

Clinical research aimed at the improvement of prognosis in systemic sclerosis

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2017-12-05 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/2297/45345

【研究紹介】

全身性強皮症の臨床研究：予後改善に向けて

Clinical research aimed at the improvement of prognosis in systemic sclerosis

福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学
長谷川 稔

はじめに

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は、皮膚や内臓臓器の炎症に引き続いて生じる線維化とレイノー現象などの血管障害を特徴とする膠原病である。強皮症の線維化形成の中心的な役割を果たしている分子として、TGF- β やCTGFが想定されている¹⁾が、その詳細な病態はいまだ明らかではない。最近では、転写因子のFli1やKLF-5の発現低下などの病態形成への関与が指摘されている²⁾。

SScの症状には多様性があるが、皮膚硬化の範囲によって、限局皮膚型 (limited cutaneous SSc, lcSSc) とびまん皮膚型 (diffuse cutaneous SSc, dcSSc) の2つに分類される。それぞれの代表的な自然経過を図1に示す。dcSScの皮膚硬化のピークは、発症1年後くらいの非常に早期にみられる³⁾。dcSScでは間質性肺炎などの内臓病変を発症早期から高率に生じ、10年生存率は約60%と予後不良である。一方で、全体に軽症のlcSScにおいても長い経過の中で肺動脈性肺高血圧症を呈する症例がある。このため、重症の皮膚硬化や、間質性肺炎、肺高血圧などに対して欧米を中心に数々の臨床試験が行われてきているが、一旦進行すると手の打ち用がないのが現状である。

そこで、SSc患者の予後を改善すべく、①早期診断に

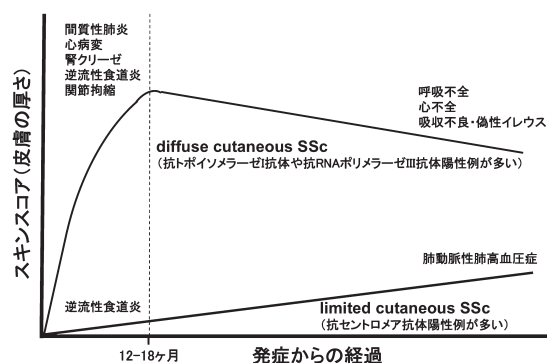


図1. 代表的な全身性強皮症の自然経過

皮膚硬化が四肢末端に限局するlimited cutaneous systemic sclerosis (SSc)と四肢近位や体幹にも及ぶdiffuse cutaneous SScの代表的な自然経過を示す。lcSScには、抗セントロメア抗体陽性例が多く、年余にわたって皮膚硬化はあまり進行しない。早期から逆流性食道炎はしばしば生じ、一部の症例では長い経過の後に肺動脈性肺高血圧症を発症する。dcSScでは、抗トポイソメラーゼI抗体や抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性例が多く、発症から1年後くらいに皮膚硬化のピークを示す。発症早期から、間質性肺炎や腎クレーゼなどの重篤な内臓病変をきたすことがあり、晩期には各臓器の機能不全に至りうる。

有用な評価方法の確立、②進行する症例を予測できる臨床所見やバイオマーカーの同定、③SScのモデルマウスを用いた治療のターゲットの探索をこれまでにやってきた。その中で、本稿では①と②の臨床研究に関して紹介させていただく。

1. 早期診断を目的とした臨床研究

SScでは、線維化に先行して血管病変が出現し、ほとんどの症例がRaynaud現象を初発症状とする。Raynaud現象は基礎疾患のない方にもみられるが、基礎疾患としてはSScが最も多い。Raynaud現象が初発した頃には、まだ皮膚硬化や間質性肺炎などが明らかでないことが多く、SScに特異的な自己抗体として保険収載されている抗トポイソメラーゼI抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体のいずれかが陽性であればSScのごく初期ととらえるべきである。しかし問題は、これらの自己抗体がいずれも検出されない症例が2割前後にみられる点である。この際に、キャピラロスコピー (毛細血管顕微鏡) やダーモスコピーを用いることにより、爪かく部 (爪の根本) の毛細血管にSScに特徴的な異常所見がみられると早期診断に役立つことが知られている⁴⁾。爪かく部において、健常人ではヘアピン状の細長い毛細血管のループが規則正しく配列している (図2A)。しかしSSc患者では、Raynaud現象などで毛細血管が壊れて減少し、点状出血点、拡張した巨大毛細血管、分枝状血管、無血管領域、配列の乱れなどが認められる (図2A)。これらの

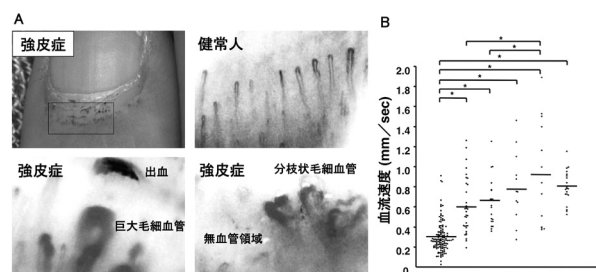


図2. 爪かく部の毛細血管異常

A. 強皮症の症例では、肉眼でも爪かく部に出血点や毛細血管ループの拡張がみられる症例がある (四角で囲ったところ)。また、肉眼でははっきりしない場合にも、キャピラロスコピーを用いて拡大してみると、出血、巨大毛細血管、分枝状毛細血管、無血管領域など強皮症に特徴的な所見がみられる。B. キャピラロスコピーを用いて爪かく部の毛細血管内を流れる赤血球の速度を解析してみると、強皮症では健常人や他の膠原病よりも著明に低下していた。SLE:全身性ループスエリテマトーデス, APS:抗リン脂質抗体症候群

形態学的な異常以外に、キャピラロスコープで観察した毛細血管内を流れる赤血球の速度が、SScでは著明に(平均が健常人の40%未満まで)低下していることを我々は報告した(図2B)⁹⁾。この血流速度の低下は、他の膠原病や血管病変ではみられず、SScにかなり特異的な所見で、しかも毛細血管の形態学的な変化がはっきりしないごく早期からみられるために、SScの早期発見に重要な手段と考えられる。また、SScではしばしば指尖潰瘍が出来て難治のことが少なくないが、その程度は毛細血管内の血流速度の低下と相関しており、SScの指尖潰瘍の治療評価にも有用と考えられる⁹⁾。

2. 症状の進行を予測する臨床所見

SScの症状には人種差がみられ、日本人SScの経過や症状の予測因子を明らかにするために、我々は早期重症例において多施設前向き観察研究を施行した。93例が登録され、初回から1年ごとに3年後までに経過を追跡した⁹⁾。経過中に80%以上の症例がステロイドの全身投与を受けていた。その影響は考えられるが、皮膚硬化の重症度の指標であるスキンスコアの中央値は初回が17点、1年後が12点、2年後が12点、3年後が10点と初回をピークに低下する傾向がみられた。また、間質性肺炎を有していたのは77%で、全例で初回から確認され、経過中に新たに出現する症例はみられなかった。また、初回の臨床データの中で3年後の症状を予測する因子に関して多変量解析を行ったところ、初回のスキンスコアと最大開口幅の減少(顔面の皮膚硬化が進むと口が上下に開口しにくくなる)が3年後のスキンスコアを有意に規定し、初回の赤沈の値も3年後のスキンスコアと相関する傾向がみられた。また、間質性肺炎の重症度を肺活量を指標として検討したところ、3年後の肺活量は初回の肺活量と有意に相関し、抗トポイソメラーゼI抗体陽性例では3年後の肺活量が低下する傾向がみられた。

3. 症状の進行を予測するバイオマーカー

前述の多施設の的前向き研究において、初回の血清中のマーカーからその後の症状の進行を予測できるものがないかさらに検討を行った。70例において初回の血清中のCCL2, CCL5, CXCL8, CXCL9, CXCL10を測定したところ、いずれもSScでは健常人よりも有意に高値を示した⁷⁾。4年間追跡可能であった症例で4年後の皮膚硬化や間質性肺炎の重症度を予測できるものはなかったが、初回のCXCL8の濃度は4年後のHAQ-DI(身体機能低下の指標)と多変量解析で有意に相関した。

その後、同様に92例において接着分子のバイオマーカーとしての有用性を検討した⁸⁾。初回において、血清中のICAM-1, E-selectin, およびP-selectinはSScでは健常人よりも有意に上昇していたが、L-selectinは有意に低下していた⁸⁾。4年後まで追跡可能であった症例では、初回や1年ごとの観察時点での血清中のICAM-1濃度は同時期やその後の肺活量と有意な負の相関を示し、多変量解析で4年後の肺活量は初回の肺活量と正の相関、初回のICAM-1の濃度と負の相関を示した⁸⁾。さらに、初回の血清中P-selectin値は4年後のHAQ-DI(身体機能低下の指標)と有意に相関し、ICAM-1とP-selectinは、それぞれ間質性肺炎の重症度と身体機能低下の進行を予測する有用

な指標である可能性が示唆された⁸⁾。

その他にも種々のバイオマーカーが候補として報告されている⁹⁾が、まだまだ今後の検討が必要である。

おわりに

現在、ステロイドや免疫抑制薬の全身投与が進行性の皮膚硬化や間質性肺炎に使用されているが、注目される治療としてIL-6阻害薬やB細胞除去療法(抗CD20抗体)などの有用性が報告されてきている。IL-6については、我々がかなり以前にSScの早期重症例で血清中に上昇していることを報告してきた¹⁰⁾。また、強皮症マウスモデルにおいて抗CD20抗体が有効であることを報告してきた経緯がある¹¹⁾。将来のSScの治療開発につながるような臨床研究や基礎研究を続けていきたい。

文 献

- 1) Takehara K. Hypothesis: pathogenesis of systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2003 Apr; 30(4): 755-9.
- 2) Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujii K, Manabe I, et al. Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis. *Nat Commun*. 2014; 5: 5797.
- 3) Domsic RT, Medsger TA, Jr. Disease subset in clinical practice. In: Varga J, Denton CP, Wigley FM. editors. *Scleroderma*. New York: Springer; 2012. P45-52.
- 4) Hasegawa M. Dermoscopy findings of nail fold capillaries in connective tissue diseases. *J Dermatol*. 2011 Jan; 38(1): 66-70.
- 5) Mugii N, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Tanaka C, Kaji K, Komura K, et al. Reduced red blood cell velocity in nail-fold capillaries as a sensitive and specific indicator of microcirculation injury in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2009 Jun; 48(6): 696-703.
- 6) Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, et al. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicentre prospective observational study. *Rheumatology (Oxford)*. 2012 Jan; 51(1): 129-33.
- 7) Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, et al. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. *Mod Rheumatol*. 2013 Nov; 23(6): 1076-84.
- 8) Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, et al. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicentre, prospective, observational study. *PLoS One*. 2014; 9(2): e88150.
- 9) Hasegawa M. Biomarkers in systemic sclerosis: Their potential to predict clinical courses. *J Dermatol*. 2016 Jan; 43(1): 29-38.
- 10) Hasegawa M, Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Serum levels of interleukin 6 (IL-6), oncostatin M, soluble IL-6 receptor, and soluble gp130 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 1998; 25: 308-13.
- 11) Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K, Bouaziz JD, Uchida J, Fujimoto M, et al. B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol*. 2006 Sep; 169(3): 954-66.