

強皮症における重症虚血肢の臨床特徴

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	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
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	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	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
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	白井悠一郎	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 助教
協力者	岡崎有佳	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
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

単施設後ろ向きコホートをを用いて強皮症（SSc）における重症虚血肢（CLI）の頻度、予後、リスク因子を検討した。333例のうち CLI は 14 例（4%）にみられた。いずれも長い罹病期間の後に発症し、高率に肢切断を必要とした。CLI の独立リスク因子として抗セントロメア抗体陽性と HDL-C 低値、LDL-C 低値が抽出された。CLI は、頻度は少ないものの予後不良であり、高リスク集団を対象とした前向きのコホート研究が必要と考えられた。

A. 研究目的

強皮症（systemic sclerosis : SSc）は、毛細血管や小動脈の障害に基づく、レイノー現象や手指潰瘍などの微小血管傷害が高頻度に生じる。一方、手指・足趾の小動脈より太い血管の内腔が閉塞あるいは高度に狭窄する大血管傷害も知られている。大血管傷害は、還流障害によって末梢組織の壊死（壊疽）を引き起こし、重症虚血肢（critical limb ischemia :

CLI）となる。その結果、指肢の切断を余儀なくされ、機能予後が著しく障害される（Hasegawa M, et al. Br J Dermatol 2006）。

従来の報告では、SScにおける CLI 発症例の臨床特徴として、限局皮膚硬化型 SSc や抗セントロメア抗体陽性が指摘されている（Wigley FM, et al. Arthritis Rheum 1992, Herrick AL, et al. Ann Rheum Dis 1994, Youssef P, et al. J Rheumatol 1995, Boin F,

et al. Arthritis Rheum 2009, Nordin A, et al. Arthritis Res Ther 2013)。また、SScにおいて CLI と動脈硬化との関連も報告されている (Hetteema ME, et al. Rheumatology 2008)。一方で、頻度が高くないため、症例集積研究や症例対照研究に留まり、臨床特徴や治療経過、予後、リスク因子についてはまだ十分に明らかにはなっていない。そこで本研究では、自施設の SSc 患者における CLI 発症例の臨床特徴とリスク因子を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

慶應義塾大学病院にて 2007 年から 2015 年に受診歴のある患者のうち、SSc と臨床的に診断された 321 例と、(後述の CLI 症例と年齢、性別をマッチさせた健常人 (Normal healthy control ; NHC) 19 例を対象とした。

2. 臨床評価項目

全例で、性、年齢、病型、非レイノー症状発症からの罹病期間、自己抗体、治療プロファイル、転帰を診療録から履歴的に調査した。

手指・足趾および近位に壊疽を生じた症例を CLI 例とした。CLI 例に関しては、背景因子、病変分布、経皮的血管形成術 (PTA) の成績、指肢切断術の成績を調査した。

また、CLI のリスク因子の解析には、背景因子、喫煙、高血圧 (降圧薬使用)、糖尿病 (血糖降下薬使用)、脂質異常症 (スタチン製剤使用)、血清脂質値 (HDL-C、LDL-C、TG) (経過中の一時点、CLI 未発症時) を変数として

用いた。

3. 血漿 angiopoietin-like 3 (ANGPTL3) 濃度測定

血液検体を採取しえた SSc 患者、NHC で血漿 ANGPTL3 濃度を Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay (R&D 社) にて測定した。

4. 統計学的解析

連続変数の 2 群間の比較には Wilcoxon test または Mann Whitney U test を用いた。名義変数の 2 群間の比較には Fisher 正確確率検定またはカイ二乗検定を用いた。CLI のリスク因子の解析には、単変量解析を行い、有意だった項目を多変量解析 (ロジスティック解析) に投入した。継続率は Kaplan-Meier 法を用いて計算した。

(倫理面への配慮)

本研究は学内倫理委員会で承認済みである。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ている。

C. 研究結果

1. 背景因子

SSc の全 321 例は、女性が多く、平均発症時年齢は 48 歳、びまん皮膚硬化型は 73 例 (23%) であった。このうち CLI は 14 例 (4%) 認められた (表 1)。

一方、血清脂質データがそろった 218 例は、全 321 例とほぼ同じ背景因子を有していることから、CLI のリスク因子の解析に用いた。

2. CLI の臨床特徴

性別は女性が 100%、病型は限局皮膚硬化型が 86%、自己抗体は抗セントロメア抗体が 86%を占めた (図 1)。

SSc 発症から CLI 発症までの期間は 15 ± 8 年、CLI 発症時年齢は 66 ± 15 歳であった。CLI の病変分布は、上下肢ともとりえるが、下肢が 72%と特に多くみとめられた (図 2)。

CLI のうち、4 例で PTA が施行された。施行部位は大腿から膝窩動脈にかけて行われた (図 3a)。PTA は複数回行われた症例もあったが (図 3b)、最終 PTA から 5 ヶ月の間に、4 例中 3 例が、2 年以内に全例が切断を回避できなかった (図 3c)。

指肢切断術は 14 例中 10 例で行われ、最も多い例で 6 回行われた (図 4a)。複数回の切断も 50%に認められた。切断最終部位は、手指、足趾までに留まるものが 50%、残りは足より近位に及び、機能予後への影響が考えられた (図 4b)。

3. CLI のリスク因子の解析

背景因子、動脈硬化のリスク因子で単変量解析を行ったところ、抗セントロメア抗体、HDL-C 低値、LDL-C 低値の 3 つが抽出された (表 2)。

HDL-C と LDL-C は相関関係にあるため、それぞれを別個のモデルとし、脂質異常症 (スタチン使用) も交絡因子となりうるため、抗セントロメア抗体、HDL-C または LDL-C、脂質異常症の 3 つで多変量解析を行った。その結果、抗セントロメア抗体、HDL-C 低値、

LDL-C 低値 3 つとも独立した因子となった (表 2)。

4. 血漿 ANGPTL3 濃度と CLI との関連

CLI と低 HDL-C 血症、低 LDL-C 血症との関連が示唆されたため、その原因を検討した。ANGPTL3 は HDL、TG の代謝を制御しており、発現が低下すると低 HDL 血症になる (Santulli G. Front Endocrinol 2014)。また、ANGPTL3 のホモ遺伝子変異は家族性低脂血症に見られ、TG、HDL-C、LDL-C が低下することも報告されている。そこで、低 HDL-C 血症、低 LDL-C 血症の原因のひとつとして ANGPTL3 の関与を想定した (Xu YX, et al. Atherosclerosis 2018)。

血液検体を採取しえた SSc100 例と NHC19 例で血漿 ANGPTL3 濃度を測定した。SSc では、HDL-C 濃度と正の相関が得られた (図 5a)。SSc と NHC それぞれの ANGPTL3 濃度を比較したところ、SSc では有意に濃度が高かったが、SSc の中で CLI の有無で差は得られなかった (図 5b)。

D. 考案

本研究では、SSc に伴う CLI は、4%と決して頻度は高くなかった。しかし、一度 CLI になると血行再建をしようとも高率に切断に移行してしまい、機能予後は不良である。従って、CLI は SSc の中でも重篤かつ難治性の臓器病変である。

CLI についてはリスク因子を把握する必要がある。従来報告されている抗セントロメア抗体陽性に加え、本研究では新たに低 HDL-C

血症・低 LDL-C 血症が明らかになった。抗セントロメア抗体は、SSc においてそれ自体が血管内皮を傷害する可能性が示唆されている (Hill MB, et al. Clin Exp Immunol 1996, Ahmed SS, et al. Arthritis Rheum 2006)。ただし、大血管傷害固有の機序ではなく、どちらかというところと微小血管傷害で重要な機序と考えられる。

次に、低 HDL-C 血症・低 LDL-C 血症から ANGPTL3 の関与の機序を考えた。しかし、今回の検討では血漿 ANGPTL3 濃度と CLI との関連は得られなかった。ANGPTL3 の分子自体は HDL-C 代謝抑制と血管新生因子活性に関わるドメインをそれぞれ有するが、血中に分泌される切断型は代謝活性のドメインのみ可能性が指摘されている。今後、他にも脂質代謝と血管傷害の双方の関与する分子を追究する必要がある (Camenish G, et al. J Bio Chem 2002, Hato T, et al. Trends Cardiovasc Med 2008)。

CLI はまだ発症機序が解明されておらず、有効な治療法も確立していない。今回は発症リスク因子の検討を行ったが、このリスク因

子有する集団を対象に、前向き研究を構築し、病態機序を追究していくことが必要である。

E. 結論

SSc に伴う CLI は高率に切断術を必要とし、予後不良であった。今後はリスク因子を有する集団を対象とした前向きのコホート研究が必要と考えられた。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

白井悠一郎、竹内勤、桑名正隆. 強皮症における重症虚血肢の臨床特徴. 第 61 回日本リウマチ学会. 2017 年 4 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

なし

図1 CLI14例の臨床特徴

性別、病型分類、自己抗体ごとに頻度を示す。

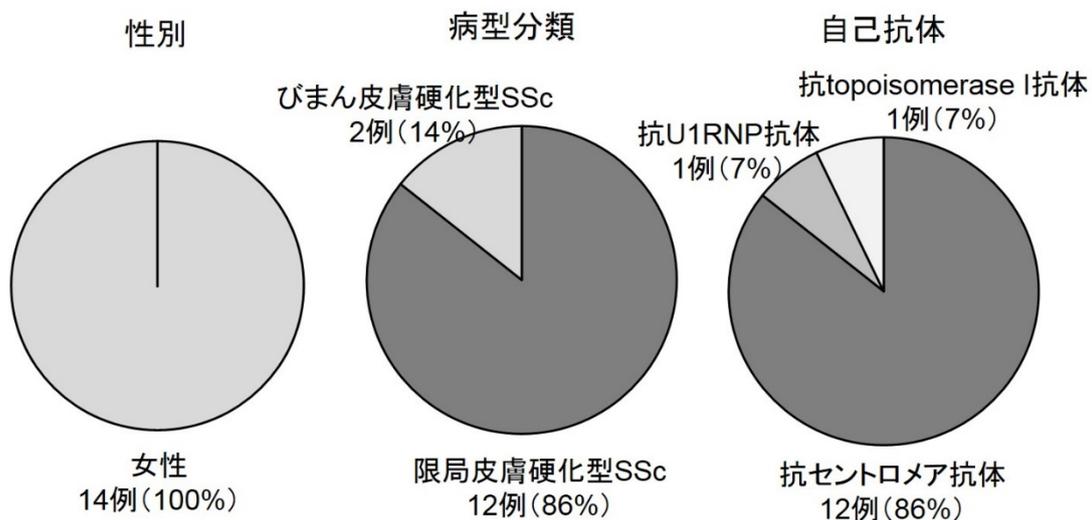


図2 CLI14例の病変分布

上肢・下肢、片側・両側ごとに分類し、頻度を示す。

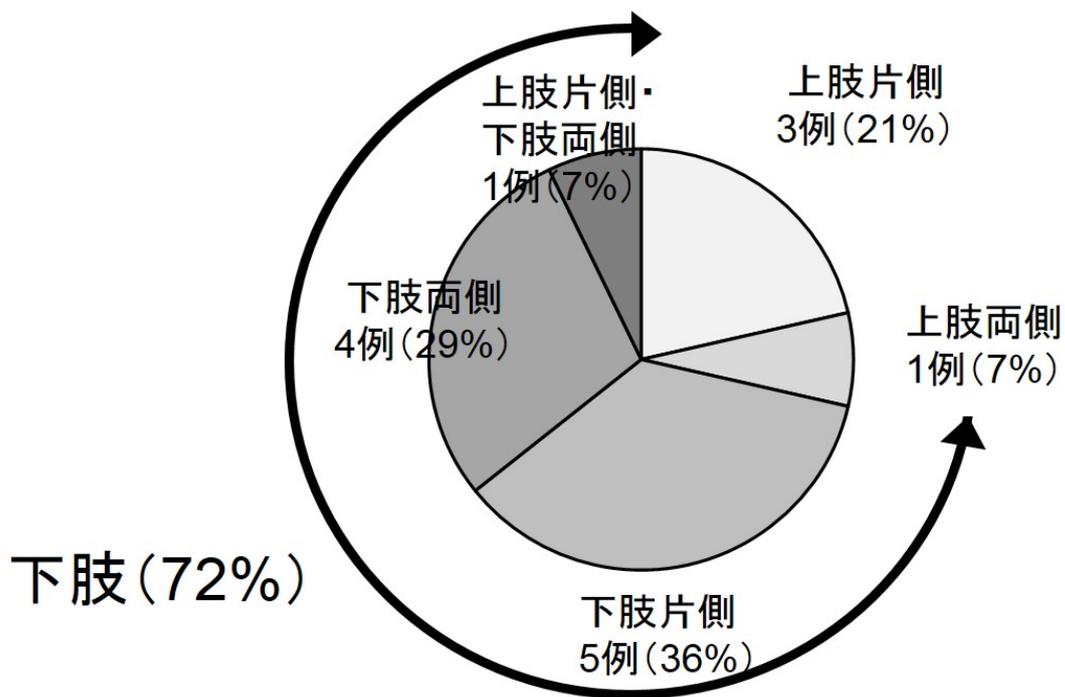
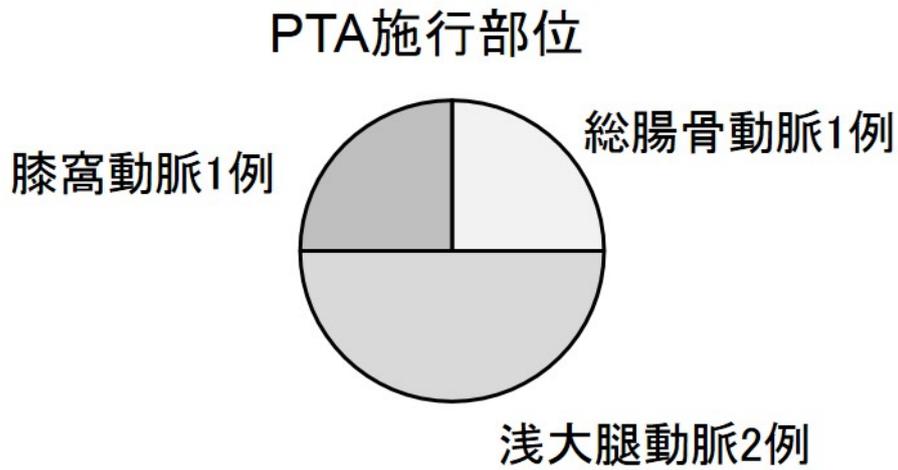
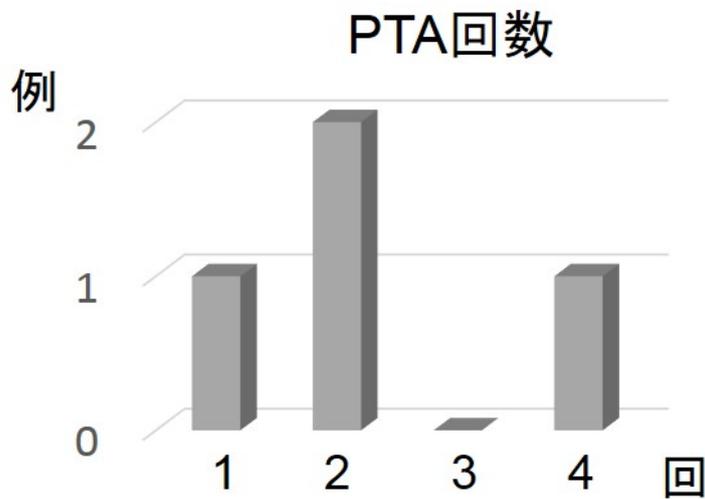


図 3 経皮的血管形成術 (PTA)

3a PTA が施行された 4 例の施行部位の割合を示す。



3b PTA の施行回数の頻度を示す。



3c 最終 PTA からの累積切断術施行率を示す。

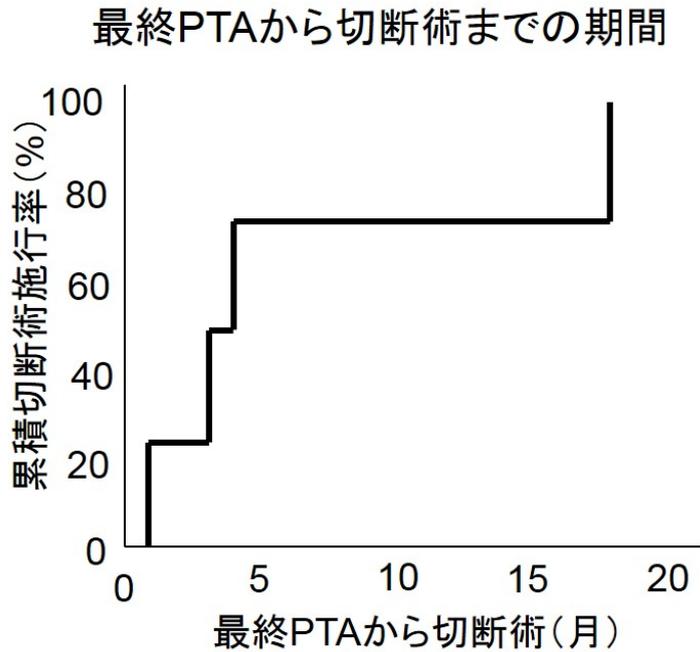
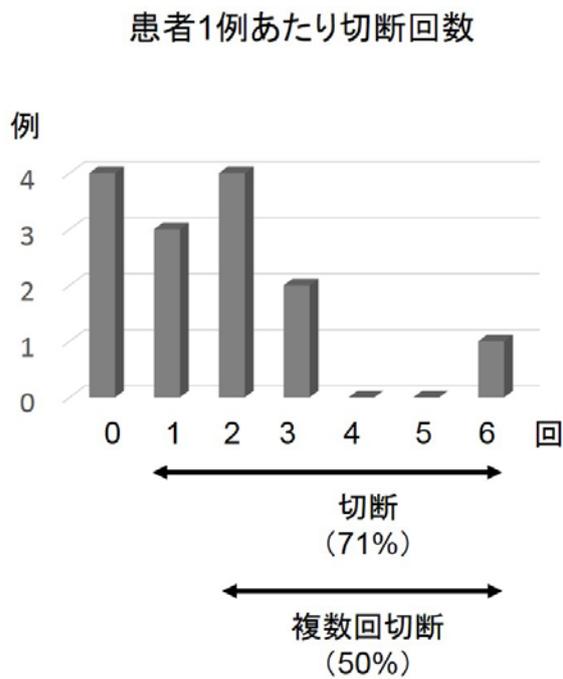


図 4 指肢切断術

4a 指肢切断術が施行された 10 例における、患者 1 例あたりの切断回数の頻度を示す。



4b 切断最終部位の分布を示す。

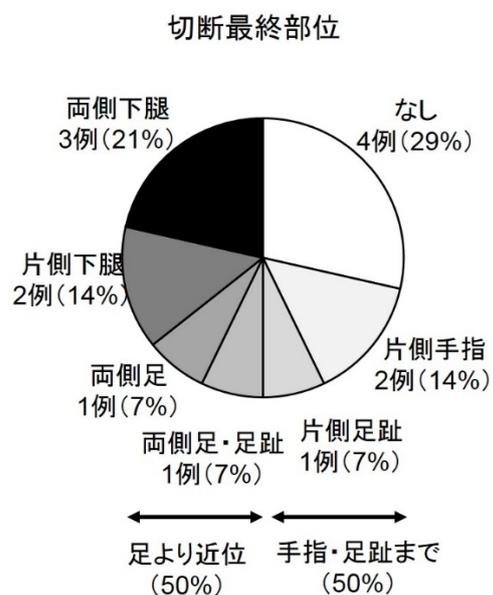
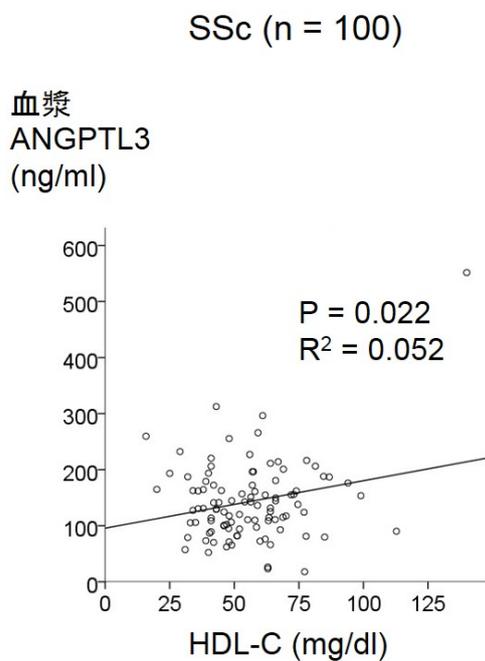


図 5 Angiotensin-like 3 (ANGPTL3) と CLI との関連

5a SSc100例における血清 HDL-C 濃度と血漿 ANGPTL3 濃度の分布を示す。



5b SSc および NHC の血漿 ANGPTL3 濃度の分布を示す。SSc100 例（左から 3 番目）および NHC19 例（左から 4 番目）を比較し、SSc も CLI の有無で 2 群に層別化し（左から 1、2 番目）比較した。

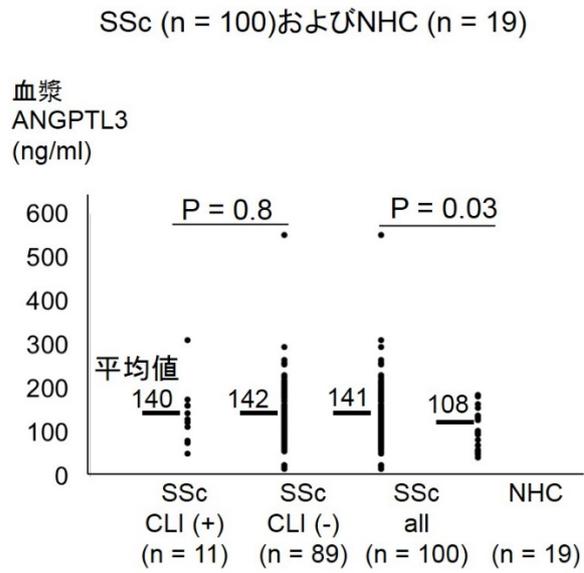


表 1 背景因子

	全例 (n = 321)	血清脂質データのそろった解析対象 (n = 218)
女性	293 (91%)	203 (93%)
非レイノー症状発症時年齢	48 ± 15 歳	48 ± 15 歳
びまん皮膚硬化型 (dcSSc)	73 (23%)	54 (25%)
自己抗体		
抗トポイソメラーゼ I 抗体	64 (20%)	51 (23%)
抗セントロメア抗体	134 (42%)	85 (39%)
抗 U1RNP 抗体	70 (22%)	48 (22%)
その他の SSc 関連自己抗体	24 (7%)	15 (7%)
CLI	14 (4%)	11 (5%)
高血圧	26 (8%)	20 (9%)
脂質異常症	18 (6%)	14 (6%)
糖尿病	3 (1%)	2 (1%)
喫煙	1 (0.3%)	1 (0.5%)

表 2 CLI リスク因子の解析

	単変量		多変量モデル①		多変量モデル②	
	P 値	オッズ比	P 値	オッズ比	P 値	オッズ比
女性	0.99					
びまん皮膚硬化型	0.36					
発症時年齢	0.62					
抗セントロメア抗体陽性	0.002	10.77	0.001	14.60	0.004	9.68
抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性	0.17					
抗 U1RNP 抗体陽性	0.20					
高血圧	0.12					
脂質異常症	0.23	2.67	0.19	3.45	0.2	3.90

糖尿病	0.99					
喫煙	1.00					
HDL-C	0.03	0.96	0.009	0.94		
LDL-C	0.006	0.97			0.012	0.97
TG	0.58					