ± 6 **	27 ± 7 **	36 ± 8
肺血管抵抗 (dyne · sec ⁻¹ · cm ⁻⁵)	128 ± 53	197 ± 86 **	321 ± 78 *	698 ± 356 **	232 ± 216
全身血管抵抗 (dyne · sec ⁻¹ · cm ⁻⁵)	1703 ± 506	2029 ± 569 *	1866 ± 647	2250 ± 825 *	1900 ± 606
PVR/SVR × 100	7.5 ± 2.3	9.6 ± 2.8 **	18.3 ± 5.1 **	30.7 ± 10.9 **	11.8 ± 8.5
肺動脈コンプライアンス (ml/mmHg)	4.4 ± 1.3	3.0 ± 0.9 **	2.3 ± 0.7 **	1.3 ± 0.5 **	3.3 ± 1.5
大動脈コンプライアンス (ml/mmHg)	1.50 ± 0.58	1.0 ± 0.5	0.9 ± 0.4	0.9 ± 0.5	1.2 ± 0.6
肺動脈/大動脈コンプライアンス比	3.2 ± 1.1	3.4 ± 1.1	2.8 ± 1.1 *	1.6 ± 0.6 *	3.0 ± 1.2
左室1回仕事係数 (g · m/m ²)	41 ± 9	39 ± 10	33 ± 7 *	28 ± 6 **	38 ± 10
右室1回仕事係数 (g · m/m ²)	5 ± 1	6 ± 1 **	8 ± 2 **	10 ± 2 **	6 ± 2
左室/右室1回仕事係数比	8.5 ± 2.0	6.7 ± 1.3 **	4.2 ± 0.79 **	2.9 ± 0.86 **	6.8 ± 2.5

(Kruskal-Wallis検定. *p<0.05, **p<0.01)

RHC : right heart catheterization, HR : heart rate, BP : blood pressure, RAP : right atrial pressure, RVSP : right ventricle systolic pressure, RVEDP : right ventricle end-diastolic pressure, PAP : pulmonary artery pressure, PCWP : pulmonary capillary wedge pressure, SaO₂ : oxygen saturation, SvO₂ : mixed vein saturation, CO : cardiac output, CI : cardiac index

表4. SSc 4群の死因

	NP (n=78)	Pre-PH (n=64)	Border-PH (n=17)	PH (n=19)
追跡期間(日)	587 ± 314	617 ± 409	947 ± 520	754 ± 643
死亡症例	0	1	4	9
死因(年齢、性別)		多臓器不全 (71F)	CPA (69F) CPA (73F) ILD, 肺癌 (64M)	CPA (68F) 右心不全(67M) 不安定狭心症(79M) 喀血、CPA(73F) ILD, 呼吸不全(56F) ILD, 肺癌(61M) 肺癌(54M) 誤嚥性肺炎(73F) 敗血症性ショック(66F)

CPA : cardiopulmonary arrest

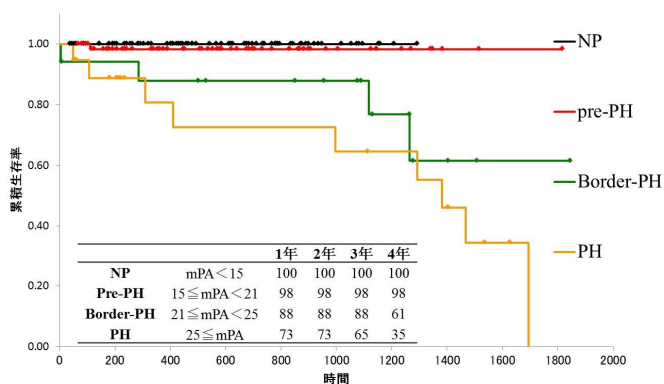


図3. 生存曲線 SSc4群

NP 群、pre-PH 群に比べて、border-PH 群と PH 群において著明に予後が悪化していた。

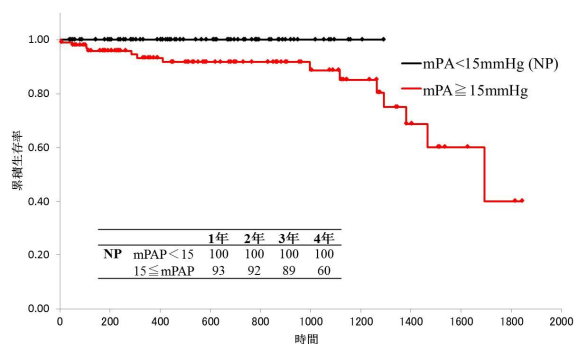


図4. 生存曲線 NP群とそれ以外の群

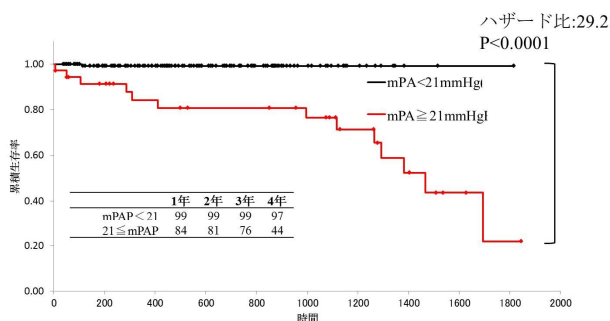


図5. 生存曲線 Border-PH群とそれ以外の群

mPAP 21mmHg の群で有意に予後の悪化を認めていた (ハザード比: 29.208, 95%CI 3.6628-232.913, P<0.00001)。

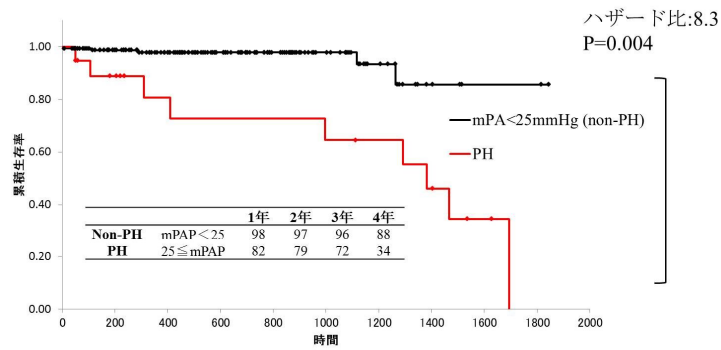


図6. 生存曲線 PH群とそれ以外の群

mPAP ≥ 25mmHg の群で有意に予後の悪化を認めていた (ハザード比: 8.332, 95%CI 2.547-27.257, P=0.0004)。

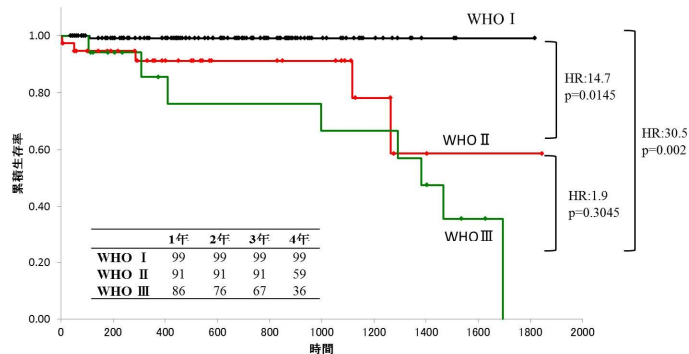


図7. 生存曲線 WHO分類での3群

自覚症状の進行と予後不良とが関係していた。

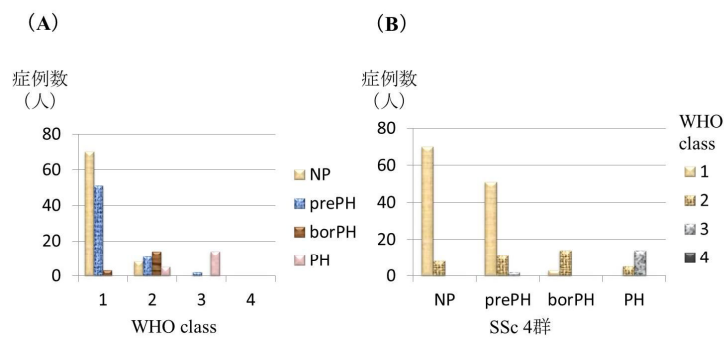


図8. WHO分類とSSc4群の分布

(A) は WHO 分類による各群の症例数、(B) は SSc の 4 群それぞれにおける WHO 分類の分布を示した。

表5. 各パラメータの死亡のカットオフ値、単変量Cox比例ハザード解析

変数	ROC曲線				単変量Cox比例ハザード解析		
	カットオフ値	感度	特異度	オッズ比	ハザード比	95% CI	p
年齢(歳)	64	0.79	0.60	5.5	4.2	1.174-15.365	0.0275 *
男性					3.3	0.987-10.734	0.0526
BMI	18.7	0.93	0.25	4.2	5.0	0.646-38.118	0.1236
BSA	1.72	0.21	0.89	2.2	2.3	0.627-8.385	0.2099
eGFR (ml・min ⁻¹ ・1.72m ⁻²)	62	0.64	0.81	7.7	4.4	1.404-13.857	0.0111 *
Hb (mg/dl)	10.2	0.50	0.86	6.1	4.5	1.493-13.422	0.0075**
BNP (pg/ml)	79.3	0.85	0.83	26.3	12.4	2.692-57.132	0.0012**
CRP (mg/dl)	0.51	0.64	0.88	13.6	6.5	2.101-20.148	0.0012**
dcSSc					2.6	0.848-7.684	0.0955
Durations from symptom	6	0.79	0.55	4.5	2.0	0.528-7.623	0.3069
WHO 1 vs 2					14.7	1.702-126.52	0.0145*
WHO 1 vs 3					30.5	3.561-264.84	0.002**
WHO 2 vs 3					1.9	0.568-6.129	0.3045
抗セントロメア抗体+					0.2	0.026-1.516	0.1186
Scl-70+					1.1	0.391-3.277	0.819
UI-RNP+					1.6	0.448-5.966	0.4571
TTE							
TR-PG (mmHg)	36	0.77	0.85	18.6	5.1	1.208-21.21	0.0265*
EF (%)	71	0.77	0.44	2.7	1.9	0.588-6.299	0.279
E/A	1.17	0.46	0.62	1.3	2.5	0.693-9.067	0.161
CPX							
peakVO ₂ (ml/kg/min)	10.5	0.67	0.94	31.8	1.1	0.060-19.875	0.9508
Respiratory function test							
limited ILD					1.0	0.340 3.137	0.9486
Extensive ILD					8.5	1.804-39.65	0.0068**
%VC	64.9	0.77	0.88	25.4	10.6	2.815-40.22	0.0005**
%FEV _{1.0}	83.3	0.92	0.63	20.3	6.3	1.389-28.52	0.017 *
%DLCO	50.1	0.80	0.92	44.6	10.3	1.852-57.29	0.0077**
%VC/%DLCO	1.78	0.60	0.94	22.1	4.1	0.940-18.08	0.0605
RHC							
HR (/min)	77	0.79	0.81	15.6	11.8	3.289-42.52	0.002**
mBP (mmHg)	85	0.64	0.50	1.8	1.3	0.435-4.144	0.6083
mRAP (mmHg)	10	0.14	0.98	8.9	6.3	1.324-29.48	0.0207*
RVEDP (mmHg)	8	0.57	0.71	3.2	3.3	1.064-10.12	0.0386*
RVSP (mmHg)	35	0.93	0.83	65.5	26.5	3.351-209.89	0.0019**
mPAP (mmHg)	21	0.93	0.86	79.1	29.2	3.663-232.91	0.0014**
mPCWP (mmHg)	11	0.29	0.89	3.2	2.4	0.743-8.049	0.1413
PVR (dyne・sec ⁻¹ ・cm ⁻⁵)	295	0.86	0.85	34.8	12.3	2.570-58.51	0.0017**
SVR(dyne・sec ⁻¹ ・cm ⁻⁵)	2110	0.57	0.71	3.3	1.8	0.613-5.408	0.2803
PVR/SVR×100	15.7	0.86	0.90	51.9	13.5	2.823-64.99	0.0011**
SaO ₂ (%)	93	0.50	0.90	8.6	4.2	1.433-12.34	0.0089**
SvO ₂ (%)	66.7	0.79	0.81	15.7	6.2	1.572-24.18	0.0091**
CI (ml/min)	1.91	0.57	0.89	10.8	3.8	1.234-11.59	0.0199 *
SfVI (ml/min/m ²)	24.6	0.57	0.94	20.4	6.5	2.160-19.81	0.0009**
PAC (ml/mmHg)	2.23	0.93	0.83	63.1	31.1	4.027-140.81	0.001**
AOC (ml/mmHg)	1.08	0.71	0.54	3.0	2.3	0.725-7.550	0.1549
PAC/AOC (ml/mmHg)	2.06	0.71	0.87	16.9	8.4	2.498-28.225	0.0006**
LVSWI (ml/mmHg/m ²)	26.7	0.64	0.92	20.8	6.2	1.915-20.326	0.0024**
RVSWI (ml/mmHg/m ²)	7	0.86	0.80	24.6	10.7	2.230-49.831	0.0025**
LVSWI/RVSWI	4.7	0.86	0.87	38.5	13.6	2.8526-65.22	0.0011**

(*p<0.05, **p<0.01)

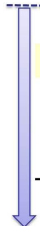
表6. 多変量Cox比例ハザード解析

	ハザード比	95% CI	p
Age	1.7810	0.398-7.974	0.3553
eGFR	0.6064	0.158-2.331	0.4665
BNP	6.7058	1.455-30.90	0.0146 *
CRP	0.8896	0.182-4.356	0.8852
Extensive ILD	4.8213	1.022-22.75	0.0469 *
mRAP	1.0532	0.185-5.984	0.9533
PVR	9.734	1.191-79.54	0.0337 *

(*p<0.05)
 eGFR : estimated glomerular filtration rate, BNP : brain natriuretic peptide, CRP : C-reactive protein, ILD : interstitial lung disease, mRAP : mean right atrial pressure, PVR : pulmonary vascular resistance

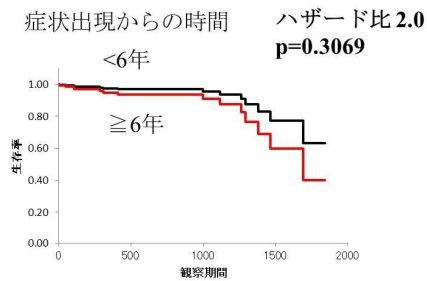
表7. TTEのRVSP値とPH、border-PH診断の感度・特異度

RVSP (TTE)	PH (mPAP \geq 25mmHg)		borderline-PH (mPAP \geq 21mmHg)	
	感度	特異度	感度	特異度
25	100	10	25	100
30	100	31	30	100
35	100	58	35	91
40	94	77	40	83
43	89	84	43	77
45	83	86	45	71
50	78	92	50	60
53	78	95	55	46
55	72	97	60	37
60	61	99	65	17
65	56	100		



ESC/ERSガイドラインでの推奨基準 (RVSP \geq 50mmHg)

(A)



(B)

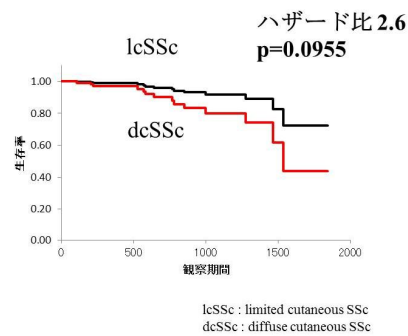


図9. Cox比例ハザード解析
 (症状発現からの年数、SScのタイプ)

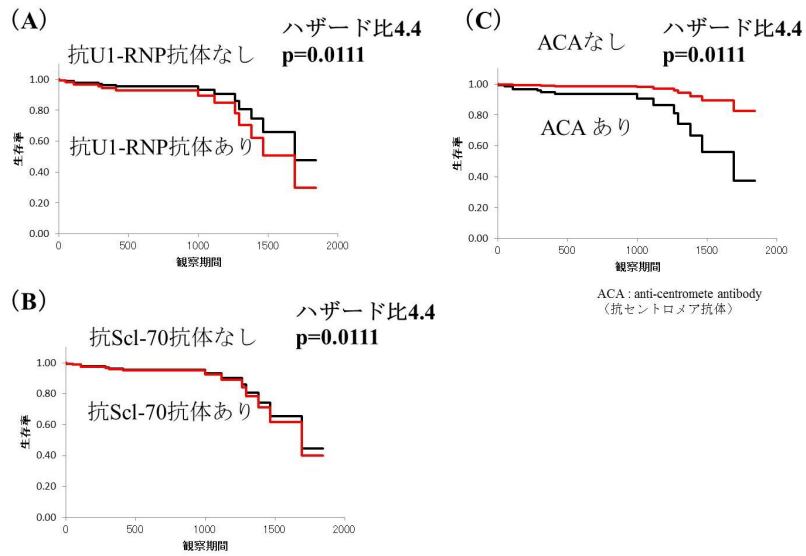


図10. Cox比例ハザード解析
(自己抗体：抗U1-RNP抗体、抗Scl-70抗体、抗セントロメア抗体)

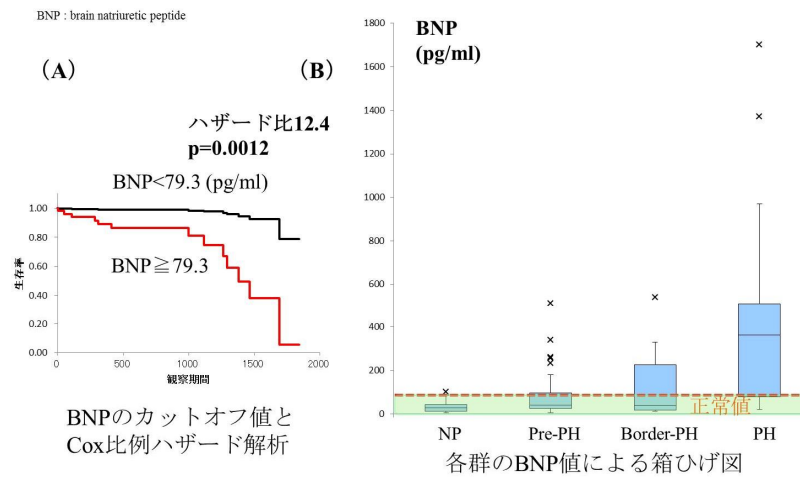


図11. BNPのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

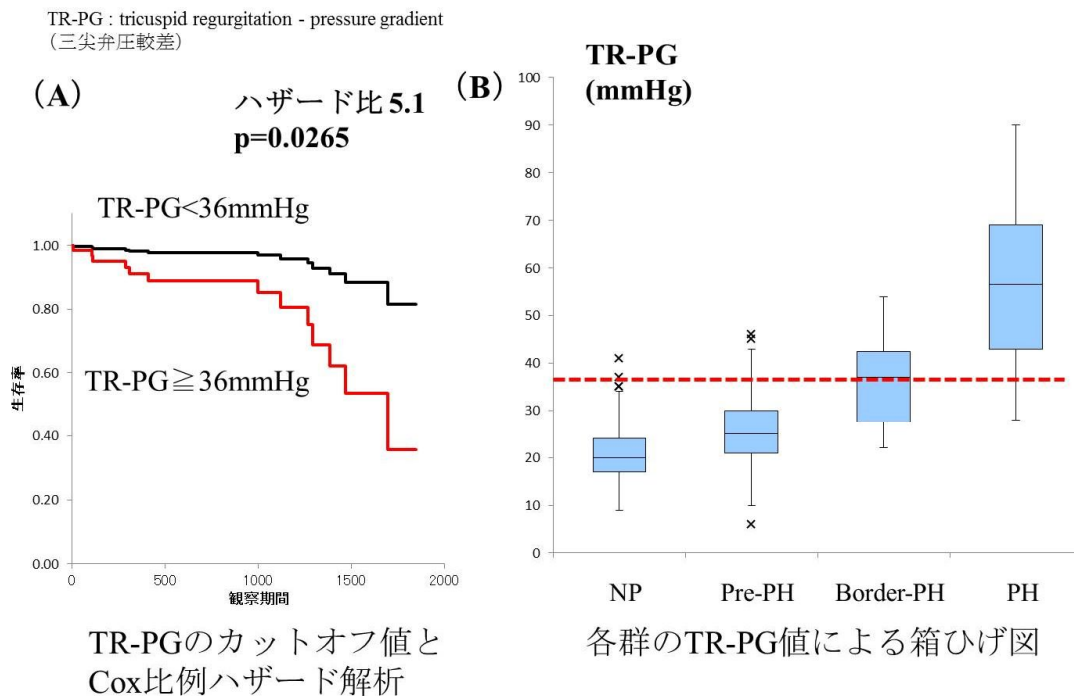


図12. TR-PGのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

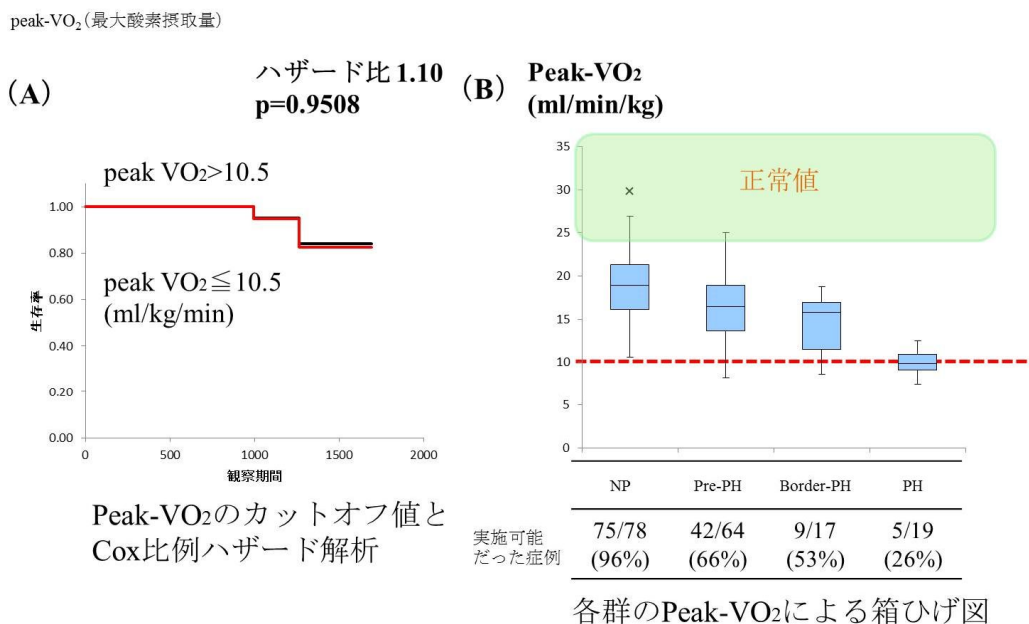


図13. Peak-VO₂のCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

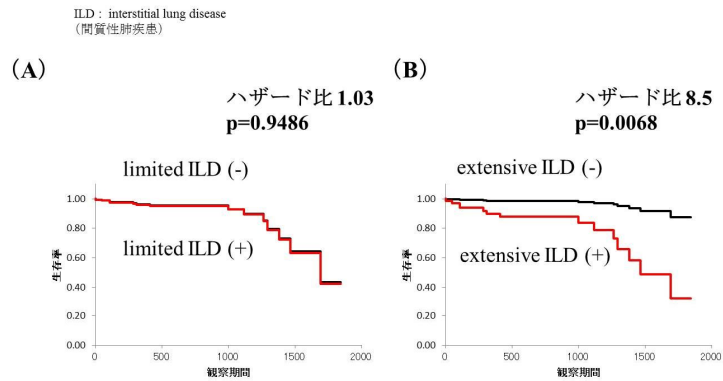


図14. Cox比例ハザード解析 (limited ILD, extensive ILD)

ILD 軽症 (CT での間質線維化が 20%以下) では生命予後に影響を与えないが、ILD 中等度以上では生命予後に影響しており、Group 3 PH の関与も考えられる。

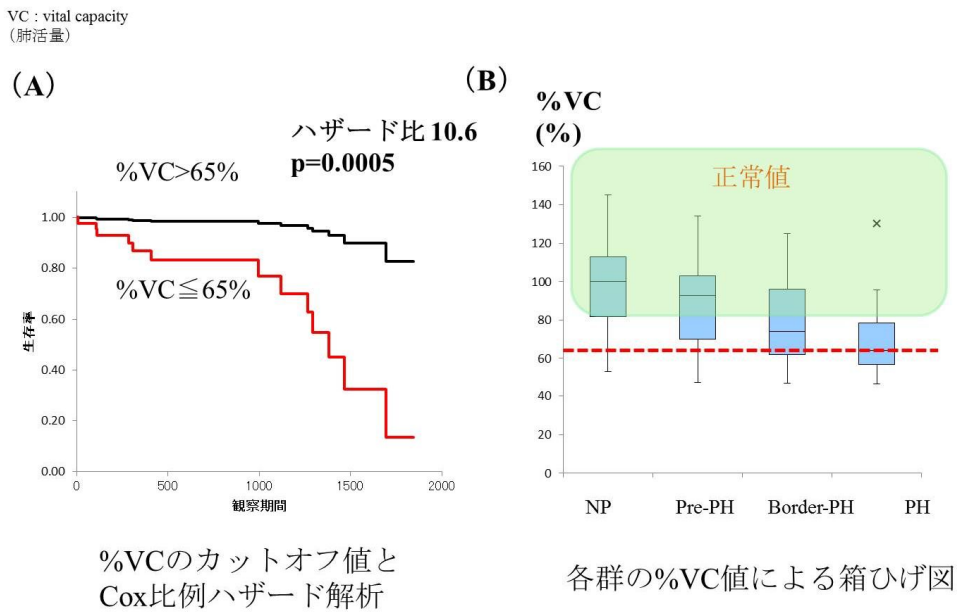


図15. %VCのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

DLCO : diffusing capacity of lung for carbon monoxide
(一酸化炭素肺拡散能)

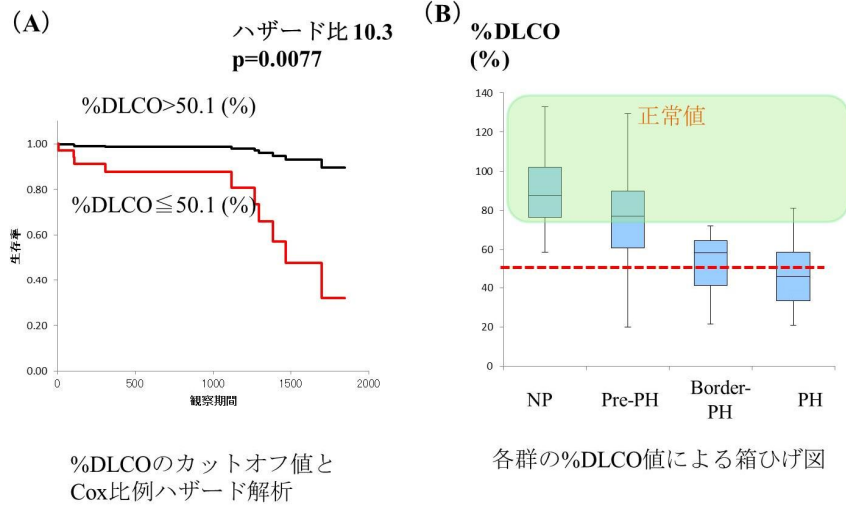


図16. %DLCOのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

%VC : % vital capacity (% 肺活量)
%DLCO : % diffusing capacity of lung for carbon monoxide (% 一酸化炭素肺拡散能)

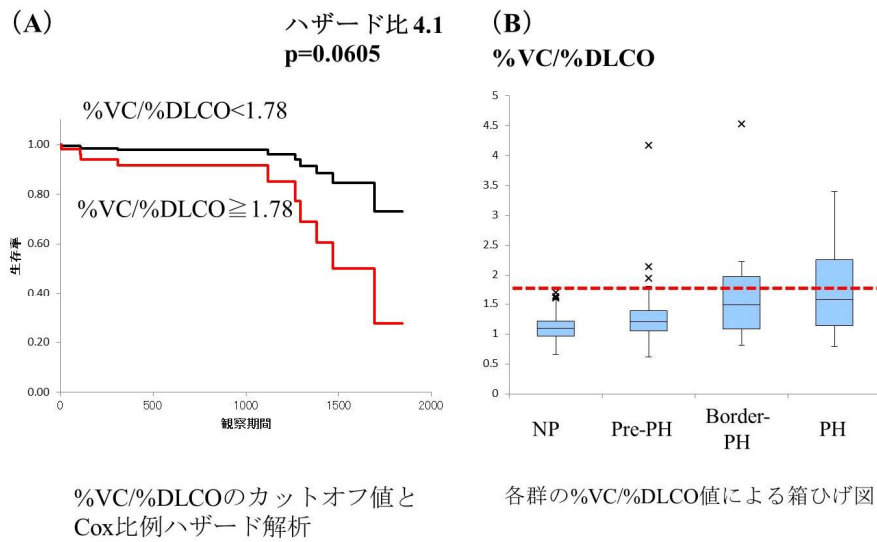


図17. %VC/%DLCOのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

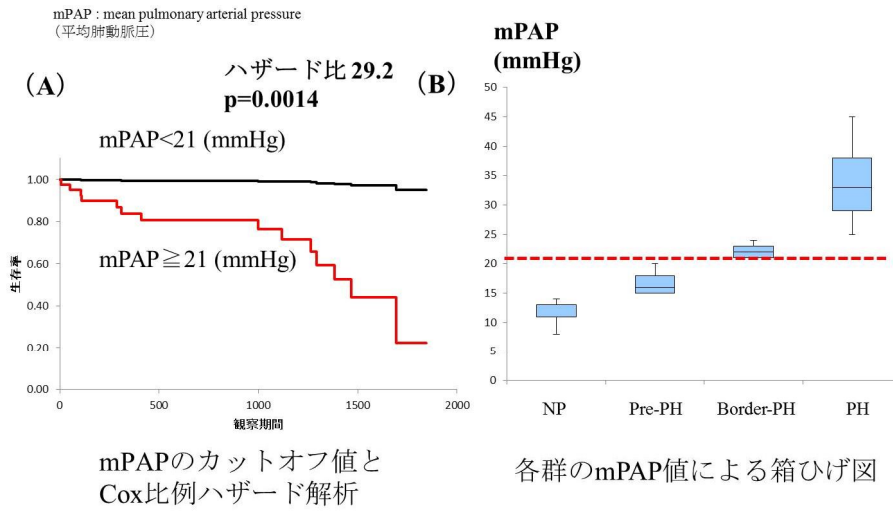


図18. mPAPのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

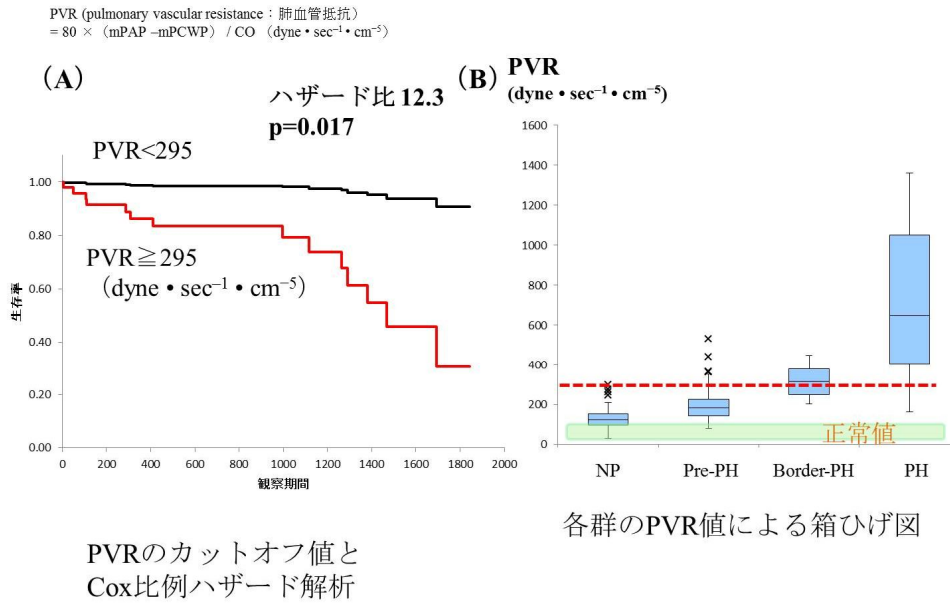


図19. PVRのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

SaO₂ : oxygen saturation
(動脈血酸素飽和度)

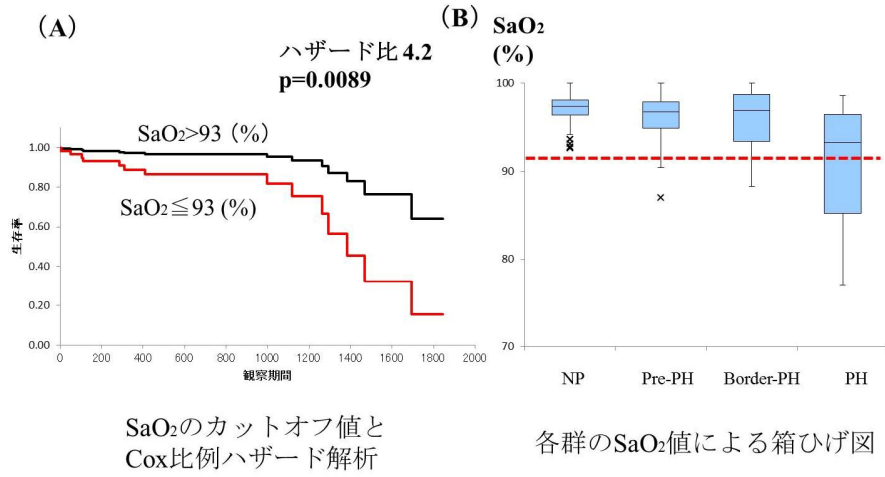


図20. SaO₂のCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

CI : cardiac index (心係数)
=CO(心拍出量) (L/min) / BSA(体表面積)
(正常値 : 2.5-5.0 (ml/min/m²))

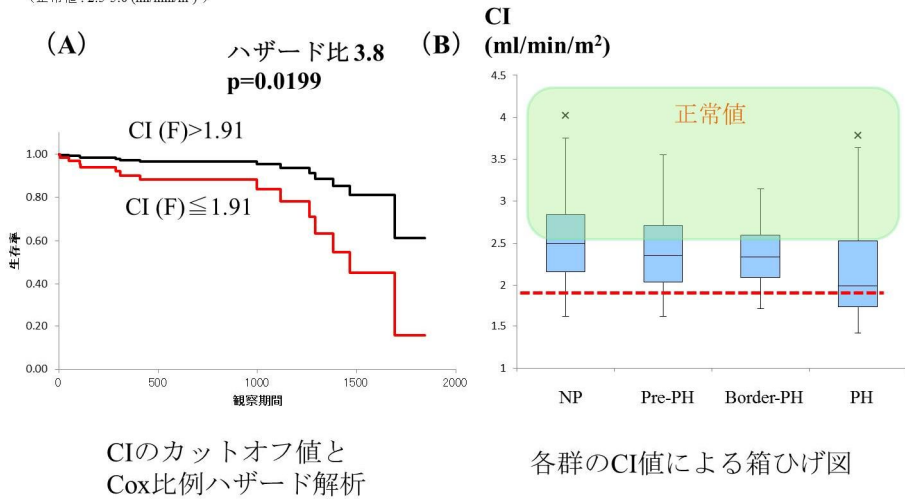


図21. CIのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

StVI : stroke volume index (一回拍出係数)
 = C(心係数)/HR(心拍数) (ml/beats/m²)
 (正常値: 40-70 (ml/beats/m²))

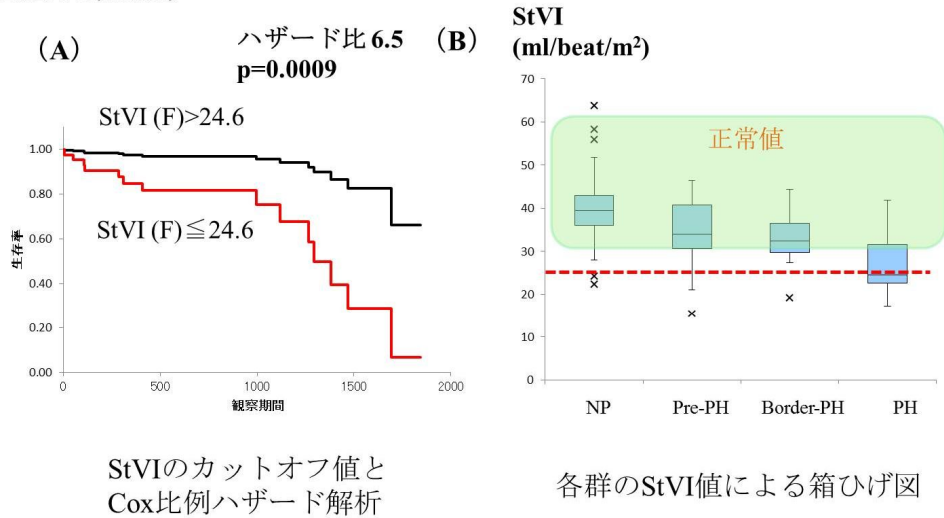


図22. StVIのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

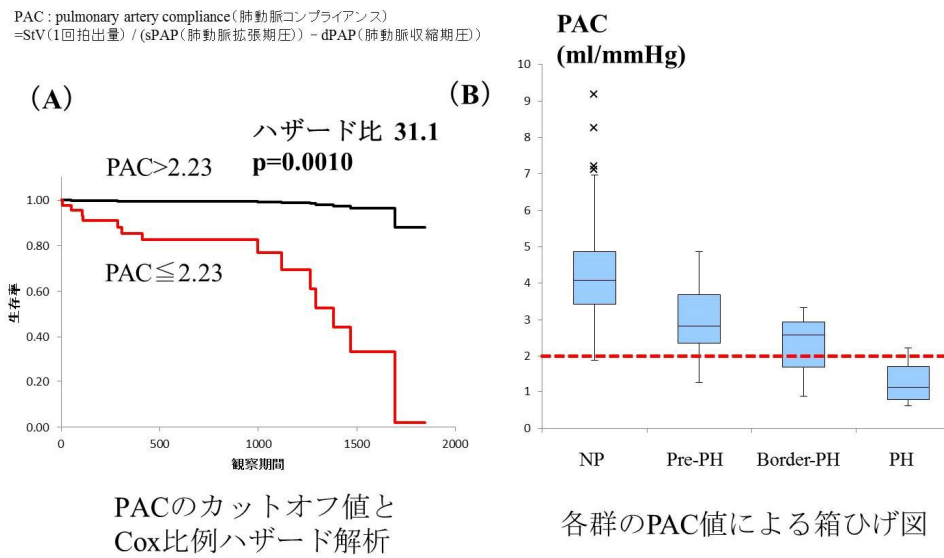
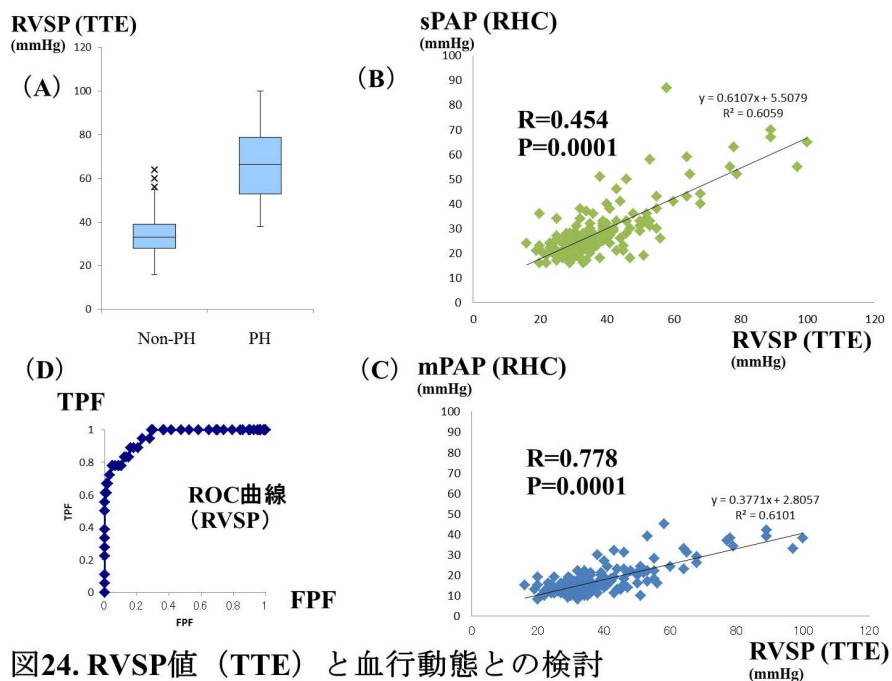
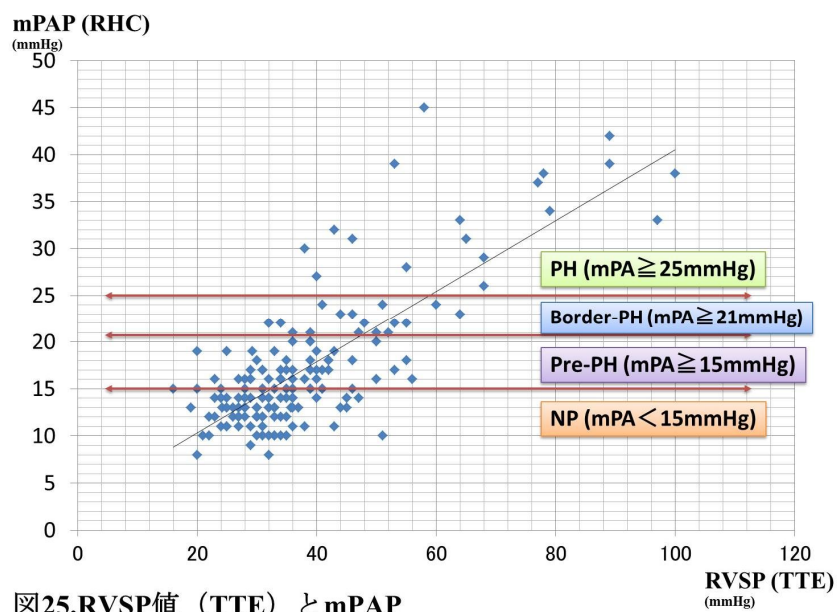


図23. PACのCox比例ハザード解析、各群の箱ひげ図

様々な血行動態パラメータの中で、この指標が最も生命予後から見たハザード比が大きいことが分かった。



(A)にはnon-PH群とPH群とで心エコーによるRVSPの分布の違いを示した。(B)では心エコーによるRVSPと右心カテでのsystolic PAPの関係($r=0.454$, $p=0.0001$)を、(C)では心エコーによるRVSPと右心カテでのmean PAPの関係($r=0.778$, $p=0.0001$)を示した。両者とも有意に相関しているが、mean PAPの方がより強い相関関係にあった。(D)にはROC曲線による心エコーでのRVSP値とPH診断の精度を示した。



横軸に心エコーでのRVSP値を、縦軸に右心カテでのmPAP値を示した。RVSP値が低値でもborder-PHを呈している症例も多く、このような分布を見ながらRVSPのスクリーニング基準を決定する必要がある。

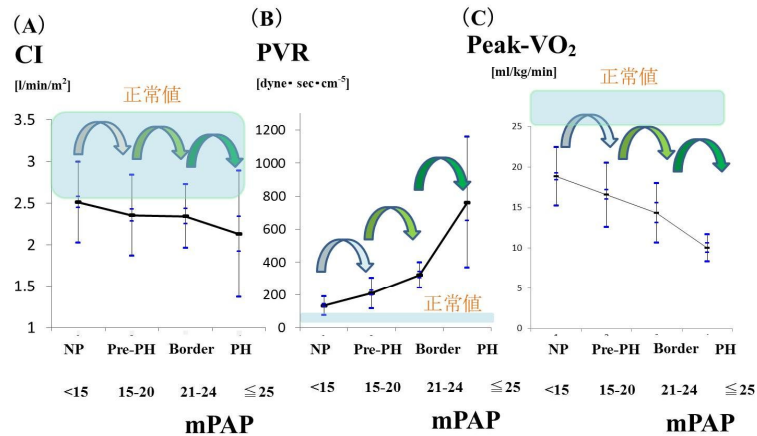


図26.代表的パラメータ (CI、PVR、peak-VO2)と病態の進行

横軸に mPAP による PH の進行を表し、縦軸をそれぞれ (A) CI、(B) PVR、(C) peak-VO2 として、代表的パラメータと PH 進行の関係性を示した。NP 群より CI は正常値下限 PVR は正常値上限であり、peak-VO2 は著明に低値。いずれの指標も PH 病態の進行に応じて段階的に悪化していた。

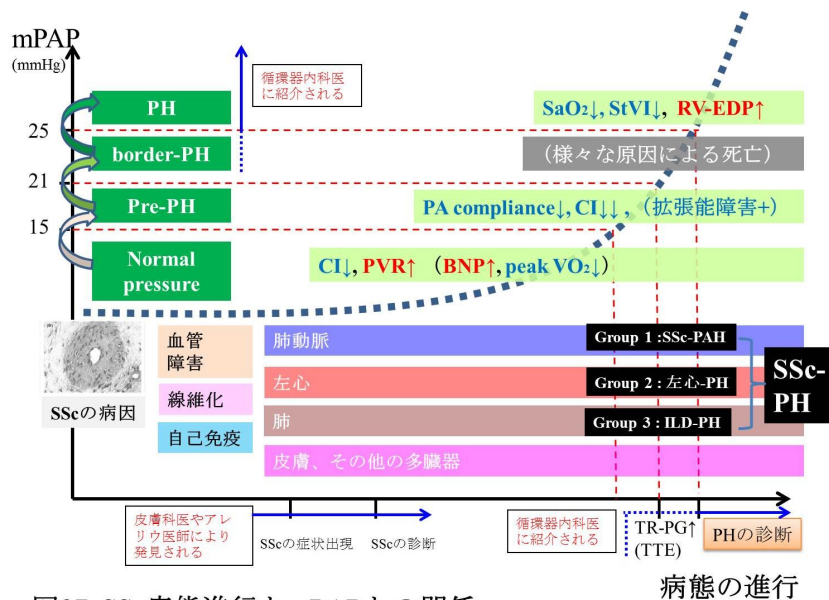


図27. SSc病態進行と mPAP との関係

横軸に病態の進行を、縦軸に mPAP を示して、今回の研究の結果を模式的に示した。SSc の症状が出現し、SSc の診断がついた時点で皮膚科医やアレルギー・リウマチ内科医によりフォローされるが、循環器内科に紹介となるのは心エコーでの RVSP 値が高値になってからである。その段階では、NP 群や pre-PH 群、時には border-PH 群よりも進行が進んだ PH 群になって初めて発見されることが多い。その前の段階で、肺動脈や心機能が様々な程度に障害を受けていることが明らかになった。様々な原因による死亡が起きていること、呼吸機能なども PH の進行に応じて段階的に進んでいることを考え合わせると、SSc 患者では group 1 PAH、group 2 左心疾患による PH、group 3 肺疾患 (特に ILD) による PH などが、様々な割合で混合していると思われる。より早期から多診療科にまたがる包括的なケアが必要であることを示唆している。

全身性強皮症に合併する肺動脈性肺高血圧症の診断時血行動態と長期生命予後の関係に関する研究

研究協力者 **田中住明** 北里大学医学部膠原病・感染内科学 診療准教授
協力者 **松枝 佑** 北里大学医学部膠原病・感染内科学 助教
協力者 **荘 信博** 北里大学医学部膠原病・感染内科学 助教
協力者 **和田達彦** 北里大学医学部膠原病・感染内科学 助教
協力者 **廣畑俊成** 北里大学医学部膠原病・感染内科学 教授

研究要旨

当院で診断治療をした全身性強皮症(SSc)患者で診断時に右心カテーテルを施行し、肺動脈性肺高血圧症(PAH)の基準を満たした 54 例の右心カテーテルデータを分析した。diastolic PAP-PCWP (mmHg)、PCWP (mmHg)、換気機能障害が生命予後に及ぼす影響をコックス比例ハザード解析で検討し、diastolic PAP - PCWP の死亡ハザード比は 1.11 ($p=0.06$)であった。心拍出量と肺血管抵抗および換気機能障害に加え、diastolic PAP - PCWP は強皮症合併 PAH の予後に関連すると推測された。

A. 研究目的

この班研究において、全身性強皮症(SSc: Systemic Sclerosis)に合併する PAH の右心カテーテルデータをほかの膠原病合併 PAH と比較する事により、肺動脈楔入圧(PCWP)の高値も長期生存予後の予後不良因子の一つである事を示した。この事は、SSc に合併する肺高血圧症では、前毛細血管肺高血圧のみならず後毛細血管性肺高血圧症、すなわち左心室心筋疾患もその病態形成に関与している事を示唆しているのではないかと結論した。その後、第 5 回 WHO World Symposium において、右心カテーテルデータの新たなパラメータの扱いが提唱された。

本研究では、これまで膠原病合併 PAH と診断し治療した症例の右心カテーテルデータを、これらのパラメータで解析し、その特徴を解

析した。

B. 研究方法

1980 年から 2013 年 12 月までに北里大学病院 膠原病・感染内科にて診断治療をした SSc 合併 PAH 患者 69 名のうち、右心カテーテル検査を診断評価された 54 名を対象とした。PAH の診断は、右心カテーテルデータに基づき、第 4 回 WHO World Symposium の診断基準にしたがった。診断時における血栓塞栓症の鑑別診断は、肺血流シンチグラム肺動脈の造影 CT 検査により行われた。右心カテーテルデータおよび換気機能障害の有無の長期生命予後に及ぼす影響を、コックスハザード法を用いて解析した。

本研究は後ろ向き観察研究であり、介入は行わない。本学の倫理委員会で承認を受けて

いる。

C. 研究結果

1. 患者背景

PAH 診断時年齢は、 52 ± 12 歳で、女性が 50 例を占めた。びまん皮膚硬化型が 40 例で、WHO 機能分類は I、II、III、IV 度で、それぞれ 9 例、19 例、18 例、8 例だった。換気機能障害は 25 例に認められ、そのうち 13 例は重度の換気機能障害であった。診断時の右心カテーターデータは、表 1 に示した。

2. 観察経過およびその間の治療

観察期間は 0.3 から 34.6 年であった。その間の死亡数は 20 例であった。PAH の治療戦略は、PAH 治療薬を用いた肺血管拡張療法が一律に取られており、カルシウムチャンネル拮抗薬 16 例、ベラプロスト 38 例、ボセンタン 14 例、アンプリセンタン 1 例、シルデナフィル 10 例、タダラフィル 1 例、エポプロステノール持続静注 2 例で使用された(併用療法あり)。支持療法として、利尿薬は全例も使用され、ワルファリン 24 例、在宅酸素療法は 13 例で施行された。大量ステロイドおよびシクロフォスファミドは 13 例で投与された。

3. 長期生命予後と右心カテーターデータ

生存時間分析により、75%生存期間、中央値および 25%生存期間は、それぞれ 3.1 年、7.6 年、11.4 年であった。

コックスハザード解析により死亡ハザードを求めた。各々を PAH 診断時年齢で調節し、単変量解析にて得た結果を表 2 に示す。心拍出量(CO)の低下および肺血管抵抗(PVR)の増加は予後不良因子である事が確認された。d

PAP(拡張期は肺動脈圧)-PCWP の死亡ハザード比(HR)は 1.100 ($p=0.062$)と、予後に関わる傾向が認められた。また、換気機能障害の存在は 1.92 ($p=0.04$)と予後を規定した。

D. 考案

PAH の長期予後を予測する右心カテーターで得られるパラメータとしては、これまで PVR や CO について報告されている。強皮症に合併する PAH では、それらのパラメータのうち CO が特異性および混合性結合組織病などのほかの膠原病に合併する PAH と比較して低値を取る傾向が報告されている。最近の WHO World Symposium において、dPAP-PCWP(正常上限は 7mmHg)を全毛細血管性肺高血圧症の指標として用いる事提唱した。SSc に合併する PAH を対象とした本件等においても、dPAP-PCWP は 15.9mmHg と高値を示した。SSc に合併する肺高血圧症には PAH の病態、左心疾患に伴う後毛細血管性肺高血圧症の病態、そして間質性肺病変に伴う低酸素血症に伴う病態などが複合的に関与する事が推定されており、本班研究においてもそれを示した。本検討においても換気機能障害の存在が予後増悪因子である事が確認できた。PCWP については、今回の検討では前回報告した結果と比較して PCWP の予後に対する関与は弱く統計的な有意差は顕著ではなかった。この要因には、今回は症例数が少なくモデルのパワーが低かった事、そして PCWP が高値を取りやすい SSc に限った検討であった事などが推測される。

E. 結論

SSc に合併する PAH の治療において、これらのパラメータは役立つものと考えられた。さらに、SSc に合併する肺高血圧症に拡張して応用できるかを検討する必要もある。

F. 文献

1. 田中住明、和田達彦、小川英佑、廣畑俊成. 全身性強皮症に合併した肺動脈性肺高血圧症の血行動態に関する研究. 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）平成 23 年度分担研究報告書 2011.

G. 研究発表

1. 論文発表

田中住明. 我が国における肺高血圧症の最新治療の現状 膠原病性肺高血圧症の標準的治療の現状. Therapeutic Research 2013. 34(9) 1213-1215

田中住明、**荘 信博**. 【肺高血圧症の最新治療戦略】膠原病に伴う肺高血圧症 治療の開始時期とゴール. Circulation 3(10) 2013, 44-52

田中住明. 【リウマチ・膠原病における重要臓器障害と難治性病態-病態と治療の進歩】トピックス 難治性の病態 肺高血圧症. 日本内科学会雑誌 2013. 102(8) 2613-2620

Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H, **Tanaka S**,

Takehara K, Sato S. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. Mod Rheumatol. 2013. 23(6):1076-1084

2. 学会発表

田中住明. 長期治療成績から考察する膠原病性肺動脈性肺高血圧症の治療戦略. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 22 回国際リウマチシンポジウム 2013. 4 (京都) (同抄録集 711)

田中住明. 膠原病性肺高血圧症治療における免疫抑制薬・肺動脈性肺高血圧症治療薬の使用のポイント. 第 57 回日本リウマチ学会総会・学術集会・第 22 回国際リウマチシンポジウム 2013. 4 (京都) (同抄録集 724)

田中住明, 小川英佑, 和田達彦, 永井立夫, 廣畑俊成. シンポジウム 1 膠原病関連 PAH の治療戦略「膠原病関連 PAH の治療戦略」についての現状. 第 2 回日本肺循環学会学術総会 2013. 6 (東京)

田中住明, 松枝祐, 荘信博, 原亮祐, 和田達彦, 廣畑俊成. シンポジウム 3 膠原病に伴う肺高血圧症の特殊性と最新知見「肺高血圧症臨床分類における膠原病合併肺高血圧症の特殊性」第 1 回日本肺高血圧症学会学術総会 2013. 10 (横浜)

Tanaka S, Arinuma Y, Wada T, Nagai T, Okada J and Hirohata S. Left Ventricular Dysfunction Reflected By Higher Serum Brain Natriuretic Peptide

Accounts For Poorer Prognosis of
Pulmonary Arterial Hypertension
Associated with Systemic Sclerosis.
77th ACR/ARHP Annual Scientific
Meeting 2013.10(San Diego)

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 特記事項
なし

表1. PAH診断時の右心カテーテル検査結果(n=54)

項目	値
CO (L/min)	4.71 ± 1.54
mPAP (mmHg)	33.66 ± 9.14
sPAP	55.67 ± 14.81
dPAP	21.51 ± 7.30
PCWP	7.82 ± 4.19
mPAP-PCWP	28.13 ± 10.03
dPAP-PCWP	15.92 ± 8.18
PVR (mmHg・L ⁻¹ ・min)	7.17 ± 3.89

表2. 死亡ハザード比の単変量解析

要因	死亡HR	95%CI	p
CO (L/min)	0.384	0.450 - 0.960	0.026
mPAP (mmHg)	1.025	0.972 - 1.080	0.357
PCWP	1.091	0.899 - 1.308	0.365
dPAP-PCWP	1.100	0.986 - 1.234	0.062
PVR (mmHg・L ⁻¹ ・min)	1.157	1.022 - 1.302	0.023
換気機能障害	1.926	1.031 - 3.706	0.040

リウマチ膠原病外来受診例における肺動脈性肺高血圧症（PAH） リスク因子の評価

研究分担者 **桑名正隆** 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 准教授
協力者 **白井悠一郎** 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 特任助教
協力者 **安岡秀剛** 慶應義塾大学医学部リウマチ内科 助教
協力者 **増井健一** 防衛医科大学麻酔科 講師

研究要旨

全身性強皮症（SSc）をはじめとした膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症（PAH）は予後不良の難治性病態で、定期的スクリーニングによる早期発見・治療の重要性が強調されている。しかし、全ての膠原病患者でスクリーニングを実施することは現実的に困難なため、PAH リスクに応じた対応が望まれる。そこで、リウマチ性疾患が疑われる例を対象とした自己抗体データベースを用いて PAH リスクの層別化を試みた。6,162 例を対象として臨床診断、レイノー現象、PAH、自己抗体を履歴的に調べ、多重ロジスティック回帰分析により PAH リスクを説明する独立因子を求めた。71 例（1.2%）が経過中に PAH と診断され、基礎疾患は SSc27 例、混合性結合組織病（MCTD）17 例、全身性エリテマトーデス（SLE）16 例、原発性シェーグレン症候群（pSS）7 例、関節リウマチ 3 例、皮膚筋炎 1 例であった。自己抗体では抗 SSA 抗体が 51%と最も高率で、抗 U1RNP 抗体が 44%、抗セントロメア抗体 34%に検出された。多変量解析では、PAH リスクの説明変数として抗セントロメア抗体陽性 SSc、MCTD、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE、抗セントロメア抗体陰性 SSc、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外のリウマチ性疾患、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE の 6 項目が抽出され、これら項目で PAH の 99%を説明可能であった。以上より、PAH リスクの高い SSc、特に抗セントロメア抗体陽性例と MCTD は毎年のスクリーニングを実施すべきであることが確認された。今後、PAH リスクに基づいた効率よい PAH スクリーニングプログラムの作成が望まれる。

A. 研究目的

肺動脈性肺高血圧症（PAH）は全身性強皮症（SSc）をはじめとした膠原病における難治性病態の一つである。近年、複数の肺血管拡張薬が使用可能になり、運動耐容能や血行動態の改善、生命予後の延長効果が得られている。しかし、膠原病に伴う PAH は特発性 PAH と比べると予後改善効果が限定的なことが報告され、さらなる予後改善のためには早期発見、

治療介入の重要性が指摘されている。膠原病患者の多くはすでに医療機関に通院中である利点を生かし、心エコーを用いた積極的な PAH スクリーニングが推奨されている。欧州心臓病学会（ESC）/欧州呼吸器学会（ERS）のガイドラインによると、SSc では自覚症状の有無に関わらず年 1 回の定期的なスクリーニングが推奨されている。また、多施設前向きコホート（DETECT）の結果から、罹病期間 3 年以

上かつ DLCO60%未満の SSc を対象とした臨床所見、心電図、肺機能検査、血中 NT-proBNP を組み合わせたスクリーニングアルゴリズムが提唱されている [1]

わが国では膠原病に伴う PAH の基礎疾患として SSc だけでなく、混合性結合組織病 (MCTD)、全身性エリテマトーデス (SLE) の頻度が高いことが示されている [2]。また、原発性シェーグレン症候群 (pSS) や関節リウマチ (RA) も頻度は少ないながらも PAH を発症する。これら全ての膠原病患者で心エコーや肺機能検査などのスクリーニングを毎年実施することは現実的に困難で、医療経済的にも大きな負担になる。そこで、膠原病患者における PAH リスクを層別化することで、リスクに応じたスクリーニングプログラムの作成が急務である。

膠原病診療では自己抗体の検出が診断、病型分類、予後の予測に有用である。これまで PAH との関連が報告されている自己抗体として抗セントロメア抗体 [3]、抗 U1RNP 抗体 [4]、抗 Th/To 抗体 [5]、抗 U3RNP 抗体 [6] が知られている。そこで、診断や自己抗体など一般診療で簡単に入手できる情報を用いて PAH リスク評価ができれば、効率よいスクリーニングプログラムの作成に寄与するはずである。我々の施設では、これまで長年に渡って膠原病を含めたリウマチ性疾患が疑われる症例の詳細な自己抗体解析を行ってきた。本年度は、そのデータベースを用いて PAH リスクの層別化を試みた。

B. 研究方法

1. 対象

1996 年から 2008 年に慶應義塾大学リウマチ内科研究室にリウマチ性疾患が疑われて自己抗体検査の依頼のあった 11,987 血清の当該患者のうち、(1)観察期間が 3 年以上、(2)臨床診断を含めた詳細な臨床情報が入手可能、(3)特発性/遺伝性 PAH の除外、の 3 項目を全て満たした 6,162 例を対象とした。

2. 臨床情報

全例で診療録をもとに最終的な臨床診断、レイノー現象と PAH の有無を履歴的に調べた。臨床診断の分類/診断基準への合致率は RA [7] で 96%、SLE [8] で 99%、SSc [9] で 90%、PM/DM [10] で 85%、MCTD [11] で 100%、pSS [12] で 76%であった。2012 年 12 月の時点の臨床情報を収集した。

PAH は、(1)右心カテーテル検査で安静時平均肺動脈圧 25mmHg 以上かつ肺動脈楔入圧 15mmHg 以下、(2)努力肺活量 70%以上、(3)換気血流シンチグラムで区域に一致した欠損像がない、の 3 項目を全て満たした例とした [13]

3. 自己抗体検査

全例で RNA 免疫沈降法、間接蛍光抗体法、二重免疫拡散法を行い、特異自己抗体を同定した。自己抗体として U1RNP、Sm、SSA、SSB、U3RNP、Th/To、SRP、アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS)、高分子量スミア、リボソーム、セントロメア、トポイソメラーゼ /Sc1-70 を記録した。

3. 統計学的解析

各臨床所見の有無で 2 群にわけ、PAH の頻

度をカイ二乗検定で比較した。さらに、単変量解析で統計学的に有意差のあった項目を組み合わせた多重ロジスティック回帰分析を行い、PAH リスクを説明する独立因子を求めた。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みで、患者本人に対して研究内容を説明し、文書による同意を取った。

C. 研究結果

対象とした 6,162 例の基礎疾患を表 1 に示す。RA の 1,974 例が最も多く、次いで pSS、SLE、SSc の順であった。リウマチ性疾患疑い例を対象としているため、最終診断がベーチェット病、自己免疫性肝炎/原発性胆汁性肝硬変、炎症性腸疾患、臓器特異的自己免疫疾患、その他膠原病以外の各種リウマチ性疾患も含まれていた。また、間質性肺疾患、レイノー現象、抗核抗体陽性のみで、最終観察時点で診断を確定できない例もそれぞれ 107 例、177 例、332 例含まれていた。全例における平均観察期間は 7.6 年 (標準偏差 5.6 年) であった。

6,162 例中 71 例 (1.2%) が経過中に PAH と診断された。基礎疾患は SSc が 27 例、MCTD が 17 例、SLE が 16 例、pSS が 7 例、RA が 3 例、DM が 1 例であった。各疾患別の PAH 発症率を図 1 に示す。MCTD が 9.0% で最も高く、次いで SSc が 6.1%、SLE が 2.0% であった。PAH71 例における自己抗体の頻度を調べると、抗 SSA 抗体が 51% と最も高率で、抗 U1RNP 抗体が 44%、抗セントロメア抗体 34% であった。単変量解析で PAH と関連する臨床所見を調べると、女

性 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 8.0)、レイノー現象 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 10.5)、MCTD ($P < 0.0001$ 、オッズ比 10.8)、SSc ($P < 0.0001$ 、オッズ比 8.4)、SLE ($P = 0.01$ 、オッズ比 2.0)、抗セントロメア抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 10.7)、抗 U1RNP 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 6.6)、抗 Sm 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 5.2)、抗 SSA 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 4.5)、抗 SSB 抗体 ($P < 0.0001$ 、オッズ比 4.8)、抗 Th/To 抗体 ($P = 0.005$ 、オッズ比 4.9) が抽出された。一方、RA は PAH と負の相関を示した ($P < 0.0001$ 、オッズ比 0.09)。

単変量解析で得られた臨床所見を説明変数として PAH リスクを説明する独立因子を多重ロジスティック回帰分析により検索した。MCTD と抗 U1RNP 抗体、抗 SSA 抗体と抗 SSB 抗体などお互いに関連する臨床所見を含むことから、臨床診断と自己抗体を組み合わせることで診療に活用しやすい独立因子の組み合わせを検討した。その結果、PAH リスクの説明変数として抗セントロメア抗体陽性 SSc、MCTD、抗 U1RNP 抗体陽性 SLE、抗セントロメア抗体陰性 SSc、抗 SSA 抗体陽性の SSc、MCTD、SLE 以外のリウマチ性疾患、抗 U1RNP 抗体陰性 SLE の 6 項目が抽出された (図 2)。これら 6 項目で PAH を発症した 71 例のうち 70 例の説明が可能であった。

今回の検討では、PAH を発症した例は膠原病の確定診断例に限られたので、RA、pSS、SLE、SSc、PM/DM、MCTD、オーバーラップ症候群 4,678 例に限定した解析も行った。その結果は全例を対象とした解析と同じで、抗セントロメア抗体陽性 SSc (オッズ比 379)、MCTD (オッズ

比261) 抗U1RNP抗体陽性SLE(オッズ比98)、抗セントロメア抗体陰性SSc(オッズ比67)、抗SSA抗体陽性のSSc、MCTD、SLE以外(オッズ比42)、抗U1RNP抗体陰性SLE(オッズ比28)の6項目でPAHリスクの説明が可能であった。

D. 考案

膠原病に伴うPAHのさらなる予後改善にスクリーニングが有用とされる。しかし、膠原病患者におけるPAHの併発頻度は決して高くなく、今回の検討でもリウマチ性疾患が疑われた症例のわずか1.2%、膠原病の確定診断例に限っても1.5%に過ぎなかった。そのため、PAHスクリーニングを全ての膠原病患者で繰り返し実施することは現実的でなく、費用対効果や患者への侵襲度を考慮すると、その有用性について懸念を示さざるを得ない。欧米では膠原病に伴うPAHの基礎疾患として70%以上を占めるSScに限定したスクリーニングを推奨しているのが現状である[1]

今回の検討でも、日本人におけるPAHの基礎疾患は既報と同様にSSc、MCTD、SLEの3疾患であった[2]。この点はSScが大半を占める欧米と大きく異なり、日本独自のスクリーニングプログラムの立ち上げが必要で、対象をSScだけでなくMCTDやSLEにも広げることが求められる。ただし、今回の検討では膠原病以外のリウマチ性疾患や自己免疫疾患、間質性肺疾患、レイノー現象、抗核抗体陽性のみで診断確定に至らない例でのPAH発症はなく、膠原病確定診断例のみをスクリーニング対象とすることが妥当である。

今回、診断と自己抗体を組み合わせることによって膠原病の中でPAHリスクの高い6つのサブセットを同定することができた。最もリスクが高いサブセットは抗セントロメア抗体陽性SScで、次いでMCTDの順であった。SScの中でも、抗セントロメア抗体の有無で層別化することによりPAHリスクが5.6倍異なるサブセットに分類することができた。また、SLEでは抗U1RNP抗体の有無によりPAHリスクが3.5倍異なっていた。興味深いことに、SSc、MCTD、SLE以外でPAHを発症したpSS、RA、DM11例のうち10例で抗SSA抗体が検出され、SSc、MCTD、SLE以外のPAHリスク因子として抽出された。

今回の結果から、PAHリスクに基づいたスクリーニングの優先度が示された。SSc、特に抗セントロメア抗体陽性例とMCTDはPAHリスクが高く、積極的に毎年のスクリーニングを行うべきである。SLEでは抗U1RNP抗体陽性例は可能な範囲で定期的なスクリーニングの実施が好ましいが、抗U1RNP抗体陰性例では診断時、活動性上昇時、息切れを自覚した際のスクリーニングで十分かもしれない。このようなリスク層別化による効率よいPAHスクリーニングプログラムの作成が望まれるが、多施設前向き研究での検証が必要である。

E. 結論

リウマチ性疾患が疑われた症例では、診断と自己抗体を組み合わせることによってPAHリスクの層別化が可能であった。PAHリスクの高い抗セントロメア抗体陽性SScとMCTDでは毎年のスクリーニングを実施すべきだが、それ以

外では PAH リスクに基づいたスクリーニングの適応や間隔の調整が可能である。

F. 文 献

1. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Bonderman D, Distler O, Khanna D, et al.: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. In press.
2. Shirai Y, Yasuoka H, Okano Y, Takeuchi T, Satoh T, Kuwana M: Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. *Rheumatology (Oxford)*. 2012; 51: 1846-54.
3. Fischer A, Bull TM, Steen VD: Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res (Hoboken)*. 2012; 64: 303-10.
4. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M: Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*. 1994; 37: 75-83.
5. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, Steen VD, Medsger TA Jr: A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*. 2003; 48: 203-9.
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 77th 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.

2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
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、パージャージャー病、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%)

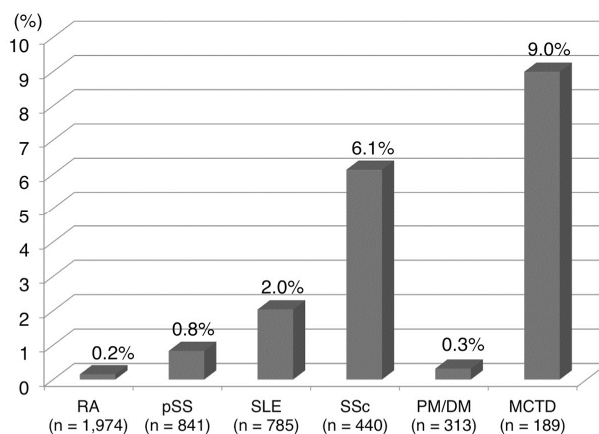


図 1. 疾患別の PAH の頻度

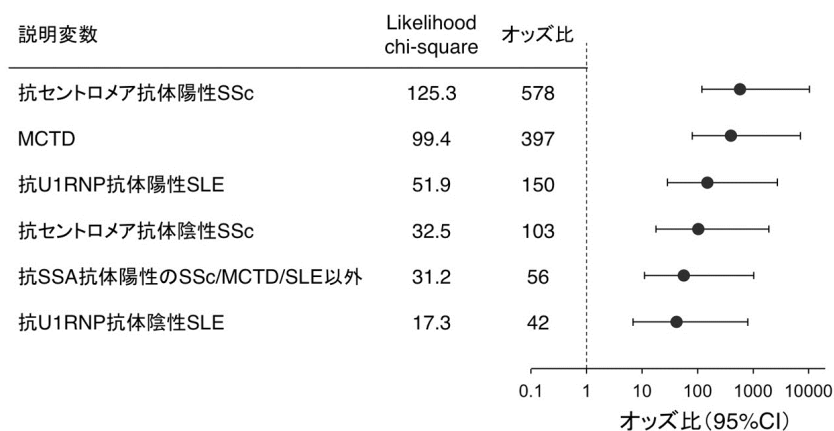


図 2. 全例 (6,162 例) を対象とした PAH リスクを説明する独立因子。

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	菅間重人	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關与する転写因子であり、*IRF5*をはじめ、*IRF7*、*IRF8*多型と膠原病との關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關連の報告は見られるものの[8,9]、膠原病との關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との關連を見いだした[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*多型との關連を検討した。

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において關連が検出された*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、關連研究を施行した。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、遺伝子解析に關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

關連研究の結果を表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)において有意な關連が検出された(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との關連を見いだした*IRF2*のリスクアリルが、SScの疾患感受性とも關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個所tag SNPを用いたSLEとの關連研究により、最も強い關連を見いだしたrs13146124の周辺を次世代シーケンサーを用いたリシーケンズ解析することにより、機能的影響が想定されるSLE關連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個所の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、臨床病型にわたるさらなる解析や、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 vasculotropism 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* polymorphism 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.
- 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。

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

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 リル頻度	アリルモデル	
	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 リル頻度	アリルモデル	
	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、皮膚および内蔵臓器の線維化、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しやすい、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もなかった。

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 multicenter 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

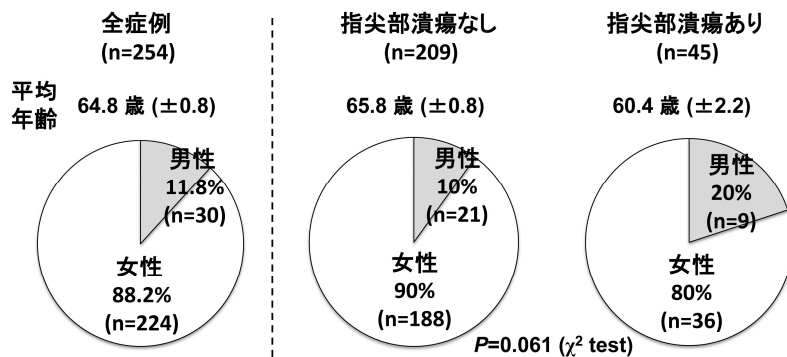


図 1：年齢、性別について

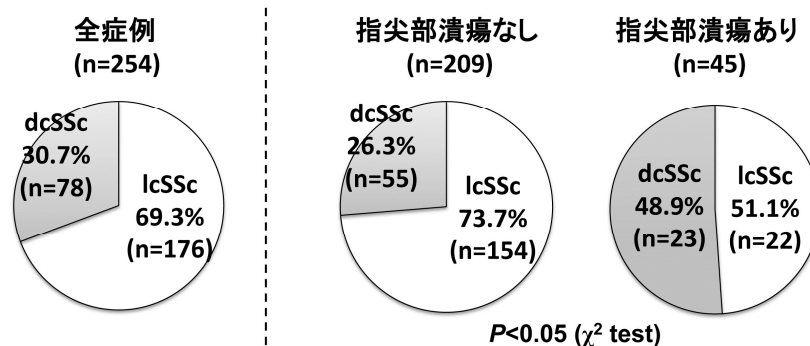


図 2：強皮症の病型について

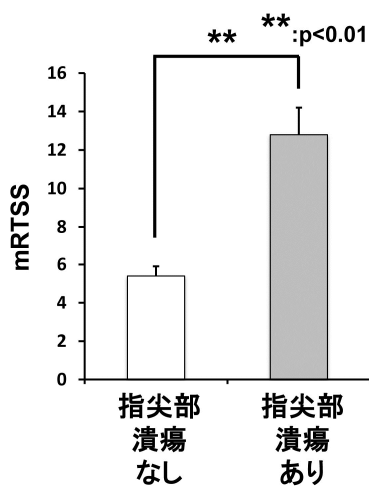
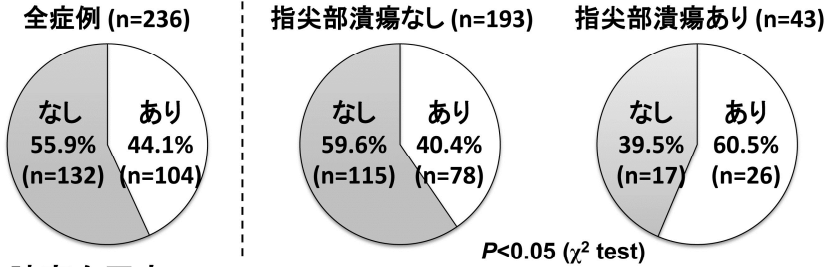


図 3：皮膚硬化について

	指尖部潰瘍なし	指尖部潰瘍あり	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



肺高血圧症

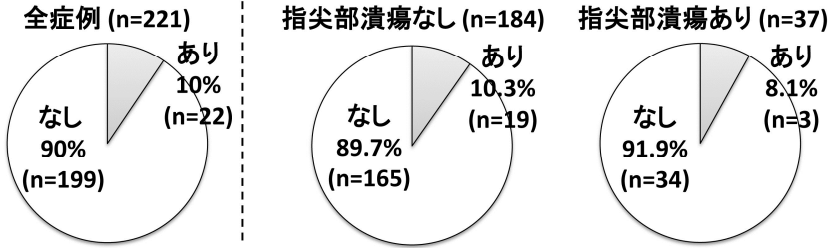


図 5 : 合併症について

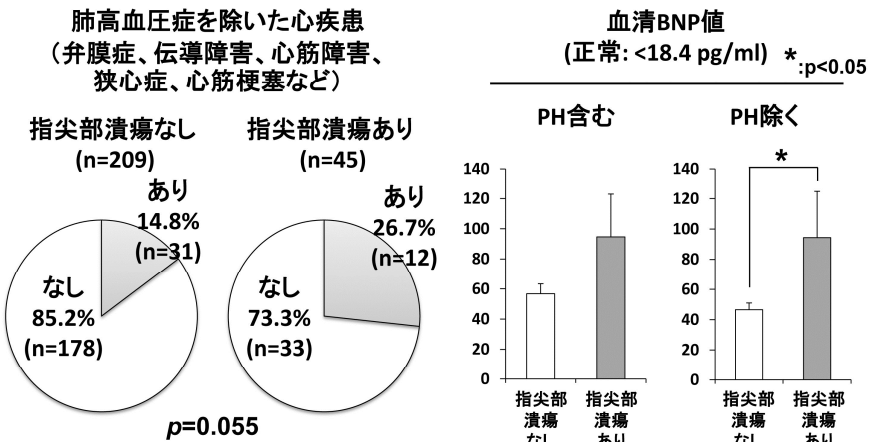


図 6 : 心疾患と血中 BNP 値について

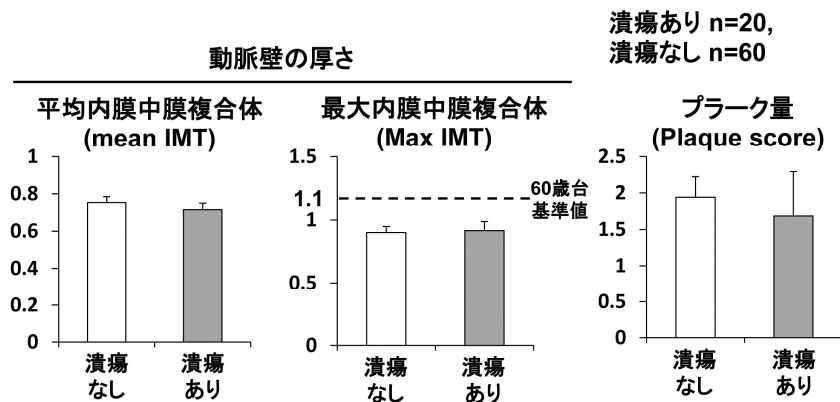


図 7 : 頸動脈病変 (動脈硬化・狭窄) について

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SSc15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付属病院

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- 抗体、抗 RNA polymerase 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 陽性例に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る。

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: Anticentromere 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 Rheumatol* 2013; 31: 272-80.
 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 . 2013 年 9 月 13 日 , 大阪 .
- 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- 抗体	0 例/6 例	0 例	-
抗 RNA polymerase 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
腎クリーゼ	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 **斐井直樹** 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 **濱口備人** 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dcSSc24例、lcSSc8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-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: 毎日継続する。1 指ごとに行う。

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 upper limb で動かす。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、治療後に測定した。今回の測定時期は、初診時、1 ヶ月後、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 ヶ月後、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- 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- 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
2. 学会発表
なし

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



図 1 : 全身性強皮症に対する手指のストレッチ
リハビリテーション室にて作業療法士が実施

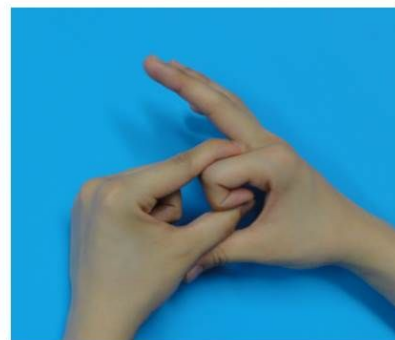


図 2 : 全身性強皮症に対する手指のストレッチ
自主トレーニング, 右示指の PIP, DIP 関節
の屈曲

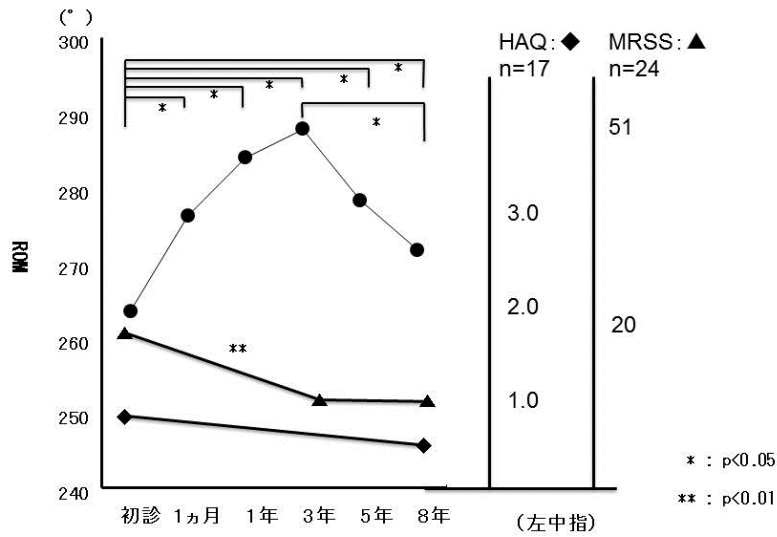


図 3 初診時から8年までの手指機能の変化

平均値を黒丸，HAQ を四角，MRSS を三角で示した。

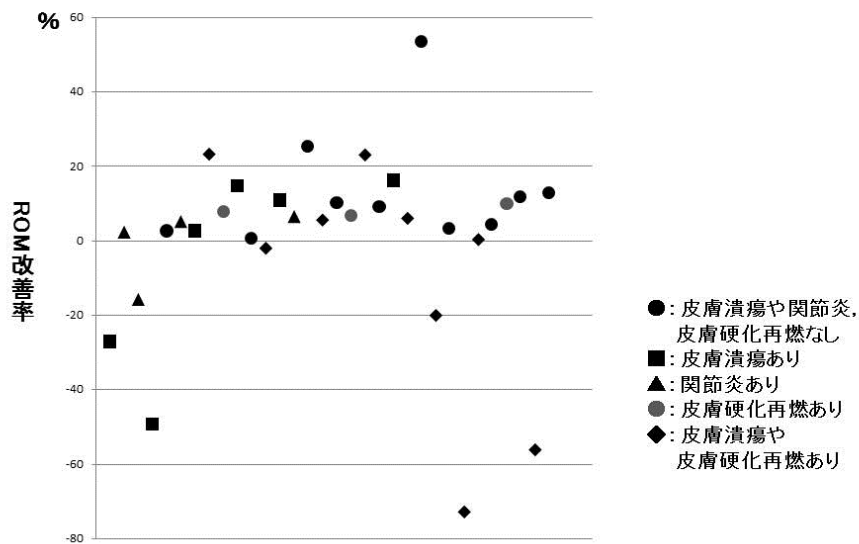


図 4 : ROM 改善率と臨床症状の関係
各症例の ROM 改善率をプロットした。

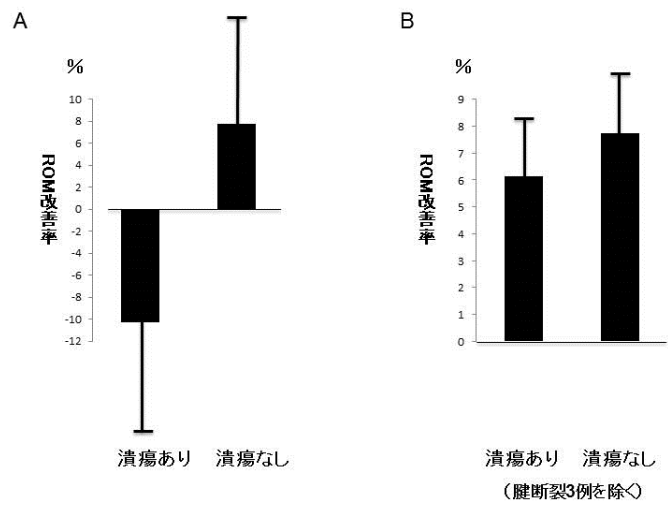


図5：ROM改善率と皮膚潰瘍との関係

Aは全例，Bは皮膚潰瘍ありで腱断裂3例を除く

色素レーザーが有効であった毛細血管拡張症を伴った 全身性強皮症の1例

研究分担者 **尹 浩信** 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 教授
協力者 **牧野貴充** 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 助教
協力者 **神人正寿** 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 講師
協力者 **梶原一亨** 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 特任助教

研究要旨

症例、31歳女性。8年前、手指の皮膚硬化が出現、抗トポイソメラーゼ抗体陽性のびまん性皮膚硬化型全身性強皮症と診断した。皮膚硬化に対しプレドニゾロン 25mg/day 内服を開始、間質性肺炎に対しシクロフォスファミド静注療法を施行した。顔面の毛細血管拡張症に対し、V beam®、6msec、9.0J/cm²にて2回施行し改善を認めた。V beam®は波長 595nm のフラッシュランプ励起式パルスダイレーザーであり、単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症に保険適応がある。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は皮膚をはじめとし肺や腎臓、心臓などの多臓器が障害される系統的疾患であり、その病態として、血管障害、線維化、自己免疫が考えられている。毛細血管拡張症は血管異常に基づいて発生していると考えられている [1]。毛細血管拡張は顔面や手掌に多く、特に女性患者の QOL を低下させている [2]。今回我々は、SSc に伴う、毛細血管拡張に対し色素レーザー照射を行い、有効性を確認した。

B. 研究方法

症例報告。31歳女性。

既往歴：特記すべきことなし。

家族歴：膠原病なし。

現病歴：8年前より手指の皮膚硬化が出現。

徐々に上腕、体幹へ皮膚硬化が拡大し、びま

ん皮膚硬化型 SSc と診断。抗トポイソメラーゼ抗体陽性。皮膚硬化に対しプレドニゾロン 25mg/day 内服を開始し、皮膚硬化の改善を認めた。3年前より間質性肺炎の増悪を認め、シクロフォスファミド静注療法 6 回を施行し、症状の改善を認めた。顔面の毛細血管拡張症に対し、治療希望があり、色素レーザー治療を計画した。

臨床検査所見：WBC 7800 /ul (Neut 76.2%, Lymp 15.2%, Mono 5.7%, Eosin 2.8%, Baso 0.1%), Hb 12.0 g/dl, Plt 27.3 万/ul, BUN 10.5 mg/dl, Crea 0.66 mg/dl, AST 18 U/l, ALT 12 U/l, LDH 145 U/l, CK 53 U/l, ミオグロビン 21.8 ng/ml, CRP 0.01 mg/dl, KL-6 334 U/ml, SP-D 102.3 ng/ml, 抗トポイソメラーゼ (Scl-70) 抗体 16.0 倍 (+), 抗セントロメア抗体 (-), 抗 RNA ポリメラーゼ 抗体 (-), 抗 U1 RNP 抗体 (-), RF (-), 抗

ds-DNA 抗体 (-), 抗 SS-A 抗体 (-), 抗 SS-B 抗体 (-)
色素レーザー機器として、V beam® (キャンデラ社) を使用した。V beam® はフラッシュランプ励起式パルスダイレーザーで、波長は 595nm、パルス幅は 0.45-40msec で調節可能な機器である。本邦では単純性血管腫、莓状血管腫、毛細血管拡張症に対し保険適応となっている。色素レーザー治療により期待される効果および副作用や照射後の遮光、外用処置について、また検体や臨床検査値、患者情報の管理、研究への利用について、十分な説明と文書での同意を得た。

C. 研究結果

左右頬部、下顎部にくも状血管腫様の毛細血管拡張を認めた。治療前に V beam®, 6 msec, 8.0, 8.5, 9.0 J/cm² の出力でテスト照射を行い、副作用や照射時の痛みの有無を確認した。びらんや紫斑が生じないことを確認後に、V beam®, 6 msec, 9.0 J/cm² で 1 回目の照射を行った。照射後約 10 日間の局所の発赤を生じたが、ベタメタゾン吉草酸エステル軟膏 0.12% の外用にて徐々に消退した。1 回の照射では毛細血管拡張は不変であった。3 か月後の照射予定であったが、本人の希望で 5 か月後に同条件で 2 回目の照射を行った。同様にびらんや紫斑は生じず、発赤のみを生じた。治療開始から 11 か月後に毛細血管拡張の改善を認めた。

D. 考案

SSc に伴う毛細血管拡張症は、血管障害を

反映した皮膚症状と考えられている。好発部位は顔面、手掌であり、びまん皮膚硬化型 SSc では顔面の斑状、くも状血管腫様の毛細血管拡張が多く、限局皮膚硬化型 SSc では手掌、口唇、舌の鮮紅色から紫紅色の斑状毛細血管拡張症がみられる。治療に関しては海外では色素レーザー[3]のほかに、Intensed pulsed light (IPL) の有効性が報告されている[4]。本邦では色素レーザー[5]、IPL のほかにロングパルス Nd:YAG レーザー[6]の有効性が報告されている。

また Halachmi らは色素レーザー治療において、特発性の毛細血管拡張症と比較し、SSc 合併例では難治性であり、治療回数が多いと報告しており(特発性; 平均 1.90 回、SSc; 平均 3.92 回) また、その原因として病理組織学的に毛細血管内皮の肥厚が観察されている[7]。本症例では色素レーザーの 2 回照射で改善を認めたが、従来治療との優位性については症例数を蓄積し検討する必要がある。

E. 結論

全身性強皮症に伴う毛細血管拡張症に対し、色素レーザー治療は有効であった。治療回数や改善度については、今後症例を集積し解析することが重要であると思われる。

F. 文献

1. Walker JG, Stirling J, Beroukas D, Dharmapatni K, Haynes DR, Smith MD, Ahern MJ, Roberts-Thomson PJ: Histopathological and ultrastructural features of dermal telangiectasias in

- systemic sclerosis. Pathology 2005;37:220-225.
2. Ennis H, Herrick AL, Cassidy C, Griffiths CE, Richards HL: A pilot study of body image dissatisfaction and the psychological impact of systemic sclerosis-related telangiectases. Clin Exp Rheumatol 2013;31:12-17.
 3. Ciatti S, Varga J, Greenbaum SS: The 585 nm flashlamp-pumped pulsed dye laser for the treatment of telangiectases in patients with scleroderma. J Am Acad Dermatol 1996;35:487-488.
 4. Murray AK, Moore TL, Richards H, Ennis H, Griffiths CE, Herrick AL: Pilot study of intense pulsed light for the treatment of systemic sclerosis-related telangiectases. Br J Dermatol 2012;167:563-569.
 5. 大城 貴史ら：皮膚良性血管病変治療用レーザー装置 Vbeam について.日本レーザー医学会誌 2011;32:164-168
 6. 加藤 篤衛ら：1064nm Nd:YAG レーザーによる顔面および下肢の皮膚血管拡張症の治療効果 . Aesthetic Dermatology 2010;20:374-382
 7. Halachmi S, Israeli H, Ben-Amitai D, Lapidoth M: Treatment of the skin manifestations of hereditary hemorrhagic telangiectasia with pulsed dye laser. Lasers Med Sci 2013

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第 31 回美容皮膚科学会

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



図1：頬部に毛細血管の拡張と蛇行を認める。



図2：1回目治療後（治療開始5か月後）。



図3：2回目治療後（治療開始11か月後）頬部の毛細血管拡張の縮小、一部消失を認める。

全身性強皮症における血清 Flt-3 リガンド濃度の検討

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 教授

協力者 中村 喬代 熊本大学大学院皮膚病態治療再建学 大学院生

研究要旨

Fms-like tyrosine kinase 3 (Flt-3) は血管新生や血球の分化を制御するレセプターである。全身性強皮症患者 36 例および正常人 12 例を対象として血清 Flt-3 リガンド(Flt3L)濃度を ELISA 法にて測定したところ、患者群において有意な血清濃度の上昇を認めた。また、血清濃度高値を示す患者群では Nailfold bleeding を有する頻度が有意に低かった。血管病変との関連について若干の考察を加えて報告する。

A. 研究目的

免疫異常、血管障害は全身性強皮症をはじめとする様々な膠原病の根幹をなすファクターと考えられている [1,2]。このうち血管障害はレイノー症状や、Nailfold bleeding (NFB)、血管拡張、皮膚潰瘍を呈し、本症患者の quality of life に深くかかわる病態である。それらの共通の特徴は血管構造の維持の異常による血管の欠損と制御不能な再生であるが [3]、本症における血管障害の病態は不明であり今後明らかにする必要がある。

Fms-like tyrosine kinase 3 (Flt-3) は CD135 としても知られるサイトカインレセプターである。造血幹細胞や骨髄前駆細胞の細胞膜上に発現し、血管形成や血球分化におけるシグナル伝達機構に関与している。例えば、悪性腫瘍における血管新生を誘導したり [4]、B 細胞の分化に寄与する [5] という報告がある。このことより、Flt-3 は本症においても、血管障害や免疫異常に関与している可能性がある。

一方、Flt-3 リガンド (Flt3L) は血清中に約 30kDa の糖タンパクとして存在している。これまでに血液疾患では血清 Flt3L 濃度の検討の報告はある [6,7] が、本症との関連性を記したものはない。血清 Flt3L 濃度は本症において診断あるいは病勢のマーカーとなる可能性がある。

B. 研究方法

1) 対象

熊本大学病院皮膚科を受診した SSc 患者 36 例、強皮症関連病態患者 (SSD) 10 例および正常人 12 例を対象とした。SSc 患者のうち、diffuse type (dcSSc) が 13 例、limited type (lcSSc) が 23 例で、全例が American College of Rheumatology の強皮症診断基準を満たしていた。臨床所見および検査所見は血清の採取時に得たものを使用した。本研究は、Declaration of Helsinki に基づき、倫理委員会の審査を経て、患者および正常人の

同意を得て行った。

2) ELISA 法

血清FL濃度の測定には ELISA kit (R&D)を使用した。抗FLモノクローナル抗体が被覆されたプレートに血清を加えて反応させ、さらに酵素標識抗体溶液を加えて反応させた。酵素基質溶液を加えて発色させ、450nmにおける吸光度を測定、標準曲線を作成し検体中のFlt3L濃度を算出した。

3) 解析方法

解析はマン-ホイットニー検定にて行い、P値が0.05以下のものを有意とした。

C. 研究結果

1) 血清 Flt3L 濃度

血清FL濃度の結果を図1に示す。SSc患者では、正常人に比較して有意に高値を示した(平均 144.7 ± 60.9 対 平均 94.4 ± 21.0 pg/ml、 $p=0.00760$)。dcSSc患者とlcSSc患者とでは有意な差はみられなかった(平均 139.8 ± 69.1 対 平均 147.6 ± 57.3 pg/ml、 $p=0.71756$)。

SSD患者と正常人を比較すると、SSD患者で有意な上昇を認めた(平均 157.7 ± 65.9 対 94.4 ± 21.0 pg/ml、 $p=0.00494$)。

カットオフ値を 136.4 pg/ml (正常人平均 $\pm 2SD$) とすると、すべての正常人はカットオフ値以下となり、SSc患者の38.9%、SSD患者の30%で血清FL濃度の上昇が見られた。

2) SSc患者における血清TL濃度と臨床所見および検査所見との相関

表2にSSc患者における血清FL濃度と臨床所見および検査所見のまとめを表2に示す。血清FL濃度が上昇している群では、正常血清

Flt3L濃度の群に比較してNFBを有する頻度が有意に低かった(26.7 対 63.6% , $p<0.02718$)。pitting scar や毛細血管拡張といったその他の血管障害の頻度に有意な差は認めなかった。

D. 考案

本研究では、我々は下記の知見を得た。SSc患者およびSSD患者の血清FL濃度は正常人よりも有意に高値を示した。また、SSc患者のうち、NFBを有する群は有しない群に対してFL濃度が有意に低下していた。NFBはSScにおける早期病変であり、SSDの診断の主要な因子である。SSD患者におけるFL濃度の上昇とNFBを有するSSc患者における低下から、早期の血管イベントによるネガティブフィードバックの結果、血清FL濃度が低下した可能性が考えられる。

E. 結論

血清Flt3L濃度は本症の血管障害の指標となることが示唆された。本症における血管病変の機序は不明であるが、Flt3Lの役割を明らかにすることにより新しい治療法の開発に役立つ可能性がある。

F. 文献

- 1 Lyons R, Narain S, Nichols C, Satoh M, ReevesWH. (2005) Effective use of autoantibody tests in the diagnosis of systemic autoimmune disease. Ann N Y Acad Sci 1050:217-22
- 2 Szekanecz Z, Koch AE (2008) Vascular involvement in rheumatic diseases: 'vascular rheumatology'. Arthritis Res Ther 10:224
- 3 Mulligan-Kehoe MJ, Simons M (2008)

Vascular disease in scleroderma: angiogenesis and vascular repair. Rheum Dis Clin North Am 34; 73-79

- 4 Wilhelm SM, Carter C, Tang L, Wilkie D, McNabola A, Rong H, Chen C, et al (2004) BAY 43-9006 exhibits broad spectrum oral antitumor activity and targets the RAF/MEK/ERK pathway and receptor tyrosine kinases involved in tumor progression and angiogenesis. Cancer Res, 64; 7099-7109
- 5 Li LX, Goetz CA, Katerndahl CD, Sakaguchi N, Farrar MA (2010) A Flt3- and Ras-dependent pathway primes B cell development by inducing a state of IL-7 responsiveness. J Immunol 184: 1728-1736
- 6 Papadaki HA, Damianaki A, Pontikoglou C et al. (2006) Increased levels of soluble flt-3 ligand in serum and long-term bone marrow culture supernatants in patients with chronic idiopathic neutropenia. Br J Haematol 132;637-639
- 7 Tobon GJ, Renaudineau Y, Hillion S, et al (2010) The Fms-like tyrosine kinase 3 ligand, a mediator of B cell survival, is also a marker of lymphoma in primary Sjögren's syndrome.

Arthritis Rheum 62: 3447-3456

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

H24 年度強皮症研究会議

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

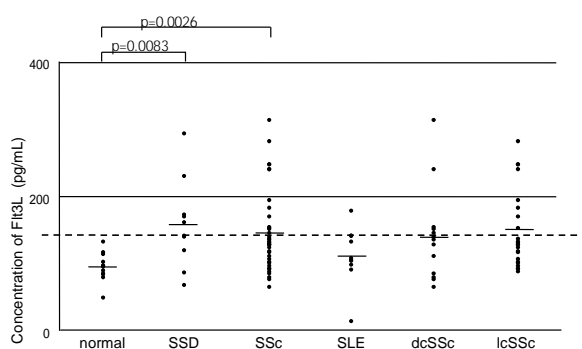


図 1 : SSc 患者、SSD 患者、正常人における血清 Flt3L 濃度

表 1 : SSc 患者 36 名の臨床症状・検査所見のまとめ

Table 1. Summary of clinical/serological features in patients with systemic sclerosis (SSc, n=36)

Age at the time of serum sampling	62.2
(mean years)	
Duration of disease (mean months)	75.0
Type (diffuse:limited)	13:23
m-TSS	11.0
CLINICAL FEATURES	
Pitting scars	43.8
Ulcers	32.0
Nailfold bleeding	48.7
Raynoud's phenomenon	90.3
Telangiectagia	23.1
Contracture of phalanges	85.7
Calcinosis	5.9
Diffuse pigmentation	28.6
Short SF	75.0
Sicca symptoms	53.9
ORGAN INVOLVEMENT	
Pulmonary fibrosis	37.1
Mean %VC (%)	101.4
Mean %DLCO (%)	87.0
Pulmonary hypertension	28.1
Oesophagus	20.6
Heart	29.4
Kidney	0.0
Joint	57.9
Thrombosis	0.0
ANA SPECIFICITY	
Anti-topol	27.8
Anti-centromere	38.9
Anti-U1 RNP	16.7
Anti-SS-A	30.6

Unless indicated, values are percentages.

m-TSS, modified Rodnan's total skin thickness score; SF, sublingual frenulum;

VC, vital capacity; DLco, diffusion capacity for carbon monooxidase;

ANA, antinuclear antibodies; Anti-topol, anti-topoisomerase I antibody;

Anti-centromere, anti-centromere antibodies; Anti-U1 RNP, anti-U1 RNP antibodies; Anti-SS-A, anti-SS-A antibodies.

表 2 : SSc 患者における FL 濃度と臨床症状・検査所見の比較

Table 2. Correlation of serum Flt-3 ligand levels with clinical/serological features in patients

with systemic sclerosis (SSc, n=36)

	Serum Flt-3 ligand	
	Patients with elevated Flt-3 levels (n=14)	Patients with normal Flt-3 levels (n=22)
Age at the time of serum sampling (mean years)	64.9	60.3
Duration of disease (mean months)	58.2	86.6
Type (diffuse:limited)	6:8	7:15
m-TSS	11.6	10.5
CLINICAL FEATURES		
Pitting scars	50.0	40.0
Ulcers	20.0	40.0
Nailfold bleeding	26.7*	63.6
Raynoud's phenomenon	100.0	84.2
Telangiectasia	18.2	26.7
Contracture of phalanges	100.0	77.8
Calcinosis	0.0	10.0
Diffuse pigmentation	42.9	21.4
Short SF	85.7	70.6
Sicca symptoms	45.5	60.0
ORGAN INVOLVEMENT		
Pulmonary fibrosis	37.1	38.1
Mean %VC (%)	103.0	101.0
Mean %DLCO (%)	85.1	88.4
Pulmonary hypertension	27.0	29.0
Oesophagus	35.7	10.0
Heart	28.6	30.0
Kidney	0.0	0.0
Joint	71.4	50.0
Thrombosis	0.0	0.0
ANA SPECIFICITY		
Anti-topol	21.4	31.8
Anti-centromere	50.0	31.8
Anti-U1 RNP	21.4	13.6
Anti-SS-A	57.1	13.6

Unless indicated, values are percentages.

m-TSS, modified Rodnan's total skin thickness score; SF, sublingual frenulum; VC, vital capacity; DLco, diffusion capacity for carbon monoxidase; ANA, antinuclear antibodies; Anti-topol, anti-topoisomerase I antibody; Anti-centromere, anti-centromere antibodies; Anti-U1 RNP, anti-U1 RNP antibodies; Anti-SS-A, anti-SS-A antibodies.

*p<0.05 versus patients with normal Flt-3 ligand levels using Fisher's exact probability test.

エクソーム解析による全身性強皮症原因変異の網羅的探索

研究分担者 岡 晃 東海大学総合医学研究所 講師

研究要旨

本研究は、強皮症の原因変異を直接同定する目的で、エクソン断片のキャプチャーならびに次世代シーケンサーを用いたリシーケンシングによるエクソーム解析を実施した。この解析により、見出された患者間で共有する極めて稀な 18 個の機能性変異の内、6 個の変異について全検体の遺伝子型を決定した。しかしながら、リスクの強い変異も見出されたものの、統計学的に有意な関連を示すものは認められなかった。すなわち患者間で一致する変異を探索する手法では、大きく強皮症発症に寄与するものが検出できたとはいえない。そこで次年度は、さらに稀、もしくは新規の変異を患者エクソームデータから抽出し、患者個体ごとの変異について種々の検討を行う予定である。

A. 研究目的

強皮症の原因遺伝子を探索する目的で、種々の遺伝学的な解析が実施されており、近年ではゲノムワイド関連解析 (GWAS) が行われているが、強皮症と関連があると報告された変異のオッズ比は、HLA 遺伝子を除くと 1.10-1.40 程度とあまりにも低く [1]、それが真実であったとしても、おそらく遺伝要因の数パーセントしか説明できないと考えられる。基本的にこの GWAS はそのマーカーのアリル頻度がコモンであるゆえに、基本的に高頻度の変異しか検出できない。しかしながら、有害な変異は人類進化の過程で、強い選択圧にさらされ、淘汰されるため、コモンな頻度で維持されることは極めて考えにくい [2]。さらに強皮症はその発症頻度が 1 万人に 1 人前後と比較的稀な疾患である。したがって、強皮症の原因変異はおそらく集団中で極めて稀な変異であると想定される。これを検出するに

は、遺伝的マーカーに依存するのではなく、直接ゲノム配列をリシーケンシングするしかない。

そこで本研究は、この強皮症原因変異を同定する目的で、エクソン断片のキャプチャーならびに次世代シーケンサーを用いたリシーケンシングによるエクソーム解析を行うものである。

B. 研究方法

2009 年 4 月～2011 年 3 月の間に、10 施設にて（長崎大学医学部歯学部附属病院・熊本大学医学部附属病院・筑波大学附属病院・慶應義塾大学病院・群馬大学附属病院・札幌医大病院・福島県立医大・東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター・東京大学医学部附属病院・金沢大学附属病院）325 検体の抗トポイソメラーゼ 抗体陽性の全身性強皮症患者（日本人）ゲノム DNA を収集した。

この検体収集は各機関における倫理委員会の承認の元で実施されている。この検体の中から、さらに高度の皮膚硬化と治療抵抗性の間質性肺疾患を有している重症例を7検体厳選した。続いて、SureSelect Human All Exon 50 Mb Kit (Agilent)によりエクソン断片を濃縮および増幅し、Genome Analyzer IIx (Illumina)によりリシークエンシングを行った。

さらにエクソーム解析の結果を元に、任意に選抜した6個の変異について、325検体を対象に通常のサンガーシークエンシングにて遺伝子型を決定した。

C. 研究結果

昨年度までに一般集団中では極めて稀な、アミノ酸組成に変化をもたらす機能性変異で、且つ患者間で共有するヘテロ接合の変異の抽出を試みた結果、18個の変異見出された。今年度はこれら18個の内、機能的に関連が示唆される6個の変異を選抜し、患者325検体の遺伝子型を決定した。さらに2014年に新たに公開された日本人1,208検体のエクソームデータ(<http://www.genome.med.kyoto-u.ac.jp/SnpDB>)をコントロールとし、関連解析を実施した。その結果、オッズ比が3.15ならびに2.74の比較的リスクの強い変異がそれぞれ1個ずつ観察され、その他の4個の変異のオッズ比は2以下であった(表1)。しかしながら統計学的に有意な関連は示されなかった。

D. 考案

エクソーム解析は遺伝的マーカーに依存せ

ず、全エクソンをリシークエンシングするため、稀な変異であっても、網羅的に直接同定することが可能である。一方、見出された変異が疾患発症に寄与しているか否かを判断するには家族例を用いて、その変異と疾患の共伝達を追跡することが最も効率的な方法の一つである。しかしながら日本人における家族例の収集は極めて困難であることから、孤発症例とコントロールを用いて、変異と疾患の関係を推定するしかない。そこで今回は、「強皮症の原因変異は集団中で極めて稀な変異であり、さらに複数の変異、複数の遺伝子が相互作用を及ぼすことにより発症に至る」という仮説たて、前述した変異のスクリーニングを実施した。しかしながら、オッズ比2以上の変異を2個検出したものの、統計学的に有意な関連は示されなかった(表1)。この原因として、数十個の遺伝子を選抜する候補遺伝子アプローチと異なり、今回の実験は約25,000個の遺伝子を対象としたものであるため、極めて稀な変異であっても、その共有が偶然の一致であったことが考えられる。もしくは疾患との関連は真実であって、患者検体を増加させなければ統計学的な関連が示されない程度のものかもしれない。

患者検体数の増加は見込めないため、少なくとも、エクソーム解析に用いた7個体中で一致する変異の探索は概ね失敗と判断し、異なる解析方法を試みなければならない。そこで次年度は個体ごとの変異を検討する。すなわち前述した日本人1,208検体の情報をコントロールとして、さらに稀、もしくは新規の変異を患者エクソームデータから抽出し、プ

ログラム VAAST (Genome Res. 21,1529-42, 2011) などにより、アミノ酸置換情報などを基に尤度比検定し、疾患候補遺伝子をランキングし、順次サンガーシークエンシングにより遺伝子型を同定し、患者集団での評価を行う予定である。

E. 結論

エクソーム解析により得られたデータから、患者間で一致する変異の探索する手法では、大きく強皮症発症に寄与するものが検出できたとはいえない。そこで次年度は、さらに稀、もしくは新規の変異を患者エクソームデータから抽出し、患者個体ごとの変異について種々の検討を行う予定である。

F. 文献

1. Bossini-Castillo L, Martin JE, Broen J, et al.: A GWAS follow-up study reveals the association of the *IL12RB2* gene with systemic sclerosis in Caucasian populations. Hum Mol Genet. 2012 15;21(4):926-33.
2. Oka A, Mabuchi T, Ozawa A, Inoko H.: Current understanding of human genetics and genetic analysis of psoriasis. J Dermatol. 2012;39(3):231-41.

G. 研究発表

1. 論文発表

- Oka A, Mabuchi T, Ikeda S, Terui T, Haida Y, Ozawa A, Yatsu K, Kulski JK,

Inoko H. IL12B and IL23R gene SNPs in Japanese psoriasis. Immunogenetics. 2013 Nov;65(11):823-8.

- Haida Y, Ikeda S, Takagi A, Komiyama E, Mabuchi T, Ozawa A, Kulski JK, Inoko H, Oka A. Association analysis of the HLA-C gene in Japanese Alopecia Areata. Immunogenetics. 2013 Jul;65(7):553-7.
- Mitsunaga S, Shimizu S, Okudaira Y, Oka A, Tanaka M, Kimura M, Kulski JK, Inoue I, Inoko H. Improved loop-mediated isothermal amplification for HLA-DRB1 genotyping using RecA and a restriction enzyme for enhanced amplification specificity. Immunogenetics. 2013 Jun;65(6):405-15.
- Harkensee C, Oka A, Onizuka M, Middleton PG, Inoko H, Nakaoka H, Gennery AR, Ando K, Morishima Y; Japan Marrow Donor Programme (JM DP). Microsatellite scanning of the immunogenome associates MAPK14 and ELTD1 with graft-versus-host disease in hematopoietic stem cell transplantation. Immunogenetics. 2013 Jun;65(6):417-27.
- Ozaki Y, Suzuki S, Shigenari A, Okudaira Y, Kikkawa E, Oka A, Ota M, Mitsunaga S, Kulski JK, Inoko H, Shiina T. HLA-DRB1, -DRB3, -DRB4 and

-DRB5 genotyping at a super-high resolution level by long range PCR and high-throughput sequencing. Tissue Antigens. 2014 Jan;83(1):10-6.

2. 学会発表
なし

3. その他
なし

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

表 1

Candidate	Chr	AA Change	Functional predictions				Frequency		OR	95% CI		P
			PolyPhen2	LRT	PhyloP	MutationTaster	Case	Control		Lower	Upper	
1	1	R421Q	Possibly damaging	Deleterious	Non	Non	0.0081	0.0064	1.27	0.36	3.76	0.586
2	1	G559S	Probably damaging	Deleterious	Conserved	Disease-causing	0.0124	0.0068	1.83	0.67	4.63	0.207
3	1	V413M	Possibly damaging	Neutral	Conserved	Disease-causing	0.0063	0.0023	2.74	0.54	12.8	0.125
4	1	M581V	Benign	Neutral	Non	Non	0.0124	0.0068	1.83	0.67	4.63	0.207
5	12	E200A	Benign	Deleterious	Conserved	Disease-causing	0.0325	0.0314	1.06	0.62	1.74	0.801
6	16	S976A	Possibly damaging	Deleterious	Conserved	Non	0.0047	0.0015	3.15	0.25	166	0.363