

食道運動障害を合併した全身性強皮症の臨床的特徴について

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	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	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	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	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	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
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
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	茂木精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授
協力者	山崎咲保里	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
協力者	関口明子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
協力者	藤原千紗子	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員
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

High resolution manometry (HRM) を用いて食道運動機能検査を行った 109 人の強皮症患者について検討した。強皮症患者の 60% (65/109) で食道運動障害がみられた。食道運動機能障害を合併した強皮症患者は、合併のない患者と比べて、びまん皮膚硬化型が多く、皮膚硬化が高度であった。また、食道運動が全くみられない患者では食道運動が正常の患者に比べて肺病変が多くみられた。ピロリ菌感染症の有無についても検討した結果、45.8% (49/107)がピロリ菌感染症を合併しており、正常人感染率との間に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患者ではピロリ菌感染頻度が少なかった。

A. 研究目的

食道運動機能は内圧を測定して評価するが、近年、技術の進歩によって、これまでの食道内

圧検査に比べてより詳細に食道運動機能进行评估できる HRM (high resolution manometry) という検査法が注目されている。HRM は、1cm 間隔で微

小トランスデューサーを配置することで、従来の5cm 間隔の食道内圧検査では行えなかった消化管内圧の連続した空間での測定が可能である。さらに、カラーで表示することで視覚的にとらえやすいことが特徴である。正常の食道運動の場合は、嚥下から連続して蠕動が伝わる様子が確認できるが、食道運動障害があると、途中で断絶したり、蠕動波が消失する。

HRM を使った全身性強皮症の食道病変の検討について、現在までに3つの報告があり、66～88.9%で食道運動障害があると報告されている。また、これらの報告の中では、限局皮膚硬化型とびまん皮膚硬化型で食道運動障害の割合に有意差はなかった。今回我々は、当科通院中の全身性強皮症患者 109 例について、食道運動障害の有無を HRM を用いて検討した。

また、近年、ピロリ菌感染は様々な自己免疫疾患との間に相関が見出されつつある。全身性強皮症においては、ピロリ菌抗体陽性群は陰性群に比べて皮膚硬化が強く、さらに消化器症状や関節症状も強いとする報告や、強皮症患者の抗ピロリ抗体陽性率は 56.6%と健常人より高頻度であり、さらに抗体陽性率と食道運動障害との間に相関がみられたとする報告がある。そこで、今回の研究ではピロリ菌感染の有無と強皮症の臨床所見との関連についても検討した。

B. 研究方法

群馬大学附属病院強皮症外来に通院している患者のうち、2010 年～2016 年までに食道運動障害について HRM を用いて評価を行った 109 例を対象とした。ピロリ菌感染症の有無は、上部消化管内視鏡所見ないし血中抗ピロ

リ菌抗体値にて判定した。食道運動障害・ピロリ菌感染症の有無と臨床症状との関連について検討を行った。

本研究は、群馬大学附属病院 IRB にて承認を受けている。臨床データの研究目的での使用については、患者から文書で同意を得ている。

C. 研究結果

全身性強皮症患者 109 例中のうち、食道運動障害は 56 例、51.3%にみられ、これまでの報告と比べて大きな違いはみられなかった(図 1)。年齢や性別に明らかな違いはなかった。食道運動障害を有する患者では、有さない患者群と比べてびまん皮膚硬化型が多く、スキンスコアが優位に高値であった。また、肺病変の合併も、高頻度にみられた($P<0.05$)。そのほか、有意差はみられなかったものの、男性で、罹病期間が長いこと、手指潰瘍が多いなどの傾向がみられた。肺高血圧症や腎障害の合併頻度には明らかな差はみられなかった。次に自己抗体について検討した。食道運動障害の合併の有無で自己抗体の陽性率に有意差はみられなかった。ピロリ菌感染症は、45.8% (49/107)に合併しており、正常人感染率との間に明らかな差はみられなかった(図 2)。ピロリ菌感染症がある群は、ない群と比べて、年齢が高く、罹病期間が長かった。食道運動障害の有無については、今回の検討では差は見られなかった。自己抗体について検討したところ、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性患者ではピロリ菌感染頻度が少なかった(図 3)。

D. 考案

HRM を行った強皮症患者のうち、51.4%で食道運動障害がみられた。食道運動障害を合併する全身性強皮症患者の臨床的特徴として、びまん皮膚硬化型が多く、皮膚硬化が強く、肺病変の合併が多いことが挙げられた。限局皮膚硬化型では一般に間質性肺炎などの内臓病変の合併は少ないが、食道運動障害は約 50%にみられたため、皮膚硬化が軽度でも食道病変には注意する必要があると考えた。ピロリ菌感染症の有無についても検討した結果、感染率は 45.8%であり、正常人感染率との間に明らかな差はみられなかった。ピロリ菌感染症がある群はない群と比べて、年齢が高く、罹病期間が長かった。また、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性患者ではピロリ菌感染頻度が少なかった。

E. 結論

限局皮膚硬化型では、一般に間質性肺炎などの内臓病変の合併は少ないが、食道運動障害は約 50%にみられたため、皮膚硬化が軽度でも食道病変には注意する必要がある。今回の検討では、ピロリ菌感染症と臨床所見との間に明らかな相関はみられなかった。

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表
第 116 回日本皮膚科学会総会

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図 1: 食道運動障害を合併した強皮症の臨床症状のまとめ

強皮症患者における食道運動障害と臨床所見

食道運動障害: あり vs なし
 51.3% (56/109) 48.6% (53/109)

	食道運動機能障害		P-value
	あり (n=56)	なし (n=53)	
男性	19.6% (11/56)	13.2% (7/53)	0.3
年齢 (歳)	60歳 (22~85)	58歳 (30~79)	0.38
罹病期間 (年)	8	5	0.15
自己免疫疾患の合併	35% (20/56)	32% (17/53)	0.67
びまん皮膚硬化型	37.5% (21/56)	18.9% (10/53)	0.03 (<0.05)
レイノー症状	94% (53/56)	92% (49/53)	0.64
指先端潰瘍/ 瘻痕	32% (18/56)	23% (12/53)	0.27
Total skin score	8.6	5.5	0.014 (<0.05)
肺病変	78.6% (44/56)	58.5% (31/53)	0.024 (<0.05)

図 2: ピロリ菌感染症を合併した強皮症の臨床症状のまとめ

強皮症患者におけるH. pylori感染と臨床症状

H. pylori保菌率

全身性強皮症患者 vs 50-60代一般日本人女性
 45.8% (49人/107人) 40-50%程度 (日本ヘリコバクター学会)

	H. pylori感染症		P-value	
	あり	なし		
男性	14.2% (7/49)	18.9% (11/58)	0.519	
年齢 (歳)	63.2 (n=49)	56 (n=58)	0.001 (<0.05)	
罹病期間 (年)	9 (n=49)	4 (n=58)	0.038 (<0.05)	
dcSSc	22.4% (11/49)	32.7% (19/58)	0.237	
レイノー症状	93.8% (46/49)	94.8% (55/58)	0.831	
指尖潰瘍、瘻痕	28.5% (14/49)	25.8% (15/58)	0.753	
TSS	7.4 (n=49)	10.8 (n=58)	0.096	
間質性肺炎	69.3% (34/49)	68.9% (40/58)	0.962	
HAQ-DI	0.39 (n=16)	0.86 (n=9)	0.12	
食道運動障害	51.0% (25/49)	51.7% (30/58)	0.942	
Fスケール	GERD症状	5.52 (n=40)	4.46 (n=50)	0.323
	FD症状	4.67 (n=40)	4.68 (n=50)	0.996
	総合	9.95 (n=40)	9.14 (n=50)	0.683

HAQ-DI: Health assessment questionnaire disability index, GERD: gastro-esophageal reflux disease, FD: functional dyspepsia

図 3:ピロリ菌感染症を合併した強皮症の自己抗体のまとめ

強皮症患者における*H. pylori*感染と自己抗体

	<i>H.pylori</i> 感染症		P-value
	あり	なし	
抗核抗体	100%(49/49)	93.1%(3/58)	0.103
抗セントロメア抗体	48.9%(24/49)	34.4%(20/58)	0.129
抗Scl-70抗体	24.4%(12/49)	24.1%(14/57)	0.993
抗RNP抗体	10.2%(5/49)	18.9%(11/58)	0.192
抗RNAポリメラーゼ抗体	0%(0/45)	6.8%(4/49)	0.05
抗SS-A抗体	22.4%(11/47)	25.8%(15/57)	0.733
抗SS-B抗体	6.1%(3/47)	3.4%(2/57)	0.495