

- Sambo P, Jannino L, Candela M, Salvi A, Donini M, Dusi S, Luchetti MM, Gabrielli A (1999) Monocytes of patients with systemic sclerosis (scleroderma) spontaneously release in vitro increased amounts of superoxide anion. *J Invest Dermatol* 112:78–84
- Santiago B, Galindo M, Rivero M, Pablos JL (2001) Decreased susceptibility to Fas-induced apoptosis of systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arthritis Rheum* 44:1667–1676
- Sato S, Nagaoka T, Hasegawa M, Tamatani T, Nakanishi T, Takigawa M, Takehara K (2000) Serum levels of connective tissue growth factor are elevated in patients with systemic sclerosis: association with extent of skin sclerosis and severity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 27:149–154
- Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K (2001) Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. Expanded naïve B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 50:1918–1927
- Stummvoll GH, Aringer M, Smolen JS, Koller M, Kiener HP, Steiner CW, Bohle B, Knobler R, Graninger WB (2000) Derangement of apoptosis-related lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis. *Rheumatology* 39:1341–1350
- Sgonc R, Gruschwitz MS, Dietrich H, Recheis H, Gershwin ME, Wick G (1996) Endothelial cell apoptosis is a primary pathogenetic event underlying skin lesions in avian and human scleroderma. *J Clin Invest* 98:785–792
- Servettaz A, Goulvestre C, Kavian N, Nicco C, Guilpain P, Chéreau C, Vuiblet V, Guillevin L, Mouthon L, Weill B, Batteux F (2009) Selective oxidation of DNA topoisomerase 1 induces systemic sclerosis in the mouse. *J Immunol* 182:5855–5864
- Selvan RS, Butterfield JH, Krangel MS (1994) Expression of multiple chemokine genes by human mast cells. *J Biol Chem* 269:13893–13898
- Serpier H, Gillery P, Salmon-Ehr V, Garnotel R, Georges N, Kalis B, Maquart FX (1997) Antagonistic effect of interferon-gamma and interleukin-4 on fibroblast cultures. *J Invest Dermatol* 109:158–162
- Sambo P, Baroni SS, Luchetti M, Paroncini P, Dusi S, Orlandini G, Gabrielli A (2001) Oxidative stress in scleroderma: Maintenance of scleroderma fibroblast phenotype by the constitutive up-regulation of reactive oxygen species generation through the NADPH oxidase complex pathway. *Arthritis Rheum* 44:2653–2664
- Servettaz A, Guilpain P, Goulvestre C, Chéreau C, Hercend C, Nicco C, Guillevin L, Weill B, Mouthon L, Batteux F (2007) Radical oxygen species production induced by advanced oxidation protein products predicts clinical evolution and response to treatment in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 66:1202–1209
- Shephard P, Hinz B, Smola-Hess S, Meister JJ, Krieg T, Smola H (2004) Dissecting the roles of endothelin, TGF- β and GM-CSF on myofibroblast differentiation by keratinocytes. *Thromb Haemost* 92:262–274
- Shi-wen X, Pennington D, Holmes A, Leask A, Bradham D, Beauchamp JR, Fonseca C, du Bois RM, Martin GR, Black CM, Abraham DJ (2000) Autocrine overexpression of CTGF maintains fibrosis: RDA analysis of fibrosis genes in systemic sclerosis. *Exp Cell Res* 259:213–224
- Shi-wen X, Dnton CP, Dashwood MR, Holmes AM, BouGharios G, Pearson JD, Black CM, Abraham DJ (2001) Fibroblast matrix gene expression and connective tissue remodeling: role of endothelin-1. *J Invest Dermatol* 116:417–425
- Shi-wen X, Kennedy L, Renzoni E, du Bois R, Denton C, Black C, Abraham D, Leask A (2007) Endothelin-1 is a downstream mediator of TGF- β in fibroblasts. *Arthritis Rheum* 56:4189–4194
- Shimizu K, Ogawa F, Akiyama Y, Muroi E, Yoshizaki A, Iwata Y, Komura K, Bae S, Sato S (2008) Increased serum levels of N(epsilon)-(hexanoyl)lysine, a new marker of oxidative stress, in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 35:2214–2219
- Sonnylal S, Shi-wen X, Leoni P, Naff K, van Pelt C, Nakamura H, Leask A, Abraham D, Bou-Gharios G, de Crombrughe B (2010) Selective expression of connective tissue growth factor in fibroblasts in vivo promotes systemic tissue fibrosis. *Arthritis Rheum* 62:1523–1532
- Takagi K, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N (2003) Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 134:538–544

- Vancheeswaran R, Magoulas T, Efrat G, Olsen I, Penny R, Black CM (1994) Circulating endothelin-1 levels in systemic sclerosis subsets: a marker of fibrosis or vascular dysfunction? *J Rheumatol* 21:1838–1844
- Wetzig T, Petri JB, Mittag M, Hausteil UF (1998) Serum levels of soluble Fas/APO-1 receptor are increased in systemic sclerosis. *Arch Dermatol Res* 290:187–190
- Xue-yi Z, Jian-Zhong Z, Ping T, Sheng-Qing M (1998) Expression of platelet-derived growth factor B-chain and platelet-derived growth factor β -receptor in fibroblasts of scleroderma. *J Dermatol Sci* 18:90–97
- Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K (1998a) Expression of stem cell factor in the lesional skin of systemic sclerosis. *Dermatology* 197:109–114
- Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K (1998b) Nitric oxide production and inducible nitric oxide synthase expression in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 25:314–317
- Yamamoto T, Takagawa S, Mizushima Y, Nishioka K (1999) Effect of superoxide dismutase on bleomycin-induced dermal sclerosis: implications for the treatment of systemic sclerosis. *J Invest Dermatol* 113:843–847
- Yamamoto T, Katayama I (2011) Vascular changes in bleomycin-induced scleroderma. *Int J Rheumatol* 2011:270938
- Yamane K, Ihn H, Kubo M, Tamaki K (2002) Increased transcriptional activities of transforming growth factor β receptors in scleroderma fibroblasts. *Arthritis Rheum* 46:2421–2428
- Yamamoto T (2006) Chemokines and chemokine receptor in scleroderma. *Int Arch All Immunol* 140:345–356
- Yamamoto T (2009) Scleroderma-pathophysiology. *Eur J Dermatol* 19:14–24
- Yamamoto T, Eckes B, Mauch C, Hartmann K, Krieg T (2000) Monocyte chemoattractant protein-1 enhances gene expression and synthesis of matrix metalloproteinase-1 in human fibroblasts by an autocrine IL-1 α loop. *J Immunol* 164:6174–6179
- Yamamoto T, Eckes B, Hartmann K, Krieg T (2001a) Expression of monocyte chemoattractant protein-1 in the lesional skin of systemic sclerosis. *J Dermatol Sci* 26:133–139
- Yamamoto T, Eckes B, Krieg T (2001b) High expression and autoinduction of monocyte chemoattractant protein-1 in scleroderma fibroblasts. *Eur J Immunol* 31:2936–2941
- Yamamoto T, Hartmann K, Eckes B, Krieg T (2001c) Role of stem cell factor and monocyte chemoattractant protein-1 in the interaction between fibroblasts and mast cells in fibrosis. *J Dermatol Sci* 26:106–111
- Yamamoto T (2010) Animal model of systemic sclerosis. *J Dermatol* 37:26–41
- Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, LeRoy EC, Trojanowska M (1992) Selective upregulation of platelet-derived growth factor alpha receptors by transforming growth factor beta in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med* 175:1227–1234
- Zhou L, Azfer A, Niu J, Graham S, Choudhury M, Adamski FM, Younce C, Binkley PF, Kolattukudy PE (2006) Monocyte chemoattractant protein-1 induces a novel transcription factor that causes cardiac myocyte apoptosis and ventricular dysfunction. *Circ Res* 98:1177–1185
- Zhu S, Evans S, Yan B, Povsic TJ, Tapson V, Goldschmidt-Clemont PJ, Dong C (2008) Transcriptional regulation of Bim by FOXO3a and Akt mediates scleroderma serum-induced apoptosis in endothelial progenitor cells. *Circulation* 118:2156–2165
- Zhu Z, Ma B, Zheng T, Homer RJ, Lee CG, Charo IF, Noble P, Elias JA (2002) IL-13-induced chemokine responses in the lung: role of CCR2 in the pathogenesis of IL-13-induced inflammation and remodeling. *J Immunol* 168:2953–2962
- Zhang HY, Phan SH (1999) Inhibition of myofibroblast apoptosis by transforming growth factor beta 1. *Am J Respir Cell Mol Biol* 21:658–665

若年性皮膚筋炎/全身性強皮症における Nailfold Video Capillaroscopy の臨床的有用性

井上なつみ*¹ 清水正樹*¹ 田崎優子*¹ 石川さやか*¹
上野和之*¹ 横山忠史*¹ 谷内江昭宏*¹ 麦井直樹*²

Clinical usefulness of nailfold video capillaroscopy for juvenile dermatomyositis and systemic sclerosis.

Natsumi Inoue*¹, Masaki Shimizu*¹, Yuko Tasaki*¹, Sayaka Ishikawa*¹, Kazuyuki Ueno*¹,
Tadafumi Yokoyama*¹, Akihiro Yachie*¹, Naoki Mugii*²

*¹Department of Pediatrics, School of Medicine, Institute of Medical, Pharmaceutical, and Health Sciences,
Kanazawa University

*²Kanazawa University Hospital, Section of Rehabilitation

要旨

全身性強皮症 (Systemic Sclerosis: SSc) や若年性皮膚筋炎 (Juvenile Dermatomyositis: JDM) において、微小血管障害はその病態に深く関与している。Nailfold video capillaroscopy (NVC) は簡便かつ非侵襲的に直接微小血管の形態を観察できる方法である。JDM や SSc では NVC で特徴的な異常所見がみられ、早期診断・鑑別診断にも有用である。今回我々は SSc 1 症例、JDM 2 症例において NVC 所見の経過を長期間にわたり治療経過とともに観察できた。いずれも病勢を反映して所見が変化し、治療効果の観察にも有用であった。NVC は、リアルタイムに微小血管の形態を観察することができ、JDM および SSc の早期診断、病勢評価に対して非常に有用であると思われる。

Microvascular damage is closely related to the pathogenesis of systemic sclerosis (SSc) or juvenile dermatomyositis (JDM). Nailfold Video Capillaroscopy (NVC) is a convenient and noninvasive method to analyze the capillary morphology and architecture. Abnormal NVC findings including giant capillaries are specifically observed in patients with SSc and JDM. Early in the disease, these findings can be well recognized by NVC, which is reported to have both diagnostic and prognostic values in SSc and JDM. In this report, we report sequential NVC findings in one patient with SSc and two patients with JDM. NVC patterns were correlated with disease activity of these diseases. NVC is the convenient and safe method to analyze microvascular abnormalities and is useful for differential diagnosis and evaluation of disease activity in SSc and JDM.

Key words: juvenile dermatomyositis, systemic sclerosis, nailfold video capillaroscopy

略語 CPA: cyclophosphamide, CyA: Cyclosporin A, DM: dermatomyositis, JDM: juvenile dermatomyositis, mPSL: methyl prednisolone, MTX: methotrexate, NVC: Nailfold video capillaroscopy, PSL: prednisolone, SSc: systemic sclerosis

はじめに

全身性強皮症 (Systemic Sclerosis: SSc) や若年性皮膚筋炎 (Juvenile Dermatomyositis: JDM) において、微小血管障害はその病態に深く関与している¹⁾。末梢循環障害に伴う皮膚症状として、爪郭部の出血点は、SSc や JDM において高率に認められ、早期診断に重要な皮膚所見である。Nailfold video capillaroscopy (以下 NVC) は、爪郭部の毛細血管の形態変化をベッドサ

イドでリアルタイムに観察できる非常に有用な方法である。SSc や JDM において、爪郭部の出血点は肉眼でも確認することができるが、NVC で拡大して初めて検出できる場合もある。またこれらの疾患では、爪郭部の毛細血管に特徴的な形態学的異常がみられるため、NVC による爪郭部の毛細血管の形態の観察は、診断に有用であるとともに、血管障害や活動性評価に有用である¹⁻¹⁰⁾。

今回我々は長期間にわたり臨床経過と NVC 所見の変化をフォローアップできた JDM/SSc の 3 症例につき提示し、これらの疾患に対する NVC の臨床的有用性について報告する。

*¹ 金沢大学医薬保健研究域医学系小児科 (別刷請求先: 井上なつみ)
[〒 920-8641 石川県金沢市宝町 13-1]

*² 金沢大学附属病院リハビリテーション部

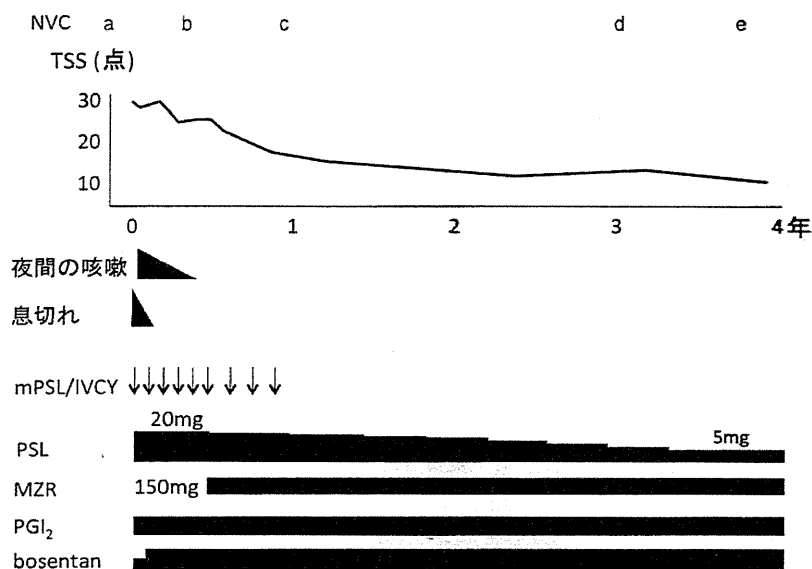


図1 症例1の臨床経過
a-e は NVC 検査時点を示す。

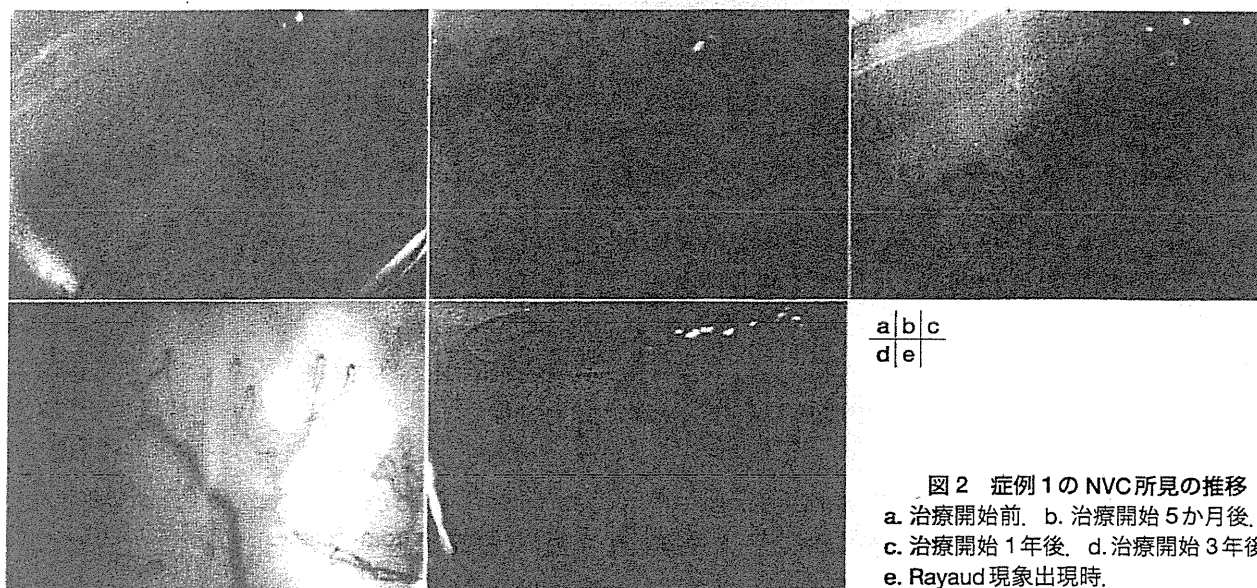


図2 症例1のNVC所見の推移
a. 治療開始前. b. 治療開始5か月後.
c. 治療開始1年後. d. 治療開始3年後.
e. Raynaud現象出現時.

症例

症例1：12歳女児。

臨床経過：11歳時に皮膚硬化が進行し、全身性強皮症と診断された。ステロイド治療により改善が得られたが、減量中に息切れが出現するようになり、肺高血圧症の合併が疑われ、精査加療目的に当科へ紹介入院となった。入院時、全身の皮膚硬化、四肢先端の癬痕を認め、Total skin thickness score (TSS)は29/51点、自己抗体はU3RNP抗体陽性であった。胸部CTでは肺炎像を認めず、心臓カテーテル検査で肺動脈圧平均値41mmHgと上昇し、6分間歩行検査では322m（対照：

成人女性平均494m）と有意な低下を認めた。肺動脈性肺高血圧症の合併と診断し、ステロイドパルス療法、シクロホスファミドパルス療法、ステロイド、ミゾリピン、プロスタグランジンE₁、ボセンタンの併用治療により臨床症状の改善が得られた（図1）。しかしながら、冬季にはRaynaud現象を繰り返し認めている。

NVC所見（図2）：初診時、微小血管の消失、血管の不規則な拡張を認めるlate SScパターンを呈していた（図2a）。治療開始5か月の時点で、毛細血管配列の乱れはあるが微小血管が分布するようになり、血管拡張も目立たなくなっていた（図2b）。その後病勢は安定したまま経過したが、NVC所見はlate SScパターン

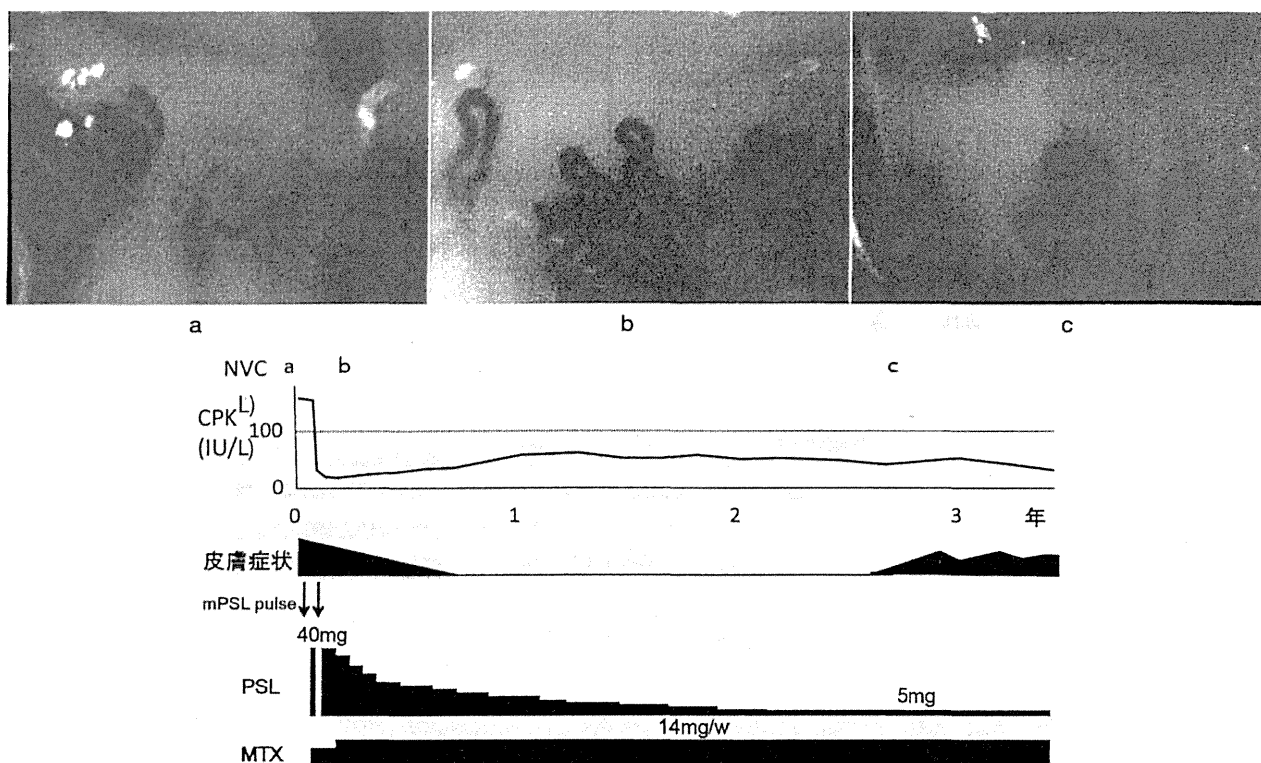


図3 症例2の臨床経過およびNVC所見の推移
a. 治療開始前, b. 治療開始1か月後, c. 再増悪時

が持続した(図2c, d). また, Raynaud現象が出現するときには, 疾患活動性が安定しているときでも出血所見がみられた(図2e).

症例2: 18歳女児.

臨床経過: 15歳時に皮疹, 膝関節痛が出現しJDMと診断され, 当科へ紹介入院となった. ヘリオトロープ疹, ゴットロン徴候が著明で, 爪上皮下の出血とともに, 肉眼的にも拡張した血管が観察された. 血液検査では筋原性酵素の上昇を認め, 自己抗体は抗TIF-1抗体(抗p155/140抗体)が陽性であった. ステロイドパルス療法, ステロイド, メトトレキサートの併用治療により筋原性酵素は速やかに低下し, 皮疹や関節痛も徐々に改善した. しかしながら, 内服コンプライアンスが不良となり, 症状の増悪を認めた(図3).

NVC所見: 初診時, 微小血管の巨大化と血管の消失, 出血を認めるactive SScパターンを呈していた(図3a). 治療1か月後には臨床症状の改善とともに, 血管拡張は残存するものの巨大な拡張血管は消失し, 毛細血管の分布の改善が得られた(early SScパターン)(図3b). 症状増悪時には, 再び血管拡張と出血, 血管の消失があり, 再度active SScパターンを呈していた(図3c).

症例3: 22歳男性

臨床経過(図4): 12歳時に大腿の筋痛, 筋力低下, 皮疹が出現しJDMと診断された. ステロイド, 様々な免疫抑制剤などの併用治療を行っているが非常に難治性であり, ステロイド依存性に増悪, 寛解を繰り返している. 19歳時にリツキシマブ治療を行い, 筋症状の改善, ステロイドの副作用の改善が得られたが, 皮膚石灰化が増悪し, 潰瘍化による疼痛を含め, 非常に治療に難渋している.

NVC所見: 17歳時の症状安定期に, 初回のNVC検査を施行した. ごく軽度の微小血管拡張は認めるものの, 配列は維持され, 血管分布も異常なく, early SScパターンを呈していた(図4a). しかしながら病勢の悪化とともに血管の消失, 微小血管の拡張を認めactive SScパターンとなり(図4b), その後巨大化した血管も出現しactive SScパターンが持続している(図4c).

考察

SScやJDMにおいて認められる末梢循環障害に伴う皮膚症状として, Raynaud現象は多くの症例において初発症状として出現する. また, 爪郭部出血点も早期

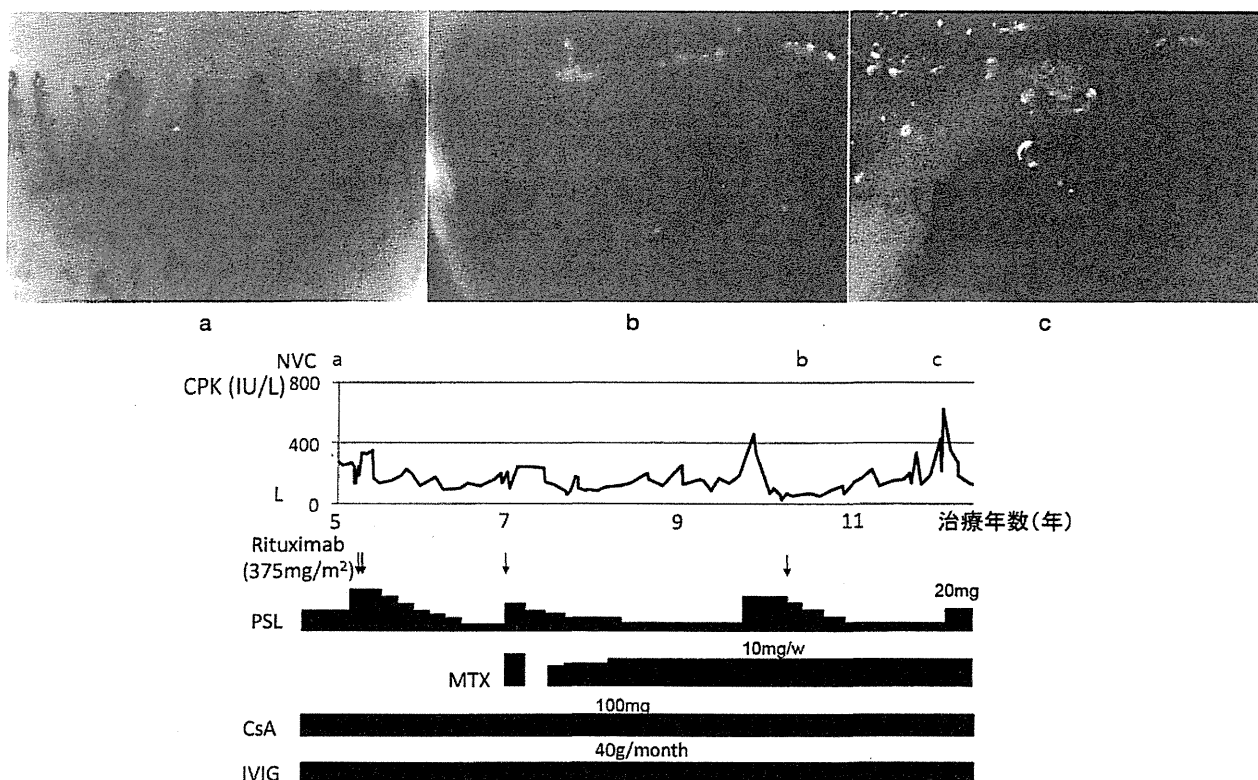


図4 症例3の臨床経過およびNVC所見の推移
a. 症状安定期. b. 増悪時. c. 再増悪時.

から認められる所見であり、早期診断に有用である。

Raynaud現象は温かい診察室でみられることは通常まれであるが、しっかりと自覚していることが多いことから、問診からその有無を確認することが重要である。爪郭部の出血点は肉眼でも確認できることが多いが、NVCで拡大してはじめて検出できる場合もある。出血点の有無のほか、SScやJDMでは、爪郭部の毛細血管に特徴的な形態学的異常がみられるため、NVCによる爪郭部の毛細血管の形態の観察は、診断に有用であるとともに、血管障害や活動性評価に有用である。

正常の爪郭部の毛細血管は、均一に整列している像がみられる。Raynaud病では健康人にみられるような正常な毛細血管の所見を示すことが多く、毛細血管の配列や形態の異常はほとんどみられず、個々の毛細血管のループは、ヘアピンまたはU字型の形態を示す。一方、SScやDMでは、特徴的な異常所見が観察される(表)⁹⁾。この定義としては、①拡張毛細血管または巨大毛細血管、②微小出血、③毛細血管の構築の乱れ、④中等度から高度の毛細血管減少、⑤分枝状または蛇行状毛細血管のうち、2項目を満たすものである⁹⁾。また、これらの項目の程度に応じて血管障害の程度をearlyパターン、activeパターン、lateパターンに分類

する⁴⁾。成人のSSc症例の検討では、重症例では2年以内などの短期間にlateパターンまで進行する一方、軽症例では長期にわたりearlyパターンやactiveパターンにとどまることが報告されている⁵⁾。またNVCでは血流速度の評価も可能であり、強皮症では毛細血管の形態学的な変化がみられる前から血流速度が低下している⁶⁾。また、末梢循環障害に対する薬物治療で血流速度が改善する症例があり、治療評価にも有用であると報告されている⁶⁾。なお、より簡便に使用できるダーモスコピーでも、NVCで検出される毛細血管の主要な形態学的異常を確認でき、ある程度代用することが可能であると報告されている⁷⁾。

NVCは非侵襲的かつ簡便な検査であることから、小児においても適用しやすい検査であるといえる。近年小児例での検討も報告されてきており、JDM、SScでは、正常小児や他の膠原病患者と比較し有意に血管の密度が低いことが報告されている⁸⁾。またSScパターンはSScやJDMに特異的であり、逆にSScやJDMと診断されている症例では正常パターンは認めないことが報告されている⁹⁾。これらのことから、毛細血管形態の観察は、SSc/JDMの早期診断に有用であると思われる。

表 NVC所見の分類

	拡張・巨大毛細血管	微小出血	毛細血管の構築不整	毛細血管減少	分枝状・蛇行毛細血管
early SSc pattern	あり	あり	なし	なし	なし
active SSc pattern	多数	多数	やや不整	中等度	中等度
late SSc pattern	少ない	少ない	高度	高度	多数

(文献2より引用)

このようにSScとJDMでは、共通した毛細血管の形態異常が認められるが、形態異常を生じる病態は両疾患で異なると考えられている¹⁾。SScでの異常所見は虚血再灌流障害を反映していると考えられており、末梢循環障害の指標として有用である。SSc症例では、前述のように血管の形態が正常であってもすでに流速が有意に低下することが知られており、またDM症例と比較しても有意に流速が低く、診断や鑑別にも有用であると報告されている⁶⁾。一方でDMでの異常所見は微小血管炎を反映していると考えられている。DM症例では治療により症状が改善すると、SSc症例と比較し速やかにNVCで観察される毛細血管の異常所見が改善することが報告されている¹⁰⁾。今回提示したJDM症例でも所見は病勢と連動しており、小児例でも同様の傾向があると思われた。

結語

NVCによる爪郭部の毛細血管の形態の観察は、診断に有用であるとともに、血管障害や活動性評価に有用である。非侵襲的かつ簡便な検査であることから、小児にも適用可能であり、今後小児例に対しても積極的な活用が望まれる。

本論文の要旨は、第23回日本小児リウマチ学会(2013年10月、埼玉)において発表した。

文 献

- 1) De Angelis R, Cutolo M, Gutierrez M, Bertolazzi C, Salaffi F, Grassi W. Different microvascular involvement in dermatomyositis and systemic sclerosis. A preliminary study by tight videocapillaroscopic assessment. *Clin Exp Rheumatol.* 2012; 30: S67-70.
- 2) Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000; 27: 155-160.
- 3) Maricq HR, Le Roy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 183-189.
- 4) Cutolo M, Sulli A, Pizzorni C, Accardo S. Nailfold videocapillaroscopy assessment of microvascular damage in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2000; 27: 155-160.
- 5) Cutolo M, Pizzorni C, Tuccio M, et al. Nailfold videocapillaroscopic patterns and serum autoantibodies in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43: 719-726.
- 6) Mugii N, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al. Reduced red blood cell velocity in nail-fold capillaries as a sensitive and specific indicator of microcirculation injury in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2009; 48: 696-703.
- 7) Hasegawa M. Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases. *J Dermatol.* 2011; 38: 66-70.
- 8) Dolezalova P, Young SP, Bacon PA, Southwood TR. Nailfold capillary microscopy in healthy children and in childhood rheumatic diseases: a prospective single blind observational study. *Ann Rheum Dis.* 2003; 62: 444-449.
- 9) Ingegnoli F, Zeni S, Gerloni V, Fantini F. Capillaroscopic observations in childhood rheumatic diseases and healthy controls. *Clin Exp Rheumatol.* 2005; 23: 905-911.
- 10) Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. Association between nail-fold capillary findings and disease activity in dermatomyositis. *Rheumatology.* 2011; 50: 1091-1098.

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患等政策研究事業
強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・
重症度分類・診療ガイドライン作成事業
平成26年度 総括・分担研究報告書

発行日 平成27年3月
発行所 熊本大学大学院生命科学研究部
皮膚病態治療再建学分野内
〒860-8556
熊本県熊本市中央区本荘1丁目1-1
TEL 096-373-5233 FAX 096-373-5235

