

本邦における全身性強皮症早期重症例の臨床症状の推移

-多施設前向き研究-

研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
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
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	神人正寿	和歌山県立医科大学医学部皮膚科 教授
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
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
研究協力者	田中住明	北里大学医学部膠原病・感染内科学
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	宇都宮慧	福井大学医学部皮膚科学
協力者	遠藤平仁	寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科
協力者	小川文秀	おがわ皮ふ科・アレルギー科
研究代表者	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分野 教授

研究要旨

厚生労働省の強皮症研究班と強皮症研究の有志らにより構成される強皮症研究会議では、日本人における全身性強皮症（SSc）、特に臨床上問題となる発症早期の重症例（皮膚硬化がびまん性か間質性肺炎あり）の経過を把握し、病勢や予後の指標となるマーカーを明らかにするために、多施設患者登録システムによる前向き調査のデータを保有している。今回は、2～7年間経過を追跡できた248例において、皮膚硬化や肺機能を含む臨床症状の発現頻度や経時的変化を解析した。大半の症例で、初回登録後や経過中にステロイドや免疫抑制薬の全身投与がされていたが、自然経過や免疫抑制療法で皮膚硬化は軽度改善するものの、肺活量や指尖潰瘍は経過とともに徐々に悪化した。結果として、身体の機能障害は経過が長くなるとともに徐々に悪化することが示唆され、今後の治療の課題と考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis, SSc）は皮膚および内臓臓器の線維化と血管障害によって特

徴づけられる自己免疫疾患である。その原因はいまだ不明であり、日本人における皮膚硬化や各検査項目の推移は海外の報告とは異なると考えられる。ま

た、本症には人種差がみられ、海外での知見が日本人に必ずしも当てはまらない。SSc は比較的稀な疾患であるため、単一の臨床研究機関では研究の成果を得るために必要な数が集まらない。そこで、多数の臨床研究機関で共同して研究を行い、日本人 SSc の皮膚硬化や肺機能を含む臨床症状の発現頻度や経時的変化を解析した。

特に予後や治療の選択が問題となる発症早期重症例患者を対象として、2002 年 1 月以降に受診した症例を各施設で登録し、以後それらの症例を 1 年ごとに追跡した。その中で、我々はこれまでに、皮膚硬化や間質性肺炎の進行を予測する臨床所見やバイオマーカーの検討を行って発表してきた¹⁻³⁾。しかし、臨床所見の経過の詳細については、検討できていない。そこで、今回は登録から 2 年以上経過を追えた症例を対象に、臨床症状や検査結果の推移を検討した。

B. 研究方法

1) 登録施設

金沢大学附属病院、北里大学病院、熊本大学医学部附属病院、群馬大学医学部附属病院、慶應義塾大学病院、札幌医科大学附属病院、筑波大学医学部附属病院、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター、東京大学医学部附属病院、長崎大学医学部附属病院を受診した患者を対象とした。各施設において、倫理委員会の承認を受け、登録開始時には十分な説明を行って同意を得たうえで施行した。各施設の登録データは名前が特定できないように暗号化したうえで、金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学教室に送付され、そこで厳重に管理された。

2) 対象

解析の対象となる早期重症例とは、臨床症状より①早期例（初発症状から 5 年以内または皮膚硬化出現から 3 年以内）であり、かつ②重症例

（diffuse cutaneous SSc (dcSSc) または間質性肺炎 (ILD) を有する limited cutaneous SSc (lcSSc)）と定義した（図 1）。2002 年 1 月以降に受診した症例を対象として、その後は 1 年ごとに経過登録を行った。

登録した項目の中で、今回解析に用いたのは以下の項目である：性別、登録時の年齢、modified Rodnan total skin thickness score (MRSS)、本研究班で日本人強皮症用に改良された health assessment questionnaire-disability index (HAQ-DI)、抗トポイソメラーゼ I 抗体の有無、抗セントロメア抗体の有無、開口距離、手の伸展距離、手指の屈曲距離、指尖潰瘍の有無、間質性肺炎の有無 (HRCT による)、ドップラー心エコーでの推定右室収縮期圧の上昇 (35 mmHg 以上)、腎クリーゼの有無、%VC 値、血清 KL-6 値、血清 SP-D 値、ステロイド投与の有無、シクロフォスファミド投与の有無、その他の免疫抑制薬投与の有無。

C. 研究成果

初回登録から最大 7 年後まで 2 年以上臨床データ確認できた 248 症例を経時的に検討した。登録時の患者情報（図 1）として女性が 78% と多く、平均発症年齢は 49.3 ± 16.8 歳、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性率は 58%、抗セントロメア抗体は 9% で陽性であった。抗トポイソメラーゼ I 抗体と抗セントロメア抗体の両方が陽性の症例は 5 例 (2%) であった。MRSS の平均は 18.4 ± 10.1 、間質性肺疾患の合併は 69%、%VC の平均は 107.2 ± 27.8 であり、指尖潰瘍は 8% の症例で見られた。右室収縮気圧の上昇は 13.2% に認められた。

治療内容は、登録時に 68% でステロイド内服を含む免疫抑制剤による加療が行われていた。シクロフォスファミドパルスを施行した症例は 8%、それ以外の免疫抑制薬の併用は 3% であった。登録時またはその直後のステロイド内服量の平均は PSL 17.3mg/日 であったが、1 年後には 9.2mg/日 、その

後は7.4-8.4mg/日で推移した。また、経過とともにシクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリン、メソトレキセートなど他の免疫抑制療薬を併用する症例が増加していた(図2)。

MRSSは登録時(18.3 ± 9.8)から1年で大きく低下(12.8 ± 7.9)し、その後も緩徐に6年後(9.0 ± 6.9)まで低下した(図3)。7年後には一部の症例の悪化のために平均値がやや上昇したが、全体として1年後の改善がその後の経過中も維持されていた。

手指の屈曲(手指を屈曲した際の指尖部と手掌との距離)は登録時から1年間で距離が平均2.7mm短くなり、比較的大きく改善した(登録時 vs. 1年後 = 7.9 ± 10.9 mm vs. 5.6 ± 10.4 mm; $p < 0.05$) (図4)。さらに4年後(3.8 ± 7.4 mm)まで緩徐に改善したが、その後やや増悪が見られ、7年後には5.6 ± 8.4 mmであった。

手の伸展(手を広げた際の母指から小指の距離)については、経過中ほぼ横ばいであった(図5)。

開口距離(開口した際の上口唇から下口唇の距離)は観察期間を通してあまり変化は見られなかった(図6)。

呼吸機能の指標となる%VCは観察期間を通じて全体的に緩徐な増悪が見られた(登録時94.7% vs. 7年後85.6%) (図7)。間質性肺炎の活動性を反映する血清マーカーであるKL-6(登録時 vs. 7年後 = 1103 ± 833 U/ml vs. 832 ± 844 U/ml)とSP-D(登録時 vs. 7年後 = 210.6 ± 119.0 ng/ml vs. 149.8 ± 106.2 ng/ml; $p < 0.02$)は経時的に低下が見られた(図非表示)。

推定右室収縮気圧の上昇がみられる症例の割合は、5年目以降にやや高くなる傾向が認められた(図8)。

過去1年間で生じた指尖潰瘍は登録時には全体の16.3%であったが、7年後では28.6%と経時的に増加する傾向が見られた(図9)。

身体機能の評価項目であるHAQ-DIは登録時から2年後にかけて0.054点改善した。しかし、その後は

有意差がないものの、5年後をピークに再度増悪が見られた(登録時 vs. 5年後 = 0.38 ± 0.56 vs. 0.50 ± 0.99) (図10)。

なお、経過中に死亡した症例が18例(強皮症関連死5例(2.0%)、非関連死9例、不明4例)、強皮症腎クリーゼを生じた症例が12例であった(データ非表示)。

D. 考案

今回の日本人の全身性強皮症248例の前向きを経時的な検討において、いくつかの傾向が確認された。

登録時のプロフィールとして、重症例を対象にしているために、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が58%で、抗セントロメア抗体陽性例は9%であった。皮膚硬化や間質性肺疾患に対する治療として、半数以上の症例がステロイドの内服をしていた。また、免疫抑制薬の併用をしている症例も少なくなかった。なお、2年後までにステロイドの内服量は減量されていたが、その後は同じ程度で維持され、免疫抑制薬使用の割合も少し増加した。病勢のコントロールのために免疫抑制療法が長期間必要であることが示唆された。

皮膚・結合組織の評価において、MRSSは1年で大きく減少し、その後も緩徐に減少ないし横ばいで推移した。大半の症例がステロイド、あるいはそれに加えて免疫抑制薬の併用をされていたので、最初の1年にMRSSの低下が顕著であったのは、この時期にはステロイドの使用量が多いためと考えられた。あるいは、治療効果のある症例は治療開始後すぐにある程度の改善が見られると言えるかもしれない。しかし、ステロイドや免疫抑制薬の継続にも関わらず、その後のMRSSはほぼ横ばいに近いことを考えると、日本人の早期重症例では皮膚硬化は容易には改善しにくいものと考えられる。この理由の一つとして、欧米と異なり、日本人の重症例には抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が多く、

抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例が少ないことがあげられる。本検討では、前者は 144 例 (58%) に対して、後者は測定できていない症例もあるので正確な割合がわからないが、陽性が確認できているのは 24 例 (9.6%) であった。

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例では 7 割近くが、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例ではほとんどの症例が dcSSc に進行することが知られている。しかし、皮膚硬化が治療や自然経過で軽快しにくい印象のあるのが、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例である。このように、日本人の重症例の皮膚硬化は自然経過またはステロイドや免疫抑制薬による治療で進行を抑制できることが多いが、数年にわたって著明には改善しにくい傾向が認められた。

MRSS 以外の皮膚・結合組織の重症度の評価として、手指の屈曲 (手指から手掌までの距離) は、治療の導入を反映してか最初の 1 年に低下し、その後はほぼ横ばいであった。一方、開口距離、手の第 1 指から 5 指までの伸展の長さは経過中に目立った変動が見られなかった。これらの所見も、日本人の強皮症の皮膚硬化が経過で改善しにくいことを示唆するものと思われる。

間質性肺炎は、日本人の強皮症患者の生命予後を最も左右する臓器病変である。このため、間質性肺炎を有する症例の 24.7% は、ステロイドの内服を併用したシクロフォスファミドパルス療法が施行されていた。これにより、血清中の間質性肺炎マーカーである KL-6 や SP-D は、経過と共に低下していく傾向が見られた。しかしながら、%VC は経過とともに緩徐に低下する傾向が認められた。このように、日本人強皮症患者の間質性肺炎は、免疫抑制療法によって病勢が比較的コントロールされるが、呼吸機能は徐々に悪化することが少なくないので注意が必要である。

発症早期の症例を対象にしているためか、進行した肺動脈性肺高血圧症はほとんど見られなかったが、ドップラー心エコーによる推定右室収縮期

圧の上昇した症例は 5 年目以降にやや増加しており、経過とともに肺高血圧症が徐々に悪化する可能性が示唆された。

指尖潰瘍についても、初回登録時は過去 1 年間に潰瘍が 1 つでも見られた症例は 16.3% 程度であったが、その後少しずつ増加し、7 年後には 1 年間に潰瘍が 1 つでも見られた症例は 28.6% まで増加した。

なお、身体の機能障害の程度を反映する HAQ-DI は、登録から 2 年後までは改善するもののその後はわずかに増悪が見られた。皮膚症状の改善により身体機能は一過性に改善するものの、その後は肺機能の増悪や手指の潰瘍の形成などにより、身体機能は全体として増悪することが示唆された。

E. 結 論

日本人の強皮症早期重症例において、大半の症例で登録後や経過中にステロイドや免疫抑制剤による治療を開始され、一時的には皮膚硬化の程度を反映して MRSS や手の屈曲は改善傾向がみられた。しかし、その後はほぼ横ばいで、必ずしも自然経過や治療によって、皮膚硬化が順調に改善していく訳ではなかった。また、%VC などの呼吸機能、推定右室収縮期圧、および手指の潰瘍形成は徐々に増悪した。この結果、HAQ-DI に反映される身体機能についても、2 年後までは低下するものの、その後は緩徐な悪化が認められた。

日本人 SSc において、自然経過や免疫抑制療法で皮膚硬化は軽度改善するものの十分な改善とは言えず、肺を含めた身体の機能障害は徐々に悪化することが示唆され、今後の治療の課題と考えられる。

G. 研究発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

図1 登録時の患者の特徴

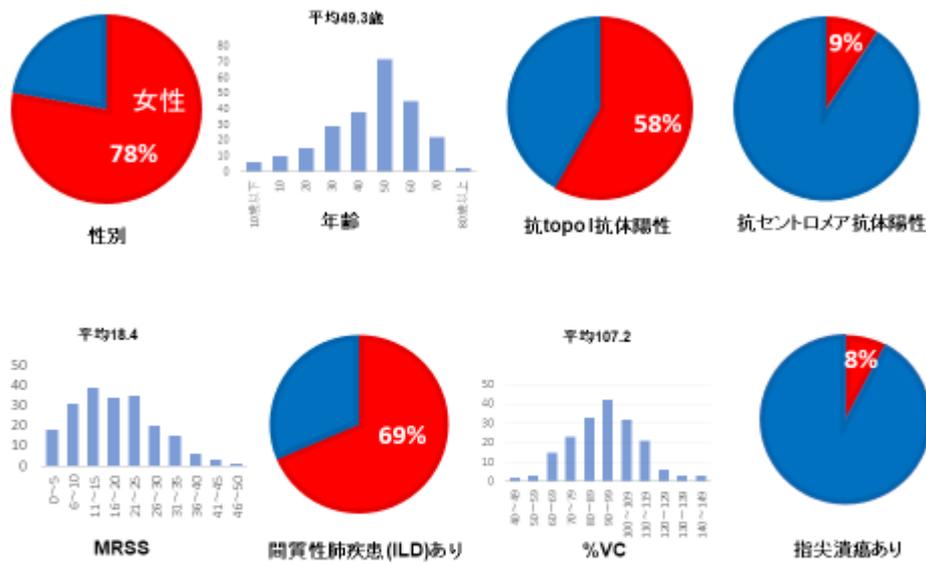


図1

図2 治療内容の推移

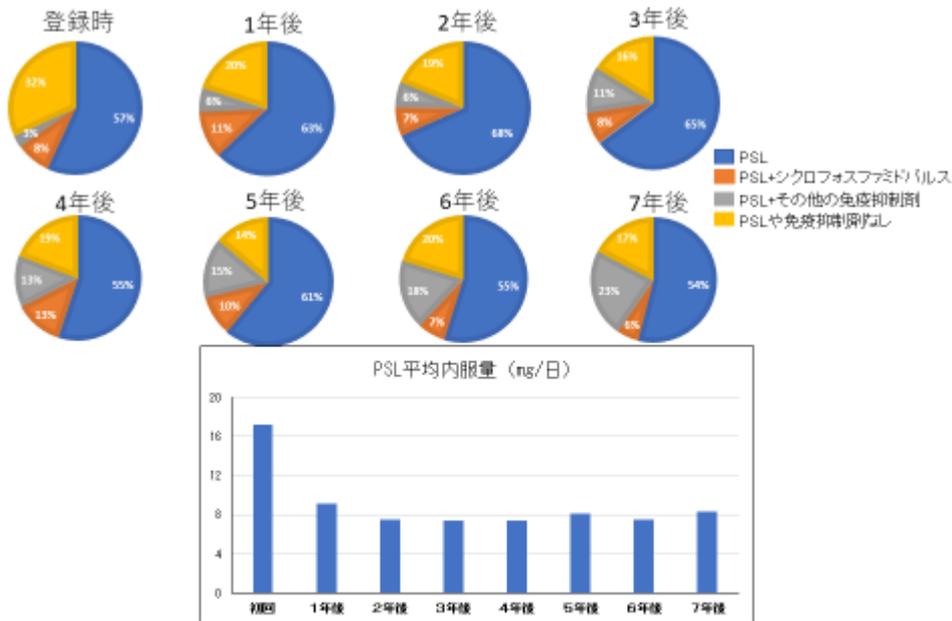


図2

図3 MRSS の推移

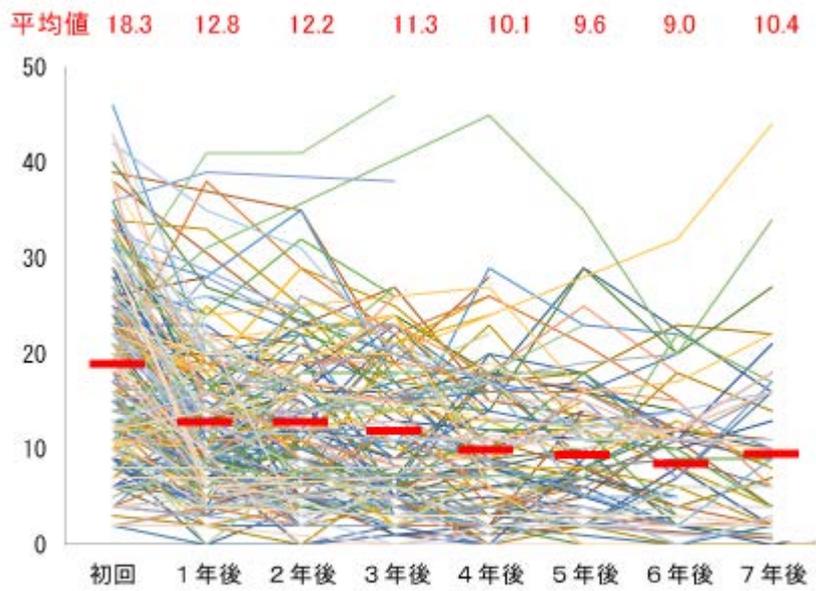


図3

図4 手指の屈曲の推移

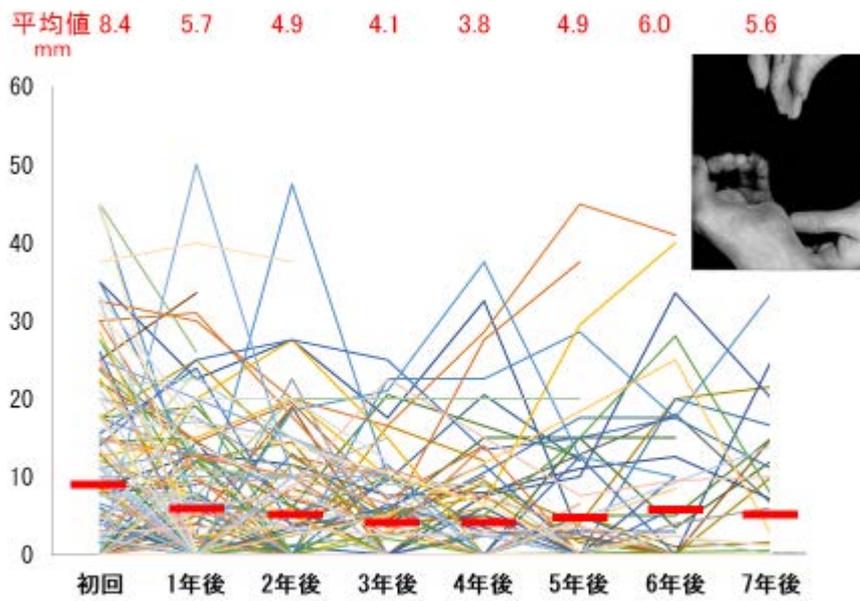


図4

図5 手の進展の推移

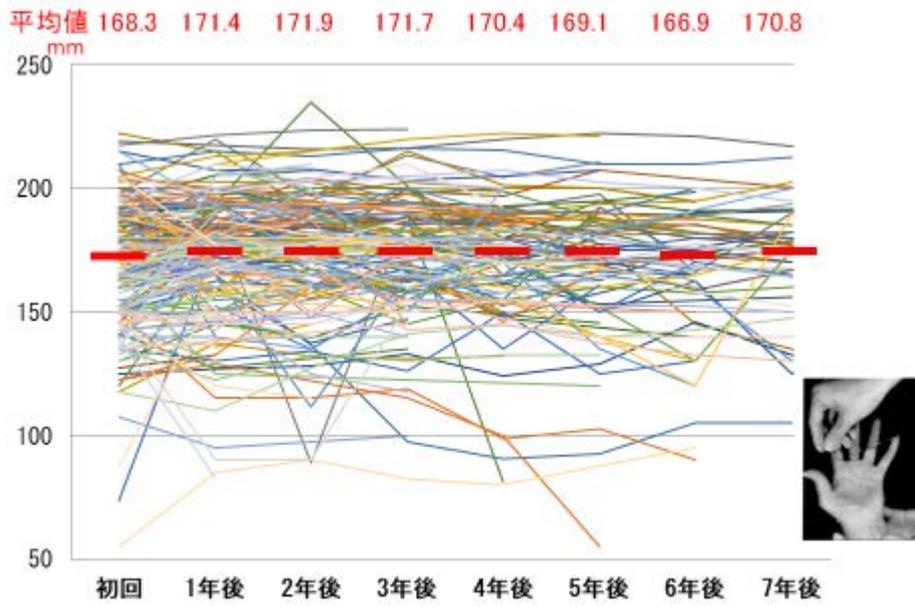


図5

図6 開口距離の推移

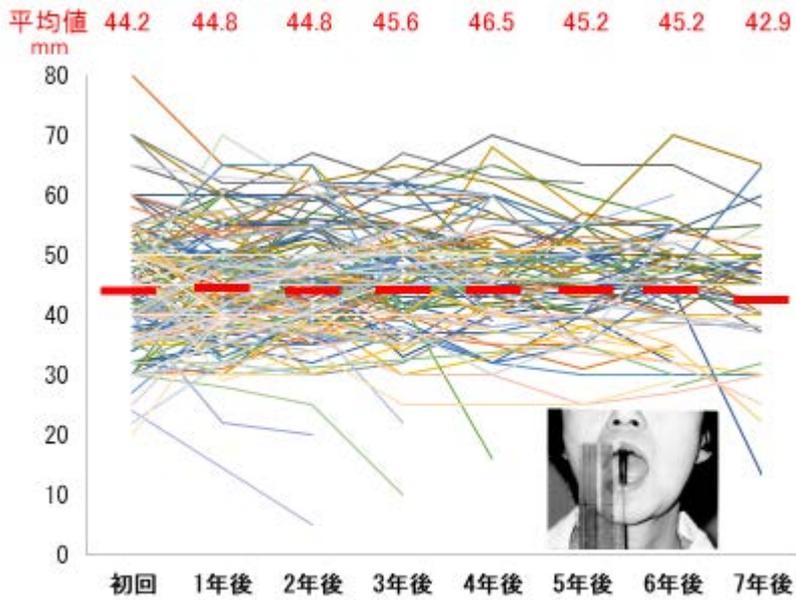


図6

図7 %VCの推移

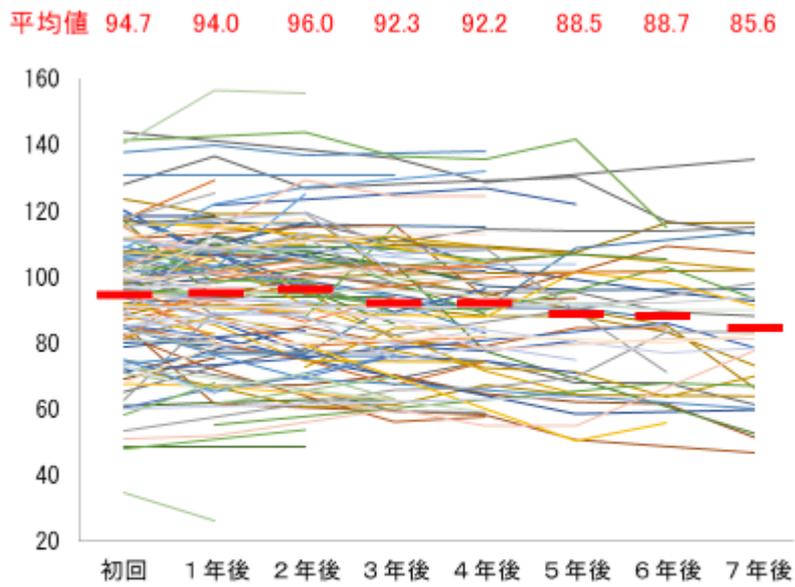


図7

図8 右室収縮期圧上昇 (35 mmHg 以上)の割合

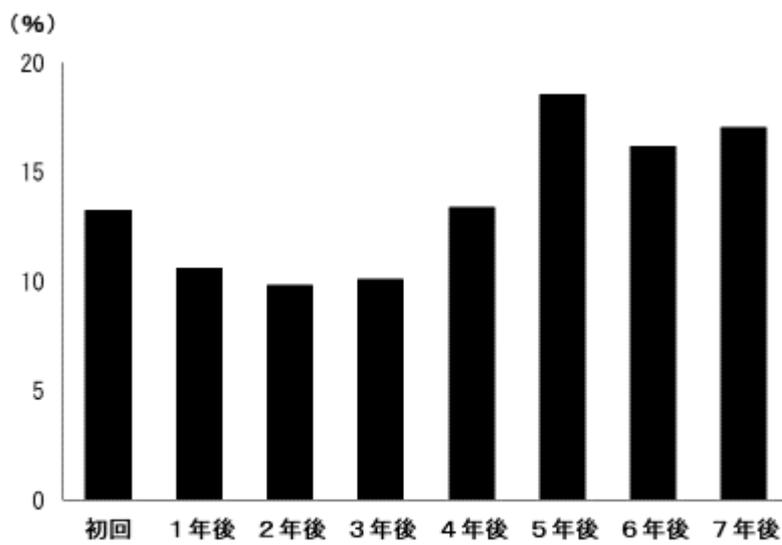


図8

図9 手指潰瘍有病率の推移

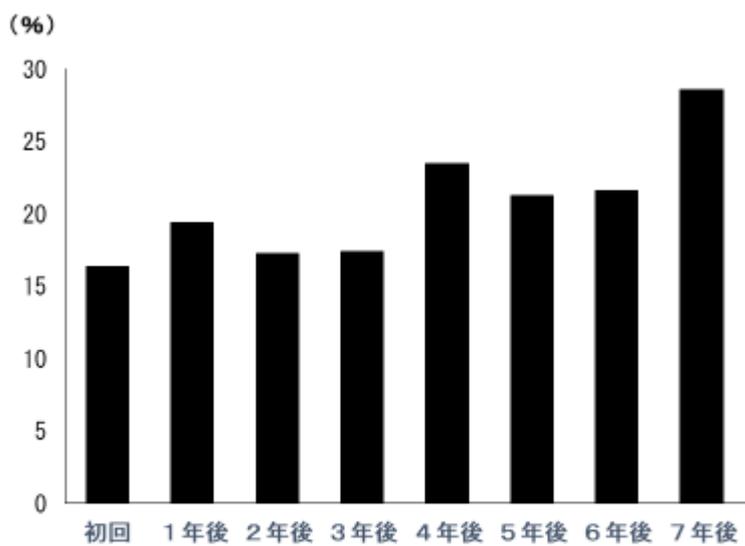


図9

図10 HAQ-DIの推移

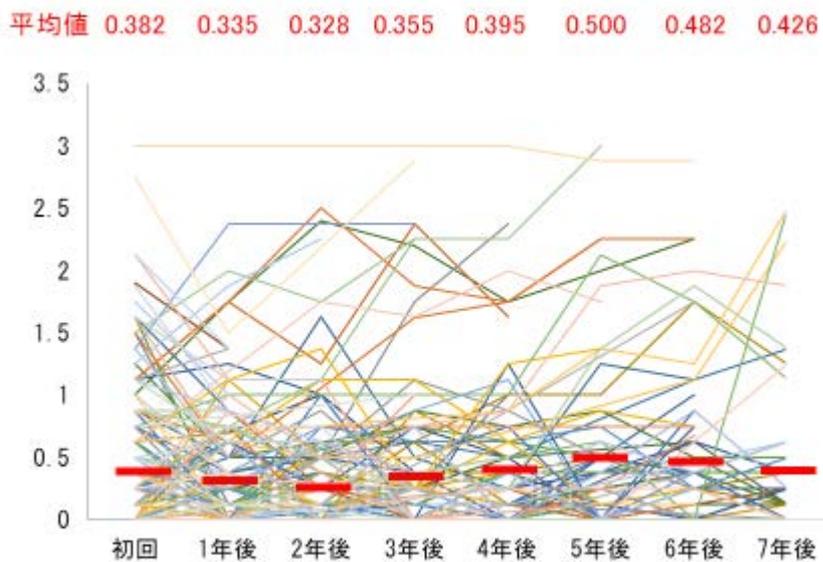


図10