

厚生労働省「強皮症における病因解明と
根治的治療法の開発」研究班2004年度班会議・
第8回強皮症研究会議
(SSc, Scleroderma Study Conference)
合同会議プログラム

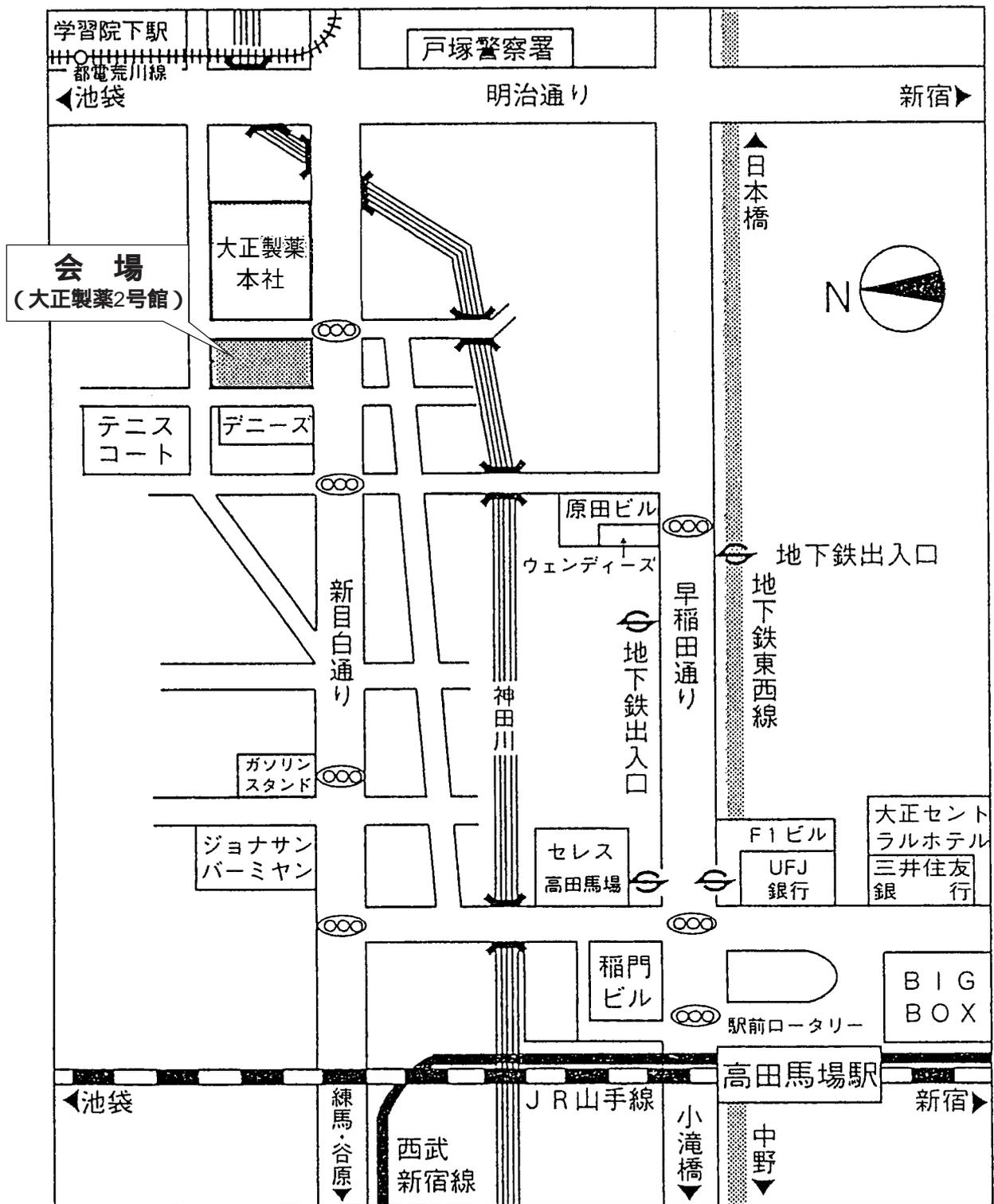
日 時：平成17年1月15日(土) 8:30~
場 所：大正製薬(株)本社2号館1F
東京都豊島区高田3-25-1
連絡先：Tel 03-3985-1151

参加費・会費：3,000円
昼食の弁当代：1,000円
懇親会費：2,000円

事務局：〒920-8641 金沢市宝町13-1 金沢大学医学部皮膚科学教室
Phone：076-265-2343
F A X：076-234-4270

連絡事項

- 1) 厚生労働省の強皮症班会議の演題には、演題番号の前に 印をつけてあります。
- 2) 一般演題の講演時間は7分以内、討論時間は3分です。多数の演題のため、発表時間厳守でお願いします。スライドは1面映写です。スライドの枚数に制限はありません。PCは使用できません。
- 3) 昼食としてお弁当を1,000円にてご用意いたします。お手数ですが、別添致しましたFAX用紙にて1施設当たりのお弁当の注文数、注文される全員のご氏名をご連絡下さい。
- 4) 会終了後、懇親会を予定しております。お手数ですが、別添致しましたFAX用紙にて1施設当たりの研究会および懇親会の出欠、出席される全員のご氏名をご連絡下さい。



高田馬場駅(山手線、西武新宿線、地下鉄東西線)より徒歩約10分
 学習院下駅(都電荒川線)より徒歩約5分

厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班2004年度班会議・
 第8回強皮症研究会議（SSc・Scleroderma Study Conference）合同会議
 スケジュール 平成17年1月15日（土）

上原記念ホール

	8:00～8:30 厚生労働科研分担研究者第7回打合せ会（101号室）
8:30～8:35 オープニング・リマーク 【竹原和彦】	
8:35～8:45 厚生労働省健康局疾病対策課・課長挨拶	
8:45～8:55 ACRレポート 【長谷川 稔】	
8:55～9:05 重症度・治療リーフレットについて 【竹原和彦】	
9:05～10:15 特別講演 【座長：竹原和彦】 【演者：John Varga】	
10:15～11:20 一般演題（I） （1～6） 【座長：佐藤伸一、藤本 学】	
11:20～12:25 一般演題（ ） （7～12） 【座長：三森経世、三崎義堅】	
昼 食	12:25～ 強皮症研究会議第10回幹事会（101号室）
13:05～14:10 一般演題（III） （13～18） 【座長：旗持 淳、尹 浩信】	
14:10～15:15 一般演題（IV） （19～24） 【座長：石川 治、大田明英】	
15:15～16:45 一般演題（V） （25～32） 【座長：桑名正隆、後藤大輔】	
16:45～17:50 一般演題（VI） （33～38） 【座長：近藤啓文、川口鎮司】	
17:50～18:55 一般演題（VII） （39～44） 【座長：高橋裕樹、長谷川 稔】	
18:55～19:00 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	

- . **オープニング・リマーク** 8 : 30 ~ 8 : 35
竹原和彦 (金沢大皮膚科)

- . **厚生労働省健康局疾病対策課・課長挨拶** 8 : 35 ~ 8 : 45

- . **ACRレポート (10分)** 8 : 45 ~ 8 : 55
長谷川 稔 (金沢大皮膚科)

- . **重症度・治療パンフレットについて** 8 : 55 ~ 9 : 05
竹原和彦 (金沢大皮膚科)

. **特別講演「Novel insights into the pathogenesis of fibrosis in scleroderma」**
座長：竹原和彦 (金沢大皮膚科) (9 : 05 ~ 10 : 15)

演者： John Varga, M.D. Gallagher Professor of Medicine
Northwestern University
Feinberg School of Medicine

. **一般演題 (1) (口演7分、討論3分)**

座長：佐藤伸一 (長崎大皮膚科) (10 : 15 ~ 11 : 20)
藤本 学 (東京大皮膚科)

1. **全身性強皮症におけるサイトカインの経時的解析**

松下貴史¹、佐藤伸一^{1,2}、長谷川 稔¹、濱口儒人¹、竹原和彦¹ (¹金沢大皮膚科、²長崎大皮膚科)

dSScは発症後数年以内に皮膚硬化が進行しそれ以降は軽快する傾向にあり、その長期経過とサイトカインの関連性を検討した報告は少ない。dSSc 26名の血清サイトカイン値をELISAで測定した。経過とともにスキン・スコアは 23 ± 7 から 11 ± 8 (6年経過時) に低下し、これと並行してTh2サイトカイン(IL-4、6、10、MCP-1)の低下、Th1サイトカイン(IL-12)の上昇を認めた。原病死した5例でIL-12が有意に低値であった。

2. 全身性強皮症において血清MCP-3/CCL7値は皮膚硬化、肺線維症の重症度と相関する

築場広一^{1,2}、中川秀己²、長谷川稔¹、竹原和彦¹、佐藤伸一^{1,3}（¹金沢大皮膚科、²慈恵医大皮膚科、³長崎大皮膚科）

全身性強皮症（SSc）69例の血清MCP-3値をELISAにて測定し経時的に検討した。SScのMCP-3値は正常群と比較して高く、特にdiffuse型で高値を示した。またMCP-3値は皮膚硬化や肺線維症の重症度と有意な相関が見られた。さらに経時的に皮膚硬化の進行や肺線維症の増悪と相関する傾向が見られた。以上からMCP-3はSScの線維化において重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

3. 強皮症患者におけるCD1d分子アイソフォームとNKT細胞反応性の解析

後藤大輔、松本 功、伊藤 聡、堤 明人、住田孝之（筑波大臨床医学系内科）

NKT細胞は均一なTCRを発現し、CD1d分子により提示された糖脂質抗原を認識する。NKT細胞の細胞数が自己免疫疾患患者において減少し、またCD1d分子には変異体が有ることを報告している。今回、強皮症患者におけるNKT細胞の増殖能の低下の原因として、変異型の可溶性CD1dに着目し、NKT細胞数と可溶性CD1dの発現量の解析から、NKT細胞の動態に対する可溶性CD1dの関連性について検討を行った。

4. 全身性強皮症におけるNK細胞の活性化

堀川真由香¹、長谷川 稔¹、小村一浩¹、早川郁子¹、築場広一^{1,2}、松下貴史¹、竹原和彦¹、佐藤伸一^{1,3}（¹金沢大皮膚科、²慈恵医大皮膚科、³長崎大皮膚科）

NK細胞は癌細胞や感染細胞を直接障害するとともに、IFN- γ をはじめとするサイトカインを産生することにより免疫機能を制御する働きを持つことが知られている。今回我々は全身性強皮症（SSc）におけるNK細胞の機能、活発化マーカーの発現、およびサイトカインの産生をSSc患者末梢血を用いて調べた。その結果、全身性強皮症のNK細胞は慢性的に活性化され、IFN- γ を大量に産生していることがわかった。全身性強皮症のNK細胞の異常が全身性強皮症の病因や病態と関連している可能性が示唆された。

5. Fas, FasL欠損マウスを用いた、ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルの検討

山本俊幸（東京医歯大皮膚科）

我々はこれまで、ブレオマイシン（BLM）誘導性皮膚硬化病変部において、アポトーシスが亢進してみられること、Fas/FasLの発現の増強、および抗FasL抗体による皮膚硬化の抑制効果を報告してきた。今回、Fas/FasL欠損マウスである、lpr, gldマウスを用いて皮膚硬化の誘導が抑制されるかを検討した。コントロールのBLM処理群に比較し、どちらも皮膚硬化の抑制がみられ、とくにgldマウスに強い抑制を認めた。

6. Tight-skin mouseにおける、抗CD20抗体によるB細胞除去療法の有用性の検討

長谷川 稔¹、佐藤伸一^{1,2}、濱口儒人³、内田純二³、竹原和彦¹、Thomas F. Tedder³
(¹金沢大皮膚科、²長崎大皮膚科、³Duke大免疫学)

Tight-skin mouse (TSK) において、抗CD20抗体によるB細胞除去療法の有用性を検討した。新生児より抗体を投与すると、2ヶ月齢での皮膚硬化が軽減(～43%)し、自己抗体の産生はみられなかった。TSKの皮膚ではTh1よりもTh2型のサイトカインの発現が亢進していたが、B細胞除去はこの異常の調整に働いた。強皮症の治療において、B細胞が重要なターゲットであることを示唆するものと考えられた。

一般演題()(口演7分、討論3分)

座長：三森経世(京都大免疫学・膠原病内科)(11:20～12:25)

三崎義堅(東京大アレルギーリウマチ内科)

7. 抗RNAポリメラーゼIII (RNAPIII) 抗体ELISAの有用性の検討

桑名正隆¹、岡野 裕²(¹慶應大先端医科学、²岡野内科)

強皮症534例を対象として抗RNAPIII抗体をELISAと免疫沈降法の両方で測定した。免疫沈降法と比したELISAの感度は89%、特異度99%、陽性的中度96%、陰性的中度97%と良好であった。高抗体価はスキンスコア高値、腱摩擦音と関連した。経時的な検討では抗体価上昇が皮膚や肺病変の進行、強皮症腎の発症と関連した。ELISAによる抗RNAPIII抗体検出は強皮症の病型分類、臓器障害の予測に有効であった。

8. 全身性强皮症における抗KRMP1抗体

室 慶直、富田 靖(名古屋大皮膚科)

KRMP1はcytokinesisに重要なモーター蛋白であり、我々が強皮症患者血清を用いてクローニングした。今回は強皮症における抗KRMP1抗体の意義を調べる目的で、膠原病患者約300名の血清を用いて、KRMP1に対する反応性を調べた。全長を4分割した削除変異株を用いたリコンビナント蛋白を使用しイムノプロットにて検討したところ、強皮症患者の約1割に同抗体が検出されたのに対して、他の膠原病では陽性患者は少数にとどまった。

9. 全身性强皮症における抗matrix metalloproteinase-3 (MMP-3)抗体

西島千博¹、松下貴史¹、長谷川 稔¹、竹原和彦¹、佐藤伸一^{1,2}(¹金沢大皮膚科、²長崎大皮膚科)

全身性强皮症(SSc)では、細胞質外マトリックス(ECM)増加における自己抗体の役割は不明である。今回、SSc患者血清中に抗MMP-3抗体を見いだした。同抗体価は、皮膚硬化、肺線維症、腎血管抵抗の程度とそれぞれ関連した。さらに、患者血清中の抗MMP-3抗体はMMP-3活性を阻害した。抗MMP-3抗体はMMP-3活性を阻害することでECMの分解を抑制し、SScの線維化に関与している可能性が示された。

10. 全身性強皮症(SSc)および全身性エリテマトーデス(SLE)における2社 phosphatidylserine依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/PT)測定値の乖離と臨床的意義
山崎雅英¹、河嶋洋平²、長谷川 稔³、竹原和彦³ (¹金沢大血液内科、²金沢大臨床検査医学、³金沢大皮膚科)

【目的】SScにおけるaPS/PTの臨床的意義を検討するため、SSc症例77例の臨床経過と2社のaPS/PT抗体価の関連を解析し、SLE16例ならびに原発性抗リン脂質抗体症候群(PAPS)症例7例と比較した。

【結果】SLE/PAPS群では2社のaPS/PT値は強い正相関を認め、ループスアンチコアグラント(LA)陽性例、動脈・静脈血栓症症例で有意に高値を示した。一方、SSc群では2社のaPS/PT抗体価に相関は見られず、両社の結果ともLA、動脈・静脈血栓症と抗体価の関連は見られなかった。SSc群ではaPS/PTとaPS(抗phosphatidylserine抗体)がほぼ同抗体価を示したことから、SScで認められるaPS/PTは、血栓症との関連性が低いaPSを反映している可能性も考えられた。しかし、臨床的にはAPSを合併するSSc症例も多数存在することから、今後より臨床的意義の高いaPL測定法が求められる。

11. 強皮症におけるB細胞機能分子多型の検討

土屋尚之¹、人見祐基¹、黒木喜美子^{1,2}、藤本 学³、村上善則⁴、Thomas F. Tedder⁵、徳永勝士¹、竹原和彦⁶、佐藤伸一^{6,7} (¹東京大人類遺伝学、²九州大生体防御医学研究所、³東京大皮膚科、⁴国立がんセンター研究所、⁵Duke大免疫学、⁶金沢大皮膚科、⁷長崎大皮膚科)

昨年度強皮症感受性との関連を報告したCD19 -499G>T多型につき、臨床病型との関連を検討したところ、この関連は主に抗セントロメア抗体陽性の限局性皮膚硬化型の患者群に認められた。また、末梢血B細胞におけるCD19発現は、-499Tアリル陽性群において有意に増強していた。このことから、CD19多型が発現増強を介して強皮症発症に関与することが示唆された。また、CD22多型と強皮症の関連も示唆された。

12. 全身性強皮症皮膚におけるhuman parvovirus B19遺伝子の変化について 大塚 勤 (獨協医大皮膚科)

全身性強皮症皮膚におけるhuman parvovirus B19由来遺伝子であるVP1,NS1,VP2遺伝子の発現率を検討した。VP1およびNS1遺伝子の発現率が正常人と比較して有意に上昇していた。また、VP1陽性者におけるVP2の発現率は正常人と比較して有意に上昇していた。

昼食 (12:25~13:05)

一般演題 ()(口演7分、討論3分)

座長： 籾持 淳 (獨協医大皮膚科学教室) (13:05~14:10)

尹 浩信 (東京大皮膚科)

13. TGF- β シグナルの調節機構

宮園浩平 (東京大分子病理学)

TGF- β は強皮症などにおける線維化に深く関わっている。我々はこれまで抑制型 Smad の作用をユビキチンリガーゼである Smurf が増強することを明らかにしてきた。一方で Arkadia は抑制型 Smad を分解することにより、TGF- β シグナルを増強することが明らかとなった。Arkadia は角化細胞に発現しており、Smurf と Arkadia の拮抗作用が TGF- β シグナルの調節に重要であると考えられた。

14. 汎発性強皮症線維芽細胞における Smad3 のリン酸化と Smad3、Sp1、p300/CBP の相互作用

尹 浩信、山根謙一、浅野善英、神人正寿、玉置邦彦 (東京大皮膚科)

強皮症線維芽細胞では、恒常的に Smad3 がリン酸化しており、Smad3 とその co-activator である p300/CBP、コラーゲン遺伝子発現亢進に関与する転写因子 Sp1 が結合していた。Smad3 の強発現にて強皮症線維芽細胞ではほとんど変化を認めなかった。以上より、強皮症線維芽細胞では autocrine TGF- β signaling によって、Smad3 と p300/CBP、Sp1 が結合し、exogenous TGF- β 刺激に対する反応性が低下していると考えられた。

15. 限局性強皮症病変部および健常部由来培養皮膚線維芽細胞における Smad2/3 リン酸化比と Smad7 および CTGF 発現量の検討

橋本姿恵、安部正敏、横山洋子、石川 治 (群馬大皮膚科)

限局性強皮症患者の健常部および病変部由来の培養皮膚線維芽細胞 (n=3) に TGF- β 110ng/ml を添加し、Western blot 法にて Smad2/3 のリン酸化比と Smad7 および CTGF の発現量を検討した。CTGF は健常部において添加 24 時間でピークを迎え 96 時間までに有意に減少したが、病変部では高いレベルを維持した。Smad2/3 リン酸化比と Smad7 では両群間に有意な差はみられなかった。

16. 強皮症線維芽細胞における smooth muscle actin (SMA) 発現亢進の機序について

三村佳弘、尹 浩信、神人正寿、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦 (東京大皮膚科)

強皮症線維芽細胞における -smooth muscle actin (SMA) 発現亢進の機序を解析。強皮症線維芽細胞では focal adhesion kinase (FAK) の恒常的リン酸化を認め、SMA 発現量は PP2 の添加や kinase deficient FAK mutant 強発現による FAK の阻害、あるいは TGF- β antisense oligonucleotide 添加で減少。強皮症線維芽細胞では autocrine TGF- β 刺激による FAK の恒常的リン酸化により SMA 発現が亢進していると考えた。

17. 強皮症皮膚線維芽細胞におけるヒト 2(I) collagen遺伝子の発現およびTGF-signalingの活性化に対するFK506の作用

浅野善英、尹 浩信、山根謙一、神人正寿、三村佳弘、玉置邦彦（東京大皮膚科）

最近、免疫調節剤FK506の全身投与により汎発性強皮症の皮膚硬化が著明に改善した例が報告されている。一方、FK506にはcalcineurinを介した免疫抑制効果の他に、様々な細胞内シグナル調節効果があることが知られている。今回我々はヒト 2(I) collagen遺伝子の発現とTGF- signalingの活性化に注目し、FK506が強皮症皮膚線維芽細胞に及ぼす影響について検討を行った。

18. 正常及び全身性強皮症由来培養線維芽細胞のコラーゲン遺伝子発現に対するエリスロマイシン誘導体EM703の抑制効果

池田秀幸¹、砂塚敏明²、安田真一³、鈴木弘美¹、山崎雙次¹、籾持 淳¹（¹獨協医大皮膚科、²北里大北里生命科学研究所、³獨協医大医学総合研究所）

エリスロマイシン及びその新しい誘導体EM703による培養線維芽細胞のI型コラーゲン遺伝子発現に対する影響を調べたところ、誘導体EM703（ 10^{-7} ~ 10^{-6} M）でその抑制効果のあることを見出した。全身性強皮症由来培養線維芽細胞9株に対してもmRNAレベルで同様の効果が認められた。現在ルシフェラーゼアッセイを行い転写レベルでの影響と抗TGF 抗体、Antisense-Oligoを用いてTGF の関与の有無を検討中である。

一般演題（ ）（口演7分、討論3分）

座長：石川 治（群馬大皮膚科）（14：10～15：15）

大田明英（佐賀大看護学科）

19. 強皮症(SSc)線維芽細胞におけるIL-1 転写調節因子の解析

川口鎮司、栃本明子、深澤千賀子、高木香恵、田中みち、市田久恵、勝又康弘、原まさ子（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

強皮症(SSc)の線維芽細胞(Fb)はIL-1 を過剰に発現しコラーゲンの産生を誘導している。IL-1 の転写調節因子として我々が同定したErbB3 binding protein 1 (EBP1)の細胞内分布は、SScFbでは核内であり、正常Fbでは細胞質内であった。two-hybrid 法にてFK506 binding protein (FKBP)38がEBP1の結合因子であることを同定した。FKBP38の抑制により、SScFbの発現するEBP1の核内移行が抑制され、pro-IL-1 の発現が抑制された。本研究により、FKBP38/EBP1複合体が、強皮症の線維化に重要であることが示唆された。

20. コラーゲンの産生を抑制するFli1は汎発性強皮症皮膚において減少している

久保正英^{1,2}、尹 浩信¹、Joanna C-Ladykowska²、Maria Trojanowska²、玉置邦彦¹（¹東

京大皮膚科、²South Carolina医科大リウマチ免疫学)

SSc患者16例と健常人16例の培養皮膚線維芽細胞にてウエスタンブロット法でFli1の発現を検討した。また、SSc患者12例と健常人5例の皮膚組織にて、Fli1の免疫染色とコラーゲンmRNAの発現のISH法を行った。SSc培養皮膚線維芽細胞で健常人培養皮膚線維芽細胞よりFli1の発現が減少し、また、健常人皮膚組織の線維芽細胞でコラーゲンの発現とFli1の発現に逆相関が認められた。また、SSc皮膚組織の線維芽細胞でFli1の発現が低下していた。

21. Sphingosine kinaseのコラーゲン遺伝子発現に与える影響について

山中正義、石川 治 (群馬大皮膚科)

Sphingosine kinase-1 (SPHK-1)はヒト 2 (I)コラーゲン遺伝子の転写活性を抑制することが既に報告されている。そこで強皮症皮膚線維芽細胞におけるSPHK-1活性を検討したところ、正常皮膚線維芽細胞に較べてその活性が低下している傾向がみられた。今回我々は、ヒト 2 (I)コラーゲン遺伝子発現抑制に関与すると考えられているTNF- α 情報伝達系へのSPHK-1の与える影響について検討した。

22. エストロゲンの皮膚硬化に及ぼす影響について

曲 陸丹¹、安部正敏¹、横山洋子¹、石川 治¹、角野博之² (¹群馬大皮膚科、²群馬大臓器病態内科学)

閉経後には皮膚の弾性が低下する。エストロゲンなどのホルモン補充療法により、低下した弾性力が回復する。そこで、中年女性由来ヒト真皮線維芽細胞を用い、エストロゲンの結合織代謝に及ぼす影響を検討した。17 β -エストラジオールは低濃度域でMMP-1の産生量を有意に減少させ、高濃度域でTGF- β 1の産生量を増加させた。

23. 強皮症(SSc)患者由来線維芽細胞のコラーゲン代謝に及ぼすHepatocyte growth factor(HGF)の影響

シヅカ多田野亮子¹、大田明英²、三田村未央³、春田善男³、小荒田秀一³、多田芳史³、長澤浩平³ (¹佐賀大医学系研究科、²同看護学科、³同内科)

HGFのcollagen代謝への影響をみるために、正常およびSSc患者の皮膚線維芽細胞をHGF処理し、上清中のMMP-1、collagen産生量(ELISA)およびMMP-1、 α 1(I)型collagen、CTGF、TGF- β 1、Ets-1発現(real-time PCR)を検討した。HGF処理により上清中のMMP-1は有意に増加し、collagenはSSc細胞で有意に減少した。また、MMP-1、Ets-1発現は有意に増加し、CTGFはSSc細胞で有意に減少したが、TGF- β 1発現に有意な変化はなかった。HGFはEts-1を介してMMP-1を増加させ、またCTGF発現抑制を介してcollagen産生を抑制する可能性が示唆された。

24. Hepatocyte Growth Factorの α 1(I)型コラーゲン代謝に対する作用

神人正寿、尹 浩信、三村佳弘、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦 (東京大皮膚科)

汎発性強皮症(SSc)患者および正常人由来の皮膚線維芽細胞においてHGFがI型コラ

ーゲン発現におよぼす作用を検討した。HGF刺激によりSSc由来線維芽細胞ではI型コラーゲン分泌量が減少したが正常細胞では有意な変化を認めなかった。またSSc由来線維芽細胞では正常細胞と比較してHGFによるmatrix metalloproteinase(MMP)-1産生増加率が高かった。

．一般演題（ ）

座長：桑名正隆（慶應大先端医科学）（15：15～16：45）

後藤大輔（筑波大臨床医学系内科）

25．HGF遺伝子による全身性強皮症の治療（造血幹細胞移植との比較検討）

岩崎 剛¹、今戸健人²、北野幸恵¹、久野英樹¹、橋本尚明¹、佐野 統¹（¹兵庫医大リウマチ・膠原病科、²血液腫瘍科）

HGF遺伝子の全身性強皮症（SSc）に対する治療効果を検討したので報告する。SScモデルTskマウスにHGF遺伝子を1週間毎に導入し4週、8週後に皮膚、肺組織の病理組織学的解析を行った。また、Tskマウスに9Gy全身照射し、BALB/cマウス骨髓細胞を移植しその効果を比較検討した。その結果、HGF遺伝子治療によりBALB/cマウス骨髓移植と同等以上の皮膚組織の改善が認められた。HGFの治療効果を組織再生、線維化抑制、免疫学的作用から考察して報告する。

26．骨髓由来細胞の分化誘導による臓器線維症の治療戦略

稲垣 豊¹、東山礼一¹、渡辺 哲¹、岡崎 勲¹、松崎有未²、岡野栄之²（¹東海大基盤診療学、²慶應大生理学）

臓器線維症は、その部位と原因とにかかわらず、組織にコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスが過剰に沈着し、臓器の機能障害をきたした病態である。肝線維症の終末像である肝硬変症は、これまで進行性かつ不可逆性と考えられてきたが、最近ではその原因を除去することで正常肝に近い状態にまで改善することが臨床的にも実証された。演者らは、四塩化炭素投与による実験的肝硬変症からの回復期に、コラーゲン線維を分解するMMP-13が一過性に発現することを見出した。GFP transgenic mouseを用いた骨髓移植実験では、この時期に一致して多数の骨髓由来細胞が肝内に浸潤増殖し、線維束周囲に認められる。この骨髓由来細胞を利用した肝線維症治療の試みを紹介する。

27．強皮症における皮膚潰瘍に対する自己骨髓幹細胞を用いた血管新生療法

小林 弘、関口彰子、泉二恭輔、上田敦久、岳野光洋、金森平和、石ヶ坪良明（横浜市大第一内科）

強皮症における血管病変は、レイノー現象や指尖潰瘍などの皮膚潰瘍をきたす。ステロイドなど免疫抑制療法は効果に乏しく、PG製剤などによる血行改善や局所療法が奏功することもあるが、概して治療に難渋し、新たな治療法の開発が期待される。

今回我々は、既にバージャー病の治療法として確立している自己骨髄幹細胞を用いた血管新生療法を、強皮症における皮膚潰瘍に対して応用し、安全性および認容性について検討した。

28．強皮症に対するスタチン療法の循環血管内皮前駆細胞に対する効果

桑名正隆¹、岡崎有佳¹、鍋木淳一²（¹慶應大先端医科学、²東京電力病院内科）

強皮症では循環血管内皮前駆細胞（CEP）の減少と分化障害を伴うことから、CEPを動員する作用が知られているスタチンの効果を検討した。強皮症13例にアトルバスタチンを投与し、CEPと血管病変コアセットを経時的に調べた。治療4週間後にCEPは有意に増加したが（ 147 ± 110 から 310 ± 187 、 $P=0.001$ ）臨床症状の改善はみられなかった。スタチンによる臨床効果の評価には長期投与が必要と考えられた。

29．全身性強皮症に伴う原発性肺高血圧症に対しクエン酸シルデナフィル（バイアグラ錠[®]）を投与した2例

白崎文朗¹、早川郁子¹、平野貴士¹、大石直人¹、越後岳士¹、長谷川 稔¹、佐藤伸一^{1,2}、竹原和彦¹（¹金沢大皮膚科、²長崎大皮膚科）

原発性肺高血圧症を伴ったlimited型の全身性強皮症患者2例に対し、クエン酸シルデナフィル25mgを1日2回投与した。症例1：56歳女、発症13年、抗セントリオール抗体陽性。症例2：59歳女、発症10年、特異抗体陰性。内服半年後の心臓カテーテル検査の結果、平均肺動脈圧と収縮期右室圧の低下、心拍出量の増加を認めた。6分間歩行距離は延長し、血中BNP値は低下した。現在のところ明らかな副作用はない。

30．強皮症に合併する間質性肺病変に対するシクロホスファミド（CY）静注療法の治療効果の検討(第2報)

栃本明子、川口鎮司、立石睦人、高木香恵、原まさ子（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

目的：強皮症(SSc)において間質性肺病変(ILD)は予後を決定する重要な合併症の一つである。前回我々はILDに対するCY静注療法の有用性を報告した。今回はさらに症例数を蓄積し報告する。

方法：2000年5月以降に当院に入院したSScで活動性ILDが認められる13例を対象とした。CY静注療法(400mg/m²、月1回、2 - 6回)とプレドニゾロンの中用量内服治療を併用した。治療前、治療3,6,12ヶ月後に自覚症状、胸部CT、肺活量、血清KL-6値にてILDの評価を行った。

結果：12例は治療後12ヶ月においてILDの活動性は治療前と比較し低下し再燃は見られなかった。1例は1回目のCY静注療法後にウイルス性心筋炎を併発したため以後のCY療法を中止した。

結論：CY静注療法は、SScに合併したILDに有用な治療法であることが示唆された。

31．強皮症合併間質性肺炎に対するシクロホスファミドパルス療法の効果予測因子

安井正英¹、早稲田優子¹、市川由加里¹、長谷川 稔²、竹原和彦²、佐藤伸一^{2,3} (¹金沢大呼吸器内科、²同皮膚科、³長崎大皮膚科)

シクロフォスファミド (CPA) パルス療法 (15mg/kg/month , 3~6クール) が施行されたSSc-IP11例を、特発性肺線維症治療効果判定基準に従い評価し、改善群 (5例) と非改善群 (6例) に分類した。治療前の様々な臨床データを2群間で比較検討し、のみが改善群において有意に高値であった。また、BALF中リンパ球比率は、呼吸機能検査と胸部CT上の効果に対する独立した因子でもあった。SSc-IP症例において、BALF中リンパ球比率が高値の場合、CPAパルス療法の効果が期待されることが示唆された。

32 . 汎発性強皮症における免疫グロブリン大量療法について

尹 浩信、三村佳弘、矢澤徳仁、神人正寿、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦 (東大皮膚科)

皮膚筋炎 / 多発性筋炎や全身性エリテマトーデスにおける免疫グロブリン大量療法 (IVIG) の有効性が報告されている。今回、diffuse typeの強皮症患者5例においてIVIGの有効性を検討した。IVIGにてtotal skin thickness scoreの有意な低下が確認され、さらに組織学的検討にて皮膚厚の減少が認められた。以上の結果より、IVIGは強皮症患者の皮膚硬化に対して有効であると考えられた。

. 一般演題 (VI)

座長：近藤啓文 (北里大膠原病感染内科) (16:45 ~ 17:50)

川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

33 . 強皮症患者における逆流性食道炎とその他の臨床像との関連についての検討

久野英樹¹、橋本尚明¹、岩崎 剛¹、橋本武則²、佐野 統¹ (¹兵庫医大リウマチ・膠原病科、²橋本膠原病センター)

強皮症患者 (SSc) において逆流性食道炎を合併する頻度は高く、その成因の一つとして長時間の酸暴露が挙げられる事をこれまで報告してきた。今回我々は逆流性食道炎の有無を検索しえた104例のSSc患者について年齢、性別、罹病期間、臓器病変などの臨床像との関連性の有無について検討した。逆流性食道炎陽性患者42例、陰性患者62例。逆流性食道炎に關与する因子としてH.pylori、非感染などがあげられる他、多要因が關与していると考えられた。

34 . 全身性強皮症における消化器合併症：食道通過および胃排出シンチグラフィからみて

中嶋憲一¹、河野匡哉¹、利波紀久¹、長谷川 稔²、竹原和彦² (¹金沢大核医学科、²同皮膚科)

SSc58例（diffuse 35例、limited 23例）および食道対照群16例、胃排出対照群6例において、食道シンチグラフィ（74例）と胃排出シンチグラフィ（34例）を施行した。食道の自覚症状のある群では、食道内の残存率、胃排出ともに有意に無症状の群よりも異常を示した。SScの病型およびTotal Skin Scoreの関係をみると、食道残存率は胃排出時間に比べて有意に病型や重症度との相関が高かった。

35．全身性強皮症腸管病変の¹³C標識脂肪酸吸収呼吸試験による評価

遠藤平仁、吉田 秀、坂井美保、近藤啓文（北里大膠原病感染内科）

全身性強皮症（SSc）の腸管病変を¹³C標識脂肪酸吸収呼吸試験による定量的な評価を試みた〔方法〕SSc20、健常人(N)20例に安定同位体¹³C標識脂肪酸の吸収呼吸試験を行った〔結果〕¹³C8時間累積回収率SSc $12 \pm 5\%$ （N 21 ± 5 ）HPN導入SSc $3.6 \pm 1\%$ と極度に低値を示した〔結論〕¹³C標識脂肪酸吸収呼吸試験は無侵襲、簡易な腸管吸収試験でありSSc腸管病変の重症度の定量的指標になると考えられた。

36．日本人強皮症におけるHAQの経時的変化の解析

桑名正隆¹、佐藤伸一²、尹 浩信³、石川 治⁴、川口鎮司⁵、三崎義堅⁶、後藤大輔⁷、安田 泉⁸、藤咲 淳⁹、近藤啓文¹⁰、竹原和彦¹¹

（¹慶應大先端医科学、²長崎大皮膚科、³東京大皮膚科、⁴群馬大皮膚科、⁵東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、⁶東京大アレルギーリウマチ内科、⁷筑波大臨床医学系内科、⁸斗南病院リウマチ膠原病科、⁹苫小牧市立総合病院内科、¹⁰北里大内科、¹¹金沢大皮膚科）

2000年調査時にエントリーした155例のうち3年後の追跡が可能な強皮症123例を対象とした。9例が死亡し、うち強皮症関連死5例は初回調査時のHAQ-DIが生存例に比べて有意に高かった。3年間でHAQ-DIは0.31から0.59へ上昇し、特に食事、握力の指標の悪化が顕著であった。HAQ-DI上昇は手の伸展、手指屈曲の悪化と関連した。日本人強皮症は欧米より生命予後は良いが、機能障害が徐々に低下する症例が多かった。

37．強皮症患者のQOLについて

松浦江美¹、大田明英¹、春田善男²、小荒田秀一²、多田芳史²、長澤浩平²（¹佐賀大看護学科、²同内科）

強皮症患者50名を対象に、QOLおよび関連要因（セルフケア能力、痛み、支援、無力感、コヒアレンス感、抑うつ、臓器障害の程度）を調査した。セルフケア能力に有意に影響する要因は、抑うつ、無力感、臓器障害の程度であった。また、軽症を含めると患者の46%が抑うつ状態であったが、抑うつと強皮症の臓器障害の程度との間に有意な相関は認められなかった。これらの結果をもとに、QOL向上のための患者教育プログラムを検討中である。

38．全身性強皮症患者の関節可動域制限に対するリハビリテーション

麦井直樹¹、田村芽衣子¹、沢崎詩織¹、生田宗博²、長谷川 稔³、竹原和彦³、佐藤伸一^{3,4}
(¹金沢大病院リハビリ、²金沢大作業療法学、³同皮膚科、⁴長崎大皮膚科、)

全身性強皮症の皮膚硬化による関節可動域 (ROM) 制限に対し、ストレッチングを主としたリハビリテーションをおこなった。対象患者は73例 (dSSc 52例、ISSc 21例) であった。検査として手指の他動ROM測定を実施した。1ヵ月後再評価できた73例では改善していた。さらに1年後 (36例)、3年後 (15例) でも改善または機能維持できており、ROM制限に対するリハビリテーションの効果が示された。

． 一般演題 (VII)

座長：高橋裕樹 (札幌医大第1内科) (17:50 ~ 18:55)

長谷川 稔 (金沢大皮膚科)

39．全身性強皮症患者にみられる毛細血管拡張の臨床経過の検討

藤本 学、尹 浩信、玉置邦彦 (東京大皮膚科)

全身性強皮症患者の皮膚に認められる毛細血管拡張は、本症に特徴的な所見のひとつであり、斑状型、Osler病型、クモ状血管腫型に分類することができる。本症患者に観察された毛細血管拡張の型、部位、頻度について、10年間の経過を観察しえた患者を対象として、その臨床的意義を検討した。

40．当科における悪性腫瘍を合併した強皮症症例の検討

鈴木知佐子、小原美琴子、山本元久、苗代康可、山本博幸、高橋裕樹、今井浩三 (札幌医大第一内科)

目的：強皮症と悪性腫瘍の関連について臨床的検討を行った。対象・結果：当科で診療中の膠原病症例中悪性腫瘍合併強皮症患者を対象とした。男性1例、女性7例で、内訳は肺癌2例、大腸癌2例、甲状腺癌1例、子宮癌1例、縦隔腫瘍1例、乳癌1例であった。そのうち強皮症と悪性腫瘍の発症がほぼ同時期と考えられたのは3例であった。結論：強皮症患者の中にはparaneoplastic syndromeとしてとらえられる症例も含まれている。

41．強皮症の心筋障害の診断に、心筋^{99m}Tc標識ピロリン酸 (PYP) シンチが有用であった一例

西正大、飯塚進子、遠藤平仁、田中住明、近藤啓文 (北里大膠原病感染内科)

症例：66歳女性 現病歴：心不全のため入院。手指硬化、間質性肺炎、食道蠕動低下より強皮症と診断。抗U1-RNP抗体陽性。肺高血圧の合併を認めた。心機能の低下が持続したため心筋^{99m}TcPYPシンチを行い心筋に集積を認めたため心筋生検を施行：心筋線維の脱落と繊維化、炎症細胞浸潤を認めた。結論：心筋障害の評価に心筋^{99m}Tc標識ピロリン酸 (PYP) シンチが有用であった。

42. Generalized morphea様の特徴的な躯幹の皮膚硬化を呈する軽症型全身性強皮症（炎症型SScの一型か？）

佐々木哲雄^{1,2}、近藤 恵²、内田敬久²、高橋一夫²（¹国際医療福祉大熱海病院皮膚科、²横浜市大皮膚科）

Generalized morphea-like SScは山蔭、石川らの提唱以来、多くは職業性外因暴露歴を伴う重症型のSScの一型として報告されることが多い。一方、GM-like SScに近いと思われる特徴的な躯幹の皮膚硬化を呈するSSc女性で、職業歴がなくSScとしては軽症型ながら軽度の筋炎などを伴うことの多い患者群を我々は95年、97年に学会報告した。その6例の観察期間が平均10(7~17)年を超え、軽症型、炎症型の一つのタイプと考え報告する。

43. 強皮症様の皮膚硬化を来した好酸球性筋膜炎の2例

遠藤雪恵、松島陽一郎、長谷川道子、永井弥生、田村敦志、石川 治（群馬大皮膚科）

症例1：29歳、女。25歳時に特に誘因なく右下腿と右手背の浮腫と硬化性病変が出現。好酸球性筋膜炎の診断でPSL20mgを投与され皮疹は速やかに消退したが、減量や休薬により再燃し、硬化は徐々に全身に拡大した。症例2：68歳、女。66歳時に特に誘因なく四肢の浮腫が出現。好酸球性筋膜炎の診断でPSL30mgを投与され浮腫は速やかに消退したが、四肢の硬化と下肢に光沢を伴う帯状の硬化局面が出現した。

44. 全身性強皮症と鑑別を要したAcrogeria の1例

橋本姿恵、安部正敏、和田 望、横山洋子、石川 治（群馬大皮膚科）

27歳、男性。幼少時より顔面、耳介、指趾に凍瘡が出没し、足底に胼胝腫と外反母趾が生じていた。初診時、手指の強指症様変化と指尖癒痕、末節骨短縮、足底の胼胝腫と外反母趾、外耳輪中央の癒痕化と変形がみられた。手のX線像では末節骨欠損や中節骨の吸収像があり、血管造影では手指の動脈の描出が不良であった。病変部および非病変部からの培養真皮線維芽細胞では 型collagenの産生が減少していた。

・ クロージング・リマーク（5分）

18：55～19：00

近藤啓文（北里大膠原病感染内科）

懇親会

19：00～