

いずれも強皮症患者の方が有意に上昇した ($P < 0.001$, $P = 0.001$) (図1)。SSc患者の中では、びまん皮膚硬化型と限局皮膚硬化型でPTX3濃度とFGF2濃度にそれぞれ有意差は認められなかった。また、PTX3/FGF2比はSScと健常人で差が認められなかった。なお、PTX3濃度、FGF2濃度、CRPは互いに相関は認められなかった。

2. SSc関連臓器病変とPTX3・FGF2濃度

SSc患者の各臓器病変(DU)、上部・下部消化管病変、間質性肺疾患、PAH、心病変、腎病変の有無と、PTX3・FGF2各濃度の関連を調べたところ、PTX3濃度はDU及びPAHで上昇し(各 $P < 0.001$, $P = 0.006$)、FGF2濃度はPAHで低下が認められた($P < 0.001$) (図2)。FGF2シグナル抑制を反映するPTX3/FGF2比はDUおよびPAHとも有意に上昇していた(各 $P = 0.03$, $P < 0.001$)。一方、線維化病態との関連は得られなかった。

次に、SSc患者をDU、PAHの有無で4群に層別化し、各群でPTX3濃度の平均値3.88ng/mlおよびFGF2濃度の平均値9.82pg/mlからの高低で分けて患者の分布を調べたところ、DUを有する患者はDUのない患者と比較して有意に高PTX3濃度に分布した($P < 0.001$) (図3)。一方、PAHを有する患者はPAHのない患者と比較して有意に低FGF2濃度に分布した($P < 0.001$)。従って、DUとPAHはともに血管病変であるが、異なるPTX3・FGF2濃度プロファイルを持つことが示された。

3. DU・PAHの関連因子の解析

PTX3・FGF2濃度がDUまたはPAHとの独立した関連因子かを調べるために、臨床的背景

因子(年齢、性別、罹病期間、病型、レイノー現象の有無、DU既往の有無、他の臓器病変、自己抗体、治療薬)とともにロジスティック回帰分析で検討したところ、DU既往($P < 0.001$)、抗topoisomerase I抗体陽性($P = 0.04$)、PTX3上昇($P < 0.001$)がDUと有意に関連し(表2)、PTX3上昇($P = 0.002$)、FGF2低下($P = 0.02$)がPAHと有意に関連した(表3)。PTX3・FGF2濃度の代わりにPTX3/FGF2比で検討しても、PTX3/FGF2比はDU、PAHと有意に関連した($P = 0.04$, $P < 0.001$)。従って、PTX3上昇・PTX3/FGF2比上昇はDU・PAHと、FGF2低下はPAHとの独立した関連因子と考えられた。

4. 将来のDU新規発症の予測因子の解析

171例のうち、DUの罹患歴のない148例について新規DU発症を追跡したところ、3.4 ± 2.5年の経過中に18例(12%)が発症した。ROC解析にてPTX3濃度、FGF2濃度、PTX3/FGF2比が新規DU発症予測に有用か検討したところ、PTX3濃度、PTX3/FGF2比は有用であり($P = 0.001$, $P = 0.01$)、その至適カットオフ値はそれぞれ4.3 ng/mL、344であった(図4A)。次に、148例を各カットオフ値で2群に層別化し、累積新規DU発症率を2群間で比較したところ、いずれもカットオフ値より高値な群の方が有意に発症率が高かった($P = 0.001$, $P = 0.006$) (図4B)。さらに、臨床的背景因子とともにPTX3濃度、FGF2濃度がDU新規発症と関連するかCox比例ハザード解析で検討したところ、PTX3上昇のみが有意な因子として抽出された($P = 0.001$) (表4)。PTX3・FGF2濃度の代わりにPTX3/FGF2比で検討しても、PTX3/FGF2比上昇はDU新規発症と有意に関連

した ($P = 0.003$)。従って、PTX3上昇、PTX3/FGF2比上昇は将来のDU新規発症の独立した予測因子と考えられた。

5. EPCとPTX3の関連解析

SScでは、循環血液中のEPC (CD34⁺CD133⁺CD309⁺細胞)による脈管形成が障害され、血管病変形成に寄与することを報告してきた[11]。そこで、PTX3・FGF2濃度と同時にEPC数を測定しえた70例を対象に、EPC数とDU・PAH、PTX3・FGF2濃度の関連を検討した。まず、DUまたはPAHの有無でEPC数を比較したところ、DU、PAHを有する群ではいずれもEPC数が有意に減少していた(各 $P = 0.003$) (図5A)。また、EPC数はPTX3濃度、PTX3/FGF2比と負の相関を示したが($P < 0.001$, $P = 0.003$)、FGF2濃度との相関は認められなかった(図5B)。従って、EPC数低下はDU・PAHの発症およびPTX3上昇と関連することが明らかにされた。

さらに、EPC分化におけるPTX3の役割を検討するため、マウスの骨髄単核球からのEPC分化を評価するin vitroアッセイへのPTX3添加の影響を検討した。その結果、PTX3添加によりEPCコロニー形成が有意に低下し、PTX3による骨髄幹細胞からのEPCへの分化抑制効果が示された(図5C)。

D. 考案

本研究の結果から、血中PTX3濃度はSSc患者で高く、興味深いことにPTX3上昇はDUやPAHといった血管病変と関連し、従来の文献とも同様の傾向が見られた[3, 12]。一方、線維化病変とは関連しなかった。さらに、PTX3上昇は将来の新規DU発症とも関連した。

これらは、背景因子で補正しても同様の結果だった。これらを踏まえると、PTX3はSScにおいて血管病変形成に寄与していることが考えられた。

血管形成におけるFGF2の役割は、まず血管新生の促進が知られているが、PTX3はFGF2がFGF受容体に結合するのを阻害することで、血管新生を抑制することが知られている[2]。SSc患者ではPTX3により、FGF2やVEGFの血管内皮細胞への作用が低下していることが報告されている[6]。一方、もう一つの血管形成である、骨髄からのEPC動員による脈管形成については、SSc患者ではEPCが数・機能とも低下していることを我々はすでに報告しているが、その機序は不明であった[11]。今回の検討で、SSc患者ではEPC数がPTX3濃度やPTX3/FGF2比と逆相関し、FGF2を含む培養系でPTX3が幹細胞からのEPCの分化を抑制したことから、PTX3はFGF2を介した血管新生だけでなく脈管形成も抑制すると考えられた。

PTX3濃度上昇はDU、PAHとも共通していたが、特にPAHについてはFGF2濃度が健常人レベルまで低いことがわかった。これは、DUとPAHが異なる病態であることを示唆している。さらに、SSc-PAHと異なり、特発性PAH(IPAH)患者やPAHモデル動物の肺動脈病変局所ではFGF2が高発現していることが報告されている[13, 14]。SSc-PAHでは、病理学的に肺動脈や静脈の内膜線維化と、叢状病変の欠如が見られ、IPAHとは異なった特徴をもつ[15]。さらにIPAH患者とSSc-PAH患者由来移植摘出肺の包括的な遺伝子発現プロファイルからは、SSc-PAHではSPARCやthrombospondin

1 が亢進しているという報告がある[16]。これらは FGF2 産生ループを抑制することが知られており、そのため、SSc-PAH では FGF2 濃度が上昇しないものと考えられた。

E. 結論

SSc において、PTX3 への高濃度暴露が脈管形成抑制を介して血管病変発症に寄与していると考えられた。

F. 文献

1. Mantovani A, et al. Pentraxins in innate immunity: from C-reactive protein to the long pentraxin PTX3. *J Clin Immunol* 2008;28:1-13.
2. Rusnati M, et al. Selective recognition of fibroblast growth factor-2 by the long pentraxin PTX3 inhibits angiogenesis. *Blood* 2004;104:92-9.
3. Iwata Y, et al. Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009;36:976-83.
4. Luchetti MM, et al. Scleroderma fibroblasts constitutively express the long pentraxin PTX3. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:S66-72.
5. Giusti B, et al. A model of anti-angiogenesis: differential transcriptome profiling of microvascular endothelial cells from diffuse systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2006;8:R115.
6. Margheri F, et al. Modulation of the angiogenic phenotype of normal and systemic sclerosis endothelial cells by gain-loss of function of pentraxin 3 and matrix metalloproteinase 12. *Arthritis Rheum* 2010;62:2488-98.
7. van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013;65:2737-47.
8. Kuwana M, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:75-83.
9. Kuwana M, Okazaki Y. Quantification of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis: a direct comparison of protocols. *Ann Rheum Dis* 2012;71:617-20.
10. Sekiguchi H, et al. Improved culture-based isolation of differentiating endothelial progenitor cells from mouse bone marrow mononuclear cells. *PLoS One* 2011;6:e28639.
11. Kuwana M, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004;364:603-10.
12. Tamura Y, et al. Human pentraxin 3 (PTX3) as a novel biomarker for the diagnosis of pulmonary arterial hypertension. *PLoS One* 2012;7:e45834.
13. Benisty JI, et al. Elevated basic fibroblast growth factor levels in patients with pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2004;126:1255-61.
14. Izikki M, et al. Endothelial-derived FGF2 contributes to the progression of pulmonary hypertension in humans and rodents. *J Clin Invest* 2009;119:512-23.
15. Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009;34:371-79.

16. Hsu E, et al. Lung tissues in patients with systemic sclerosis have gene expression patterns unique to pulmonary fibrosis and pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2011;63:783-94.

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Kuwana M. Elevated Pentraxin 3 in Systemic Sclerosis: Associations with Vascular Manifestations and Defective Vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol* 2014, in press

2. 学会発表

1. Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Kuwana M. Elevated Pentraxin 3 in Systemic Sclerosis: Associations with Vascular Manifestations and Defective Vasculogenesis. *American College of Rheumatology (Boston)*. 2014.11.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 SSc 患者 171 例の研究登録時の臨床特徴

研究登録時の背景因子	SSc (n = 171)
性別 (女性)	156 (91%)
発症年齢 (歳)	51 ± 14
研究登録時年齢 (歳)	60 ± 14
非レイノー症状からの罹病期間 (年)	9.5 ± 7.2
レイノー症状からの罹病期間 (年)	14.0 ± 9.9
病型 (びまん皮膚硬化型)	44 (26%)
スキンスコア	6.1 ± 7.5
レイノー症状	165 (96%)
手指潰瘍の既往	16 (9%)
手指潰瘍 (DU)	17 (10%)
臓器病変	
間質性肺疾患	83 (49%)
間質性肺疾患 (高度)	29 (17%)
肺動脈性肺高血圧症 (PAH)	21 (12%)
心病変	11 (6%)
上部消化管病変	92 (54%)
下部消化管病変	8 (5%)
腎病変	2 (1%)
自己抗体	
抗セントロメア抗体	69 (40%)
抗 topoisomerase I 抗体	46 (27%)
抗 U1 RNP 抗体	29 (17%)
抗 Th/To 抗体	8 (5%)
抗 RNA polymerase III 抗体	7 (4%)
抗 U3 RNP 抗体	2 (1%)
抗 Ku 抗体	1 (0.6%)

表 2 DU との関連因子の解析

DU との関連因子	多変量解析 (モデル#1)		多変量解析 (モデル#2)	
	<i>P</i> 値	オッズ比 (95%信頼区間)	<i>P</i> 値	オッズ比 (95%信頼区間)
罹病期間	0.8	0.99 (0.90-1.09)	0.7	0.98 (0.90-1.07)
びまん皮膚硬化型	0.3	0.33 (0.04-2.45)	0.3	0.37 (0.06-2.28)
DU 既往	< 0.001	61.7 (7.09-537)	< 0.001	45.6 (8.16-254)
抗 topoisomerase I 抗体	0.04	8.01 (1.13-57.1)	0.09	4.29 (0.82-22.6)
PTX3	< 0.001	1.50 (1.22-1.85)		
FGF2	0.3	0.96 (0.90-1.03)		
PTX3/FGF2 比			0.04	1.001 (1.000-1.002)

表 3 PAH との関連因子の解析

PAH との関連因子	多変量解析 (モデル#1)		多変量解析 (モデル#2)	
	<i>P</i> 値	オッズ比 (95%信頼区間)	<i>P</i> 値	オッズ比 (95%信頼区間)
罹病期間	0.4	1.02 (0.98-1.08)	0.6	1.01 (0.96-1.07)
限局皮膚硬化型	0.7	1.44 (0.27-7.76)	0.6	1.59 (0.26-9.67)
抗 topoisomerase I 抗体	0.3	0.37 (0.06-2.24)	0.3	0.37 (0.06-2.37)
PTX3	0.002	1.23 (1.08-1.40)		
FGF2	0.02	0.92 (0.85-0.99)		
PTX3/FGF2 比			< 0.001	1.001 (1.001-1.002)

表 4 将来の DU 新規発症の予測因子の解析

PAH との関連因子	多変量解析 (モデル#1)		多変量解析 (モデル#2)	
	P 値	ハザード比 (95%信頼区間)	P	ハザード比 (95%信頼区間)
罹病期間	0.3	0.96 (0.88-1.05)	0.4	0.96 (0.89-1.05)
びまん皮膚硬化型	0.2	2.10 (0.62-7.13)	0.16	2.45 (0.71-8.76)
抗 topoisomerase I 抗体	0.3	1.84 (0.53-6.32)	0.6	1.41 (0.41-4.80)
PTX3	0.001	1.25 (1.09-1.42)		
FGF2	0.08	0.95 (0.90-1.01)		
PTX3/FGF2 比			0.003	1.001 (1.000-1.001)

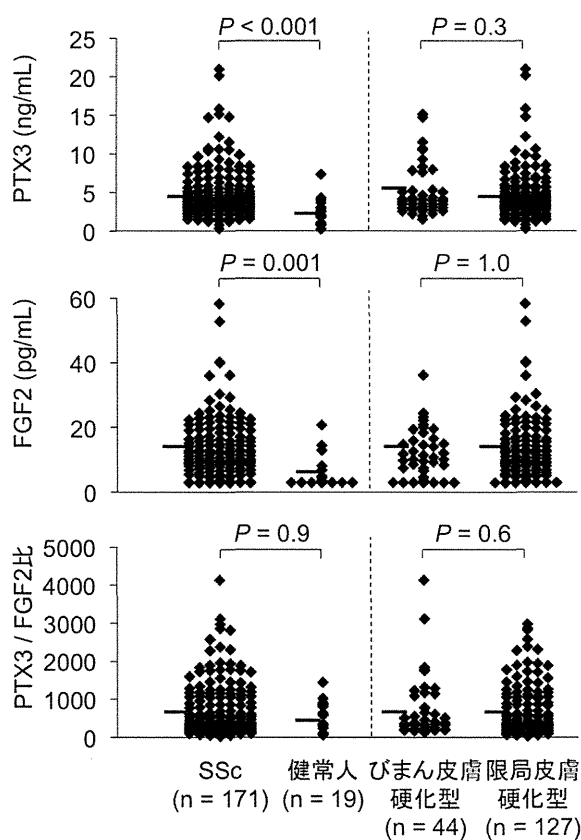


図 1 SSc・健常人の PTX3・FGF2 濃度、PTX3/FGF2 比

左は SSc と健常人の比較、右は SSc をびまん皮膚硬化型と局限皮膚硬化型に層別化して各患者の PTX3・FGF2 濃度、PTX3/FGF2 比の分布を示した。横線は各群の平均を表す。

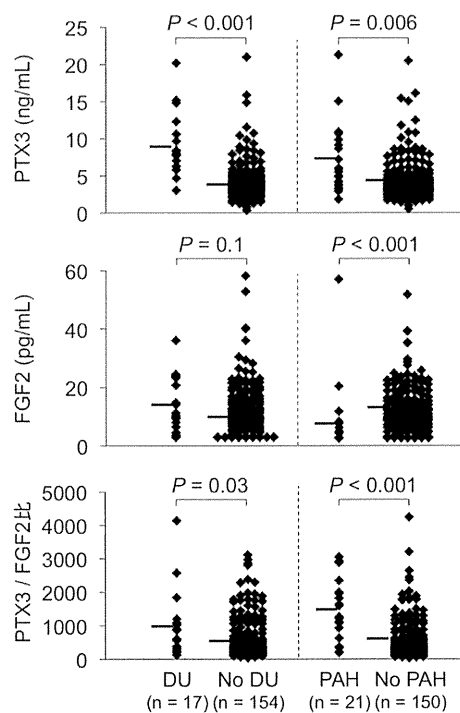


図2 SSc 臓器病変と PTX3・FGF2 濃度、PTX3/FGF2 比の関連

SSc 臓器病変のうち、PTX3・FGF2 濃度や PTX3/FGF2 比と有意な関連があった DU と PAH について、その有無で層別化して各患者の分布を示した。横線は各群の平均を表す。

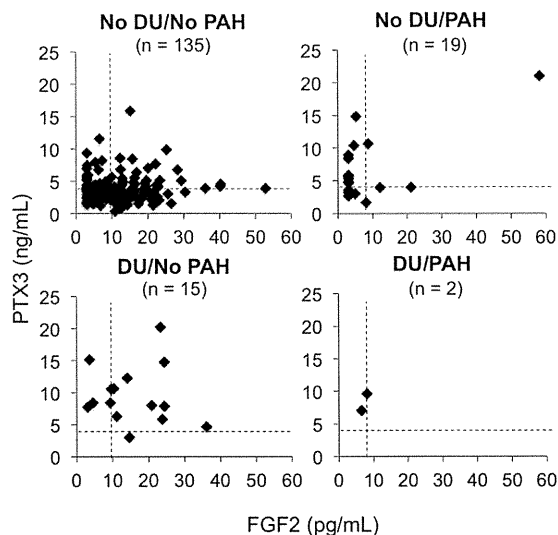


図3 DU・PAHの有無で層別化した4群におけるSScのPTX3・FGF2濃度分布

DU・PAHの有無の組み合わせで層別化した4群で、各患者の分布を示した。各点は個々の患者の分布を表す。横の点線はPTX3濃度の平均値3.88ng/mlを示し、縦の点線はFGF2濃度の平均値9.82pg/mlを示す。

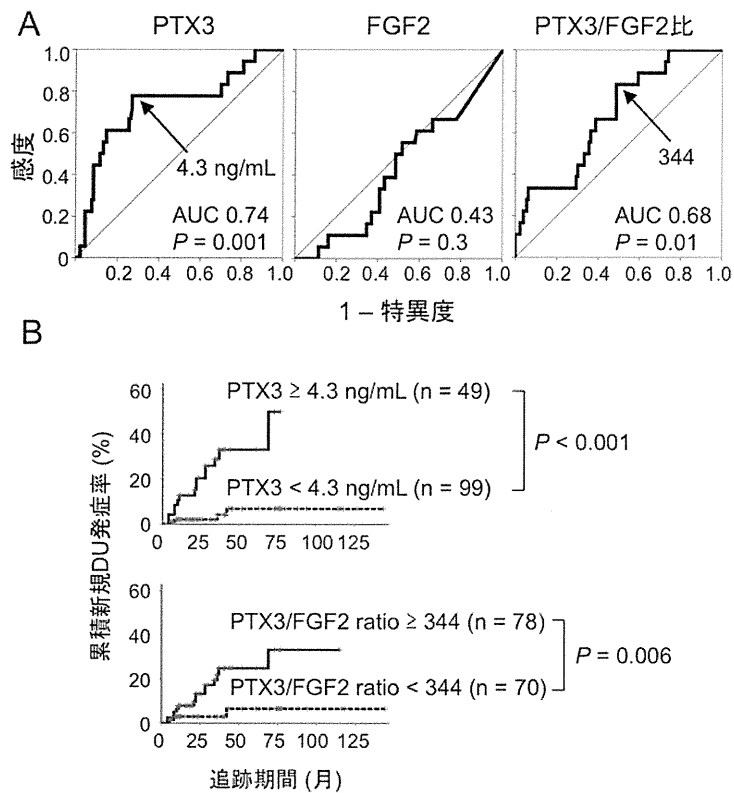


図4 DU新規発症の予測因子

DUの罹患歴のないSSc148例のDU新規発症に関連する因子について解析した。A. DU新規発症予測に対するROC解析。AUC = area under the curve。B. ROC解析での至適カットオフ値で層別化した累積新規DU発症率。

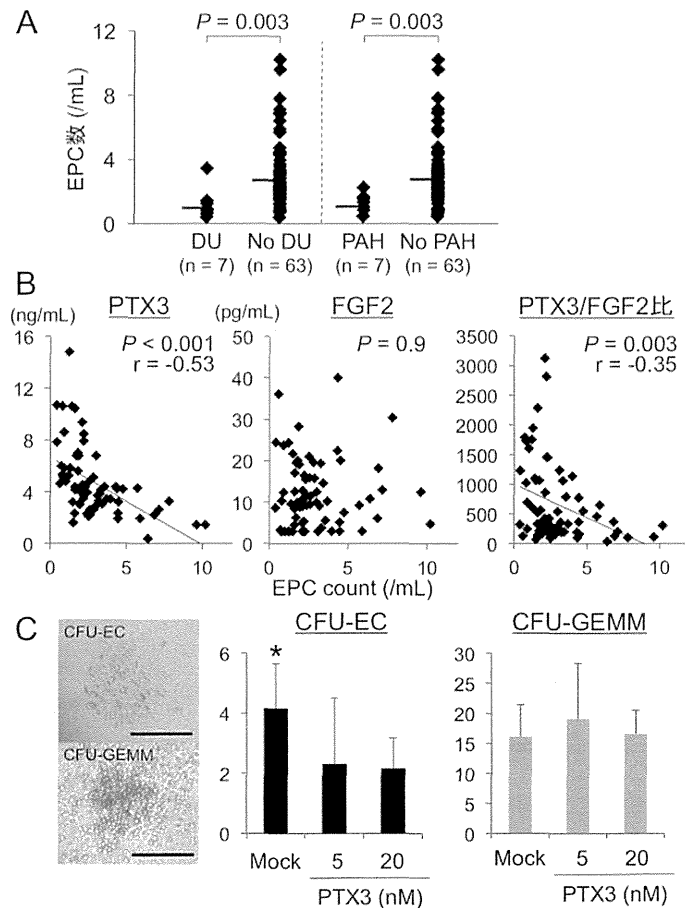


図5 SScにおけるPTX3とEPCの関連性

A. DU・PAHの有無で層別化した、各患者の循環血液中EPC数の分布を示した。横線は各群の平均を表す。B. 循環血液中EPC数とPTX3濃度、FGF2濃度、PTX3/FGF2比の関連。点は各患者の分布を示し、線は近似直線を示す。C. マウス *in vitro* EPCコロニー形成アッセイにおけるPTX3の抑制効果。マウス骨髄単核球は血管新生因子を含む培地で、リコンビナントPTX3の添加、非添加条件下で培養した。左は代表的なCFU-ECのコロニーとCGF-GEMMのコロニーの形態を示す。中央と右は、PTX3の各濃度(0, 5, 20nM)における、CFU-EC、CFU-GEMMのコロニー数の平均と標準偏差を示す(各群n=10)。*Mock対PTX3 5nMは $P = 0.01$ 、Mock対PTX3 20nMは $P = 0.005$ 。

当科における限局性強皮症を伴う全身性強皮症の臨床的検討

担当責任者	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
協力者	山中 正義	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師
業務主任者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

限局性強皮症(localized scleroderma:LSc)を伴う全身性強皮症(SSc)について臨床的に検討した。2006年から現在までに当科通院加療中のSSc患者(220例)を対象に、LScを合併した症例(8例)について年齢、性差、強皮症の皮膚症状、合併症、LScの所見と経過、自己抗体について検討した。LScを伴うSSc患者はLScを伴わないSSc患者と比較して、発症年齢が若く、男性例が多い傾向があった。また、抗核抗体陰性例、抗セントロメア抗体陰性例が多かった。LScの発症部位は躯幹が多く、SScの皮膚および臓器症状の出現が同時ないし先行するLSc症例が37.5%あり、全例がLSc出現の前後5年以内にSScの症状出現、または診断に至っていた。

A. 研究目的

LScとSScは内皮の損傷、免疫活性化、皮膚の過剰な線維化という共通の特徴を有し、病理学的所見も類似しているが、基本的には異なる疾患で、両者の移行はないとされている。しかし、SScの経過中にLSc様の皮疹が出現することがあり、過去にも同様な症例が報告されている[1-5]。今回、LScを合併したSSc症例の臨床的特徴(年齢、性差、強皮症の病型、合併症、LScの所見と経過、自己抗体)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SSc患者(220例)を対象に、LScを合併した症例を抽出した。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t検定を用いた。

限局性強皮症(localized scleroderma:LSc)

LScの診断は特徴的な臨床所見(光沢を有する、境界明瞭な限局性の硬化病変)と皮膚生検により診断した。LScの病型は斑状強皮症(plaque type)、線状強皮症(linear type)、汎発型斑状強皮症(generalized morphea)に大別され、垂型として滴状(guttate type)型、水疱型(bullous type)、深在型(deep type)などがある。[6] 汎発型斑状強皮症(GM)は2部位以上の部位に直径3cm以上のLScが4個以上多発するものと定義した[7]。

C. 研究結果

当科通院中のSSc患者(220例)でLScを合併していたのは8例(男性2名、女性6名)、3.6%で

あった。この8症例のまとめ(表1)とLScを合併したSSc群と非合併群との比較をまとめた。(表2)

LScの臨床所見、経過について (表1)

合併したLScの病型は斑状型5例(うち2例は汎発性斑状型)、滴状2例、線状1例であった。LScの皮疹は概ね左右対称性であり、部位は胸部が最も多く(7例)、ついで腹部、腰背部(4例)と軀幹に多かった。また、3例(37.5%)ではLScがSScの皮膚および臓器症状の出現に先行していた。全例がLSc出現の前後5年以内にSScの皮膚・臓器症状出現、または診断に至っていた。

性別、年齢、強皮症の病型について (表1、2)

平均年齢はLSc合併群が45.3±3.8歳、非合併群が56.2±0.9歳であり、LSc合併群の発症年齢が若かった(P<0.05)。性差は、LSc合併群が男性25.0%、女性75.0%であるのに対し、LSc非合併群では男性が12.3%、女性が87.7%であり、LSc合併群は男性の割合が高い傾向がみられた。

強皮症の病型について (表2)

全症例ではlimited cutaneous typeは69.3%、diffuse cutaneous typeは30.7%であった。LSc非合併群では、全症例とほぼ同じく、limited cutaneous typeは72.0%、diffuse cutaneous typeは28.0%であった。一方、LSc合併群ではdiffuse cutaneous typeが50.0%であり、diffuse cutaneous typeの割合がやや高い傾向がみられた(P=0.074)。

自己抗体について (表1、2)

全例において抗核抗体、抗SS-A抗体、抗SS-B抗体、抗RNP抗体、抗Topo-I抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAPIII抗体を測定した。LSc合併群では抗核抗体陰性例が25.0%で、LSc非

合併群5.2%と比較し、抗核抗体陰性の割合が高い(P<0.05)。抗RNAPIII抗体陽性率も高かったが(LSc合併群25.0% vs LSc非合併群4.2%, P<0.05)、全体の陽性数が少ないため更なる症例の蓄積を要する。

合併症について (表2)

合併症として間質性肺炎、逆流性食道炎、肺高血圧症を比較した。間質性肺炎の罹患率はLSc合併群で37.5%、LSc非合併群で41.5%と差がなかった(P=0.238)。逆流性食道炎でもLSc合併群で62.5%、LSc非合併群で45.2%と差はなかった(P=0.337)。また、LSc合併群に肺高血圧症を有する症例はなかったが、有意差は出なかった(P=0.453)。

D. 考案

限局性強皮症を伴う全身性強皮症は、以下の特徴が見られた。

- 1、発症年齢が若く、男性例が多い傾向がある。
- 2、LScの発症部位は軀幹が多い。
- 3、抗核抗体陰性例が多い。
- 4、LScがSScの皮膚および臓器症状の出現に先行する症例が37.5%あり、全例がLSc出現の前後5年以内にSScの皮膚・臓器症状出現、または診断に至っている。

これらの結果は、過去の報告の結果と概ね一致していた[3-5,8]。

一般的にLScはあらゆる年齢層に発症するものの、小児に多く発生する線状型を除いて、20~40歳ごろの発症が多い。当科の報告では平均発症年齢36.4歳で、男女比は1:2~3.3とやや女性に多い[9,10]。LScの発症要因としては圧力、外傷(ワクチン接種など)、薬剤、放射線、感

染(ボレリア、サイトメガロウイルス)、外胚葉および間葉系の発生異常等が考えられている。

一方、SScの発症のピーク年齢は、35～55歳である。男女比は女性が圧倒的に多く(男:女=3～8:1)、小児発症や35歳未満の男性はまれである[11]。よってLScを合併したSScが比較的若年発症で男性が多いということは特徴の一つといえる。ただし、LScの発症要因として今回の8症例に共通するものはなかった。

LScを伴う強皮症の鑑別としてはGM-like SScがある。GM-like SScとは1982年にYamakageらが最初に提唱した概念[12]で、特有の臨床的組織学的特徴を有するSScの一型である。GM-like SScでは通常のSScのacrosclerosis型の皮膚硬化に重なるように周囲に紅斑を伴う板状硬化認め、組織学的には膠原線維の結節状膨化が特徴とされる。当初、有機溶媒との関連性も示唆されたが、現在では必ずしも関係はないとされている。GM-like SScは重篤な内臓合併症を有することがあるため、予後不良な場合がある。一方、LScを合併したSScではその経過や予後は一般的には元のSScの病型に依存している。その他、GM-like SScはLScを合併したSScと比較し、性差がない、diffuse typeが多い、抗核抗体は通常のSScと同程度に陽性、病理所見等が鑑別の参考となる[8,13]。(表3)

LScとSScの合併については、LSc自体が稀な疾患であるにもかかわらず、高率に合併しているため偶然の一致ではなくSScの一病型ととらえる意見[3-5]がある。一方、強皮症とLScの病勢が一致しないことからSScの一症状とは考えにくいとする意見もある[14]。

また、小規模ではあるがLScを有する患者の

21%に食道や肺病変を合併したという報告[15]や、線状強皮症の小児例では免疫学的異常や内臓病変が有意に多く、若年性全身性強皮症のバリエーションである可能性を示唆する報告[16]等もあり、LScがSScの一病型ないしLScからSScに移行しうるとする意見もある[15-18]。いずれも成人例での大規模調査は行われておらず、今後の更なる研究が必要と考える。

LScとSScの症状出現が5年以内と近いことより、両者が移行するのではなく、LScからSScの一症状とする方が妥当と考える。また、SScにLScが合併する機序は明らかになっていないが、SScの中には外力、圧迫などの機械的刺激や局所的な循環障害等、何らかの局所要因が加わり、通常の皮膚硬化に加え、LSc様の皮疹を発症するサブグループがあるのではないかと推測した。

LScの多発例や、免疫学的異常がある症例にはSScが後に明らかになるケースがあり、注意して経過を見守る必要がある。

E. 結論

当科を受診したLScを伴う全身性強皮症について、統計学的解析も用いて患者の特徴や傾向を明らかにした。

F. 文献

1. Curtis AC, Jansen TG : The prognosis of localized scleroderma : Arch Dermatol.1958; 78:749-57
2. Jablonska S ,Bubnow B, Szczepanski A: Morphea:Is it a separate entity or a variety of scleroderma? Dermatologica.1962; 125: 140-154

3. 竹原 和彦, 他:厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成元年度報告書, 1990; p97
4. Soma Y, Tamaki T, Kikuchi K et al.: Coexistence of Morphea and Systemic sclerosis, *Dermatology*. 1993; 186(2):103-5.
5. 矢澤 徳仁,他:皮膚臨床. 1999 ;41:443-6
6. Tuffanelli DL,Winkelman RK : Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases.*Arch Dermatol*. 1961; 84:359-71.
7. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, et al. : Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma: *J AM Acad Dermatol*, 31 :567-571,1994
8. 渡辺 彩乃, 他 :A case of systemic scleroderma with morphea ; *臨皮* 2013 ; 67(2):145-9
9. 関 姿恵, 他: *日皮会誌* 2001; 111:2005-09
10. 大澤 一弘,他 : *日皮会誌* 1997; 1479-83
11. Steen VD, Oddis CV, Conte CG et al. Incidence of systemic sclerosis in Allegheny County, Pennsylvania.A twenty-year study of hospital-diagnosed cases, 1963-1982. *Arthritis and Rheumatism* 1997; 40:441-445.
12. Yamakage A, Ishikawa H. Generalized morphea-like scleroderma occurring in people exposed to organic solvents. *Dermatologica*. 1982; 165:186-93.
13. 佐藤 伸一: 限局性強皮症の診断と治療,*皮膚科の臨床* 2010; 52:1047-56
14. Hayashi M, Ichiki Y, Kitajima Y: Coexistence of Recurrent Generalized Morphea and Systemic Sclerosis, *Acta Derm Venereol*. 2009; 89:329-30.
15. Dehen L, Roujeau JC, Cosnes A et al. Internal involvement in localized scleroderma. *Medicine (Baltimore)* 1994; 73: 241-245
16. Zulian F, Vallongo C, Woo P et al. Localized scleroderma in childhood is not just a skin disease. *Arthritis and Rheumatism* 2005; 52: 2873-81.
17. Gupta RA, Fiorentino D. : Localized scleroderma and systemic sclerosis: is there a connection? ;*Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2007 ;21:1025-36
18. Zulian F. Systemic manifestations in localized scleroderma. *Current Rheumatology Reports* 2004; 6:417-424.

G. 研究発表

1. 論文発表
2. 学会発表
第 65 回日本皮膚科学会中部支部学術大会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1: 全身性強皮症患者 (220 例) で LSc を合併した 8 症例 のまとめ

表 1 全身性強皮症患者でLScを合併した8症例 のまとめ

症例	年齢	性別	病型	抗核抗体	合併症			LSc		SScとLScの 発症順	発症 時間差
					IP	RE	PH	病型	部位		
1	30	M	Dc ^{*1}	RNAP III	-	-	-	Plaque	前腕	LSc → SSc	5年
2	38	F	Lc ^{*2}	Centromere	-	-	-	Guttate	臀部、大腿		4年
3	44	F	Lc	RNAP III	+	-	-	Plaque	前胸部、腹部、腰部		10ヶ月
4	39	F	Lc	Topo I RNP	-	-	-	Linear	両側胸部	SSc → LSc	4年
5	45	M	Dc	Topo I	+	+	-	Guttate	顔面、胸腹/背部、大腿		1年
6	47	F	Dc	-	+	+	-	Plaque (GM)	胸腹/背部、上腕、大腿		2年
7	58	F	Lc	Topo I	-	+	-	Plaque	前胸部		1.5年
8	63	F	Dc	-	+	+	-	Plaque (GM)	胸腹部、下腿		1年

*1 Dc: diffuse cutaneous type SSc, *2 Lc: limited cutaneous type SSc

表 2: 限局性強皮症を合併した SSc群と非合併群のまとめ

表 2 限局性強皮症を伴わない強皮症群との比較

		LSc合併群n=8, 3.6 %	LSc非合併群 n=212, 96.4 %	P値
発症年齢 (歳; mean ± SE)		45.3 ± 3.8	56.2 ± 0.9	<0.05
性別 (男性:女性) (%)		2:6 (25.0:75.0)	27:185 (12.7:87.3)	0.314
病型 (dcSSc:LcSSc) (%)		4:4 (50.0:50.0)	60:152 (28.3:71.7)	0.185
抗体	抗核抗体 (%)	87.5 (7/8)	94.8 (201/212)	0.371
	陰性 (%)	25.0 (2/8)	5.2 (11/212)	<0.05
	抗Topo I抗体 (%)	37.5 (3/8)	22.2 (47/212)	0.310
	抗RNP抗体 (%)	12.5 (1/8)	13.7 (29/212)	0.924
	抗セントロメア抗体 (%)	12.5 (1/8)	45.2 (96/212)	0.067
	抗RNAP III抗体 (%)	25.0 (2/8)	4.2 (9/212)	<0.05
合併症	間質性肺炎 (%)	37.5 (3/8)	41.5 (88/212)	0.238
	逆流性食道炎 (%)	62.5 (5/8)	45.2 (96/212)	0.337
	肺高血圧症 (%)	0.0 (0/8)	6.6 (14/212)	0.453

表 3:GM-like SSc と限局性強皮症を合併した SScの臨床的・組織学的特徴

表3 GM-like SScと限局性強皮症を合併したSScの
臨床的・組織学的特徴

	GM-like SSc	SSc with LSc
性差	なし	男性に多い
SScの病型	diffuse type	diffuse, limitedの両者あり
抗核抗体	通常のSScと同程度に陽性	陰性例が多い
皮膚硬化局 面の分布	腹部に生じることが多い	おおむね左右対称性 硬化の程度が通常のもルフェアに 比し、軽度
内臓合併症	通常のSScと比較し、急速進行例 あり	通常のSScと比較し、合併症が少 ない
病理所見	膠原線維の結節性膨化	膠原線維が肥大、緊密化し、進行 期には線維化、硬化をきたす
予後	重篤な内臓合併症による不良例 あり	比較的良好、SScの病型に準ずる

文献⑧より改変

当科における抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性の全身性強皮症の検討

担当責任者	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	石淵隆広	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
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	山中正義	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師
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
業務主任者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

当科通院加療中の全身性強皮症患者(246例)を対象に、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体(RNAP)陽性例について検討した。RNAPは14例(5.7%)に陽性だったが、抗トポイソメラーゼⅠ抗体(TopoⅠ)陽性例や抗セントロメア抗体(ACA)陽性例に比べて皮膚硬化が有意に高度であり、またRNAP値とmodified Rodnan total skin score(mRTSS)とは正の相関がみられた。RNAP陽性例では腎クリーゼの合併頻度が高く、既報告例と同様であった。悪性疾患合併率には本検討では有意差はみられなかった。また、RNAP陽性例ではTopoⅠ陽性例と同様に、男性の割合が高い、diffuse cutaneous typeが多い、指尖部血行障害を高頻度に合併する、間質性肺炎や関節リウマチ合併例が多いという特徴があった。また、TopoⅠ陽性例に比べて原発性胆汁性肝硬変やシェーグレン症候群の合併頻度が高いという特徴もみられた。レイノー現象や肺高血圧症の合併頻度には有意差はみられなかった。

A. 研究目的

抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体は、抗トポイソメラーゼⅠ抗体や抗セントロメア抗体と同様に全身性強皮症に特異度の高い自己抗体の一つであり、陽性例では強皮症腎や悪性腫瘍を高率に合併することが報告されている[1-5,11,12]。近年、一般診療においても測定が可能となり、RNAP陽性例の特徴を踏まえた上での活用がますます重要になると考えられる。今回、我々はRNAP陽性の全身性強皮症における臨床症状や合併症等の特徴について検討した。

全身性強皮症患者(246例。全例 American College of Rheumatology の診断基準[7]を満たす)を対象に、RNAPの有無を調べ、また陽性症例については抗 TopoⅠ抗体陽性群、ACA陽性群との比較を行い、その特徴を検討した。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。

統計学的解析には分散分析、Pearson のカイ2乗検定および Spearman の順位相関係数を用いた。また、分散分析の post hoc 検定には Bonferroni法を用いた。P<0.05をもって統計学的有意差ありとした。

B. 研究方法

2011年から現在までに当科で通院加療中の

C. 研究結果

各抗体の陽性率、性別について (表1)

RNAP 陽性例は246例中14例(5.7%、平均年齢64.4歳)であり、これらをRNAP陽性群とした。RNAP陰性の232例中、51例(20.7%、平均年齢61.3歳)においてTopo Iが単独で陽性であり、これらをTopo I陽性群として以降の比較検討に用いた。また97例(39.4%、平均年齢66.8歳)においてACAが単独で陽性であり、これらをACA陽性群とした。6例(2.4%)ではRNAP、Topo I、ACAのうち2抗体に陽性であり、54例(22%)では抗核抗体は陽性だったがRNAP、Topo I、ACAのいずれも陰性だった。24症例(9.8%)では抗核抗体が陰性だった。

いずれの群でも男性より女性が多かったが、RNAP陽性群、Topo I陽性群ではACA陽性群よりも男性が多い傾向がみられた。

強皮症の病型について (表1)

全体ではdiffuse cutaneous typeは78例(31.7%)、limited cutaneous typeは168例(68.3%)であった。RNAP陽性群、Topo I陽性群ではACA陽性群に比べ、diffuse cutaneous typeが多い傾向がみられた。

皮膚硬化について (図1)

modified Rodnan Total Skin Score (mRTSS)を用いて皮膚硬化の強さを検討した。その結果、RNAP陽性例では、Topo I陽性例やACA陽性例に比べて、mRTSSが有意に高く、皮膚硬化が高度であることが分かった(図1a)。更に、RNAP値とmRTSSとは正の相関がみられた(図1b)。

合併症について (表1)

レイノー現象の頻度には3群で有意差はみられなかった。指尖部皮膚潰瘍はRNAP陽性群と

Topo I陽性群共に、ACA陽性群と比較し有意に高頻度であった。一方、手指末節骨の吸収は、RNAP陽性群ではACA陽性群よりも多い傾向があったが有意差はみられなかった。

肺高血圧症の合併頻度には3群間で有意差はみられなかった。間質性肺炎はRNAP陽性群とTopo I陽性群共に、ACA陽性群と比較し有意に高頻度であった。腎クリーゼはRNAP陽性例の14.3%にみられ、Topo I陽性群やACA陽性群と比べて有意に高頻度であった。原発性胆汁性肝硬変・シェーグレン症候群は、RNAP陽性群とACA陽性群とでTopo I陽性群よりも高頻度であった。関節リウマチは、RNAP陽性群とTopo I陽性群とでACA陽性群よりも高頻度であった。一方、悪性疾患の合併頻度は、本検討では3群間で有意差はみられなかった。

D. 考案

SSc患者におけるRNAP陽性率は、本研究では5.7%だった。本邦では過去に10.7%、6.4%、5.9%といった報告例があり[1,2,13]、一方海外では英国で26.6%(2177例中)、カナダでは19.4%(242例中)、オーストラリアでは15.3%(196例中)、米国では15.3%(196例中)、フランスでは9.4%(319例中)、イタリアでは4.4%(360例中)と様々である[3-5,11,12]。北米や英国での報告例よりも本邦のRNAP陽性率が低いことから、遺伝的背景や生活習慣がRNAP陽性率に影響している可能性が示唆される。

RNAP陽性例はdiffuse cutaneous typeが多く、皮膚硬化が高度で腎クリーゼを合併しやすいという結果が得られたが、これの所見は過去の報告例と一致していた。RNAPの検出により皮膚硬

化や腎クリーゼのリスクを評価しておくことは、適切な治療方針の決定に寄与するものと考えられる。また、RNAP 値とmRTSS には正の相関がみられたが、同様の報告〔1〕や強皮症の治療効果が現れた後に RNAP が陰性化したとする報告〔14〕もあり、RNAP 値が病勢を反映する可能性も考えられる。

また、RNAP 陽性例では指に潰瘍を高頻度に生じることが分かった。これは関節背面に生じることが多く、関節の拘縮に伴って生じている可能性がある〔6〕。RNAP 陽性例での手指の潰瘍は、血流障害の影響よりも、皮膚硬化が高度であることから生じている可能性が示唆された。

RNAP 陽性強皮症の発症と悪性腫瘍との関連を示唆する複数の報告例があるが〔4, 5, 11, 12〕、今回の我々の研究では、RNAP 陽性患者のうち悪性腫瘍を合併した例は1例のみであった。しかしながら、症例数の少ない現段階では両者の関連は不明であり、更なる症例の蓄積と、その機序の解明とが待たれる。

E. 結論

当科通院中の強皮症患者の統計学的解析によって、RNAP 陽性の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. Kuwana M, Okano Y, Pandey JP, *et al.* Enzyme-linked immunosorbent assay for detection of anti-RNA polymerase III antibody: analytical accuracy and clinical associations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2425-2432.
2. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, *et al.* Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1570-1574.
3. Santiago M, Baron M, Hudson M, Burlingame RW, Fritzler MJ. Antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis detected by ELISA. *J Rheumatol* 2007; 34: 1528-1534.
4. Meyer O, De Chaisemartin L, Nicaise-Roland P, *et al.* Anti-RNA polymerase III antibody prevalence and associated clinical manifestations in a large series of French patients with systemic sclerosis: a cross-sectional study. *J Rheumatol* 2010; 37: 125-130.
5. Nikpour M, Hissaria P, Byron J, *et al.* Prevalence, correlates and clinical usefulness of antibodies to RNA polymerase III in systemic sclerosis: a cross-sectional analysis of data from an Australian cohort. *Arthritis Res Ther* 2011; 13: R211.
6. Motegi S, Toki S, Hattori T, *et al.* No association of atherosclerosis with digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Evaluation of carotid intima-media thickness and plaque characteristics. *J Dermatol* 2014; 41: 604-608.
7. 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: 581-590.
8. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, *et al.* Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
9. Kuwana M, Kimura K, Kawakami Y. Identification of an immunodominant epitope on RNA polymerase III recognized by systemic sclerosis sera: application to enzyme-linked immunosorbent assay. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 2742-2747.
10. Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, Chevance A, Herrick AL. Acro-osteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischaemia and severe calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 2234-2238.
11. Moinzadeh P, Fonseca C, Hellmich M, *et al.* Association of anti-RNA polymerase III autoantibodies and cancer in scleroderma. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R53.
12. Airo' P, Ceribelli A, Cavazzana I, *et al.* Malignancies in Italian patients with systemic sclerosis positive for anti-RNA polymerase III antibodies. *J Rheumatol* 2011; 38: 1329-1334.
13. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, *et al.* The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 487-495.
14. Tanahashi K, Sugiura K, Muro Y, Akiyama M. Disappearance of circulating autoantibodies to RNA polymerase III in a patient with systemic sclerosis successfully treated with corticosteroid and methotrexate. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014 in press.

G. 研究発表

1. 論文発表
Journal of Dermatology 2015 掲載予定
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし