

**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2006年度班会議・
第10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19年1月13日(土) 午前8：45～

場 所：エーザイ(株)本社本館5階ホール

東京都文京区小石川4-6-10

連絡先：Tel 03-3817-5000 (エーザイ本社 警備員室)

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

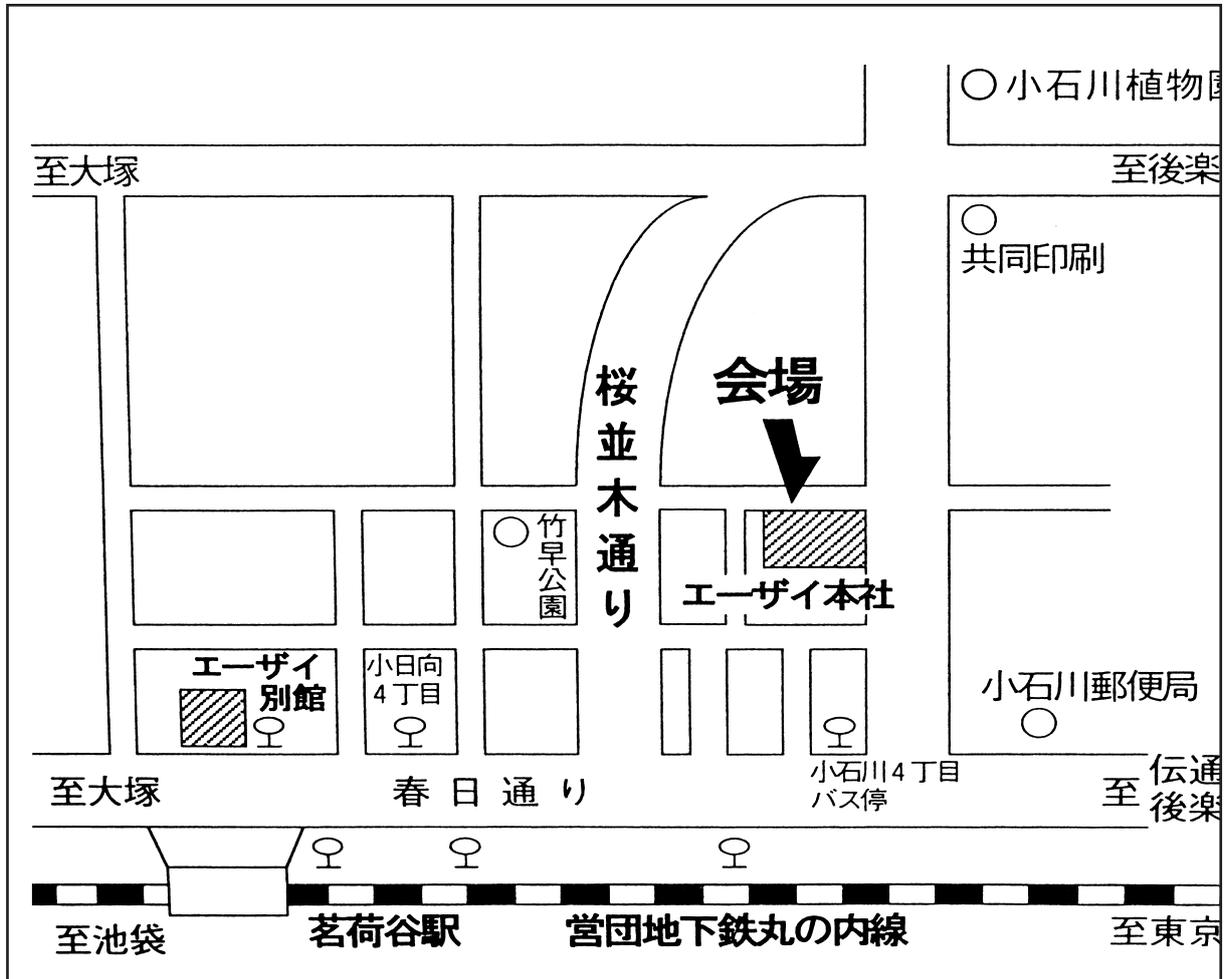
F a x：076-234-4270

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。多数の演題のため、発表時間厳守でお願いします。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。

案内図



- 営団地下鉄 丸の内線『茗荷谷駅』より徒歩10分
- 都営バス 都02系統『小石川4丁目』より徒歩3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2006年度班会議・
第10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10回打ち合わせ会 分担研究者
8:45～8:50 1. オープニング・リマーク 【竹原和彦】	
8:50～9:00 2. 厚生労働省健康局疾病対策課・課長挨拶	
9:00～9:10 3. ACRレポート 【川口鎮司】	
9:10～10:20 4. ワークショップ (1～6) 【石川 治】【遠藤平仁】	
10:20～11:30 5. 一般演題I (1～6) 【藤本 学】【後藤大輔】	
11:30～12:30 6. 一般演題II (7～11) 【佐藤伸一】【三崎義堅】	
昼 食	12:30～ 強皮症研究会議第13回幹事会
13:10～14:20 7. 一般演題III (12～17) 【旗持 淳】【尹 浩信】	
14:20～15:30 8. 一般演題IV (18～23) 【桑名正隆】【川口鎮司】	
15:30～16:55 9. 一般演題V (24～30) 【大田明英】【高橋裕樹】	
16:55～18:05 10. 一般演題VI (31～36) 【佐々木哲雄】【長谷川稔】	
18:05～18:15 11. 早期重症例の集計報告 【長谷川稔】	
18:15～18:20 12. クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
18:20～ 懇親会	

1. オープニング・リマーク (8:45~8:50)

竹原和彦 (金沢大皮膚科)

2. 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)

3. ACRレポート (9:00~9:10)

川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

4. ワークショップ:強皮症新規治療の開発 (9:10~10:20)

座長: 石川 治 (群馬大皮膚科)

遠藤平仁 (北里大膠原病・感染内科)

○1. シクロホスファミド静注およびステロイド内服併用療法による間質性肺病変合併の強皮症 14 例の 2 年間の治療成績

川口鎮司、栃本明子、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)

強皮症の間質性肺病変に対するシクロホスファミド静注療法とステロイド内服併用療法の 2 年間の治療効果、安全性に関して報告する。対象となった症例は 14 例で、シクロホスファミド 400 mg/体表面積(m²)の点滴静注を月に 1 度、3-6 回と同時にプレドニソロン 30-40 mg の内服を 1 ヶ月行い、1 ヶ月に 5 mg ずつの漸減療法を行い、10 mg の維持療法を行った。2 例でそれぞれ 15 ヶ月と 20 ヶ月に間質性肺病変の再燃が認められ、再度シクロホスファミド静注療法を追加した。11 例は、2 年間、間質性肺病変の再燃は認められなかった。安全性では、1 例に治療開始 1 月後にウイルス性心筋炎を併発しシクロホスファミド治療を中止した。

○2. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症に対するボセンタン投与の治療経験

濱口 儒人、長谷川 稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

全身性強皮症患者にみられた肺高血圧症に対し、ボセンタンの有効性および安全性を検討した。肺高血圧の評価には自覚症状、6分間歩行距離(6MWT)、心エコー上での推定右室圧、血漿BNP濃度を用いた。9例中7例で自覚症状の改善がみられた。6MWTではボセンタン内服後に平均約41m歩行距離が延長した。推定右室圧と血漿BNP濃度の推移に一定の傾向は認めなかった。2例に肝機能障害、1例にこむら返りを認めた。

○3. 膠原病合併難治性皮膚潰瘍に対しボセンタンを使用した3例

近藤裕也、伊藤 聡、中嶋典子、林 士元、坪井洋人、石井 亘、真村瑞子、後藤大輔、松本 功、堤 明人、住田孝之(筑波大臨床免疫学)

難治性皮膚潰瘍、組織壊死を呈した悪性関節リウマチ1例、強皮症2例に対してボセンタンを使用し、強皮症1例において潰瘍の改善が得られた。文献的には、強皮症ではボセンタンによる指尖潰瘍の予防効果が確認され、難治性指尖潰瘍の軽快例も報告されている。その他の膠原病類縁疾患に合併した皮膚潰瘍ではボセンタンによる治療効果についての報告は無く、難治性であるこれらの病態に対する治療方法を検討する必要があると考えられた。

○4. 強皮症の末梢循環障害に対するスタチン療法の長期効果

桑名正隆、岡崎有佳(慶應義塾大内科)、鏑木淳一（東京電力病院内科）

強皮症に対するスタチン療法が血管内皮前駆細胞(CEP)を動員したことから、本研究ではスタチンの長期臨床有用性を検討した。強皮症8例にアトルバスタチン10mgを12ヶ月間投与したところ、3、12ヶ月後にレイノー状態スコア、血管傷害マーカーが有意に改善し、手指潰瘍発生数も減少した。CEP増加は1ヶ月後がピークでその後は徐々に減少した。スタチンはCEP動員を介することで、強皮症患者の末梢循環障害に有効であった。

5. 膠原病の手指末梢循環障害に対する自己末梢血単核細胞の繰り返し局所移植による血管新生療法

釜田康行¹、岩本雅弘¹、村上善昭²、室井一男³、簗田清次¹

(¹自治医科大アレルギー・リウマチ科、²同循環器内科、³同輸血・細胞移植部)

当科では重症末梢循環障害を有する膠原病に対し自己骨髄単核細胞局所移植による血管新生療法を行ってきた。今回 SSc、MCTD 3 例に対して、自己末梢血単核細胞の複数回(4回)移植を行った。3 例中 2 例に存在した難治性指尖潰瘍は 1 年後に治癒し、血管造影により描出血管の有意な増加が 1 例で見られた。治療効果が比較的短期間であった骨髄血移植の欠点を複数回の末梢血で補え、患者の負担を著しく軽減できる可能性がある。

○6. 重症腸管病変合併強皮症の長期管理と問題点

遠藤平仁¹、橋本 篤¹、広畑俊成¹、吉田 秀²、近藤啓文² (¹北里大膠原病・感染内科、²北里研究所メディカルセンター病院内科)

重症腸管病変を合併した強皮症に対して吸収不良症候群に対して在宅中心静脈栄養法 (TPN) を導入し管理した 7 症例ある。現在でも 3 症例が長期間 (5~9 年) TPN を導入している。ポート感染は 2 回のみと自己管理はなし得ているが消化管機能改善薬、抗菌薬を併用及び経口摂取も少量併用し体重、ADL は維持されている。しかし根本的な腸管蠕動は徐々に低下を示し、脂肪肝や骨密度の低下など長期栄養管理の問題が認められ、今後の検討を要する。

5. 一般演題 (I) (10:20~11:30)

座長：藤本 学 (金沢大皮膚科)

後藤大輔 (筑波大臨床免疫学)

○1. 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、瀬川誠司、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。我々は強皮症患者で変異型の可溶性 CD1d mRNA が増加していることを見出した。さらに強皮症患者における NKT 細胞数の増加と発症メカニズムの究明の為、可溶性 CD1d の蛋白発現量の測定と、可溶性 CD1d 刺激を介した NKT 細胞の特異的な反応の解析を行った。

○2. BAFFアンタゴニストによる強皮症モデルマウスの治療

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

BAFF (B cell activating factor belonging to the TNF family)はB細胞の生存・分化に非常に重要な分子である。我々は昨年度、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、経時的に皮膚硬化や内臓病変の活動性を反映していることを報告した。今回、tight skinマウスにおける血清BAFF値を測定したところ野生型マウスと比べ有意に上昇していた。また、BAFFアンタゴニストの投与にて皮膚硬化が有意に減弱した。以上より、BAFFシグナルをターゲットとした分子標的療法が強皮症の治療において有用である可能性が示唆された。

○3. Tight-skin (TSK) マウスに対する抗CD40L抗体療法

小村一浩^{1, 2}、藤本 学²、竹原和彦²、佐藤伸一¹

(¹長崎大皮膚科、²金沢大皮膚科)

強皮症モデルマウスである TSK マウスの病態形成における CD40/CD40L 相互作用の関与を解析するために、抗 CD40L 抗体を投与し、それが TSK マウスの皮膚硬化、自己抗体産生に与える影響を検討した。その結果、皮膚厚が 65%減少し、抗トポイソメラーゼ I 抗体産生が抑制された。

○4. TGF- β で誘導されるモデルマウスの線維化が抗 CTGF 抗体で抑制された

伊川友香、近藤美幾、中條園子、白崎文朗、藤本 学、竹原和彦、(金沢大皮膚科)、黄 宝星 (日本農産)

SSc の病態の主体である線維化は、TGF- β や CTGF 等の成長因子の刺激により進行するとされている。今回我々は DNA 免疫法を用い、ヒト CTGF を認識する 7 つのモノクローナル抗体の精製に成功した。新生マウス項部に TGF- β と各 CTGF 抗体又はマウス血清 IgG を 3 日間投与した結果、抗体投与群で TGF- β 誘導性線維化が抑制された。今後抗 CTGF 抗体が、皮膚線維化疾患の有効な治療法となることが期待される。

○5. 15-リポキシゲナーゼ遺伝子導入細胞による線維化病変の治療に関する検討

遠藤平仁¹、橋本 篤¹、広畑俊成¹、角谷孝浩²、北里英郎² (¹北里大膠原病・

感染内科、²北里大医療衛生学部微生物)

強皮症の間質性肺炎では BAL 中のリポキシン A₄ (LXA₄) /LTB₄ 比が低下し炎症の持続、線維化病変形成に関与すると報告されている。LXA₄ は 12/15-LOX、5-LOX を介する transcellular synthesis により合成される。ヒト 15-LOX 遺伝子レトロウイルスベクターを C57 線維芽細胞に導入マウスブレオマイシン肺線維症モデルに投与すると BAL 中の白血球の低下と LXA₄ の上昇および間質性肺炎の抑制が認められた。LXA₄ は炎症細胞遊走抑制、線維芽細胞増殖、活性化抑制作用が認められた。LXA₄ 誘導治療が新たな線維化治療になる可能性がある。

○6. ブレオマイシン誘導性皮膚硬化は創傷治癒を遅延させる：創傷治癒遅延モデルの検討

山本俊幸、坪井良治（東京医大皮膚科）

ブレオマイシン誘導性皮膚硬化を利用して、創傷治癒の検討を行った。ヌードマウスの背部に対称性にブレオマイシンと PBS を皮内注射した後、パンチで穴を開け、創の大きさを経時的に測定した。その結果、ブレオマイシン処理部では、コントロールに比較して創の上皮化が有意に遷延した。これは、創傷治癒遅延モデルになる可能性が示唆され、強皮症に伴う難治性潰瘍の病態解析ならびに治療薬の評価・開発に有用なことが期待される。

6. 一般演題 (II) (11:30~12:30)

座長：佐藤伸一（長崎大皮膚科）

三崎義堅（東京大アレルギーリウマチ内科）

○7. 全身性強皮症 (SSc) における血清中ストレスマーカー Hsp70 の臨床的意義

小川文秀、原 肇秀、室井栄治、清水和宏、小村一浩、佐藤伸一
(長崎大皮膚科)

生体ストレスマーカーである Hsp70 を SSc 患者血清中で測定したところ、健常人と比較し有意な上昇が認められた。臨床症状・検査との比較では肺線維症、手指屈曲拘縮のある群で高値を示し、スキンスコア、血中 MCP-1 値、腎血管抵

抗との正の相関を確認した。また、酸化ストレスマーカー8-isoprostane との相関も確認できた。Hsp70 は細胞ストレスを評価し、病勢を反映する有用なマーカーであると考えた。

○8. 全身性強皮症 (SSc) における、抗酸化酵素 peroxiredoxin I (Prx I) に対する自己抗体の解析

岩田洋平、小川文秀、佐藤伸一 (長崎大皮膚科)

ELISA 法では、SSc70 名 (dSSc:40、lSSc:30) 中 22 例 (31%) で抗 Prx I 抗体が陽性であった。さらに、この自己抗体は Prx I の酵素活性を抑制することも確認された。臨床的には、抗 Prx I 抗体は肺線維症の重症度、腎血管抵抗の上昇と強く相関していた。以上から抗 Prx I 抗体は SSc の重症度を示す有用なマーカーであると共に、病態に関与している可能性が示唆された。

○9. 全身性強皮症における血清可溶性 CD26 値の検討

玉城善史郎、川嶋智彦、富田 学、多田弥生、矢澤徳仁、玉置邦彦 (東京大皮膚科)、蘆田龍一、久保正英 (国際医療福祉大三田皮膚科)

CD26 は T 細胞を含めた種々の細胞の表面に発現する膜蛋白であり、dipeptidyl peptidase IV 酵素活性を有し、コラーゲンを含めた細胞外マトリックスの代謝や T 細胞を中心とした種々の免疫応答との関与が示唆されており、また同様の機能を有する soluble form の存在も報告されている。今回我々は全身性強皮症患者 56 例、正常人 26 例の血清中可溶性 CD26 抗原値を ELISA 法にて測定し、臨床症状との相関も含めて検討を行った。

○10. 全身性強皮症患者における血清 IL-17 値と臨床症状の検討

村田真希、藤本 学、長谷川稔、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

IL-17 は全身性強皮症で有意に上昇することが報告されており、病態への関与が注目されている。今回、強皮症患者 59 例で血清中の IL-17 を測定し、臨床症状との相関を検討した。IL-17 は強皮症患者の 83% に認められ、lcSSc で上昇する傾向を示した。一方、血清中の IL-23 は上昇を認めなかった。

○11. 強皮症と IL-10 プロモーターおよび IL-10 受容体 β 鎖多型との関連の検討

土屋尚之^{1,2}、江原幸和²、松下正毅³、長谷川稔⁴、藤本 学⁴、宮城 徹³、岡 孝紀³、柏瀬貢一⁵、佐竹正博⁵、徳永勝士²、竹原和彦⁴、佐藤伸一⁶ (¹筑波大社会環境医学、²東京大人類遺伝、³湧永製薬、⁴金沢大皮膚科、⁵東京都赤十字血液センター、⁶長崎大皮膚科)

強皮症における皮膚硬化や肺線維症と血清 IL-10 レベルの関連が報告されている (Sato et al., J Dermatol Sci 2001)。今回われわれは、蛍光ビーズ法を用いた新規タイピング系により、最近 GVHD との関連が報告された、IL-10 プロモーターおよび IL-10 受容体 β 鎖 (IL10RB) 多型について、強皮症との関連解析を施行した。広汎性皮膚硬化型強皮症において、*IL10RB* 多型の有意な関連が検出された ($P=0.0009$)。一方、限局性皮膚硬化型強皮症では全く関連は認められなかった。以上の結果から、*IL10RB* 多型が広汎性皮膚硬化型強皮症の発症に関連する可能性が示唆された。

昼食 (12:30~13:10)

7. 一般演題 (III) (13:10~14:20)

座長：簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

尹 浩信 (熊本大皮膚科形成再建科)

○12. 汎発性強皮症皮膚線維芽細胞における P38 MAPK のリン酸化及び活性化について

尹 浩信 (熊本大皮膚科形成再建科)、山根謙一、玉置邦彦 (東京大皮膚科)

汎発性強皮症皮膚線維芽細胞では p38 MAPK が恒常的にリン酸化、活性化していることが免疫プロット法、in vitro kinase assay にて示された。さらに p38 MAPK 特異的阻害剤あるいは dominant negative p38 MAPK の一過性強発現にて強皮症線維芽細胞における I 型コラーゲンとフィブロネクチンの過剰発現が抑制された。以上の結果より皮膚線維化における p38 MAPK の関与が示唆された。

○13. ヒト皮膚線維芽細胞におけるMEA (N-methylethanolamine) の細胞外基質関連遺伝子制御機構

山中正義、石川 治 (群馬大皮膚科)

全身性強皮症の病因の一つとしてI型コラーゲンをはじめとする細胞外基質の過剰沈着が考えられており、病的な細胞外基質沈着の制御が強皮症治療のターゲットの一つとなる。最近、心室線維化モデルマウスにMEA (N-methylethanolamine) を投与したところ、心室の線維化が抑制されたとする報告がなされたが、その詳細なメカニズムについては検討されていない。

今回我々は、MEAによるI型コラーゲンおよびMMP-1発現制御のメカニズムを正常皮膚線維芽細胞を用いて検討した。その結果、MEAはI型コラーゲンの発現を抑制し、MMP-1の発現を亢進すること、更にMEAによるMMP-1の発現亢進には、MEK/ERK、JNK情報伝達系によるpositive regulation及びp38MAPK情報伝達系によるnegative regulationが関与していることを明らかにした。

14. ヒト COL1A1 上流 -332〜-402 にその転写活性を上昇させるエレメントが存在する

吉田隆洋、池田秀幸、鈴木弘美、北村洋平、山崎雙次、簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

皮膚の線維化では機序としてI型コラーゲンの遺伝子発現調節が重要である。我々はヒト COL1A1 の 2.3kb promoter-luciferase constructs の種々の deletion constructs を作成し luciferase assay を施行。プロモーター部分を-2300 から徐々に delete、-402 から-332 に delete すると活性が著しく低下した。また gel mobility shift assay で-332 から-402 の DNA 断片に核蛋白の結合するエレメントの存在が判明、現在短い置換変位を用いて結合部位を解析中である。

○15. Transgenic dual reporter mouseを用いたコラーゲン合成と分解の包括的解析

稲垣 豊、中尾祥絵、茂呂 忠、東山礼一 (東海大基盤診療学系)

組織におけるコラーゲンの含量は、合成系と分解系との適切なバランスの上に維持されているが、コラーゲンとこれを分解するコラゲナーゼ(MMP)の協調的あるいは相反的な産生調節機構は、十分に解明されていない。I型コラーゲン

プロモーター(COL1A2)/EGFP(緑色蛍光)と MMP-13 プロモーター/DsRed2(赤色蛍光)の2種の癒合遺伝子を組み込んだ Transgenic dual reporter mouse を用いた、コラーゲン合成と分解との包括的解析の試みを紹介する。

○16. 抗癌剤グリベック®の強皮症における抗線維化作用および c-Abl の発現と活性に対する影響についての検討

石田 濟¹、Swati Bhattacharyya²、Minghua Wu²、Monique Hinchcliff²、森 康二²、John Varga²、竹原和彦¹ (¹金沢大皮膚科、²Division of Rheumatology、Northwestern University Feinberg School of Medicine)

最近、マウスの肺や腎の線維化モデルにおいて、c-Abl のリン酸化阻害作用のある抗癌剤グリベック®の抗線維化作用が報告されている。強皮症における抗線維化作用と線維化皮膚における c-Abl の発現と活性について検討した。強皮症培養線維芽細胞における恒常的な I 型コラーゲンの強発現がグリベック®により抑制され、ブレオマイシン皮膚線維化モデルと強皮症患者由来の真皮において c-Abl 活性を示唆するリン酸化の亢進が認められた。

17. 強皮症の皮膚硬化に対する PUVA 療法の機序の解析

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

近年、強皮症の皮膚硬化に PUVA 療法が有効性に関する多くの報告がある。我々は、正常および強皮症の皮膚培養線維芽細胞に 8-methoxypsoralen 存在下で UVA 照射を試みコラゲナーゼ、I 型および III 型コラーゲン発現に対する影響を検討した。それぞれの細胞に対して PUVA がコラゲナーゼ発現を上昇、I 型および III 型コラーゲン発現を低下させた。なお、現在それらが転写レベルで調節されているかを検討中である。

8. 一般演題 (IV) (14:20~15:30)

座長：桑名正隆 (慶應義塾大内科)

川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

○18. 抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体 ELISA の有用性の検討

佐藤隆司¹、桑名正隆¹、石川 治²、尹 浩信³、遠藤平仁⁴、川口鎮司⁵、佐々木哲雄⁶、後藤大輔⁷、高橋一夫⁸、高橋裕樹⁹、三崎義堅¹⁰、三森経世¹¹、室 慶直¹²、矢澤徳仁¹³、佐藤伸一¹⁴、竹原和彦¹⁵ (¹慶應義塾大内科、²群馬大皮膚科、³熊本大皮膚科形成再建科、⁴北里大膠原病感染内科、⁵東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、⁶国際医療福祉大熱海病院皮膚科、⁷筑波大内科、⁸横浜市立大皮膚科、⁹札幌医科大第一内科、¹⁰東京大アレルギーリウマチ内科、¹¹京都大免疫膠原病内科、¹²名古屋大皮膚科、¹³東京大皮膚科、¹⁴長崎大皮膚科、¹⁵金沢大皮膚科)

強皮症 355 例、SLE や関節リウマチなど対照疾患 245 例、健常人 102 例を対象として抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体を ELISA キットにより測定した。強皮症における陽性者は 38 例 (10.7%) であった。一方、対照疾患での陽性者は 1 例 (0.4%)、健常人は全例陰性であり、特異度は 99.7% と高かった。病型による陽性頻度を比較すると、diffuse (18.1%) で limited (3.9%) に比べて有意に高率であった。抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体 ELISA は強皮症の診断、病型分類に有用なことが確認された。

○19. 強皮症患者における抗 CCP 抗体の臨床的意義

森田有紀子、室 慶直、杉浦一充、富田 靖 (名古屋大皮膚科)

ELISA キットによる抗 cyclic citrullinated peptide (CCP) 抗体価の測定したところ、SSc113 例中 1.8%、RA14 例中 64%、SSc-RA 合併 8 例中 88%、SjS 24 例中 4.2% が陽性であった。SSc-RA では SSc より有意に抗体価が高く、この抗体が SSc-RA 患者を検出する感度は 88%、特異度は 98% で、陽性者では、有意に関節痛と間質性肺炎の合併率が高かった。

○20. 強皮症合併間質性肺炎における SP-D と KL-6 の相違点

安井正英、市川由加里、高戸葉月、早稲田優子 (金沢大呼吸器内科)、長谷川稔、竹原和彦 (同皮膚科)

SSc-IP における SP-D と KL-6 の相違点を見いだすことを目的に、罹病期間、BALF 細胞分画、肺機能検査との関連を検討した。SP-D/110 および KL-6/500 を算出し、<1 群、1~2 群、2~3 群、3<群に分類して群間比較を行った。SP-D は、カットオフ値の 3 倍までは KL-6 より IP の病態を反映するが、3 倍以上では

関連性が乏しい。一方、KL-6 は 3 倍以上でも IP の病態を反映する。

○21. 強皮症に伴う間質性肺炎に対するシクロフォスファミドパルス療法前後の間質性肺炎マーカーの変動

田中千洋、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）

6 クールを完了した 14 例中 10 例は CT で改善、4 例は不変。3 例は増悪を認めて脱落。血清中の KL-6 と SP-D の変動は、治療前後の CT 所見や自覚症状の変化と良く相関したが、SP-A はあまり反映しなかった。KL-6 と SP-D は強皮症における間質性肺炎の治療評価に有用である可能性が示唆された。

○22. 強皮症における血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle、PDMP) と臨床症状との関連

山崎雅英¹、長谷川稔²、竹原和彦²（¹金沢大血液内科、²同皮膚科）

強皮症 (SSc) 症例に 40 例について血小板活性化の指標の 1 つである血小板由来マイクロパーティクル (PDMP) を測定し、臨床症状との関連を検討した。SSc 群では健常成人 (対照群、n=30) と比較して高値傾向を示した (12.5 ± 8.2 U/mL vs 10.5 ± 2.5 , $p=0.08$)。SSc 群のうち、指尖潰瘍を伴う症例 (n=12) では、対照群と比較して PDMP は有意に高値を示し (15.8 ± 4.2 , $p<0.05$)、強皮症における指尖潰瘍の一因として血小板の活性化が関与している可能性が示唆された。

○23. 全身性強皮症における high sensitivity CRP の測定経験

大塚 勤（獨協医大越谷病院皮膚科）

全身性強皮症 26 例について high sensitivity CRP を測定したところ、very low 17、low 2 例、middle 2 例、high 3 例、very high 2 例であった。さらに、症状や検査所見との関連について検討した。

9. 一般演題 (V) (15:30~16:55)

座長：大田明英（佐賀大看護学科）

高橋裕樹（札幌医大第一内科）

24. 皮膚エコーによる強皮症の皮膚硬化に対する治療効果の判定

小関邦彦、橋壁道雄、浜崎洋一郎、籀持 淳、山崎雙次（獨協医大皮膚科）

皮膚硬化を客観的に評価する方法は生検の他に以前はなかった。我々は、皮膚エコーで皮膚硬化の改善を明らかにし得た Morphea の 2 例を報告する。症例 1 は 57 歳女、1 年前より両下腿に硬化局面が出現。Morphea として PSL 20mg/ 日内服開始、2 ヶ月後には略治。症例 2 は 13 歳男児、2 年前より両側腹部に皮膚硬化が出現。Morphea として外用 PUVA を 1.0 J/ cm² より開始。10 回施行で硬化は改善。2 例共皮膚エコーで硬化の改善を評価。

○25. 発症早期に重症下部消化管病変を呈する強皮症の特徴

西間木江美¹、枋本明子¹、川口鎮司¹、佐藤隆司²、桑名正隆²、原まさ子¹

（¹東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、²慶應義塾大内科）

強皮症の消化器病変は、上部、下部を含めると、80%以上に合併が認められるが、重症度分類で severe 以上に分類される症例は少ない。一方、強皮症発症早期から重症下部腸管病変が併存する症例が稀ではあるが存在する。本研究では、281 例の入院患者を対象に、強皮症発症 2 年以内に重症下部消化管病変を合併した症例 12 例を抽出しその臨床症状の特徴を検討した。早期腸管病変症例では、間質性肺病変の合併が少なく、また、筋炎に関連する自己抗体の発現が高頻度であった。

○26. 当科における全身性強皮症死亡例の検討

永井弥生、山中正義、橋本姿恵、石川 治（群馬大皮膚病態学）

過去 13 年間の全身性強皮症死亡例は 22 例あり（dcSSc14 例、lcSSc8 例）、死亡までの罹患期間は 2～34 年、平均 16.9 年であった。死因は心肺不全 14 例（肺線維症 9 例、肺高血圧 2 例、不整脈 3 例）、腸管病変 4 例、MPA 合併 2 例（間質性肺炎急性増悪および突然死）、皮膚潰瘍からの敗血症 1 例、肝臓癌 1 例であった。発症 10 年未満の死亡例はいずれも高度な肺線維症に起因していた。

○27. 全身性強皮症患者における心臓の拡張障害と交感神経障害の関連

中嶋憲一¹、平松孝司¹、河野匡哉¹、長谷川稔²、藤本 学²、竹原和彦²（¹金沢大核医学科、²同皮膚科）

SScでは心筋交感神経障害が生じることを指摘してきたが程度は軽度であり、

gated SPECTから得た心機能障害との関連も明確ではなかった。そこで、TSSが20以上の患者の追加を行い(TSS 1-38)、心筋SPECTと交感神経画像の異常の相互関係を明らかにすることを目的とした。SSc患者(n=23)を対照群(n=14)と比較すると、最大拡張到達時間は有意に延長し(184±35ms vs 160±25ms、p=0.030)、MIBGクリアランスの更新が見られた(18±7% vs 11±4%、p=0.0015)。拡張能とMIBG異常の両者が30%の症例に、いずれかの異常が74%に認められた。相互の関係から、両者は独立の診断的意義を持つ可能性が示唆される。

○28. 全身性強皮症の骨量減少に関する検討

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

全身性強皮症(SSc)は皮膚および多臓器を侵す全身性疾患である。また骨病変、特に骨粗鬆症の合併が指摘されているが、報告は多くない。そこで当科SSc症例の骨密度を測定し、骨量減少の頻度・程度、および各種因子との関連を検討した。SSc患者の腰椎骨密度(%YAM)は平均82.4%と低下しており、80%以下の骨量減少例は43.8%であった。さらに年齢や罹病期間、ステロイドの有無などの各種因子との関連についても報告する。

29. 強皮症患者におけるセルフマネジメント・プログラム介入効果(第1報)

松浦江美¹、大田明英²、三田村未央³、井上久子³、小荒田秀一³、多田芳史³、長澤浩平³ (¹佐賀大学大学院医学系研究科博士課程、²佐賀大看護学科、³同内科)

膠原病患者8名(SLE6名、SSc1名、SjS1名)においてセルフマネジメント・プログラム介入(プレテスト)を行い、介入前後のストレス対処能力やQOL、神経・内分泌・免疫系活性物質を調査した。介入後のSSc患者では、他の患者同様に自己効力感、ストレスの自覚、痛み(VAS)、IL-6値の改善が認められた。今後、本格的に多くの患者を対象にして、ストレスと病態との関連および本プログラムの介入効果を明らかにする予定である。

○30. 全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み

表井直樹¹、沢崎詩織¹、生田宗博²、長谷川稔³、藤本 学³、竹原和彦³ (¹金沢大リハビリ、²同作業療法、³同皮膚科)

全身性強皮症では、皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の活動が低下し仮

面様の顔貌になることが知られている。コスメティックな問題以外にも、開口制限など食事や口腔ケアに支障を来す場合がある。そこで、表情筋のリハビリの有用性を検討することにした。実際にはプログラムのパンフレット、DVDにより、自宅でも10種類の表情筋の運動を行えるように指導した。まだ短期の経過しか見ていないため効果は不明だが、プログラムの印象について被検者よりアンケートを採取したのでその結果を報告する。

10. 一般演題 (VI) (16:55~18:05)

座長：佐々木哲雄（国際医療福祉大熱海病院皮膚科）
長谷川 稔（金沢大皮膚科）

○31. 抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の1例

牧野貴充¹、丸尾圭志¹、古城八寿子²、尹 浩信¹（¹熊本大皮膚機能病態学、²熊本中央病院皮膚科）

44歳女性。6年前よりRaynaud症状が出現。受診1ヶ月前より右Ⅲ指尖部に潰瘍が出現し、当科紹介受診。抗核抗体は陰性であったが、前腕に及ぶ皮膚硬化、組織学的に表皮の萎縮、真皮膠原線維の膨化、増生を認め、全身性強皮症と診断した。両側下肺野に軽度の間質性変化を認め、慢性甲状腺炎の合併を認めた。リポPGE₁静注、セロトニン5HT₂受容体拮抗薬の内服などの加療にて疼痛は軽減し、潰瘍は縮小した。

○32. 抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性全身性強皮症2例の臨床的検討

内田敬久、高橋一夫、安嶋 桂、山口由衣、近藤 恵、池澤善郎（横浜市立大皮膚科）佐々木哲雄（国際医療福祉大熱海病院皮膚科）

症例1：73歳女。Diffuse型SSc。Raynaud症状、手指・足趾の小陥凹性癬痕と潰瘍、関節痛、肺線維症、逆流性食道炎あり。腎、心病変なし。ANA 320倍（homo、speckled、nucleolar）、抗Scl-70抗体(-)、抗セントロメア抗体(-)。症例2：74歳女。Diffuse型SSc。Raynaud症状、肺線維症、逆流性食道炎あり。腎、心病変なし。ANA 160倍（homo、speckled）、抗Scl-70抗体(-)、抗セントロメア抗体(-)。報告例と比較・検討。

○33. 抗 Th/To 抗体陽性強皮症 5 例の臨床検討

山口由衣¹、高橋一夫¹、安嶋 圭¹、内田敬久¹、近藤 恵¹、佐々木哲雄²、池澤善郎¹（¹横浜市立大皮膚科、²国際医療福祉大熱海病院皮膚科）

2 種類の低分子 RNA（7-2RNA、8-2RNA）を沈降する抗 Th/To 抗体は、強皮症に比較的特異性の高い自己抗体として報告されてきた。現在は他の自己免疫疾患でも検出されることが明らかになってきているが、多くは全身性強皮症の limited type に検出される。当科皮膚科通院中の全身性強皮症患者 75 例中 5 例（6.6%）で抗 Th/To 抗体が陽性であり、男女比は 1：4、4 例が limited type、シェーグレン症候群を 2 例で合併していた。5 例の臨床情報を報告例と比較検討した。

○34. 重症肺高血圧症合併全身性強皮症の剖検例

永井弥生、山中正義、橋本姿恵、石川 治（群馬大皮膚病態学）

60 歳女性。33 歳時発症の dcSSc。4 年前より肺高血圧症を指摘され、2005 年トラクリア内服を開始したが薬疹のため中止。その後足趾潰瘍が悪化して入院したが、突然徐脈が出現、呼吸停止し、一旦蘇生するも 5 日後に永眠された。剖検では全肺葉および心筋内の小動脈に内膜肥厚、閉塞性変化があり、房室結節の小動脈も同様で、死因として不整脈などの心機能障害が考えられた。

35. 難治性関節炎を合併した全身性強皮症男児の一例

佐野史絵¹、中岸保夫¹、木下順平¹、小澤礼美¹、宮前多佳子¹、近藤 恵²、伊藤秀一¹、今川智之¹、稲葉 裕³、森 雅亮¹、高橋一夫²、相原雄幸¹、横田俊平¹（¹横浜市立大小児科 ²同皮膚科 ³同整形外科）

19 才男児。16 才時 SSc 診断、PSL とシクロフォスファミドの経口投与がされた。17 才時、両手 MP 関節炎が出現。MTX 無効で、関節破壊が進行し亜脱臼にいたった。2006 年夏の FDG-PET では全身のほぼ全ての大関節、小関節に集積が認められた。また SSc の皮膚硬化の進行は TSS4/51 と無いにもかかわらず、下部食道炎、肺線維化、不整脈と臓器病変の進行が認められた。シクロフォスファミドを評価中である。

36. 強皮症の経過中に脂肪肝炎を併発した 1 男児例

木下順平¹、佐野史絵¹、中岸保夫¹、小澤礼美¹、中島章子¹、十河 剛³、宮前

多佳子¹、今川智之¹、森 雅亮¹、乾あやの³、相原雄幸¹、高橋一夫²、藤澤知雄⁴、横田俊平¹（¹横浜市立小児科、²同皮膚科、³横浜栄共済病院小児科、⁴国際医療福祉大小児科）

15歳男児。2000年四肢の皮膚硬化が出現し前医受診。皮膚生検にてびまん型全身性強皮症（dSSc）と診断。以後無投薬にて経過観察。また肝機能障害を認め、腹部エコーにて脂肪肝と診断され経過観察されていたが、肝機能障害持続するため、2006年精査加療目的に当科入院。肝生検にて著明な脂肪変性、細胞浸潤を認め、脂肪肝炎と診断。経口血糖負荷試験にて耐糖能異常も伴っていた。dSSc、脂肪肝炎、耐糖能異常に対し加療開始し現在症状改善傾向。

11. 早期重症例の集計報告（18:05～18:15）

長谷川 稔（金沢大皮膚科）

12. クロージング・リマーク（18:15～18:20）

近藤啓文（北里研究所メディカルセンター病院内科）

懇親会 18:20～

発表に関するご案内

発表はすべてPCを用いて行って頂きます。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。発表データの送付または持参時に使用される 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 メガバイト以内でお願いします。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頂きます。
- ・ 発表の 60 分前までには受付で、受付用 P C (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、ご注意下さい。
- ・ ACR レポート、ワークショップの演題の発表データは大変お手数ですが、1/11 (木) までに、E-メール (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。
- ・ 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。