

# 本邦における全身性強皮症早期例の臨床症状と検査データの推移

## -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 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	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学 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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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 診療准教授
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	宇都宮慧	福井大学医学部皮膚科学 医員
協力者	尾山徳孝	福井大学医学部皮膚科学 医員
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講座 教授

## 研究要旨

全身性強皮症の臨床経過には人種差があり、海外の報告とは異なる可能性がある。そこで臨床上問題となる発症から3年以内の発症早期に多施設で登録された207例の日本人強皮症患者を対象に、7年後までの経過を解析した。登録時の臨床病型はびまん皮膚硬化型が150例、限局皮膚硬化型が57例であった。Modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)の平均は18.3で、67.4%で間質性肺炎を伴っていた。観察期間中、83.4%がステロイドや免疫抑制剤、87.9%が循環改善薬で加療され、mRSSは登録から1年後には有意に改善しながら、その後も増悪はみられなかった。しかし、開口や手指の屈曲、伸展に関する指標は観察期間中に大きな変化はなく、指尖潰瘍や間質性肺炎を合併する症例は経時的に少しずつ増加し、%VC、%DL<sub>CO</sub>などの肺機能や身体機能を反映するHAQ-DIはやや増悪傾向であった。自然経過や免疫抑制療法により皮膚硬化は改善するものの、身体機能や臓器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た。

## A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis, SSc)は皮膚、

内臓臓器の線維化と血管障害を生じる自己免疫疾患である。皮膚硬化による手指の関節拘縮や指尖潰瘍、

間質性肺炎などの内臓病変により身体機能が障害される。特に間質性肺炎は強皮症の約半数、肺動脈性肺高血圧症は20%に合併し予後因子となる。免疫抑制療法や循環改善薬などによる治療が行われるが、いまだ十分な効果が得られる治療方法は確立されていない。

強皮症患者では大半の症例で発症から3年以内に皮膚硬化が進行し、重篤な内臓合併症が生じる。その後は自然経過で皮膚硬化は改善する傾向にあるが、関節拘縮や内臓や血管の障害が残存しやすい。したがって、実臨床においては病勢の進行を適切に予測して治療を開始することが、のちに生じる障害を抑えるために重要である。特に臨床上前問題となる発症早期のびまん皮膚硬化型全身性強皮症や間質性肺炎を伴う症例では留意する必要がある。

強皮症の臨床経過は人種差や民族差があることが多数報告されており、日本人における臨床症状や検査所見の推移は海外の報告とは異なる可能性が高い。日本人患者の臨床経過の特徴を把握することで、より適切な治療を行うことができると考えられる。SScは比較的稀な疾患であるため、多数の臨床研究機関で症例を集積する共同研究を行い、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の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1年ごとに追跡した。その中で我々は、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報告してきた<sup>1-3)</sup>。しかし、詳細な臨床所見の経過についてはいまだ検討できていない。そこで今回は、登録から2年以上経過を追跡しえた症例を対象に、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

金沢大学医学部附属病院、北里大学医学部附属病院、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の計10施設を受診した

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、登録開始時には患者や家族に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、同施設で厳重に管理された。

### 2) 対象

登録の対象は、1980年ACR分類予備基準で全身性強皮症の診断を満たし、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)、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)]とした。2002年1月以降に該当施設を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。

登録項目中、以下の項目を今回の解析に用いた: 性別、登録時の年齢、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)、全身性強皮症の病型、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、指尖部陥凹性瘢痕の有無、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、上部消化管逆流症状の有無、不整脈の有無、腎機能障害の有無、関節病変の有無、%VC値、%DLco値、血清KL-6値、血清SP-D値、ステロイド投与の有無と投与量、シクロフォスファミド投与の有無、その他の免疫抑制剤投与の有無、循環改善薬の有無。

## C. 研究成果

初回登録から最長7年後まで、最低2年以上臨床データを追跡できた207症例を対象として経時的に検討した。登録時の患者情報(図1)として女性が76.3%と多く、平均発症年齢は50.4 ± 16.7歳、抗トポイソメラーゼI抗体陽性率は58.9%、抗セントロメア抗体は10.6%で陽性であった。平均のmRSSは18.3 ± 0.3、67.4%で間質性肺疾患を合併し、びまん皮膚硬化型SScは72.5%、指尖部潰瘍は18.0%で認められた。

登録時に57.5%の症例でステロイド内服、9.7%でシクロフォスファミドなどの多剤併用療法が行われていた。登録1年後では80%以上の症例でこれらの免疫抑制療法が行われた。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剤を併用する症例が増加していた(図2)。内服ステロイドの用量は、登録時では18.0mg/dayであったが、1年後に10.4mg/day、2年後には8.3mg/dayと減量され、その後は7mg/day程度で維持された(図2)。血管病変に対してはプロスタサイクリン系薬剤、ホスホジエステラーゼ5阻害剤、エンドセリン受容体拮抗剤など血管拡張作用をもつ薬剤が投与されていた。登録時はプロスタサイクリン系薬剤単剤の投与が多く、経過につれて多剤を併用する症例が増加した(図3)。

登録時、びまん皮膚硬化型SScは72.5%であったが、2年後には80%を超えた(図4)。登録時の平均mRSSは $18.3 \pm 0.7$ であったが、1年後には $12.8 \pm 0.6$ と有意に低下し、以降も緩徐に低下がみられた。7年後には一部の症例の悪化のために平均値はやや上昇したが、全体として1年後の臨床症状の改善がその後の経過中も維持されていた(図5)。

手指の屈曲度(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4年間で距離が平均4.1 mm短くなり、比較的大きく改善した(登録時 vs. 4年後 =  $7.9 \pm 0.8$  mm vs.  $3.8 \pm 0.7$  mm;  $p < 0.05$ )。しかし、その後はやや増悪が見られ、7年後には $5.6 \pm 10.3$  mmであった(図5)。手の伸展(手を広げた際の母指から小指の距離)は、170 mm程度と経過中ほぼ横ばいであった(図5)。開口距離(開口時の上口唇から下口唇までの距離)は45 mm程度で観察期間を通してあまり変化は見られなかった(図5)。

間質性肺疾患の合併率は登録時に67.4%、7年後は81.1%と経時的にやや増加した(図6)。肺機能に関しては%VCが登録時から2年後までは95%程度であった。その後は緩徐に低下し、7年後では85%程度と初診時に比較して有意に低下した。また、%DLcoは5年後に低下がみられたものの、それ以後はほぼ横ばいで経過した(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 =  $1109.0 \pm 79.6$  U/ml vs.  $831.5 \pm 133.5$  U/ml)とSP-D(登録時 vs. 7年後 =  $209.7 \pm 14.0$  ng/ml vs.  $149.8 \pm 21.2$  ng/ml;  $p < 0.001$ )は経時的に低下が認めら

れた(図7)。

身体機能の評価項目であるHAQ-DIは登録時から2年後にかけて有意差がないものの改善傾向を示したが、その後は5年後をピークに再度増悪が見られた(登録時 vs. 5年後 =  $0.39 \pm 0.56$  vs.  $0.50 \pm 0.99$ ) (図8)。

血管障害に関する項目について、推定右室収縮気圧が上昇していた症例の割合は、登録時では10.8%、5年後の18.6%をピークとして、7年目後は17.1%と経時的にやや増加する傾向がみられた(図6)。過去1年間で生じた指尖潰瘍は登録時には18.0%であったが、7年後では28.6%へ増加した(図6)。また、指尖部陥凹性瘢痕は登録時には40.3%で、7年後では49.0%と、経時的な増加を示した(図6)。

逆流性食道炎を含む上部消化管症状は登録時には48.5%で合併し、その後も同程度で推移した(図6)。不整脈の出現率は7年間を通じて6.0-8.6%であった。

腎クリーゼは経過中16例で生じた。登録時の腎機能障害は4.7%、7年後には8.0%で認められた(図6)。関節病変は経過中14.3-28.2%でみられた(図6)。

経過中に死亡した症例は17例(敗血症2例、細菌性肺炎2例、肺胞出血2例、間質性肺炎、血栓性血小板減少性紫斑病、腸管穿孔がそれぞれ1例、不明8例)であった。

## D. 考案

日本人の全身性強皮症207例の前向きな経時的な臨床像の検討で、いくつかの傾向が確認された。

今回の検討では重症例を対象にしているために、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が半数以上を占め、抗セントロメア抗体陽性例は10%弱と少数であった。皮膚硬化や間質性肺疾患に対する治療として、大半の症例において経過中にステロイドや免疫抑制剤と循環改善薬が用いられていた。また、経過に伴いステロイドに免疫抑制剤を併用している症例が増加した。なお、2年後までにステロイドの内服量は減量されたにもかかわらず、その後は同じ程度で維持されていたことから、病勢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。また、治療効果のある症例は、治療開始後すぐにある程度のmRSSの改善がみられる。しかし、ステロイドや免疫抑制剤を継続されていたが、mRSSはほぼ横ば

いとなり、ある程度の皮膚硬化は持続することが示された。日本人の早期重症例では皮膚硬化は治療に反応しにくい可能性も考えられる。この理由の一つとして、欧米とは異なり、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。

mRSSは登録1年後には大きく改善し、その後も緩徐に減少ないし横ばいで推移していた理由として、ステロイドの初期投与量が多いためと考えられた。その他の皮膚硬化の指標では、手指の屈曲は継時的に改善が見られたものの、開口度や手指の伸展度には変化が見られなかった。

間質性肺炎は、登録時には70%程度の症例でみられ、その後も継時的に合併例は増加した。重症の間質性肺炎を有する症例は、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を施行される症例が多かった。一般的に間質性肺炎は全身性強皮症の予後規定因子であるが、今回の検討期間内では、間質性肺炎で死亡した症例は経過中1例のみであった。これらの免疫抑制療法により、血清中のKL-6やSP-Dは、経過に伴って低下傾向がみられた。しかしながら、%VCは経過とともに緩徐に低下する傾向があり、%DLcoも改善はみられなかった。このように肺機能は治療にも関わらず、徐々に増悪することが示唆された。日本人強皮症患者の発症初期の間質性肺炎では、呼吸機能は徐々に悪化することが少なくないことに注意する必要がある。

血管病変に関しては、大半の症例でプロスタサイクリン系薬剤を中心とするホスホジエステラーゼ5阻害剤、エンドセリン受容体拮抗薬などの循環改善薬が使用されていた。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年目以降に増加し、指尖潰瘍や指尖部陥凹性癬痕を伴う症例の割合も継時的に増加した。血管病変は徐々に悪化する可

能性が示唆された。

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、その後は徐々に増悪した。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。

本検討は観察研究であるため、施設ごとに選択された治療法や使用薬剤に差があること、後期にはデータの欠損項目が多くなること、重症の間質性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、腎クリーゼの症例が少なく、それらの臨床経過や治療反応性を十分に評価できていないことが今回の検討の問題点である。

## 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ていた。

皮膚硬化の重症度を反映してmRSSや手指の屈曲などの一時的にはやや軽減するもの、その後はほぼ横ばいであった。また、間質性肺炎などの内臓病変やHAQ-DIに反映される身体機能は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。また、指尖部潰瘍や肺動脈性肺高血圧症（疑いを含む）などの血管病変を合併する症例は、経時的に増加することが示された。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

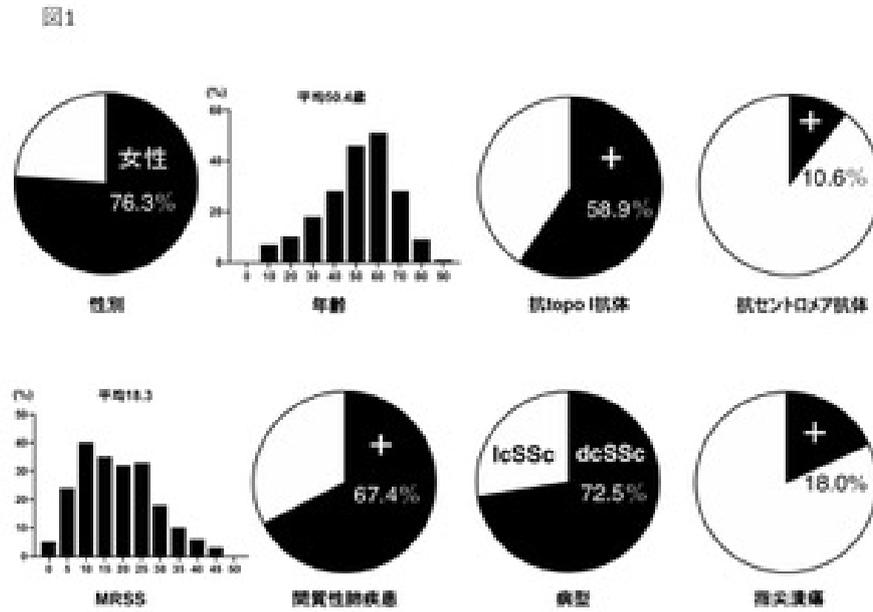


図2 免疫抑制療法の推移

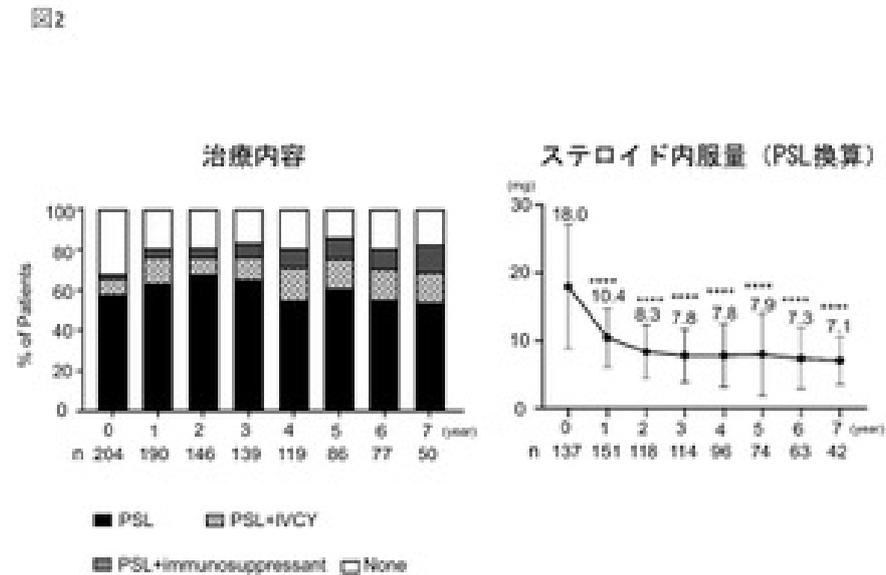


図3 血管障害に対する薬物治療の推移。ETRA, エンドセリン受容体拮抗薬; PDE5, ホスホジエステラーゼ5

図3

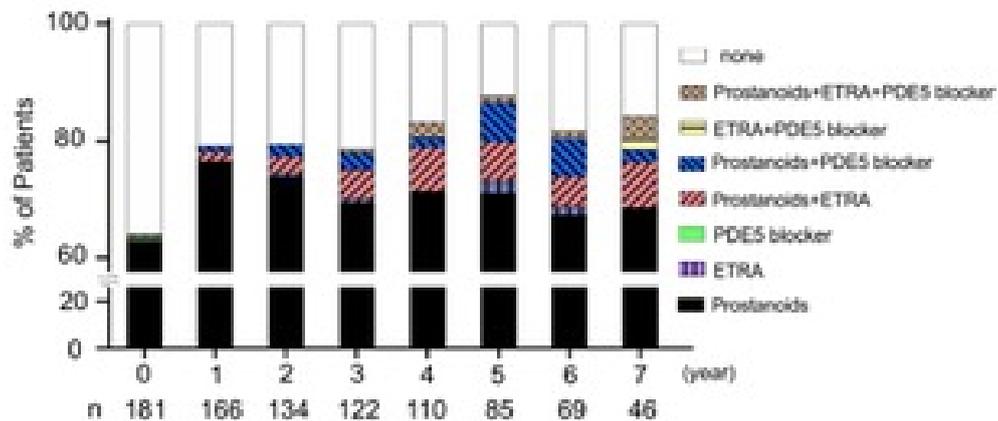


図4 病型の推移

図4

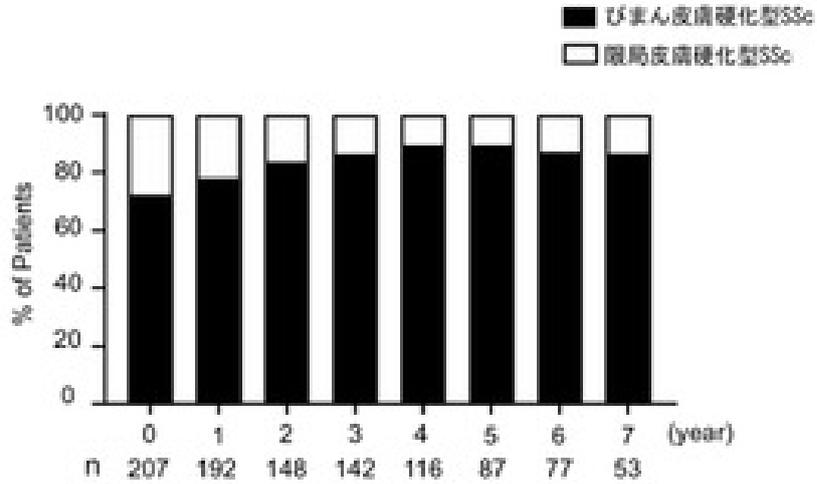


図5 皮膚硬化と関連した指標の推移

図5

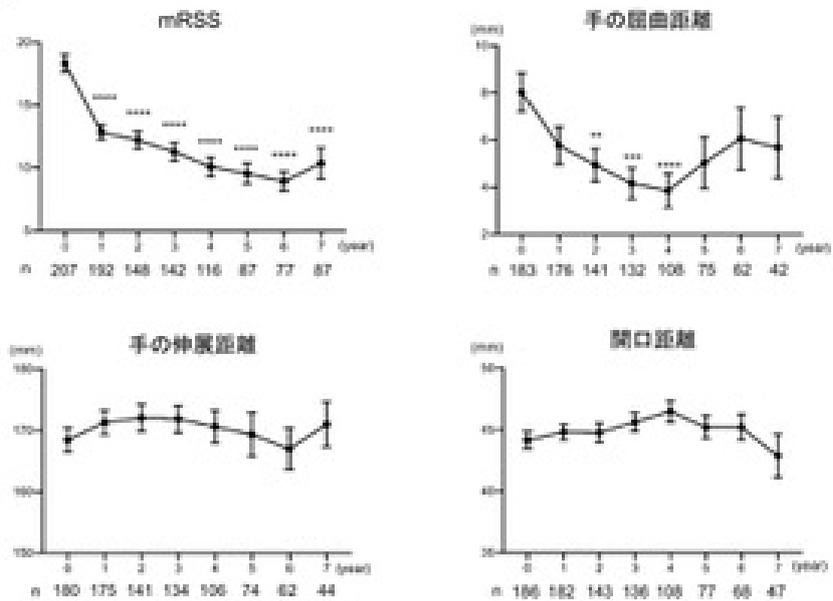


図6 その他の臨床データの推移

図6

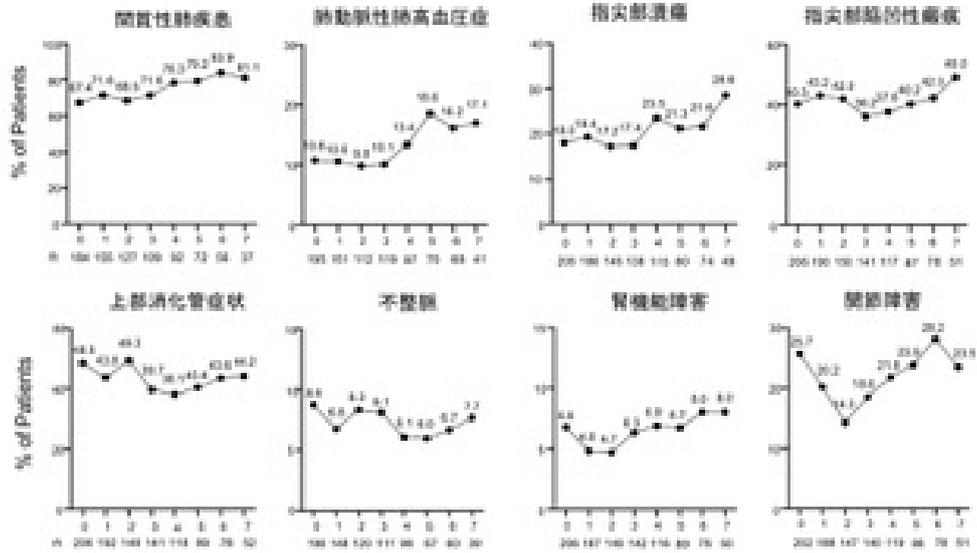


図7 肺機能・間質性肺炎血清マーカーの推移

図7

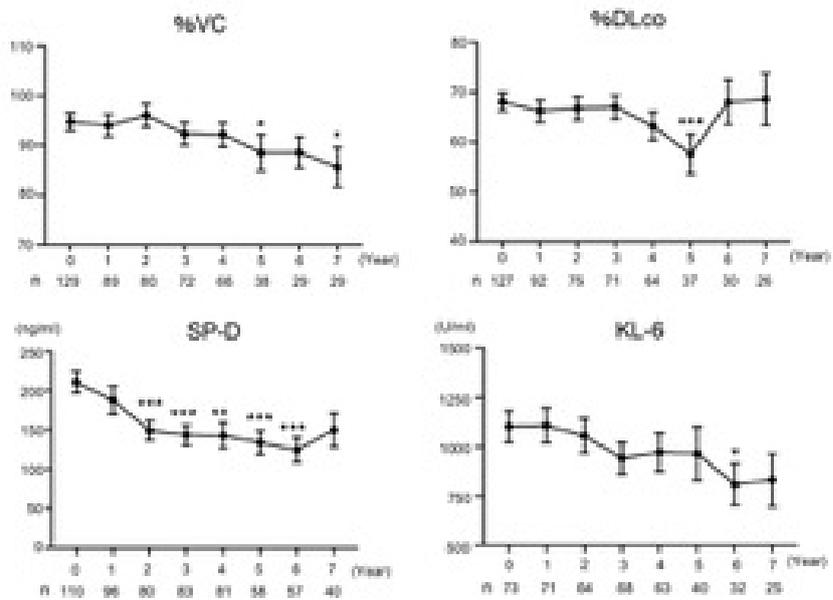


図8 HAQ-DI の推移

8

