

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2005年度班会議・  
第9回強皮症研究会議  
(SSc, Scleroderma Study Conference)  
合同会議プログラム

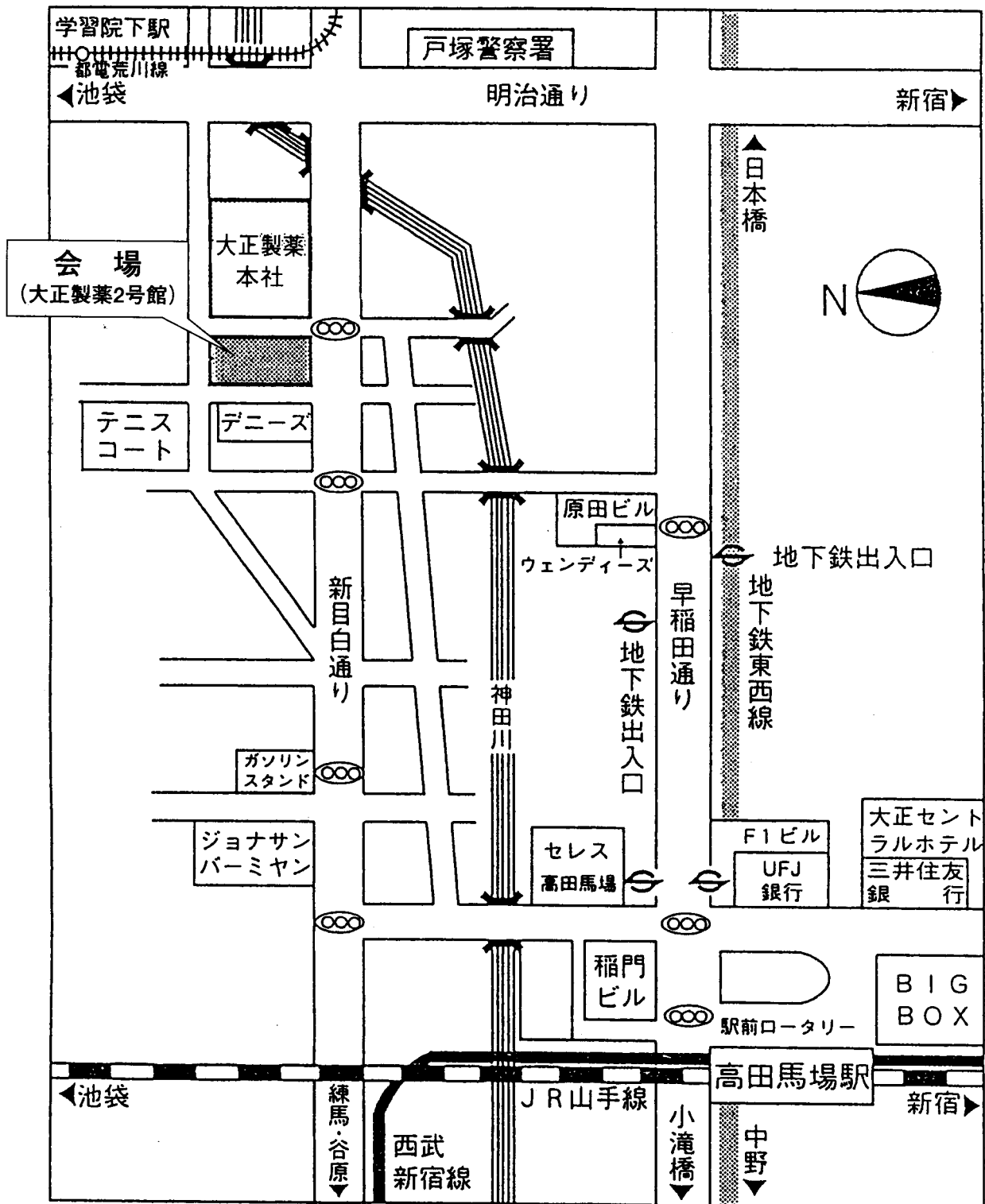
日 時：平成18年1月14日(土) 8：45～  
場 所：大正製薬(株)本社2号館1F  
東京都豊島区高田3-25-1  
連絡先：Tel 03-3985-1151

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  
Fax：076-234-4270  
E-mail：minoruha@derma.m.kanazawa-u.ac.jp

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) 講演時間は7分以内、討論時間は3分です。ただし、症例報告(演題番号の後ろに症例と記載)につきましては講演時間5分以内、討論3分といたします。多数の演題のため、発表時間厳守でお願いします。今回より全てPCでの発表となります。スライドでは発表できませんので御注意下さい。詳細についてはプログラムの最後をご覧ください。
- 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及び懇親会の出欠、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2005年度班会議・  
第9回強皮症研究会議(SSc, Scleroderma Study Conference)合同会議

	8:15 ~ 8:45 厚生労働科研第9回打ち合わせ会 分担研究者
8:45 ~ 8:50 オープニング・リマーク 【竹原和彦】	
8:50 ~ 9:00 厚生労働省健康局疾病対策課・課長挨拶	
9:00 ~ 9:10 ACRレポート 【藤本 学】	
9:10 ~ 10:50 ワークショップ (1 ~ 9) 【佐藤伸一】【桑名正隆】	
10:50 ~ 12:20 一般演題I (1 ~ 8) 【三崎義堅】【藤本 学】	
昼 食	12:20 ~ 強皮症研究会議第12回幹事会
13:00 ~ 14:30 一般演題II (9 ~ 16) 【石川 治】【尹 浩信】	
14:30 ~ 16:00 一般演題III (17 ~ 24) 【旗持 淳】【川口鎮司】	
16:00 ~ 17:30 一般演題IV (25 ~ 32) 【高橋裕樹】【後藤大輔】	
17:30 ~ 18:50 一般演題V (33 ~ 40) 【大田明英】【長谷川稔】	
18:50 ~ 18:55 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
19:00 ~ 懇親会	

I. オープニング・リマーク (8:45~8:50)

竹原和彦(金沢大皮膚科)

II. 厚生労働省健康局疾病対策課・課長からの御挨拶(8:50~9:00)

III. ACRレポート (9:00~9:10)

藤本 学(金沢大皮膚科)

IV. ワークショップ:強皮症新規治療の開発(9:10~10:50)

座長:佐藤伸一(長崎大皮膚科)

桑名正隆(慶應大先端医科学)

1. 全身性強皮症のシクロフォスファミドによる間質性肺病変の長期治療成績

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

間質性肺病変に対し、シクロフォスファミド静注療法の有効性、安全性を24ヶ月検討した。間質性肺病変の活動性の評価には、自覚症状、HRCT、呼吸機能検査、動脈血酸素分圧、肺胞洗浄液分析、血清KL-6値を用いた。治療法は、シクロホスファミド(CY)400mg/m<sup>2</sup>の点滴静注を1カ月に1度最大6回繰り返した。プレドニゾロンは、40mg/dayを1カ月継続して、その後、漸減した。7例で治療開始後2年まで観察が継続されており、2例に間質性肺病変の悪化が認められたが、それ以外は、活動性の低下を得ることができた。

2. 強皮症に対するシクロホスファミド静注療法(IVCY)は循環血管内皮前駆細胞(CEP)を動員する

古屋善章<sup>1,2</sup>、岡崎有佳<sup>1</sup>、加治賢三<sup>3</sup>、穠山雄一郎<sup>4</sup>、佐藤伸一<sup>4</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>、桑名正隆<sup>1</sup>（<sup>1</sup>慶應大先端医科学、<sup>2</sup>同内科、<sup>3</sup>金沢大皮膚科、<sup>4</sup>長崎大皮膚科）

強皮症に対する IVCY が CEP 数に与える影響を追究した。間質性肺疾患（ILD）に対して IVCY を施行した 8 例とステロイド投与を受けた 2 例の、治療前および開始 2 週間後に CEP を定量的に測定した。IVCY 群 3 例で治療後に CEP が健常人と同等レベルまで増加した。ILD の改善は CEP 増加 3 例にのみ観察された。ILD に対して IVCY が効果を示す機序として CEP 動員を介した組織修復による可能性が考えられた。

### 3. 強皮症に対するスタチン療法の循環血管内皮前駆細胞（CEP）に対する効果

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

スタチンが強皮症における CEP の減少と末梢循環障害を改善しえるかを検討した。強皮症 14 例にアトルバスタチン 10mg/日を 12 週間投与したところ、CEP 数の増加、循環血中の血管新生因子、血管傷害マーカーの減少、レイノー状態スコアの改善が観察された。これら変化はアトルバスタチン中断後に前値に戻った。以上より、スタチンは CEP を動員することで強皮症の血管病変を改善することが示された。

### 4. 強皮症に伴う肺高血圧症に対する治療経験

長谷川 稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）、安井正英（同呼吸器内科）

金沢大学においては、強皮症にみられる肺高血圧症例に対してクエン酸シルデナフィル、塩酸バルデナフィル、トラクリアの投与を行い興味深い知見を得ている。それらの症例の治療経過について報告するとともに、今後の強皮症の肺高血圧治療について考察したい。

### 5. 膠原病肺高血圧症に対するクエン酸シルデナフィルの長期投与試験：運動耐用量の著明に改善した 2 例

釜田康行、岩本雅弘、長嶋孝夫、奈良浩之、上村 健、吉尾 卓、岡崎仁昭、簗田清次（自治医大アレルギー膠原病学部門）

膠原病に合併した肺高血圧症（PAH）2 例（症例 A：SLE、症例 B：MCTD）に対し、シルデナフィルを半年間投与し、長期効果について検討した。肺動脈圧、

ET-1 の推移は症例 A と B で異なったものの、共に BNP は低下し、6 分間歩行距離は増加し、在宅酸素療法を離脱することができた。シルデナフィルは PAH に対し、短期効果のみならず長期効果も認められ、ボセンタンに比べ安価な治療薬となることが期待できる。

6 (症例) . Bosentan が指尖潰瘍にも著効した肺動脈性肺高血圧症合併強皮症の一症例

田中住明, 田中淳一, 星 健太, 和田達彦, 西 正大, 飯塚進子, 遠藤平仁, 近藤啓文 (北里大学膠原病感染内科)

【症例】68 歳女性【現病歴】16 年前に強皮症と診断。その後、難治性指端潰瘍出現。2005 年 1 月、労作時呼吸困難(NYHA: III 度) で入院。肺動脈性肺高血圧症(PAH)と診断した。BPS を 160  $\mu$ g に増量し退院。しかし 8 月、PAH が再増悪し右心不全となり再入院。Bosentan 250mg を投与し BNP192 は 16.9pg/ml に改善。投与直後から指端潰瘍の疼痛とレイノー現象は消失し、投与 1 ヶ月後には指端潰瘍は著明に改善した【結語】Bosentan は強皮症に合併した PAH のみならず難治性指端潰瘍にも著効した。

#### 7. 難治性潰瘍に対する Topical Hemotherapy の工夫と効果

岩山美智子、杉浦一充、室 慶直、富田 靖 (名古屋大皮膚科)

症例、53 歳女性。強皮症にて通院中、平成 17 年 2 月頃より右母趾潰瘍が生じた。洗浄、外用剤塗布、プロスタグランジン製剤の点滴などの治療に抵抗し、徐々に潰瘍が拡大した。平成 17 年 5 月 9 日に入院。デブリドマン処置にて疼痛が強かったため、密封方法を工夫し Topical Hemotherapy を 2 週間施行。良好な上皮化を認め、7 月 9 日に退院した。強皮症により生じる潰瘍治療のひとつの選択肢となるものと考えらる。

#### 8. 全身性強皮症における指尖潰瘍・壊死、皮膚潰瘍の治療経験

高橋一夫<sup>1</sup>、山口由衣<sup>1</sup>、小野田雅仁<sup>1</sup>、内田敬久<sup>1</sup>、近藤 恵<sup>1</sup>、小林 弘<sup>2</sup>、佐々木哲雄<sup>3</sup>、石ヶ坪良明<sup>1</sup>、池澤善郎<sup>1</sup> (<sup>1</sup>横浜市立大皮膚科、<sup>2</sup>同リウマチ血液感染症科、<sup>3</sup>国際医療福祉大熱海病院皮膚科)

全身性強皮症 (SSc) における指尖潰瘍・壊疽は全 SSc 患者の半数にみられ、難治の症例も多い。今回は疼痛の強い指尖潰瘍・壊疽で入院加療した 7 例につ

き臨床的に解析し、若干の知見を得た。全例でリポ PGE1 製剤の点滴静注とデブリードマンが施行された。2例では明らかな感染徴候はなかったが皮下膿瘍を認め弱毒菌が検出された。難治の例では血管造影を試み固有指動脈の途絶が認められた。そうした例には自家骨髓細胞を用いた血管新生療法を施行し奏功している。

#### 9. 全身性強皮症の皮膚硬化に対する UVA-1(340-400nm)療法 12例のまとめ

新谷洋一，森田明理（名古屋市立大加齢環境皮膚科学）

UVA-1療法は、アトピー性皮膚炎、色素性蕁麻疹、限局性強皮症、皮膚T細胞リンパ腫に効果が報告されている。今回我々は全身性強皮症患者12名の皮膚硬化に対しUVA-1療法を行った。被験部位は手指・手背・前腕伸側とし、照射量は1回60J/cm<sup>2</sup>で週5回、計9~30回照射した。評価はサーモグラフィー・関節可動域・皮膚弾力測定・病理組織検査で検討した。また照射後最長7年までフォローした経過をお示しする。

#### V. 一般演題 (I) (10:50~12:20)

座長：三崎義堅（東京大アレルギーリウマチ内科）

藤本 学（金沢大皮膚科）

##### 1. 全身性強皮症患者血清における可溶性CD40の検討

藤本 学、小村一浩、長谷川稔、竹原和彦（金沢大皮膚科）、佐藤伸一（長崎大皮膚科）

全身性強皮症患者49例において血中の可溶性CD40を測定した。可溶性CD40は全身性強皮症患者の80%で上昇が認められ、diffuse typeに比べlimited typeで有意に高値であった。可溶性CD40リガンドとの相関は認められなかった。

##### 2. CD40-CD154シグナル阻害による線維化抑制効果

桑名正隆<sup>1</sup>、久保田雅秋<sup>1</sup>、河合正孝<sup>1,2</sup>（<sup>1</sup>慶應大先端医科学、<sup>2</sup>慶應大眼科）

抗線維化療法の標的として線維芽細胞が発現するCD40とT細胞上のCD154の結合シグナルに着目した。CD40を強制発現させた培養ヒト線維芽細胞では、

CD154 刺激により細胞増殖および IL-6, RANTES, MCP-1, ICAM-1 の発現が増強した。抗 CD154 抗体はマウスにおけるブレオマイシン誘発皮膚線維化を抑制した。以上より、CD40-CD154 シグナル阻害が線維化を抑制する可能性が示された。

3. ICAM-1 の欠損により tight skin (TSK) マウス の皮膚硬化は減弱する  
松下幸世、長谷川稔、竹原和彦 (金沢大皮膚科) 佐藤伸一 (長崎大皮膚科)

皮膚硬化における接着分子の関与を検討した。TSK マウスにおいて ICAM-1 を欠損させたり、アンチセンスオリゴを投与すると皮膚硬化が約 50%減少した。TSK の線維芽細胞では ICAM-1 の発現は上昇していたが、ICAM-1 の欠損により TSK 皮膚での Th2 サイトカインの発現亢進や線維芽細胞のコラーゲン産生能上昇が抑制された。強皮症の治療において ICAM-1 が重要なターゲットとなる可能性が示唆された。

4. ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルにおける接着分子の役割  
堀川真由香、藤本 学、松下貴史、長谷川 稔、竹原和彦 (金沢大皮膚科) 佐藤伸一 (長崎大皮膚科)

ブレオマイシン誘発性肺線維症モデルにおける E-selectin, P-selectin の役割は解明されてない。今回我々は P-selectin<sup>-/-</sup>マウス, E-selectin<sup>-/-</sup>マウスおよび抗 P-selectin 抗体を投与した E-selectin<sup>-/-</sup>マウスに、ブレオマイシンを経気管支的に投与して肺線維症を誘導した。肺病理組織、肺組織中のコラーゲン量および死亡率は野生型マウスと比較して E-selectin<sup>-/-</sup>で有意に増悪しており、抗 P-selectin 抗体を投与するとその差は顕著となった。P-selectin<sup>-/-</sup>マウスは野生型マウスと比べて増悪しているものの有意な変化は認めなかった。肺組織中の TNF- $\alpha$  mRNA 発現レベルは E-selectin<sup>-/-</sup>マウスで野生型マウスに比べ有意に上昇していたが、抗線維化サイトカインである IFN- $\gamma$ は有意に減少していた。

5. 肺線維症モデルに対する ACE 阻害薬およびアンギオテンシン受容体拮抗薬の効果

安井正英、早稲田優子、田上敦朗、西澤依小 (金沢大呼吸器内科), 長谷川稔, 竹原和彦 (同皮膚科)

2 種類のモデルを用い、肺線維化形成におけるアンギオテンシン産生系の関与を検討した。シリカ肺線維症モデルに対し、ACE 阻害薬およびアンギオテ



ンシン受容体拮抗薬は、用量依存的に肺線維化形成を抑制した。BLM 肺線維症モデルに対してもアンギオテンシン受容体拮抗薬は肺線維化形成を抑制した。また、BALF 中炎症細胞およびサイトカイン (TNF $\alpha$ , MIP-1 $\alpha$ , TGF- $\beta$ 1) に対する抑制効果も認められた。アンギオテンシン II の作用を阻害することで、肺線維症の進展を抑制できることが示唆された。

#### 6. 強皮症患者における可溶性 CD1d と NKT 細胞反応性の解析

後藤大輔、吉賀洋平、真村瑞子、松本 功、伊藤 聡、堤 明人、住田孝之 (筑波大臨床免疫学)

NKT 細胞は均一な TCR を発現し、CD1d により提示された糖脂質抗原を認識する。強皮症患者において NKT 細胞数が減少していることは既に報告されている。我々は CD1d に変異体が存在し、強皮症患者で変異型の可溶性 CD1d 発現が低下していることを見出した。さらに強皮症患者における NKT 細胞数の低下と発症メカニズムの究明の為、可溶性 CD1d の刺激を介した NKT 細胞の特異的な反応の解析を行った。

#### 7. 全身性強皮症における BAFF の発現異常

松下貴史<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>1</sup>、藤本 学<sup>1</sup>、佐藤伸一<sup>2</sup>、竹原和彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>金沢大皮膚科, <sup>2</sup>長崎大皮膚科)

BAFF は B 細胞の生存・分化に重要な分子である。強皮症患者の血清 BAFF 値は皮膚硬化の重症度と相関して上昇しており、経時的には皮膚硬化や内臓病変の活動性を反映した。強皮症患者皮膚では BAFF mRNA の発現増強が認められた。患者由来 B 細胞では BAFF 受容体の発現が亢進しており、BAFF の刺激により健康人 B 細胞よりも IgG と IL-6 を有意に多く産生した。BAFF を介したシグナルが強皮症の病態に関与している可能性が示唆された。

#### 8. 強皮症の病因における CD19/CD22 ループの役割の検討：CD22 の関連解析

土屋尚之<sup>1</sup>、人見祐基<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>2</sup>、藤本 学<sup>2</sup>、徳永勝士<sup>1</sup>、竹原和彦<sup>2</sup>、佐藤伸一<sup>3</sup> (<sup>1</sup>東京大人類遺伝学、<sup>2</sup>金沢大皮膚科、<sup>3</sup>長崎大皮膚科)

これまでに CD19 多型と lcSSc との関連を報告した。今回、CD22 多型と SSc との関連を検討した。Exon 13 に位置する同義置換(c.2304 C>A)において、A/A 遺伝子型が lcSSc 患者 79 例中 6 例 (7.6%) に存在したのに対し、dcSSc 47 例、健康

者 91 例には存在しなかった (IcSSc vs 健常者  $P=0.007$ )。この遺伝子型をもつ患者では CD22 発現低下が認められた。以上の結果から、CD19/CD22 多型が IcSSc に関与する可能性が示唆された。

## VI. 昼食 (12:20~13:00)

## VII. 一般演題 (II) (13:00~14:30)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

尹 浩信 (熊本大皮膚機能病態学)

### 9. TGF- $\beta$ シグナルの低分子化合物による抑制

宮園浩平、東條真義 (東京大分子病理学), 今村健志 (癌研究会・癌研究所生化学部), 濱島好男、梶本哲也、野出 學 (京都薬科大薬品製造学)

TGF- $\beta$  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 TGF- $\beta$  シグナルを抑制する化合物の研究を進めてきたが、今回新たに A-83-01 が TGF- $\beta$  I 型レセプターのキナーゼ活性を阻害し、TGF- $\beta$  シグナルを抑制することが明らかとなった。TGF- $\beta$  は NMuMG 細胞の上皮 間葉分化転換を促進するが、A-83-01 は TGF- $\beta$  のこの作用を強く抑制した。

### 10. 骨髄由来細胞の分化誘導による臓器線維症の治療戦略

東山礼一<sup>1</sup>、稲垣 豊<sup>1</sup>、渡辺 哲<sup>1</sup>、岡崎 勲<sup>1</sup>、松崎有未<sup>2</sup>、岡野栄之<sup>2</sup>、汐田剛史<sup>3</sup> (<sup>1</sup>東海大基盤診療学系、<sup>2</sup>慶応大生理学、<sup>3</sup>鳥取大遺伝子医療学)

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 を用いた骨髄移植実験では、この時期に一致して多数の骨髄由来細胞が肝内に浸潤増殖し、線維束周囲に認められる。また G-CSF 投与および HGF transgenic mouse を用いた検討では MMP-9 発現細胞の増殖を認めた。この骨髄由来細胞を利用した肝線維症治療の試みを紹介する。

### 11. 皮膚線維化における CTGF と c-Myc の関連

近藤美幾、中條園子、白崎文朗、竹原和彦（金沢大皮膚科）、稲垣 豊（東海大地域保健学部門）

皮膚線維芽細胞において、TGF- $\beta$ と CTGF 影響下での COL1A2 の発現と c-Myc との関連を調べた。COL1A2 の発現は TGF- $\beta$ 単独より CTGF との同時刺激において有意に上昇した。また c-Myc の発現は同時刺激により有意に継続的な減少がみられた。さらに、c-Myc を強制発現すると、TGF- $\beta$ による COL1A2 の promoter 活性を抑制した。以上のことから COL1A2 の発現調節には c-Myc が関与している可能性が示唆された。

### 12. Hepatocyte Growth Factor の Matrix Metalloproteinase-1 発現誘導作用の機序の検討

神人正寿、三村佳弘、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦（東京大皮膚科）、尹 浩信（熊本大皮膚機能病態学）

HGF の抗線維化作用の機序の一つとして、MMP 発現誘導作用が知られている。HGF 刺激による正常皮膚線維芽細胞由来の MMP-1 の発現誘導メカニズムを検討した。HGF は MMP-1 発現を ERK シグナルを介して転写レベルで誘導し、転写因子として Ets1 および Fli1 の関与することが示された。

### 13. 汎発性強皮症患者由来皮膚線維芽細胞における c-Ski および SnoN の発現

神人正寿、三村佳弘、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦（東京大皮膚科）、尹 浩信（熊本大皮膚機能病態学）

c-Ski および SnoN は TGF- $\beta$  情報伝達の negative feedback 機構において重要な働きを担っている。皮膚線維芽細胞における c-Ski および SnoN の発現を正常および強皮症患者由来皮膚を用いて比較検討した。c-Ski および SnoN の発現量は強皮症由来皮膚線維芽細胞において増加しており、本症では TGF- $\beta$ 情報伝達の negative feedback 機構が破綻している可能性が示された。

### 14. Sphingosine kinase-1 は TNF- $\alpha$ – NF- $\kappa$ - $\beta$ シグナル伝達経路を介してヒト

$\alpha 2$  (I)コラーゲン遺伝子の転写活性を抑制している

山中正義、石川 治(群馬大皮膚科)

昨年、我々は本会議で、Sphingosine kinase-1 (SPHK-1)がコラーゲン転写活性を抑制的に制御していることを報告し、その作用機序として JNK, NF- $\kappa$ - $\beta$ シグナルへの関与の可能性を示した。本年さらに JNK, NF- $\kappa$ - $\beta$ に対する特異的 inhibitor を用いた検討を行い、SPHK-1 によるコラーゲン転写活性抑制のメカニズムとしては、TNF- $\alpha$  - NF- $\kappa$ - $\beta$ シグナル伝達経路への関与が有力であると考えた。

15. ヒト皮膚線維芽細胞における EGF による I 型コラーゲン発現抑制の機序について

三村佳弘、神人正寿、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦(東京大皮膚科)、尹 浩信(熊本大皮膚機能病態学)

正常ヒト皮膚線維芽細胞において EGF は I 型コラーゲン蛋白量及び mRNA 量を低下させた。EGF は I 型コラーゲン遺伝子転写活性を変化させなかったが、mRNA stability を抑制した。一方、EGF は MMP-1 蛋白、mRNA および遺伝子転写活性をいずれも亢進させた。さらに EGF によるこれらの作用は MEK/ERK 情報伝達系を介していた。

16. IL-13 による皮膚線維芽細胞における I 型コラーゲン遺伝子発現亢進の機序の検討

尹 浩信<sup>1</sup>、神人正寿<sup>2</sup>、山根謙一<sup>2</sup>、玉置邦彦<sup>2</sup>(<sup>1</sup>熊本大皮膚機能病態学,<sup>2</sup>東京大皮膚科)

正常ヒト皮膚線維芽細胞を用いた cDNA microarray 解析によって、 $\alpha 2$ (I)collagen 遺伝子が IL-13 の標的遺伝子であることが示された。IL-13 は I 型コラーゲン蛋白、 $\alpha 2$ (I)collagen 遺伝子 mRNA 発現を亢進し、その作用は転写レベルで制御され、PI3 キナーゼ阻害剤で抑制された。皮膚線維化における IL-13、PI3 キナーゼの関与が示唆された。また強皮症患者では血清 IL-13 が上昇していることから、強皮症の線維化に IL-13 が関与する可能性が考えられた。

VIII. 一般演題 (III) (14:30~16:00)

座長：簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

17. ヒト 1(I)コラーゲン転写活性のプロモーター遺伝子 deletion 解析

吉田隆洋、池田秀幸、鈴木弘美、山崎雙次、簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

強皮症線維芽細胞の I 型コラーゲン過剰産生は転写レベルでなされている。今回我々はヒト 1(I)コラーゲン・プロモーター遺伝子をルシフェラーゼ遺伝子に fuse したキメラ遺伝子の種々の deletion constructs を作成し、ルシフェラーゼ・アッセイにて解析した。その結果、-332 から -610 に転写を活性化する部分の存在することを明らかにした。現在、さらに詳細な deletion analysis を行っている。

18. 強皮症皮膚線維芽細胞における thrombospondin-1 の発現について

三村佳弘、神人正寿、浅野善英、山根謙一、玉置邦彦 (東京大皮膚科)、尹 浩信 (熊本大皮膚機能病態学)

強皮症皮膚線維芽細胞の thrombospondin-1 (TSP-1) 発現量は正常線維芽細胞に比べ有意に亢進していた。強皮症線維芽細胞における TSP-1 発現量は TGF $\beta$  antisense oligo によって減少し、正常線維芽細胞における TSP-1 発現量は TGF $\beta$  によって増加した。無刺激下の強皮症線維芽細胞及び TGF $\beta$  刺激下の正常線維芽細胞中の TSP-1 の発現亢進は遺伝子転写後の調節によるものであった。

19. *In vitro* における 8-methoxypsoralen 存在下での UVA 照射は正常および強皮症線維芽細胞のコラゲナーゼ発現を誘導、I・III 型コラーゲン発現を抑制する

北村洋平、鈴木弘美、池田秀幸、濱崎洋一郎、山崎雙次、簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

UVA 照射で培養線維芽細胞のコラゲナーゼ発現が誘導されることが知られて

いる。また近年強皮症の皮膚硬化に PUVA 療法が有効であることが報告されている。今回我々は正常および強皮症の皮膚培養線維芽細胞に 0.0001% の 8-methoxypsoralen 存在下で UVA 0.3~2.4 J/cm<sup>2</sup> 照射を行い、ノーザンブロット等でコラーゲン関連分子の発現を検討。コラーゲナーゼ発現の上昇と I 型および III 型コラーゲン発現の著しい低下が認められた。

## 20. 全身性強皮症に対する UVA1(340-400nm)療法の機序の解析

森田明理、安田陽子、小林桂子、新谷洋一（名古屋市立大加齢環境皮膚科学）

全身性強皮症に対する UVA1(340-400nm)療法は、皮膚の硬化病変に対して少数例であるが有効性が得られた（JAAD, 43:670-4, 2000）。その機序として、コラーゲナーゼ増加とコラーゲン産生の減少、TGF-βレセプター(II)の発現低下と latent TGF-β産生との関与が示唆される培養細胞からの結果が得られた。

## 21. ヒト線維芽細胞由来細胞外基質関連蛋白に対するシクロスポリンの影響 安部正敏、曾我部陽子、横山洋子、周東朋子、石淵裕久、石川 治（群馬大皮膚科）

強皮症や皮膚筋炎の間質性肺炎に対するシクロスポリンの臨床的評価は高いが、その奏功機序に関する検討は少ない。今回我々は、本剤のヒト線維芽細胞由来外基質関連蛋白に対する影響を検討した。線維芽細胞をシクロスポリン存在下で単層培養し、上清中の I 型コラーゲン、MMP-1、TIMP-1 濃度を測定したところ、1000ng/ml で I 型コラーゲン濃度が低下したが、細胞増殖には影響を及ぼさなかった。

## 22. エリスロマイシン誘導体 EM703 は正常および強皮症線維芽細胞の I 型コラーゲンの転写を抑制する

池田秀幸<sup>1</sup>、砂塚敏明<sup>2</sup>、大村 智<sup>2</sup>、鈴木弘美<sup>1</sup>、山崎雙次<sup>1</sup>、簗持 淳<sup>1</sup>（<sup>1</sup>獨協医大皮膚科、<sup>2</sup>北里大北里研究所）

強皮症線維芽細胞の I 型コラーゲン産生の転写レベルでの上昇は真皮線維化の重要な病態の一つである。今回我々は抗菌作用のない新しいエリスロマイシン誘導体 EM703 の線維芽細胞の I 型コラーゲン産生に対する影響を調べ、EM703 は線維芽細胞の I 型コラーゲン産生を転写レベルで抑制し、それが DNA 結合能の低下なしに CBF 結合部を介してなされることを見いだした。さらに強皮症線

維芽細胞に対しても同様の抑制効果を明らかにした。

### 23. タクロリムス(FK)による強皮症線維芽細胞の IL-1 産生抑制

川口鎮司、栃本明子、高木香恵、深沢千賀子、西間木江美、市田久恵、副島 誠、菅野朗子、原まさ子（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

ErbB3-binding protein 1 (EBP1)/FKBP8 複合体が IL-1 の転写調節に重要な働きをすることを前回の本学会で示したが、今回、FK の IL-1 産生におよぼす影響を検討した。FK 添加により、SScFb の IL-1 mRNA、蛋白量が低下した。FKBP8 および EBP1 の核内への移行が抑制された。FK は、SSc の新たな治療薬として有用である可能性が考えられた。

### 24. Nodular Scleroderma における、CTGF, HSP47 の発現の検討

山本俊幸、坪井良治（東京医大皮膚科）、横関博雄（東京医歯大皮膚科）

Nodular scleroderma は、皮内の結節を呈する比較的まれな強皮症の subtype である。本症の 3 例（男性 2、女性 1）に対し、CTGF および HSP47 の発現を検討した。免疫組織学的検討および in situ hybridization では、CTGF は病変部線維芽細胞に強く発現がみられたが、健常皮膚では発現がみられなかった。また HSP47 も同様に病変部皮膚の線維芽細胞に強く発現がみられ、CTGF, HSP47 が nodular scleroderma の病態に関与していることが示唆された。

## IX. 一般演題 (IV) (16:00~17:30)

座長：高橋裕樹（札幌医大第一内科）

後藤大輔（筑波大臨床免疫学）

### 25. 全身性强皮症におけるウイルス DNA の検討

大塚 勤、山崎雙次（獨協医大皮膚科）

全身性强皮症皮膚中の EB virus、cytomegalovirus、parvovirus B19 および human herpes virus-6 の DNA を PCR により検出したところ、parvovirus B19 および human herpes virus-6 の DNA の検出率が全身性强皮症で正常人と比較して有意に上昇していた。

## 26. 全身性強皮症における血清中酸化ストレスマーカー8-isoprostane 値の臨床的意義

小川文秀、室井栄治、原 肇秀、清水和宏、佐藤伸一（長崎大皮膚科）

酸化ストレスのマーカーとして血清中 8-isoprostane を測定したところ、正常人と比較して著明な上昇が認められた。SSc 患者の臨床・検査成績との比較では%VC, %DLco との負の相関が、腎血管抵抗との正の相関が、CARF、IgG との正の相関が確認できた。また、生存群と死亡群とで比較すると死亡群が優位に高値を示した。8-isoprostane は病勢を反映する有用なマーカーであると考えられた。

## 27. 強皮症における血中 nitrotyrosin の検討

清水和宏 小川文秀 佐藤伸一（長崎大皮膚科）

強皮症をはじめ多くの自己免疫疾患において一酸化窒素(NO)の関与が報告されている。NO は強力な radical で、superoxide 存在下では直ちに反応して peroxynitrite(ONOO-)となり更に強い細胞傷害性を示すと考えられている。近年 ONOO-による窒化をうけて生じる nitrotyrosine(NT)に対する抗体が作成されている。今回我々は抗 NT 抗体を用いた ELISA kit を使用し強皮症患者血清中 NT を測定し正常人との比較検討、臨床所見との相関を検討した。

## 28. 強皮症 (SSc) における血清 COMP (cartilage oligomeric matrix protein) 測定の臨床的有用性

鈴木知佐子<sup>1</sup>、小原美琴子<sup>1</sup>、山本元久<sup>1</sup>、苗代康可<sup>1</sup>、山本博幸<sup>1</sup>、高橋裕樹<sup>1</sup>、篠村恭久<sup>1</sup>、今井浩三<sup>2</sup> (<sup>1</sup>札幌医科大第一内科、<sup>2</sup>札幌医科大)

【目的】血清 COMP は関節軟骨損傷を反映し、関節リウマチ (RA) の新しい関節破壊マーカーとして注目されている。今回、SSc と RA の鑑別など COMP の臨床的有用性を検討した。【方法・結果】血清 COMP を ELISA 法 (MBL) で測定、SSc 14.7 ± 6.8 U/l (25 例)、RA 10.9 ± 5.6 U/l (20 例) とむしろ SSc で高く、SSc の関節症状との相関もなかった。【結語】RA との鑑別における COMP の有用性は確認できず、SSc で COMP が上昇している原因について更なる検討が必要である。

## 29. ヒトプロトロンビン (hPT) とのみ結合するフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体 (aPS/hPT) の臨床的意義



山崎雅英<sup>1</sup>、長谷川 稔<sup>2</sup>、竹原和彦<sup>2</sup>（<sup>1</sup>金沢大血液内科、<sup>2</sup>金沢大皮膚科）

本研究会で我々は、強皮症の約 2/3 の症例では何らかの抗リン脂質抗体(aPL)を有していることを報告してきた。aPL のうち、SLE ではフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体(aPS/hPT)が血栓症の危険因子であることが報告されているが我々のこれまでの検討では強皮症については本抗体の臨床的意義は確認されなかった。aPS/PT はその抗原について種特異性があることから、aPS/PT 測定に際し、抗原としてヒトプロトロンビン(hPT)とウシプロトロンビン(bPT)を用い、hPT とのみ結合する”aPS/hPT”を各種疾患で測定した。その結果、SLE では aPS/PT の大部分は”aPS/hPT”であるのに対し、強皮症では bPT とも結合する aPS/PT が大部分を占めていた。強皮症でも hPT とのみ結合する aPS/hPT を測定することにより、血栓症との相関が確認された。SLE 以外の疾患でも”aPS/hPT”を測定することにより血栓症の危険因子となることが示唆された。

### 30. 強皮症心筋障害における心筋障害血清マーカーの検討

星 健太、遠藤平仁、西 正大、田中淳一、田中住明、近藤啓文（北里大膠原病・感染内科）

強皮症の重篤な心筋病変の診断、経過把握における心筋障害血清マーカーの測定の意義について検討した。重篤な心合併症を合併した強皮症 14 症例について心筋障害の重症度と心筋障害血清マーカー（CK-MB, Troponin-T, -I, Myosin 軽鎖、ヒト心筋脂肪酸結合蛋白）を測定、心エコー、Holter 心電図、心筋シンチとの関連、病像、治療効果、予後との関連について検討した。心筋障害マーカーが高値かつ持続する症例の予後は悪かった。

### 31. 全身性強皮症における食道通過機能：流動食と固形食の比較

中嶋憲一、利波紀久（金沢大核医学科）、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

流動食と固形食による食道シンチの通過パターンを検討した(SSc, n=27)。流動食は既報に従って経腸栄養用の Racol®、固形食はビスケットに Tc-99m DTPA を付着乾燥させて用いた。食道内残存率(R90s)の平均は固形食臥位 51%、固形食立位 40%、流動食臥位 31%、流動食立位 10%の順であった。流動食の方が固形食より TSS との相関は良好であったが、固形食のみ異常を示す症例があり個別に意味をもつ。

### 32. 強皮症腸管病変の経過把握における $^{13}\text{C}$ 標識脂肪酸吸収呼気試験の有用性の検討

遠藤平仁、吉田秀、星健太、和田達彦、田中住明、近藤啓文（北里大膠原病・感染内科）

全身性強皮症の腸管病変の推移を  $^{13}\text{C}$ -脂肪酸吸収呼気試験を用い定量的評価を試みた。強皮症患者 26 名に  $^{13}\text{C}$ -脂肪酸吸収呼気試験を試み 12 名は 18 か月後 2 回目の測定を行い、腸管病変の推移との関連を検討。 $^{13}\text{C}$  8 時間回収率は重症腸管合併群では偽性腸閉塞の既往の 4 例、在宅中心静脈栄養導入 2 例は低下を示し 18 か月後に平均 42%機能低下を示し、蠕動低下、栄養吸収不良を示唆する所見が得られた。抗菌薬、消化管機能改善薬使用にもかかわらず腸管病変は進展すると考えられた。

## X. 一般演題 (V) (17:30~18:50)

座長：大田明英（佐賀大看護学科）

長谷川稔（金沢大皮膚科）

### 33. 心筋障害による心不全徴候を呈した全身性強皮症(SSc)の臨床的特徴

久保 誠、川口鎮司、高木香恵、栃本明子、副島 誠、菅野朗子、原まさ子（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

当院にて入院治療を受けた 310 例を対象にした。心電図検査、心臓超音波検査にて心筋障害を評価した。心筋障害と診断され心不全徴候を呈した症例は 23 例であった。抗 Scl-70 抗体が 8.7%、抗セントロメア抗体(ACA)が 43.5%であった。心筋障害患者では、ACA 陽性患者の頻度が有意に高かった。肺血管性高血圧症(PH)が、対象群で有意に高頻度にみられた。心筋病変は、ACA と PH の発症に関連することが推測され、心筋病変の形成に、血管内皮障害が重要であることが示唆された。

### 34. 強皮症における HAQ と臓器別重症度分類との相関

森田有紀子、室 慶直、杉浦一充、富田 靖（名古屋大皮膚科）

強皮症患者 50 例 (ISSc38 例, dSSc12 例) において、HAQ を調査し、厚生労働省

強皮症研究班が2004年に作成した臓器別重症度分類との相関を調べた。HAQ-DIは、dSScで1.0、ISScで0.32となった。相関係数の解析では、HAQの全カテゴリーと関節の重症度が大きく関わっていた。心、肺高血圧もHAQ-DIとの相関がみられた。重回帰分析で、関節、心、肺高血圧の重症度は独立して、HAQ-DIと相関した。

### 35. 全身性強皮症における手指ストレッチングの効果 - 関節可動域とHAQによる検討 -

麦井直樹<sup>1</sup>、西悦子<sup>1</sup>、沢崎詩織<sup>1</sup>、生田宗博<sup>2</sup>、立野勝彦<sup>2</sup>、長谷川稔<sup>3</sup>、藤本学<sup>3</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>、佐藤伸一<sup>4</sup>(<sup>1</sup>金沢大病院リハビリ、<sup>2</sup>金沢大リハビリ科学領域、<sup>3</sup>金沢大皮膚科、<sup>4</sup>長崎大皮膚科)

SSc患者103例の手指ストレッチングの効果について、関節可動域(ROM)とHAQにより検討した。リハビリ初診時のROMはdSScではISScより有意に減少しており、dSScの中では罹病期間の長い症例ほど減少していた。1年間のストレッチングとその自主トレにより皮膚硬化の重症度や罹病期間にかかわらずROMの改善がみられた。また、HAQ-DIの項目の中で食事と握力の改善が認められた。

### 36. 原発性胆汁性肝硬変を合併した汎発性強皮症の臨床検討

矢澤徳仁、藤本学、富田学、玉城善史郎、三村佳宏、神人正寿、浅野善英、久保正英、玉置邦彦(東京大皮膚科)

汎発性強皮症(SSc)は原発性胆汁性肝硬変(PBC)を合併しやすいことが知られ、合併例では原発性のものと比較して診断時における肝機能障害は軽度であるとされている。今回、当科を受診したPBCを合併したSSc患者において、長期的な検討を行ったので報告する。

### 37. 関節リウマチを合併した強皮症患者のQOLについて

大田明英<sup>1</sup>、松浦江美<sup>1</sup>、三田村未央<sup>2</sup>、春田善男<sup>2</sup>、小荒田秀一<sup>2</sup>、多田芳史<sup>2</sup>、長沢浩平<sup>2</sup>(<sup>1</sup>佐賀大看護学科、<sup>2</sup>同内科)

強皮症と関節リウマチが合併した場合のQOLの変化についてはこれまで報告が乏しく、今回、合併例(8名)と非合併例(42名)において、QOL及び種々の臨床的事項を比較検討した。合併例では、運動機能と社会的活動性が低く、圧痛関節数が多く、ANA及び強皮症特異自己抗体陽性が少なかったが、痛みや抑鬱

症状、スキンスコア等に差はなかった。RA 合併例では、とくに ADL や社交性に注意したフォローや支援が必要である。

38 (症例) . 小児全身性強皮症の 1 例

青山久美、遠藤雪恵、永井弥生、石川 治 (群馬大皮膚科)

15 歳女児。9 歳頃よりレイノー症状、13 歳頃より手指の硬化が出現した。受診時、仮面様顔貌、ほぼ全身の皮膚硬化、指尖部の潰瘍および舌小体の短縮がみられた。抗核抗体 5120 倍、抗 Scl-70 抗体陰性。右前腕の皮膚生検では真皮全層にわたる膠原線維の膨化、均質化あり。逆流性食道炎、下部食道運動障害を認めたが、心・肺病変および腎機能障害はなかった。文献的検討を加え報告する。

39 (症例) . 偽性腸閉塞を合併した全身性強皮症(SSc)の 1 例

矢田佳子、佐々木哲雄、伊東祥雄、小林照子(国際医療福祉大熱海病院皮膚科)、唐澤英偉(同内科)

71 歳男性。2004 年 2 月より外来加療中。レイノー症状、手指硬化、爪上皮点状出血、手指尖の紫紅色斑と小陥凹性瘢痕を認めた。ANA640 倍(+)。前腕には臨床的に硬化はないが、組織所見にて膠原線維の増生と肥厚を認めた。2005 年 3 月に腸閉塞を併発し入院。器質的閉塞はなく、SSc に伴う偽性腸閉塞と考えた。イレウス管挿入と抗生剤投与にて軽快退院となり、食事療法と下剤内服を行っていたが、6 月に再び腸閉塞を併発し、現在入院加療中。

40 (症例) . エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタン(トラクリア)による薬疹を生じた重症肺高血圧合併全身性強皮症

永井弥生、山中正義、石川 治 (群馬大皮膚科)

60 歳女。25 年前に発症した全身性強皮症 diffuse cutaneous type。肺線維症、肺高血圧症があり 2 年前より在宅酸素を導入されていたが、労作時の呼吸困難が次第に増悪した。ボセンタン内服を開始したところ、10 日後より発熱および全身の紅色皮疹が出現、プレドニゾン 30mg 投与にて軽快したが漸減中止後再燃し、約 1 か月間皮疹が遷延した。DLST、パッチテストは陰性、内服テスト陽性であった。

XI. クロージング・リマーク (18:50~18:55)

近藤啓文 (北里大膠原病・感染内科)

懇親会 19:00~

## 発表に関するご案内

これまでは35mmスライドのみの発表でしたが、今回よりPCを用いた発表に限らせて頂きますのでご注意ください。発表者は下記の注意事項をよく読んでスライドを作成して下さい。遵守して頂けない場合は動作保証出来ない場合がありますので、ご了承下さい。ご不明な点は事務局までお問い合わせ下さい。

- ・ 会場に用意する OS は Windows XP と Macintosh OS X です。演題登録時に使用される OS とそのバージョンをお知らせ下さい
- ・ アプリケーションは Power Point のみです。会場には Win 版 2003 , Mac 版 v.X を用意します。スライド作成に利用する Power Point のバージョンは、Win 版は 2000、Mac 版は 2001 以降であれば、互換性があります。
- ・ Power Point の「用紙設定」は「画面に合わせる」モードを選んで下さい。画面は横長のみとして下さい。
- ・ ファイルの大きさは 20 メガバイト以内をお願いします。重い画像を貼り付けた場合、次のスライドへの移行が遅くなるので、注意して下さい。
- ・ 文字化けを防ぐため、使用可能フォントを Power Point 備え付けのフォントのみに限定させていただきます。
- ・ 発表の 60 分前までには受付で、受付用 PC (Win または Mac) にインストールして動作確認して下さい。
- ・ データは CD-R と USB メモリチップ両方でご持参下さい。(いずれか一方で読み込みに失敗した場合の予備です)。この際、Power Point のファイルに加えて、貼り付けた画像等も別ファイルで CD-R あるいは USB メモリチップに保存してご持参下さい。またあらかじめ、ウイルスチェックを実施して下さい。フロッピーディスクや MO など他のデバイスは受け付けていませんので、ご注意ください。
- ・ 5 番目までの演題の発表データは大変お手数ですが、1/12 までに、E-メール ([minoruha@derma.m.kanazawa-u.ac.jp](mailto:minoruha@derma.m.kanazawa-u.ac.jp)) あるいは CD-R (金沢大学皮膚科強皮症研究会議事務局宛) でお送り下さい。
- ・ 動作確認をあらかじめ行いたい演者は、事前に事務局まで発表データをお送り下さい。

- ・ PC の操作は、原則として主催者側で行いますので、過度のアニメーションや動画の使用はお控え下さい。音声はご使用になれません。
- ・ 発表後のデータは、責任を持って消去します。
- ・ PC の調子により、発表順が入れ替わることがありますのでご承知おき下さい。