

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2007年度班会議・
第11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20年1月19日(土) 午前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

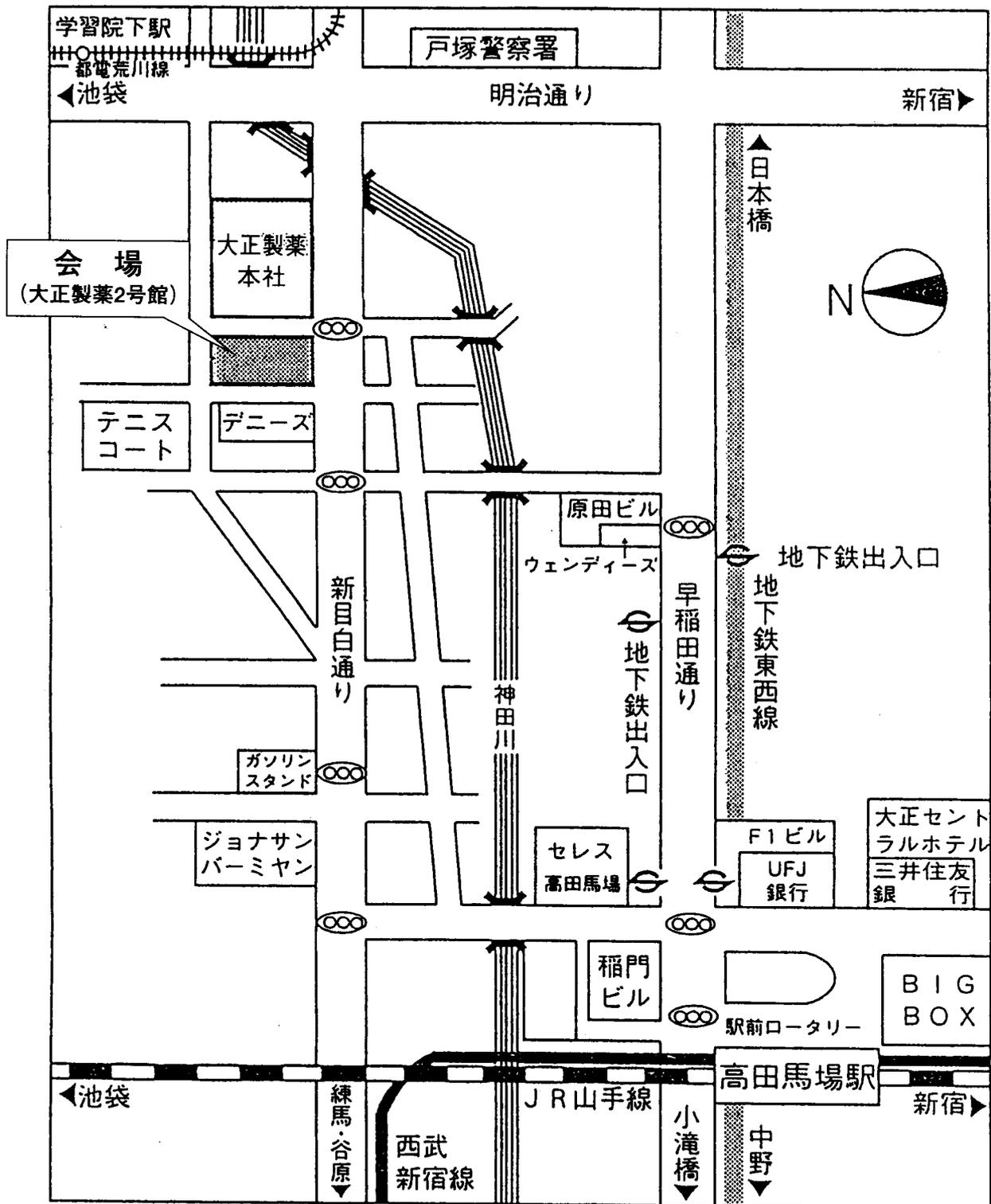
Phone：076-265-2343

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(症例報告39 - 43は5分以内)、討論時間は3分です。多数の演題のため、発表時間厳守をお願いします。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。



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2007年度班会議・
第11回強皮症研究会議(SSc, Scleroderma Study Conference)合同会議

上原記念ホール(1F)	101号室(1F)
	8:15 ~ 8:45 厚生労働科研第11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 【尹 浩信】	
9:10 ~ 10:45 一般演題Ⅰ (1 ~ 8) 【石川 治】【佐藤伸一】	
10:45 ~ 11:35 特別講演 Marco Matucci-Cerinic, MD, PhD. 【竹原和彦】	
昼 食	11:35 ~ 強皮症研究会議第14回幹事会
12:35 ~ 13:45 一般演題Ⅱ (9 ~ 14) 【簗持 淳】【尹 浩信】	
13:45 ~ 14:55 一般演題Ⅲ (15 ~ 20) 【桑名正隆】【川口鎮司】	
14:55 ~ 15:55 一般演題Ⅳ (21 ~ 25) 【三森経世】【藤本 学】	
15:55 ~ 17:15 一般演題Ⅴ (26 ~ 32) 【大田明英】【高橋裕樹】	
17:15 ~ 18:25 一般演題Ⅵ (33 ~ 38) 【遠藤平仁】【山本俊幸】	
18:25 ~ 19:15 一般演題Ⅶ (39 ~ 43) 【後藤大輔】【長谷川稔】	
19:15 ~ 19:20 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
19:25 ~ 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)

尹 浩信 (熊本大皮膚科・形成再建科)

IV. 一般演題 (I) (9:10~10:45)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

佐藤伸一 (長崎大皮膚科)

○1. 皮膚硬化はペブレオマイシンによっても誘導される

山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

マウスの背部にペブレオマイシンを局注し、皮膚硬化が誘導されるかを検討した。C3H/HeJ マウスの背部にペブレオマイシン (1mg/ml) を週 5 回局注処理した。組織学的に膠原線維の膨化、肥厚を認め、皮膚硬化の誘導を確認した。電顕所見でも、collagen fibril の径は、ペブレオマイシン処理により細くなる傾向を認めた。しかし、ブレオマイシン処理と比較して、処理期間中に死亡するマウスが多くみられ、肺に対する影響は大と考えた。

○2. ブレオマイシン含有ポリ乳酸マイクロスフェアの単回注射による皮膚線維化モデルマウスの作製

渋谷弥生、根岸 泉、石川 治 (群馬大皮膚科)、田畑泰彦 (京都大再生医科学研究所)

今回我々は、DDS (drug delivery system) 技術を利用したブレオマイシン含有ポリ乳酸マイクロスフェアを作製し、これを一回注射することで皮膚線維

化を誘導することに成功した。注射 7 日目と 21 日目にマウスから皮膚を採取して検討した。コントロールに比し、真皮の厚さは 7 日目で 1.4 倍、21 日目で 1.9 倍、1 型コラーゲン mRNA 発現量は 7 日目で 2.2 倍、21 日目で 3.1 倍、可溶性コラーゲン量は 21 日目で 1.4 倍であった。

○3. MEA (*N*-methylethanolamine) の抗線維化作用について

山中正義、渋谷弥生、横山洋子、石川 治 (群馬大皮膚科)

昨年の本会議において、MEA の抗線維化作用について、MAPKs (ERK、JNK、p38MAPK) を介した I 型コラーゲン発現の抑制と MMP-1 発現の亢進のメカニズムを報告した。今回我々は、MEA による I 型コラーゲンに対する作用は転写レベルでの抑制であること、MEA の抗線維化作用は TGF- β シグナリング、TNF- α シグナリングとは独立した機序が存在することを明らかにし、ブレオマイシン含有ポリ乳酸マイクロスフェアによる皮膚線維化モデルマウスを用いて硬化部位に対する MEA 外用の効果を検討した。

○4. 皮膚創傷治癒ならびに硬化過程において骨髄由来細胞はコラーゲン合成に関与するか

東山礼一、中尾祥絵、茂呂 忠、稲垣 豊 (東海大基盤診療学)、渋谷弥生、石川 治 (群馬大皮膚病態学) 岡崎 勲 (国際医療福祉大山王病院)

近年、骨髄由来細胞が創傷部位あるいは線維化組織に生着し、I 型コラーゲンを産生することで創傷治癒の促進や線維化進展に関与する可能性が報告されている。演者らは、I 型コラーゲン $\alpha 2$ 鎖遺伝子 (COL1A2) の組織特異的エンハンサー・プロモーターと EGFP あるいはルシフェラーゼとを連結した融合遺伝子を組み込んだトランスジェニックマウスを用いて、皮膚の創傷治癒やブレオマイシン誘導皮膚硬化過程における骨髄由来細胞の組織への生着とコラーゲン産生の有無を、特異的かつ高感度に解析している。

○5. ブレオマイシン (BLM) 誘発性強皮症マウスモデルにおける CD19 の役割に関する検討

吉崎 歩¹、岩田洋平¹、小村一浩¹、小川文秀¹、長谷川稔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)

BLM 誘発性強皮症モデルにおける CD19 の役割を検討した。BLM を皮下投与された野生型マウスでは皮膚硬化、肺線維化、サイトカインの上昇、自己抗体産生、血清ヒアルロン酸の上昇を認めた。一方 CD19^{-/-}マウスではこれらの反応

は抑制されていた。加えてヒアルロン酸は TLR4 を介して B 細胞を活性化し、CD19^{-/-}B 細胞ではヒアルロン酸に対する反応性が抑制されていた。強皮症の発症あるいは進展には CD19 が TLR4 を介して重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

○6. 強皮症の間質性肺炎における Lipoxin A₄ 関与

遠藤平仁¹、橋本 篤¹、廣畑俊成¹、北里英郎²（北里大膠原病・感染内科¹、医療衛生学部微生物²）

SSc 病態形成における抗炎症リポドメディエーター Lipoxin A₄ (LXA₄) の役割を検討〔方法〕IP 合併 SSc 6 と他の IP の BALF の LXA₄ 測定。ブレオマイシン (BL) 投与マウス IP 及び皮内投与皮膚硬化モデルに LXA₄ 産生誘導のため 15-LOX 遺伝子導入細胞を移植、LXA₄ 拮抗薬 Boc-1 を投与し変化を観察〔結果〕SSc BALF 中の LXA₄ は感度以下。BL 誘導 IP に 15LOX 細胞導入により BALF 中に LXA₄ 検出、IP 病変改善と生存率の上昇。Boc-1 投与は生存率を低下。BL 皮膚硬化には影響は認めない〔結論〕SSc IP の内因性抑制物質として作用している可能性がある。

○7. bFGF と CTGF で誘導した線維化への MCP-1 の関与

伊川友香、中條園子、白崎文朗、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

SSc では、比較的早期から血管内皮細胞の障害が生じるとされている。内皮細胞由来の bFGF は SSc 患者血清で増加しており、強力な線維芽細胞増殖作用があることから、bFGF が線維化の過程で何らかの役割を果たしている事が推測される。今回我々は、bFGF 単独および bFGF と CTGF の相互作用により線維化が誘導されるか検討した。更に MCP-1 欠損マウスを用いこの線維化に対する MCP-1 の影響を検討した。

○8. TGF- β と CTGF で誘導されるマウス皮膚線維化は CCR2 と CX3CR1 欠損により抑制された

荒井美奈子、伊川友香、中條園子、白崎文朗、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

線維化には、TGF- β や CTGF が中心的な役割をもつが、強皮症の病変部では早期にマクロファージを含む炎症細胞が浸潤する。そこで、MCP-1 の受容体である CCR2 または fractalkine の受容体である CX3CR1 を欠損したマウスにおいて、3 日間の TGF- β 投与、続いて 4 日間の CTGF 投与で誘導される皮膚線維化モデル

を検討した。各欠損マウス群では線維化が抑制され、マクロファージ浸潤数も減少した。

**V. 特別講演 “EULAR recommendations for the treatment of scleroderma”
(10:45~11:35)**

座長：竹原和彦（金沢大皮膚科）

演者：Marco Matucci-Cerinic, MD, PhD.

Professor of Department of Medicine/Division of Rheumatology,
University of Florence (Italy)

VI. 一般演題 (II) (12:35~13:45)

座長：籀持 淳（獨協医大皮膚科）

尹 浩信（熊本大皮膚科・形成再建科）

○9. ヒト正常および全身性強皮症 (SSc) 由来線維芽細胞における RNAi 法による CTGF 発現抑制と細胞外基質関連蛋白産生の変化

石渕裕久、安部正敏、石川 治（群馬大皮膚科）

我々は SSc に対する治療法の 1 つとしての RNAi 法の可能性を探るべく基礎的検討を行った。正常および SSc 由来の線維芽細胞について、RNAi 法で CTGF を発現抑制し、TGF- β 刺激後の細胞外基質関連蛋白産生の変化を検討した。その結果、正常と SSc では I 型コラーゲンの発現が抑制された。また、MMP-1 は正常では抑制されたが SSc では逆に発現が亢進した。

10. ヒト COL1A1 上流 -332~-402 に結合しその転写活性を上昇させる因子の解析
吉田隆洋、池田秀幸、鈴木弘美、北村洋平、山崎雙次、籀持 淳

（獨協医大皮膚科）

皮膚の線維化では I 型コラーゲンの遺伝子転写活性が上昇している。我々はヒト COL1A1 の 2.3kb 上流-luciferase constructs の種々の deletion constructs を作成し luciferase assay を施行。DNA を上流より徐々に delete、-402 から-332 に delete すると活性が著しく低下した。また gel 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、現在この間の異なる置換変位をもった DNA を作成し、結合部位を詳細に解析中である。

11. 正常および強皮症線維芽細胞の I 型、III 型、VI 型コラーゲン発現に対する PUVA の影響

北村洋平、林周次郎、鈴木弘美、池田秀幸、浜崎洋一郎、山崎雙次、籀持 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 照射を試みコラーゲナーゼ、I 型、III 型、VI 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 がコラー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 $\alpha 1$ 、 $\alpha 2$ 、 $\alpha 3$ VI 型コラーゲン発現については現在検討中である。

○12. 強皮症における HGF およびその受容体の一塩基多型 (SNP) 解析

星野香菜、佐藤隆司、桑名正隆 (慶應義塾大内科)

強皮症 156 例と健常人 104 例を対象として HGF とその受容体 c-met 遺伝子上の 4 つの SNP 解析を行った。HGF+63555 の TT フェノタイプは健常人に比し強皮症で有意に少なかった ($P=0.01$)。また、強皮症における末期肺病変への進行は HGF-1652 の TT フェノタイプと強い相関を認めた ($P=0.008$)。HGF 遺伝子多型は強皮症の疾患感受性や間質性肺病変の病態を修飾する可能性が示された。

○13. 強皮症と *IL10RB* 遺伝子多型の関連

氷上光輝¹、江原幸和²、長谷川稔³、藤本 学³、松下正毅⁴、岡 孝紀⁴、竹原和彦³、佐藤伸一⁵、徳永勝士²、土屋尚之¹ (¹筑波大人間総合科学研究科社会環境医学、²東京大人類遺伝学分野、³金沢大皮膚科、⁴湧永製薬株式会社バイオ事業開発部、⁵長崎大皮膚科)

強皮症の遺伝素因における IL-10 の役割を検討するために、IL-10R2 遺伝子 (*IL10RB*) 多型と強皮症との関連を検討したところ、アミノ酸置換 K47E をきたす SNP (rs2834167) と dcSSc との関連が検出された。rs2834167 は、血清 IL-10 レベルとの関連も認められた。IL-10R2 は、IL-10 のみならず、IL-22、26、IFN-

λ受容体の構成要素でもあることから、これらいずれかのシグナルが dcSSc 発症に関与することが示唆された。

○14. 強皮症と *IRF5* 領域遺伝子多型の関連

土屋尚之¹、伊東郁恵¹、川崎 綾¹、氷上光輝¹、長谷川稔²、藤本 学²、竹原和彦²、佐藤伸一³ (¹筑波大人間総合科学研究科社会環境医学、²金沢大皮膚科、³長崎大皮膚科)

近年の遺伝子発現解析により、強皮症における I 型インターフェロン (type I IFN) 経路の遺伝子群の役割が示されている。本研究では、全身性エリテマトーデスにおいて疾患感受性遺伝子であることが確立した interferon regulatory factor 5 (*IRF5*) 遺伝子領域 SNP の関連解析を行った。*IRF5* 遺伝子内の SNP との有意な関連は検出されなかったものの、約 5kb 下流に位置し、*IRF5* 発現との関連が報告されている rs2280714 との関連が検出され、SSc 発症における type I IFN の役割を支持する結果と考えられた。

VII. 一般演題 (III) (13:45~14:55)

座長：桑名正隆（慶応義塾大内科）

川口鎮司（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

○15. 強皮症における単球系血管内皮前駆細胞 (MEP) の解析

桑名正隆、山口由衣、増田絢子、岡崎有佳、高橋一夫、池澤善郎（慶應義塾大内科、横浜市立大皮膚科）

強皮症 23 例、関節リウマチ 22 例、健常人 21 例を対象として末梢血中の MEP 数を測定したところ、強皮症で他の 2 群に比べて有意に増加していた。強皮症由来 MEP はヒト臍帯静脈内皮細胞のマトリゲル中での管腔形成、免疫不全マウスへの移植による腫瘍血管新生とともに健常人 MEP に比べて有意に促進し、血管新生能は亢進していた。一方で、強皮症 MEP はいずれの実験系でも血管内皮への取りこみが悪く、脈管形成能は障害されていた。

○16. 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、林 太智、松本 功、伊藤 聡、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。強皮症患者で NKT 細胞数が減少していることは既に報告されている。我々は新規抗原提示分子として可溶性 CD1d が存在することを報告している。そこで強皮症患者における NKT 細胞数の減少と強皮症発症メカニズムの究明の為、血漿中の可溶性 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。

○17. 強皮症線維芽細胞におけるエンドセリン-1 誘導タンパク質の検討

川口鎮司、深澤千賀子、杉浦智子、市田久恵、副島 誠、菅野朗子、馬場さゆみ、原まさ子 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

線維芽細胞に対するエンドセリン (ET)-1 の効果を検討する目的で、ET-1 添加による線維芽細胞において、mRNA レベルで増加が認められる因子を網羅的に検索した。免疫染色法にて強皮症線維芽細胞上の ET 受容体 (ETR) A および RTRB の発現を確認した。ET-1、ETRA 拮抗薬 (BQ-123)、ETRA/B 拮抗薬 (PD-145065) を用いて、ET-1 投与による ETRA/B 刺激あるいは ETRB 単独刺激での線維芽細胞の mRNA 発現を affymetrix 社 GeneChip Human U133 Plus 2.0 Array を用いて網羅的に解析した。ETRA/B および ETRB 単独刺激において、IL-21 受容体の強発現が認められた。蛋白レベルの発現は、抗 IL-21R 抗体を用いて flow cytometer にて確認した。血管内皮障害により産生される ET-1 は、線維芽細胞に対して IL-21R 発現を介して T 細胞と相互作用している可能性が示唆された。

○18. 全身性強皮症患者血清における IGF-1、IGFBP-3 の検討

濱口儒人 長谷川稔 藤本 学 竹原和彦(金沢大皮膚科)

Insulin-like growth factor (IGF)-1 はプロインスリンと類似した構造を有するペプチドで、細胞の分化・増殖作用を有する。全身性強皮症 (SSc) 患者 92 例で血清中の IGF-1 を測定したところ、IGF-1 は SSc 患者の 30% で上昇しており、diffuse 型で有意に高値だった。また、IGF-1 高値群は肺線維症を有する頻度が高かった。一方、IGF-1 の血中結合体である IGFBP-3 は SSc 患者で上昇していたものの、特定の臓器症状との相関は認めなかった。

○19. 汎発性強皮症における血清 IL-7 値と臨床症状の検討

牧野貴充、城野剛充、福島 聡、井上雄二、尹 浩信（熊本大皮膚科・形成再建科）

IL-7 は骨髄および胸腺ストローマ細胞、マウスではケラチノサイトより産生され、B 細胞、T 細胞の増殖、分化、恒常性の維持に関与しているといわれる。また、肺線維症において IL-7 は TGF- β のシグナル伝達を阻害し線維化を抑制する報告もある。今回、汎発性強皮症 43 例について、ELISA 法にて血清 IL-7 値を測定した。健常人と比較して強皮症患者群では血清 IL-7 値は有意に低値を示した ($p < 0.001$)。

○20. 全身性強皮症患者では IL-23 値が上昇している：Th17 との関連性について
小村一浩、原肇秀、小川文秀、佐藤伸一（長崎大皮膚科）、村田真希、藤本 学、長谷川稔、竹原和彦（金沢大皮膚科）

IL-23 は、IL-6 や TGF- β の存在下で Th17 を誘導する。強皮症と Th17 の関連は不明であったため、血清中 IL-23 値を測定した。強皮症患者では初期に IL-23 値が上昇していたことから、発症や病態に IL-23 が関与している可能性が示唆された。

VIII. 一般演題 (IV) (14:55~15:55)

座長：三森経世（京都大内科）

藤本 学（金沢大皮膚科）

○21. 全身性強皮症患者における CD22 に対する自己抗体の検討

村田真希、藤本 学、長谷川稔、竹原和彦（金沢大皮膚科）

B 細胞の生存や活性化は細胞表面分子により緻密に制御されている。特に CD19/CD22 は、リン酸化や発現量の異常が強皮症モデルマウスやヒト強皮症患者で認められる。今回、強皮症患者 50 例で抗 CD22 抗体を測定し、臨床症状との相関、同抗体の作用を検討した。同抗体は強皮症患者の 21% に認められ、dcSSc で上昇する傾向を示し、有意に TSS の上昇を認めた。同抗体は *in vitro* で CD22 のリン酸化の低下を誘導し、B 細胞シグナルを改変しうることを示唆された。

○22. 全身性強皮症 (SSc) における抗酸化修復酵素 Methionine sulfoxide reductase (MSRA) の自己抗体の発現と臨床的意義

小川文秀¹、小村一浩¹、室井栄治¹、原 肇秀¹、清水和宏¹、竹原和彦²、佐藤伸一¹
(¹長崎大皮膚科、²金沢大皮膚科)

メチオニンは酸化ストレスにより酸化されるが、それを修復する酵素が MSRA である。SSc 患者血清中で抗 MSRA 自己抗体は、健常人と比較して有意な上昇が認められた。抗 MSRA 自己抗体は、肺線維症との相関や血管障害との相関があった。酸化ストレスマーカーである Hsp70 や 8-isoprane との相関が確認できた。抗 MSRA 自己抗体は、SSc の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が考えられた。

○23. 全身性強皮症患者血清中の抗 p53 抗体の陽性頻度とその臨床的意義についての解析

原 肇秀¹、小川文秀¹、竹原和彦²、佐藤伸一¹ (¹長崎大皮膚科、²金沢大皮膚科)

近年、種々の自己免疫疾患での腫瘍増殖抑制遺伝子 p53 に対する自己抗体の存在が報告されており、今回、全身性強皮症 (SSc) 患者血清中の抗 p53 抗体について解析した。ELISA にて、SSc 患者血清中の IgG 型抗 p53 抗体は、健常人より有意に上昇しており ($p < 0.0005$)、特に limited cutaneous SSc において、diffuse cutaneous SSc より高値を示した ($p < 0.05$)。IgG 型抗 p53 抗体高値群は、罹病期間は長く ($p < 0.05$)、%肺活量は保たれ ($p < 0.05$)、スキンスコアは低値を示し ($p < 0.01$)、SSc の軽症型と関連する自己抗体であることが示された。

○24. 強皮症 (SSc) 患者における原発性胆汁性肝硬変 (PBC) 関連病態と PBC 特異抗体

熊田朗子、藤本 学、長谷川稔、竹原和彦 (金沢大皮膚科)、Susan Encabo、Zakera Shums、Gary L. Norman (INOVA Diagnostics, Inc.)

SSc225 例において PBC 特異抗体 (抗ミトコンドリア M2 抗体、抗 Sp100 抗体、抗 gp210 抗体) の頻度を検討し、48 例 (21%) に陽性だった。一方、PBC 特異抗体が陰性で胆道系障害を示す例が 13 例あり、lcSSc で抗セントロメア抗体 (ACA) 陽性例が多いという臨床的特徴は PBC 特異抗体陽性例と類似していた。ACA 陽性 lcSSc 患者の一部に PBC 特異抗体を欠く PBC 類似病態の存在が示唆された。

○25. 脳梗塞を有する強皮症症例に対する抗血栓療法とその評価の指標としての血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)の有用性

山崎雅英 (金沢大細胞移植学血液内科)、長谷川稔、竹原和彦 (同皮膚科)

血小板活性化の指標として注目されている血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle、PDMP)の有用性を検討するため、脳梗塞を有する SSc、SLE、抗リン脂質抗体症候群症例についてアスピリン単独投与群 (A群、10例)、アスピリン+cilostazol 併用群 (B群、10例)、アスピリン+ワーファリン併用群 (C群、10例)に分類し、臨床効果と頭部MRIによる脳梗塞の進行の有無について検討した。1年後のMRI評価ではA群1例でのみ脳梗塞の進行を認めた。血漿PDMP値はA群では有意な変化は見られなかったが、B群で治療による有意の低下 ($p<0.03$)、C群で低下傾向を認めた。以上の結果より、血漿PDMP値は動脈血栓症に対する抗血栓療法の治療効果判定に有用である可能性が示唆された。

IX. 一般演題 (V) (15:55~17:15)

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)

○26. 逆流性食道炎 (GERD) における食道シンチグラフィの役割

平松孝司、中嶋憲一 (金沢大核医学)、長谷川稔、竹原和彦 (同皮膚科)

内視鏡で確認された GERD と食道シンチグラフィの関連を明らかにする。対象患者を GERD 群と非 GERD 群に分け、後者は 1-SSc 群および d-SSc・MTC 等合併群に分けた。R₉₀ (臥位流動食 90 秒後残存率) は GERD 群で 34.2±6.4%、非 GERD の 1-SSc 群で 8.2±2.5% と前者で有意に高値であった。合併群では 28.9±7.9% と中間の値を示した。R₉₀ は GERD および蠕動運動低下を反映する。

○27. 強皮症合併間質性肺炎における慢性咳嗽の検討

安井正英、早稲田優子、高戸葉月、藤村政樹 (金沢大細胞移植学呼吸器内科)、市川由加里 (金沢市立病院呼吸器科)、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

間質性肺炎ではしばしば慢性咳嗽を認めるが、詳細は不明である。SSc-IP に関し咳嗽のガイドラインに基づき診断を行った。SSc-IP 39 例中 9 例に慢性咳嗽(乾性 8 例、湿性 1 例)が認められた。乾性咳嗽は、喘息 4 例、アトピー咳嗽 1 例、非喘息性好酸球性気管支炎 1 例、不明 2 例。湿性咳嗽は、副鼻腔気管支症候群 1 例。SSc-IP でも IIP や PM/DM-IP と同様に多くがアレルギー性の咳嗽である。

28. 全身性強皮症における MRI を用いた関節病変の検討

橋本尚明¹、橋本武則²、東 直人¹、北野将康¹、佐野 統¹ (¹兵庫医科大リウマチ・膠原病科、²橋本膠原病センター)

しばしば全身性強皮症 (SSc) に関節リウマチ (RA) 様の関節病変を認めるが、SSc 固有の病変か RA との合併かは明らかではない。X 線および MRI や抗 CCP 抗体を用い SSc の関節病変について検討した。画像上 SSc83 例中 10 例に RA 様関節病変を認め、その 60%に抗 CCP 抗体が陽性で RA との overlap が疑われた。また 8 例に手根骨壊死を認め、SSc 固有の関節病変の可能性が示唆された。

○29. 全身性強皮症患者における爪郭部毛細血管の血流速度の検討

麦井直樹、西 悦子、沢崎詩織、堀江 翔 (金沢大附属病院リハビリ)、生田宗博、立野勝彦 (金沢大リハビリ科学領域)、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おける爪郭部毛細血管撮影は、早期診断の有用な所見として知られている。我々はキャピラリースコープにより 64 例の強皮症患者の爪郭部の毛細血管における血流速度を測定し、臨床的意義を検討した。

強皮症患者の血流速度は健常者、SLE 患者、原発性抗リン脂質抗体症候群患者と比較して有意な低下がみられた。特に手指に潰瘍を有する症例で速度の低下が顕著であったが、リポプロスタグランジン E1 剤の投与により、速やかな血流速度の改善が認められた。

○30. 全身性強皮症における尿中 NTX (N-terminal cross-linked peptides) 測定の意義

鈴木知佐子、山本元久、苗代康可、山本博幸、高橋裕樹、篠村恭久 (札幌医大第一内科)

尿中 NTX (N-terminal cross-linked peptides) は骨吸収マーカーとして骨粗

鬆症の治療選択や効果判定に利用されている。しかし、当科通院中の全身性強皮症（SSc）を対象に、尿中 NTX と腰椎骨密度を測定したところ、平均尿中 NTX は 42.3 nmol BCE / nmol Cr と高値であったものの骨密度とは相関していなかった。そこで、SSc の病型や皮膚硬化の程度など、骨代謝以外に尿中 NTX に影響を及ぼす臨床的因子がないか検討を行った。

○31. 強皮症患者における Ankle Brachial Index (ABI) と Toe Brachial Index (TBI) の検討

森田有紀子、室 慶直、杉浦一充、富田 靖（名古屋大皮膚科）

膠原病患者の Ankle Brachial Index (ABI) と Toe Brachial Index (TBI) を測定し、これらが強皮症患者における血流障害を客観的に評価する手段となり得るかを検討した。SSc77 例中 ABI が 1.0 未満、TBI が 0.6 未満に低下していた割合は各々、9.1% と 26% で、ABI の低下率は他の膠原病疾患との差はないものの、TBI は SLE や Sjs に比して有意に低下がみられた。

32. 強皮症患者におけるストレス適応についての基礎的研究（第 1 報）

松浦江美¹⁾、大田明英²⁾、末松梨絵³⁾、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⁾（佐賀大学大学院医学系研究科博士課程¹⁾、佐賀大学医学部看護学科²⁾、同内科³⁾）

我々はこれまでに、強皮症患者にはうつ状態が高頻度に見られ、それはストレス対処能力と密接に関連することを報告した。今回、ストレス関連の QOL 調査と共に計算ストレス負荷前後における血清中の神経・内分泌・免疫系活性物質を測定した。その結果、患者の自覚ストレスの程度は健常人と同レベルであったが、患者ではストレス負荷後に cortisol 値が逆に低下し CRH は上昇するという健常人とは異なるパターンを示し、HPA-axis の異常が示唆された。

X. 一般演題 (VI) (17:15~18:25)

座長：遠藤平仁（北里大膠原病・感染内科）

山本俊幸（福島県立医大皮膚科）

33. 膠原病に伴う重症レイノー現象に対する PDE-5 阻害薬の有効性の検討：
Sildenafil vs Valdenafil

釜田康行、簗田清次（自治医科大内科アレルギー膠原病学部門）

PDE-5 阻害薬のレイノー現象に対する急性効果確認試験としてシルデナフィル 50mg またはバルデナフィル 10mg を単回投与し、指尖部の温度変化を経時的に測定した。また長期効果確認試験として上記薬剤を 3 ヶ月間継続投与し、有効性を評価した。その結果、PDE-5 阻害薬は短時間で指尖部の温度を上昇させることが確認された。また、同薬剤を継続内服することにより、高率に指尖潰瘍を改善し得ることが確認された。

○34. 全身性強皮症に対するステロイド内服療法の臨床効果検討

城野剛充、牧野貴充、尹 浩信（熊本大皮膚科・形成再建科）

われわれは 2005～2006 年の 2 年間、熊本大学病院皮膚科に入院し、ステロイド内服療法を行ったすべての全身性強皮症患者について total skin score と関節可動域の変化を調査した。その結果、ほとんどの症例で total skin score と関節可動域のいずれも改善傾向が認められた。全身性強皮症に対するステロイド内服療法の効果・妥当性について、意見の一致をみていないのが現状であるが、今回の臨床研究の結果、少なくとも全身性強皮症の比較的初期の段階において、ステロイド内服療法が皮膚硬化と関節可動域制限に対し有効であると考えられた。なお、いずれの症例においても腎クリーゼのような重篤な副作用は出なかった。

○35. 全身性強皮症患者の握力：手指に対するリハビリテーションの効果について

麦井直樹、西 悦子、沢崎詩織、堀江 翔（金沢大附属病院リハビリ）、
生田宗博、立野勝彦（金沢大リハビリ科学領域）、佐藤伸一（長崎大皮膚科）、
長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

全身性強皮症患者では、握力の低下が高頻度にみられ、ADL 低下の一因となっている。リハビリに紹介された患者 124 例の握力を調査した。握力は年齢や性差の関与を考慮し、%握力（実測値／標準値×100）として比較した。初診時の左右平均の%握力は dcSSc が 53.9、lcSSc が 67.4 と低下していた。手指のリハビリを継続したところ、1 年後再評価できた 65 例中、dcSSc が 72.9、lcSSc が

80.3 まで改善した。強皮症患者における握力の低下がリハビリによって回復した可能性が示された。

○36. MPO-ANCA 陽性全身性強皮症の検討

永井弥生、曾我部陽子、山中正義、田村敦志、石川 治（群馬大皮膚科）

当科における MPO-ANCA 陽性全身性強皮症 8 例の臨床症状について検討した。4 例は経過中に紫斑、網状皮斑などの皮膚症状を呈し、うち 2 例で組織学的に壊死性血管炎の所見を得たことより MPA 合併例と診断した。腎障害合併は 2 例でみられた。また 2 例で MPO-ANCA 上昇時に一致して足趾の多発壊疽、潰瘍を生じた。血管炎を疑わせる皮膚症状を欠く 4 例は経過観察中である。

○37. 重症心筋病変合併強皮症の臨床特徴と治療経過

遠藤平仁¹、田中住明¹、廣畑俊成¹、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）

重篤な心筋病変は SSc の予後を規定する合併症である。SSc220 例中、心病変合併は 51 例（22%）に認めた。強皮症と関連が考えられる心筋病変は 32 例であった。重篤な不整脈、ブロックや心筋シンチで欠損を認めた 17 症例は心エコー上中隔肥厚、左室流出路狭窄に対して少量β遮断薬、ACE 阻害薬を併用、大量心嚢液に対してドレナージ、ブロックに対しペースメーカー挿入が必要な例もあり、肺動脈性肺高血圧が並存や筋炎、腸管病変を合併する症例があり治療困難例が多かった。

○38. MPO-ANCA 陽性全身性強皮症の治療と予後に関する検討

遠藤平仁¹、廣畑俊成¹、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）

SSc 腎障害例に MPO-ANCA 陽性例が存在する。顕微鏡的多発動脈炎に準じた治療を選択し大量ステロイド薬、免疫抑制薬の投与がなされることが多い。MPO-ANCA を測定し加療した 11 例、それ以前の 5 例、計 16 例の治療後長期経過を検討した。16 例 D/L:8/8 であり平均罹病期間 12.6 年（1～19 年）であり 16 例中 13 例は糸球体腎炎を伴い 3 例は肺病変（肺出血 2、間質性肺炎 1）のみで腎病変を認めなかった。シクロホスファミドは 5 例に使用された。再燃例は 2 例のみであった。測定後治療の 11 例中死亡は 2 例であった。

XI. 一般演題 (VII) (18:25~19:15)

座長：後藤大輔（筑波大臨床免疫学）

長谷川稔（金沢大皮膚科）

○39. 肺病変にステロイドパルス後のシクロホスファミドパルス療法が奏効したと思われる全身性強皮症

佐々木哲雄、矢田佳子、國見裕子、三津山信治（国際医療福祉大熱海病院皮膚科）、高藤 繁、清川 浩、重政朝彦（同内科）

54歳男。3ヶ月前から手足硬化腫脹疼痛あり、平19年1月9日初診、15日入院。全身皮膚硬化、肺陰影、CRP上昇、発熱、胸水、心膜液貯留あり、20日からプレドニゾロン(P)60mg/日。30日からメチルプレドニゾロン1g/日、3日を2クール施行後、2月14日からシクロホスファミド点滴静注500mg/日、1回/週、4回行った。3月12日からアザチオプリン(AZP)100mg/日とPの内服に切換え、4月19日退院。現在、P20mg/日、AZP50mg/日で肺病変の悪化なし。

○40. 顕微鏡的多発血管炎を併発した全身性強皮症の1例

池田信昭¹、山口由衣¹、内田敬久¹、近藤 恵¹、高橋一夫¹、井畑 淳²、佐々木哲雄³、池澤善郎¹（¹横浜市立大皮膚科、²同リウマチ内科、³国際医療福祉大熱海病院皮膚科）

40歳女性。2000年、レイノー症状、手指の腫脹。2002年、四肢の関節痛・腫脹、朝のこわばり。RF上昇認め当院小児科にて関節リウマチと診断。翌年、手指から前腕にかけて皮膚硬化が進行し当科受診。臨床所見、皮膚生検、抗Sc1-70抗体陽性より全身性強皮症と診断。発症早期で皮膚硬化が進行するタイプであったため副腎皮質ホルモンによる加療を行っていたが、2007年9月より両前腕・下腿に圧痛のある浸潤性紅斑～紫斑が散在。皮膚生検で壊死性血管炎像(+)。P-ANCA41EUで、強皮症に合併した顕微鏡的多発血管炎と考えた。今のところ腎肺症状なく皮疹は軽快しているので慎重に経過観察中である。

41. 食道癌を合併した全身性強皮症の1例

林周次郎、北村洋平、池田秀幸、沖田 博、濱崎洋一郎、籠持 淳、山崎雙次（獨協医大皮膚科）、中村 哲夫（同医療情報センター）、高橋雅一、田口泰三、

佐々木欣郎、砂川正勝（同第一外科）

78歳男。平成8年10月、両手指の皮膚硬化、腫脹が出現。翌年3月13日、当院皮膚科を受診。その後、全身性強皮症と診断され、加療を受ける。平成19年4月、嚥下障害が出現し、上部消化管内視鏡を施行。Barett食道、隆起性病変を認め、生検組織より食道癌（扁平上皮癌）と診断された。強皮症に合併する悪性腫瘍として食道癌は稀である。

○42. 壊疽性膿皮症を契機に診断に至った全身性強皮症の1例

藤倉美恵子、大塚 勤（獨協医大越谷病院皮膚科）

73歳、女性。2005年7月より人工肛門部が膨隆、増大し、当院外科受診。傍人工肛門ヘルニアの診断のもとに経観察中、9時方向に5×10mmの潰瘍出現。外用加療にて完治せず、壊疽性膿皮症の診断のもとにプレドニン 30mg/日内加療により軽快した。また、合併症の検索を行ったところ全身性強皮症の診断に至った。

○43. 大腸に angiodyplasia を認めた汎発性強皮症の1例

蘆田龍一、富田 学、玉城善史郎、矢澤徳仁、久保正英、玉置邦彦（東京大皮膚科）

57歳男性。躯幹に及ぶ色素沈着を伴う急速に進行する皮膚硬化をみとめ、抗核小体抗体陽性。血液検査所見、皮膚生検による組織所見より診断した。全身精査の際に便潜血強陽性となり、上下部内視鏡検査を行ったところ上部消化管には大きな異常を認めなかったが、下部消化管内視鏡によって大腸の angiodyplasia を認めた。PSL25mg より内服開始し、色素沈着、皮膚硬化は改善したものの便潜血陽性は続いている。

XII. クロージング・リマーク (19:15~19:20)

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 19:25~

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 Mac OS 10.4 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 2004 を用意します。スライド作成に利用する Power Point のバージョンが、Win 版 2007 か Mac 版 v. X など異なる場合には、動作保証できません。あらかじめ、Win 版 2003 や Mac 版 2004 で開けるかどうかご確認下さい。昨年度までは Mac 版 v. X を用意していましたが、今年度は Mac 版 2004 に変更になりましたのでご注意下さい。
- 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 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、ご注意下さい。
- ACR レポート、1 - 8 の演題の発表データは大変お手数ですが、1/16 (水) 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。