

臨床調査個人票に基づく全身性強皮症の臨床疫学に関する研究

研究分担者 金谷泰宏 東海大学医学部医学科 基盤診療学系臨床薬理学領域 教授

研究要旨

全身性強皮症(SSc)の全国規模での解析は、1999年度における臨床調査個人票の解析まで遡る。一方で、その後の診断基準、個人票の見直しを踏まえ、さらなる当該疾患の臨床疫学の更新が求められる。そこで、本研究では、2003年度から2013年度までに新規に登録されたSSc症例18746例のうち、解析に必要な条件を満たした10,252例を対象として解析を試みた。また、重篤な合併症である肺高血圧症について、いかなる因子が発症に関与するのかについても検証を行った。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)に関する全国規模の臨床疫学に関する調査は、新海らによって特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票を用いた調査に遡る(日本臨床免疫学会雑誌2003)。この調査では1999年度に登録された10,956例の強皮症患者を対象に解析が行われている。男女比1:7.3、平均年齢(申請時)58.5歳(15歳未満18例)、自覚症状として、レイノー現象92.4%、皮膚硬化94.7%、呼吸困難29.9%、嚥下障害32.2%、自己抗体陽性率として抗トポイソメラーゼI(Sc1-70)抗体27.5%、抗セントロメア抗体37.7%と報告されている。性別と臨床症状との関係について、男性では呼吸困難が、女性ではレイノー現象、嚥下障害、便通異常、関節痛が有意に高いことが報告されている。合併症との関係では、抗トポイソメラーゼI(Sc1-70)抗体と肺線維症あり、抗セントロメア抗体と肺線維症なしとの関係が指摘されている。なお、臨床調査個人票は2003年度より新しい書式に変更され、皮膚硬化の範囲、抗U1-RNP抗体、QoL、投薬内容について把握されることとされた。強皮症については、依然、病態は不明な点が多く、治療については2021年にリツキサンが保険適応とされたところである。一方で、SScは、肺線維症をはじめ、腎クラーゼ、肺高血圧症などの重篤な合併症を伴うことから、疫学データの更新と、これらを踏まえた新たな生物指標の探索が求められる。本研究では、このデータを用いて、最新の強皮症の臨床疫学を明らかにする。

B. 研究方法

2003年度から2014年度までに特定疾患治療研究事業に登録された強皮症症例データを用いた。

(倫理面への配慮)

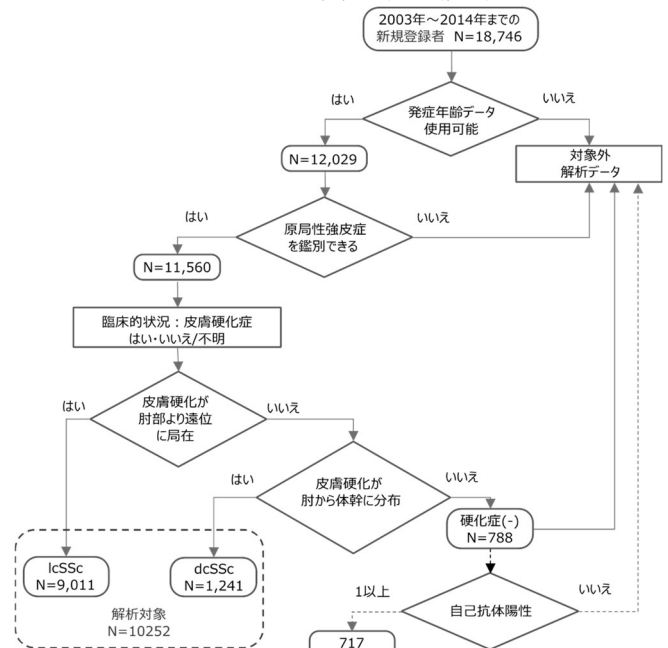
国立精神神経医療研究センター倫理委員会(A2019-056、

2019年9月10日)において承認を得て、厚生労働省より症例データの提供を受けた。「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」に従った。

C. 研究結果

2003年度から2013年度までに新規症例として18,746例が登録され、このうち10,252例を対象に解析を行った(図1)。

図1 研究対象症例の概要



対象の内訳としてlcSSc 9,011例、dcSSc 1,241例であった。男女比は、lcSSc 6.39、dcSSc 2.46であった。申請時年齢はlcSSc 60.9歳、dcSSc 57.2歳であった。臨床所見については、両側性肺線維症、手指先端部の虫

食い状癍痕、爪上皮内出血点、指尖潰瘍、息切れ・動悸、胸焼け・逆流・食物のつかえ、逆流性食道炎、心伝導障害、肺高血圧症、強皮症腎クリーゼは dcSSc で高く、レイノー現象、シェーグレン症候群は lcSSc で高い傾向が示された (表 1)。

表 1 SSc の疫学的特徴

疾患	性別	dcSSc		lcSSc		p-value
		n	割合 (%)	n	割合 (%)	
年齢	男	309 (28.8)	12.0 (3.5)	100 (16.3)	33.0 (16.6)	<0.001
	女	482 (71.0)	7.9 (1.6)	79 (16.6)	16.4 (4.4)	
申請時年齢	男	57.2 (15.4)	60.9 (13.3)			<0.001
	女	57.1 (16.2)	57.2 (12.9)			
発症年数	男	54.0 (11.1)	57.2 (12.9)			<0.001
	女	53.0 (11.1)	57.2 (12.9)			
家族歴	あり	836 (7)	613 (8)			0.001
	なし	999 (80.4)	688 (72.0)			
症状	あり	475 (28.3)	225 (24.7)			<0.001
	なし	717 (27.8)	648 (72.0)			
両側性肺線維症 (CT又はPで確認)	あり	841 (51.7)	354 (33.8)			<0.001
	なし	811 (41.3)	533 (58.4)			
レイノー現象	あり	1067 (66.0)	850 (89.2)			0.002
	なし	159 (12.8)	86 (9.9)			
爪上皮内出血点	あり	919 (69.9)	409 (44.7)			0.004
	なし	587 (47.3)	471 (52.4)			
指尖潰瘍	あり	329 (25.9)	147 (16)			<0.001
	なし	856 (72.1)	729 (80.4)			
息切れ・動悸	あり	610 (5)	32 (4)			0.49
	なし	576 (45.4)	281 (31.1)			
胸焼け・逆流・食物のつかえ	あり	645 (52.0)	608 (67.3)			0.325
	なし	8 (0.5)	59 (6.5)			
両膝・逆流・食物のつかえ	あり	488 (39.3)	404 (44.4)			0.001
	なし	181 (13.9)	131 (15)			
逆流性食道炎	あり	481 (38.7)	319 (35.3)			<0.001
	なし	389 (31.3)	352 (38.9)			
心伝導障害	あり	411 (33.1)	326 (36.2)			0.016
	なし	901 (72.6)	676 (74.3)			
強皮症腎クリーゼ	あり	229 (18.4)	170 (19.8)			<0.001
	なし	1046 (84.1)	763 (85.0)			
肺高血圧	あり	154 (12.4)	127 (13.4)			0.006
	なし	736 (63.1)	583 (64.8)			
シェーグレン症候群	あり	550 (45.8)	254 (27.8)			0.015
	なし	715 (57.8)	507 (56.3)			

自己抗体については、抗核抗体と抗セントロメア抗体は lcSSc で高く、抗 Sc1-70 抗体は dcSSc で高く、抗 RNP 抗体は有意な差は認められなかった。自己抗体と臨床所見・合併症との関係については、抗 Sc1-70 抗体は両側性肺線維症 (オッズ比=2.07)、手指先端部の虫食い状癍痕 (オッズ比=1.24)、指尖潰瘍 (オッズ比=1.21) と、他の自己抗体と比較して有意に高い傾向が示された。抗 U1-RNP 抗体は強皮症腎クリーゼで高い傾向を示した (オッズ比 1.86)。抗セントロメア抗体はレイノー現象で高い傾向を示した (オッズ比=1.41)。

表 2 臨床症状と自己抗体との関係

臨床症状	オッズ比 (95%信頼区間)			
	抗セントロメア抗体	抗U1RNP抗体	抗Sc170抗体	その他の抗ANA抗体
手指先端部の虫食い状癍痕	0.86 (0.81-0.91)	1.02 (0.94-1.10)	1.24 (1.15-1.35)	0.92 (0.87-0.96)
両側性肺線維症	0.43 (0.40-0.45)	1.23 (1.13-1.33)	2.07 (1.93-2.23)	1.25 (1.19-1.31)
レイノー現象	1.41 (1.29-1.54)	1.19 (1.06-1.34)	0.96 (0.86-1.06)	1.01 (0.95-1.10)
爪上皮内出血点	1.10 (1.04-1.17)	1.14 (1.06-1.23)	0.98 (0.92-1.05)	0.96 (0.91-1.00)
指尖潰瘍	1.04 (0.91-1.18)	0.98 (0.89-1.07)	1.21 (1.11-1.31)	0.92 (0.87-0.97)
息切れ・動悸	0.66 (0.90-1.12)	1.00 (0.93-1.09)	1.28 (1.19-1.37)	1.03 (0.99-1.09)
胸焼け・逆流・食物のつかえ	1.07 (1.00-1.13)	1.04 (1.01-1.12)	0.92 (0.86-0.99)	1.01 (0.96-1.05)
逆流性食道炎	1.18 (1.12-1.24)	1.29 (1.20-1.38)	0.97 (0.91-1.03)	1.11 (1.06-1.16)
心臓伝導障害	1.11 (1.04-1.18)	1.43 (1.31-1.55)	1.10 (1.02-1.19)	1.27 (1.20-1.34)
強皮症腎クリーゼ	1.04 (0.96-1.13)	1.86 (1.68-2.06)	1.09 (0.99-1.19)	1.32 (1.24-1.41)
肺高血圧	1.12 (1.06-1.18)	1.58 (1.46-1.70)	1.10 (1.03-1.19)	1.21 (1.16-1.27)
シェーグレン症候群	1.18 (1.21-1.35)	1.40 (1.30-1.50)	0.92 (0.86-0.98)	2.07 (1.97-2.17)

・ 各症状を目的変数とし、性別、小児型/成人型、発症からの時間、病型によって調整した (ロジスティック回帰分析)。
 ・ 各症状・内臓病変の「なし」を参考とした。

治療については、dcSSc でステロイド薬、免疫抑制薬、ACE 阻害薬の使用が有意に高い傾向が示された。強皮症における予後不良の合併症として肺高血圧症が指摘されている。そこで、初年度肺高血圧のない症例を対象に、肺高血圧発症をアウトカムとしたロジスティック回帰分析を行った。この中でリスク因子として dcSSc、肺線維症、指尖潰瘍、抗 Sc1-70 抗体陽性、PGI₂ 製剤の使用が示された (表 3)。

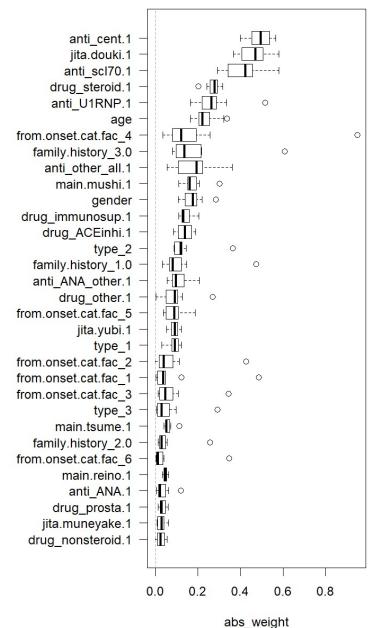
表 3 肺高血圧症を伴った強皮症の予後因子の探索

アウトカム	性別	1年度		2年度		3年度		4年度	
		n	割合 (%)	n	割合 (%)	n	割合 (%)	n	割合 (%)
性別	男	170 (24.1)	10.0 (5.8)	181 (12.6)	10.0 (5.8)	140 (9.4)	8.6 (4.9)	141 (9.4)	8.6 (4.9)
	女	411 (58.9)	24.1 (13.3)	430 (29.7)	24.1 (13.3)	351 (23.6)	21.5 (11.6)	351 (23.6)	21.5 (11.6)
年齢	男	57.2 (15.4)	60.9 (13.3)						
	女	57.1 (16.2)	57.2 (12.9)						
申請時年齢	男	54.0 (11.1)	57.2 (12.9)						
	女	53.0 (11.1)	57.2 (12.9)						
家族歴	あり	836 (7)	613 (8)						
	なし	999 (80.4)	688 (72.0)						
両側性肺線維症 (CT又はPで確認)	あり	841 (51.7)	354 (33.8)						
	なし	811 (41.3)	533 (58.4)						
レイノー現象	あり	1067 (66.0)	850 (89.2)						
	なし	159 (12.8)	86 (9.9)						
爪上皮内出血点	あり	919 (69.9)	409 (44.7)						
	なし	587 (47.3)	471 (52.4)						
指尖潰瘍	あり	329 (25.9)	147 (16)						
	なし	856 (72.1)	729 (80.4)						
息切れ・動悸	あり	610 (5)	32 (4)						
	なし	576 (45.4)	281 (31.1)						
胸焼け・逆流・食物のつかえ	あり	645 (52.0)	608 (67.3)						
	なし	8 (0.5)	59 (6.5)						
両膝・逆流・食物のつかえ	あり	488 (39.3)	404 (44.4)						
	なし	181 (13.9)	131 (15)						
逆流性食道炎	あり	481 (38.7)	319 (35.3)						
	なし	389 (31.3)	352 (38.9)						
心伝導障害	あり	411 (33.1)	326 (36.2)						
	なし	901 (72.6)	676 (74.3)						
強皮症腎クリーゼ	あり	229 (18.4)	170 (19.8)						
	なし	1046 (84.1)	763 (85.0)						
肺高血圧	あり	154 (12.4)	127 (13.4)						
	なし	736 (63.1)	583 (64.8)						
シェーグレン症候群	あり	550 (45.8)	254 (27.8)						
	なし	715 (57.8)	507 (56.3)						

D. 考察

強皮症の男女比は、女性に多い傾向は、1999 年度の調査と一致していたが、dcSSc (F/M=2.46) は lcSSc (F/M=6.39) と比較して男性での発現頻度が高い傾向が示された (p<0.001)。自己抗体の陽性率については、SSc 全体における比率として、抗 Sc1-70 抗体 (26.7%)、抗セントロメア抗体 (51.9%) と前回調査との比較で抗セントロメア抗体の陽性頻度が高いことが示された。この点については、本研究で対象とされた症例が全て 2003 年度以降の新規症例としたことも影響していると考えられる。なお、病型別の抗核抗体の陽性率については、抗セントロメア抗体は lcSSc 59.9%、dcSSc 22.3% と lcSSc で有意に高く (p<0.001)、抗 Sc170 抗体は、lcSSc 21.5%、dcSSc 38.7% と dcSSc で有意に高く (p<0.001)、抗 U1-RNP 抗体については、lcSSc 7.5%、dcSSc 9.3% と dcSSc で高い傾向が示された (p=0.04)。さらに、合併症との関係において、抗セントロメア抗体陽性例ではレイノー現象のリスクが高い傾向が示され、抗 Sc1-70 抗体陽性例で両側肺線維症のリスクが高い傾向が示され、抗 U1RNP 抗体陽性例で腎クリーゼおよび肺高血圧のリスクが高い傾向が示された。

一方、強皮症に合併する肺高血圧症の予後因子に関して、表 3 に示す通り多変量解析では dcSSc、Sc170 抗体陽性、両側肺線維症、プロスタサイクリン製剤の使用が該当した。ここで見ているものは、肺線維症による二次的な肺高血圧が影響している可能性が示唆された。そこで、3 年後の肺高血圧症の発生をアウトカムとして、初診時のデータとの関係性を機械学習モデルにより解析を試みた。この方法によると、抗 Sc170 抗体



と並んで抗セントロメア抗体 (anti_cent1)が影響することが示され、プロスタサイクリン(drug_Prosta. 1)の影響は小さいことが示された。また、ここでは、項目のアウトカムに与える影響を絶対値で示しているが、anti_cent.1、anti_scl70.1)の実数値は、それぞれ0.495 と 0.416 と 2 つの異なったサブグループが存在することが示唆された。そこで、肺線維症が肺高血圧の出現に先行する場合を続発性肺高血圧と定義し、原発性と続発性の肺高血圧と自己抗体との関係について多変量解析を試みた。これによると、原発性肺高血圧では抗セントロメア抗体陽性のオッズ比が 2.01、続発性では抗 Scl70 抗体陽性のオッズ比が 2.1 となり、肺高血圧の発生リスクには 2 つの病型が関与し、関係する自己抗体も明確に区分できることが示された。

自己抗体と肺高血圧（原発性・続発性[※]）との関係

	肺高血圧なし	原発性	続発性
抗セントロメア抗体	1	2.01 (1.57-2.65)	0.46 (0.39-0.55)
抗U1RNP抗体	1	0.88 (0.63-1.23)	1.74 (1.43-2.12)
抗Scl70抗体	1	0.38 (0.26-0.57)	2.1 (1.81-2.44)
その他のANA	1	0.98 (0.64-1.50)	1.37 (1.08-1.73)

※続発性は、肺線維症が肺高血圧の出現に先行する場合

E. 結論

全国規模で得られた強皮症のデータに基づき、疾患の病態を明らかにすることができた。また、個人票の解析により長期的な合併症と初診時の検査所見との関係について検討できた。とりわけ、重篤な合併症である肺高血圧症については、肺線維症を合併しない症例では、初診時の抗セントロメア抗体が陽性となることが示された。さらに、多変量解析では、プロスタサイクリン製剤

の投与が予後との関係で示されたが、機械学習では影響が少ないと示されるなど、さらなる解析が必要と考える。

F. 健康危険情報

該当なし

G. 研究発表

1. 論文発表

該当なし

2. 学会発表

該当なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

該当なし

2. 実用新案登録

該当なし

3. その他

該当なし