

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2008年度班会議・
第12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21年1月17日(土) 午前8時45分～午後6時15分
場 所：エーザイ(株) 東京コミュニケーションオフィス会議室
東京都文京区後楽2-5-1 住友不動産飯田橋ファーストビル2F
当日連絡先：Tel 03-3817-3990 (090-7631-4205)

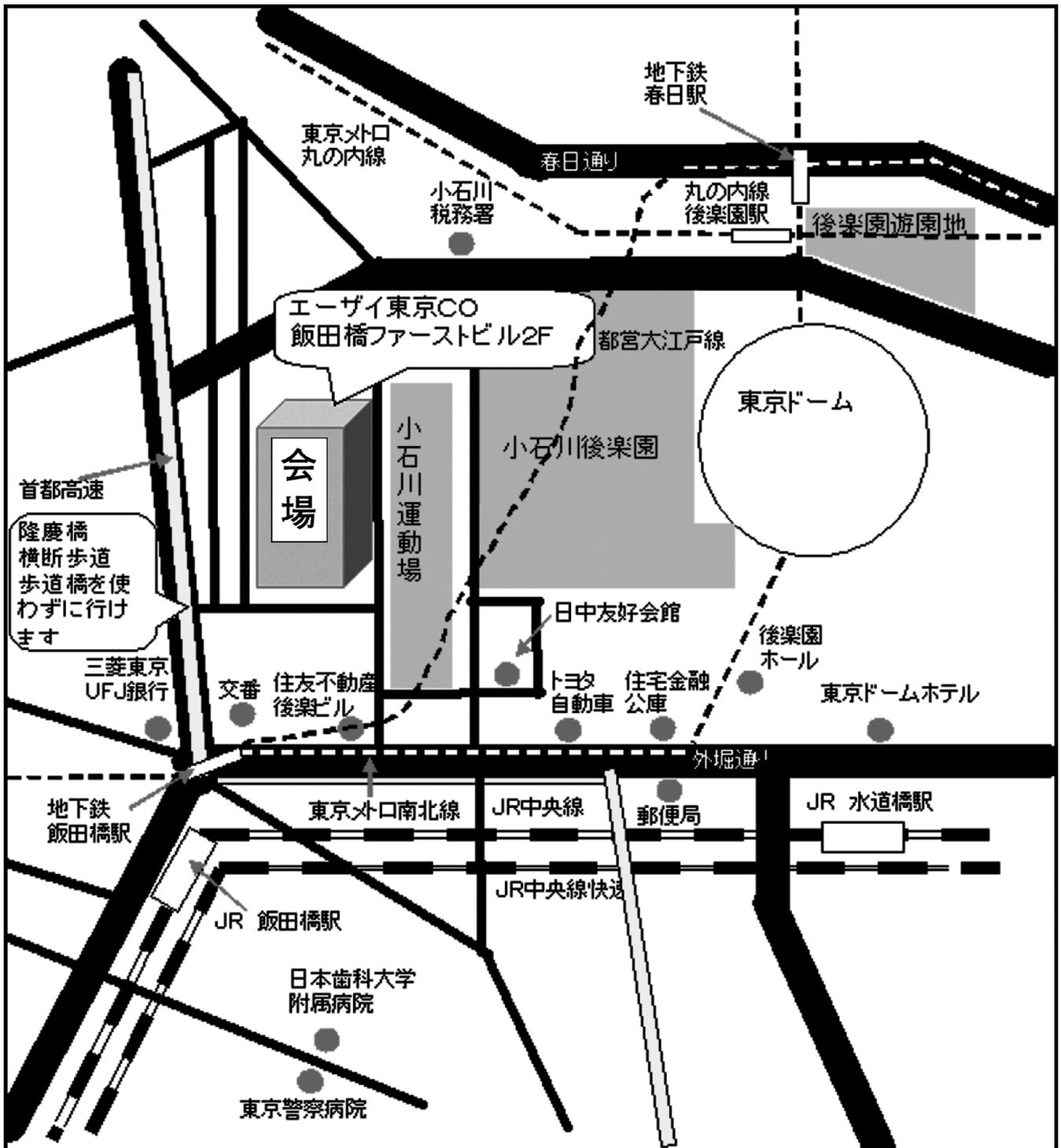
参加費・会費：3,000円
昼食の弁当代：1,000円
懇親会費：2,000円

一昨年とは異なる会場です。ご注意
下さい。最寄駅は飯田橋です。

厚生労働省研究班事務局：〒852-8501 長崎市坂本1丁目7-1
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学分野
Tel：095-819-7331
Fax：095-849-7335
E-mail：s-sato@nagasaki-u.ac.jp
強皮症研究会議事務局：〒920-8641 金沢市宝町13-1
金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教室
Tel：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。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。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。



会 場：エーザイ株式会社 東京コミュニケーションオフィス会議室
 (東京都文京区後楽2-5-1 住友不動産 飯田橋ファーストビル2F)
 建物の北側と南側に入りがございますが、南側からしか入場できません
 のでご注意ください。

交 通：●JR(東口), 地下鉄東西線(A1), 有楽町線(B1), 大江戸線(C3)
 「飯田橋」駅下車 徒歩5分
 ●地下鉄丸の内線「後楽園」駅下車 1番口徒歩7分

※過去に会場となったエーザイ(株)本社(文京区)とは異なりますのでご注意ください。

※駐車場がございませんので、お車でのご来場はご遠慮下さい。

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2008年度班会議・
第12回強皮症研究会議(SSc, Scleroderma Study Conference)合同会議

01～03会議室	04会議室
	8:15～8:45 厚生労働科研打ち合わせ会 分担研究者
8:45～8:50 オープニング・リマーク 【佐藤伸一】	
8:50～9:00 厚生労働省健康局疾病対策課・課長御挨拶	
9:00～9:10 ACRレポート 【村上孝作】	
9:10～10:20 ワークショップI (1～6) 【石川 治】【竹原和彦】	
10:20～11:30 ワークショップII (7～12) 【桑名正隆】【近藤啓文】	
11:30～11:40 早期重症例解析の中間報告 【長谷川稔】	
11:40～12:30 昼 食	11:40～ 強皮症研究会議幹事会
12:30～13:30 一般演題I (1～5) 【藤本 学】【三森経世】	
13:30～14:20 一般演題II (6～9) 【川口鎮司】【旗持 淳】	
14:20～15:10 一般演題III (10～13) 【稲垣 豊】【尹 浩信】	
15:10～16:00 一般演題IV (14～17) 【遠藤平仁】【後藤大輔】	
16:00～17:00 一般演題V (18～22) 【大田明英】【山本俊幸】	
17:00～18:10 一般演題VI (23～28) 【小川文秀】【高橋裕樹】	
18:10～18:15 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
18:20～ 懇親会	

I. オープニング・リマーク (8:45~8:50)

佐藤伸一 (長崎大皮膚科)

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)

村上孝作 (京都大臨床免疫学)

**IV. ワークショップ 強皮症の新規治療について (I. 皮膚・血管病変)
(9:10~10:20)**

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

竹原和彦 (金沢大皮膚科)

○1. ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスにおける TGF β 1 を標的とした皮膚硬化抑制の試み

若槻妙子、尾山徳孝、山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

これまでに我々はマウスにブレオマイシンを投与し、強皮症に類似した皮膚硬化が誘導されることを明らかにしてきた。今回は本症の病態形成に重要な TGF β 1 を標的とした治療戦略を試みた。TGF β 1 Latency associated peptide (LAP) の局所投与により、このモデルマウスでのブレオマイシン依存的な皮膚硬化が抑制された。また TGF β 1 siRNA を用いた治療効果についても、現在検討中である。

○2. Tight skin (TSK) マウスにおけるヒストン脱アセチル化酵素阻害剤の効果
小川文秀、室井栄治、原 肇秀、吉崎 歩、佐藤伸一 (長崎大皮膚科)

強皮症マウスモデルである TSK/+マウスに、ヒストン脱アセチル化酵素阻害剤であるトリコスタチン A (TSA) を局注し、皮膚硬化が改善されるかどうかを検討した。TSK/+マウスの背部に TSA (0.5 μ g/g/day) を週 5 回、4 週間局注した。組織学的に皮下組織の菲薄化を認め皮膚硬化の改善が確認できた。また、採取皮膚からの各種 mRNA の発現などについても検討を行った。

3. All-trans retinoic acid(ATRA)による強皮症治療の試み

嶋 良仁、桑原裕祐、田中敏郎（大阪大免疫アレルギー内科）

強皮症浮腫期において皮膚局所では interleukin-6 (IL-6) の発現が高いと報告されている。そこで、炎症性サイトカインである IL-6 を阻害する治療法を検討中である。手段の一つとして all-trans retinoic acid(ATRA)による治療を試みている。ATRA は①IL-6 の産生抑制効果、②IL-6 受容体の発現抑制効果、③皮膚線維芽細胞の増殖抑制効果、④皮膚線維芽細胞からの procollagen 産生抑制効果、⑤未分化 T 細胞から Th17 産生 T 細胞への分化阻害効果を有すると考えられ、強皮症治療に有用と考えられる。

○4. 全身性強皮症患者の指尖部潰瘍に対するボセンタン治療

川口鎮司、大田ゆう子、栃本明子、深澤千賀子、高木香恵、市田久恵、副島 誠、山中 寿、原まさ子（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

肺動脈性肺高血圧症の治療薬であるエンドセリン受容体拮抗薬、ボセンタンの末梢循環傷害への有効性を検討した。プロスタサイクリン製剤の治療にもかかわらず、指尖部潰瘍が生じる全身性強皮症患者 13 名を対象とした。1 年間以上治療を継続できた 12 症例において指尖部潰瘍の発症頻度と数、Raynaud Condition Score (RCS) を継続的に測定した。冬期での比較において、すべての項目で治療効果が得られた。副作用は、1 症例にて肝機能障害が認められ中止により改善した。

○5. 高圧酸素療法が有効であった全身性強皮症に伴う指趾潰瘍の 4 例

青井 淳、牧野貴充、永廣利恵、吉野雄一郎、尹 浩信（熊本大皮膚科・形成再建科）

全身性強皮症の合併症の一つである指趾潰瘍は末梢循環障害がその原因とされる。著しい疼痛を伴い、ADL の低下を招くだけでなく生命予後に関わることがある。これまでは血管拡張薬を中心とする治療が行われてきたが効果が得られないことがしばしばであった。我々は全身性強皮症に伴う指趾潰瘍の 4 例に対して高圧酸素療法を行い良好な結果を得たので若干の考察を加えて報告する。

6. 全身性強皮症の難治性指潰瘍に対し骨髄露出閉鎖療法と表皮移植が有効であった 1 例

新谷洋一、伊藤えりか、渡辺正一、山口裕史、森田明理（名古屋市立大加齢・環境皮膚科）

31歳、女性。10歳発症の全身性強皮症患者。手足の潰瘍を繰り返し外用剤や植皮で治療されていた。H20年5月頃より左環指PIP関節背面に痂皮が出現、徐々に拡大。痂皮を除去すると関節包が露出していた。各種外用治療では改善せず骨髄露出閉鎖療法を行ったところ良好な肉芽が形成され、表皮水疱蓋移植で上皮化した。当院では難治性下腿潰瘍、糖尿病性潰瘍などに同様の治療を行い良好な結果を得ているが、強皮症の難治性潰瘍にも有効と考えた。

V. ワークショップ 強皮症の新規治療について(II. 内臓病変) (10:20~11:30)

座長：桑名正隆（慶應義塾大内科）

近藤啓文（北里研究所メディカルセンター病院内科）

○7. IL-2/18 誘導間質性肺炎の病態解明と TGF- β シグナル制御による治療効果の検討

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）

活動期の間質性肺炎像に近い IL-2/18 誘導モデルを用いて、その病態解明とともに、他の間質性肺炎モデルで有効性とされる ALK-5 阻害薬や Smad3-KO マウスを使用して TGF- β シグナル制御による治療の可能性を検討した。その結果、細胞浸潤を中心とした間質性肺炎モデルでも、TGF- β シグナル抑制による病態改善の可能性を示唆するデータが得られた。現在、そのメカニズムについても研究を進めている。

○8. 強皮症間質性肺病変における Lipoxin A₄ (LXA₄) 産生異常と実験的間質性肺炎における LXA₄ による治療効果

遠藤平仁、橋本 篤、廣畑俊成（北里大膠原病・感染内科学）

強皮症間質性肺病変 SSc - ILD における LXA₄ 産生異常とリポキシゲナーゼを標的分子とする実験的間質性肺炎の治療の検討を行った〔方法〕SSc - ILD の BALF 中 LXA₄ 濃度を測定。呼吸機能との関係を検討。ブレオマイシン間質性肺炎モデルに対する LXA₄ による治療効果を計測〔結果〕SSc - ILD 患者 BALF 中の LXA₄ 濃度は低値で KL-6、呼吸機能（%VC、%DLco）と逆相関を呈していた。LXA₄ 産生酵素 15 - LOX 遺伝子導入により IP の軽減と生存率を改善した〔結論〕LOX を標的とする SSc - ILD の治療が想定された。

○9. 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
栃本明子、川口鎮司、立石睦人、深沢千賀子、高木香恵、市田久恵、勝又康弘、
菅野朗子、副島 誠、山中 寿、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)に合併する間質性肺病変(ILD)に対する IVCY の有用性を 48 ヶ月
間経過観察したので報告する。2000 年 5 月以降に入院した SSc で活動性 ILD が
認められる 13 例を対象とし、IVCY (400 mg/m²、月 1 回)と PSL の中等量内服治
療を併用した。治療 12 ヶ月後では 12 人の ILD の活動性は低下し再燃はなかつ
た。12~24 ヶ月に 4 人が再燃、24~36 ヶ月に 1 人が再燃、36~48 ヶ月での再燃
例はなく、7 人が初期治療後 48 ヶ月に再燃なく経過した。感染症合併のため 1
人が脱落した。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
が示唆されたが、1 年目以降の再発が半数で認められた。

○10. 強皮症(SSc)合併間質性肺炎(IP)に対するエンドキサンプルス療法後の
維持療法としてミゾリビンを用いた 2 例

吉崎 歩¹、築場広一¹、小村一浩²、岩田洋平³、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、³社会保険中京病院)

近年、SSc に合併した活動性のある IP に対して、エンドキサンプルス療法が
有効かつ副作用の少ない治療として注目を集めている。しかしながら、エンド
キサンプルス療法単独では治療終了後、数年で治療開始前の状態へ戻ってしま
うため、副作用の少ない維持療法の開発が望まれている。今回、我々は、ミゾ
リビン 150 mg の 1 回内服投与を、エンドキサンプルス後の維持療法として用い
た 2 例について報告する。

○11. サイクロホスファミドパルス療法後にシクロスポリンによる後療法
を要した活動性間質性肺炎合併全身性強皮症の 2 例

小寺雅也、飯島亜由子、村瀬由美、加藤恵子、豊田徳子、岩田洋平、臼田俊和
(社会保険中京病院皮膚科)

活動性間質性肺炎 (IP) を伴った SSc 2 例に対して IVCY pulse と後療法とし
て CyA を投与した。53 歳男性、SLE と SSc の Overlap 症候群。ステロイド、CPA
内服するも IP は増悪し、IVCY pulse と後療法 CyA 投与。55 歳男性、活動性 IP
合併 SSc に対し、ステロイド剤に加え IVCY pulse 施行した。一旦小康得るも、
3 ヶ月後より IP の再燃傾向を認めたため、CyA 内服を開始した。

○12. 強皮症に伴う末期間質性肺疾患に対するボセンタンの有効性
古屋善章、桑名正隆（慶應義塾大内科）

間質性肺疾患による末期肺病変（%VC<55%又は在宅酸素療法導入）を有する強皮症5例（diffuse型が4例）にボセンタン250mg/日を投与し、平均21.5ヶ月（6～31ヶ月）経過観察した。全例で%VC、推定収縮期肺動脈圧は維持されたが、1例が血管炎併発で脱落、1例が呼吸器感染症で死亡した。末期肺病変を有する過去の対照群17例と比べるとボセンタン投与群で生命予後良好の傾向が示された。

VI. 早期重症例解析の中間報告 (11:30～11:40)

長谷川 稔（金沢大皮膚科）

昼食 (11:40～12:30)

VII. 一般演題 (I) (12:30～13:30)

座長：藤本 学（金沢大皮膚科）

三森経世（京都大臨床免疫学）

○1. ブレオマイシン(BLM)誘発強皮症マウスモデルにおける細胞接着分子の役割に関する検討

吉崎 歩¹、築場広一¹、小村一浩²、岩田洋平³、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、³社会保険中京病院）

BLM誘発強皮症モデルにおける細胞接着分子の役割を検討した。L-selectin、intercellular adhesion molecule-1及び両者を欠損したマウスでは皮膚硬化は抑制されていた。一方、P、E-selectin、及びP-selectin glycoprotein ligand-1を欠損したマウスでは増強を認めた。BLM誘発強皮症の病態には細胞接着分子が重要な役割を果たしている可能性が示唆された。

○2. ブレオマイシン誘導性強皮症マウスモデルにおける ICOS、ICOSL の役割に関する検討

田中千洋、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）、佐藤伸一（長崎大皮膚科）

T細胞に発現する補助刺激分子 ICOS の欠損マウスでは、肺や皮膚の線維化が軽減した。一方、予想に反して、そのリガンドで抗原提示細胞に発現する ICOSL の欠損マウスや両方を欠損したマウスでは悪化がみられた。抗原提示細胞での ICOSL の発現は ICOS 欠損マウスで著明に上昇しており、ICOSL の発現量が線維化の程度と逆相関していた。その機序について解析したので報告する。

○3. 皮膚創傷治癒ならびに線維化過程における骨髄由来細胞のコラーゲン合成への関与

東山礼一¹、中尾祥絵¹、茂呂 忠¹、渋沢弥生²、石川 治²、稲垣 豊¹

（¹東海大基盤診療学系、²群馬大皮膚科）

皮膚の生理的な創傷治癒あるいは病的な線維化過程における骨髄由来細胞の関与の相違を解明するため、I型コラーゲンの $\alpha 2$ 鎖遺伝子エンハンサー・プロモーターとEGFP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、皮膚の全層欠損ならびにブレオマイシン投与後の骨髄由来細胞の生着とコラーゲン産生の特異的な検出を試みている。

4. 血管内皮細胞特異的 Fli1 欠損マウスにおける血管障害の検討

浅野善英（東京大皮膚科）、Maria Trojanowska（Medical University of South Carolina）

Fli1 は血管内皮細胞に多く発現している転写因子であり、Fli1 欠損マウスは胎生初期に著明な血管新生の異常を示す。一方、強皮症患者皮膚の血管内皮細胞では Fli1 蛋白の発現量が著明に減少している。今回我々は、強皮症における微小血管障害の発症機序に Fli1 遺伝子の恒常的発現低下が関与している可能性を考察するため、血管内皮細胞特異的 Fli1 欠損マウスを作成し、その血管異常について検討を行った。

○5. 強皮症末梢血単球のフェノタイプ解析

増田絢子、安岡秀剛、山口由衣、岡崎有佳、佐藤隆司、桑名正隆（慶應義塾大内科、横浜市立大皮膚科）

強皮症末梢血単球における細胞表面抗原および遺伝子の発現を網羅的に解析し

た。対象は強皮症 36 例、健常人 32 例。強皮症では健常人と比較し、細胞表面抗原では CD34 が、遺伝子では MCP-1 とプロテオグリカンの一種である Versican が高発現していた ($p=0.03$ 、 $p=0.04$ 、 $p=0.002$)。強皮症患者の末梢血単球は健常人とフェノタイプが異なり、線維化病態と関連する可能性が示唆された。

VIII. 一般演題 (II) (13:30~14:20)

座長：川口鎮司（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

籠持 淳（獨協医大皮膚科）

○6. CTGF 遺伝子多型と強皮症発症との関与

大田ゆう子¹、川口鎮司¹、伊東郁恵²、土屋尚之²、佐藤伸一³、長谷川稔⁴、藤本 学⁴、竹原和彦⁴、桑名正隆⁵、山中 寿¹、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筑波大生命システム医学専攻、³長崎大皮膚病態学、⁴金沢大皮膚科、⁵慶應義塾大内科）

全身性強皮症 (SSc) は、多臓器の線維化を主症状とする原因不明の自己免疫疾患である。SSc において線維芽細胞からのコラーゲンの過剰産生が認められ、その過剰な産生に CTGF (connective tissue growth factor) が重要であることが報告されている。日本人の SSc 患者 395 名を対象に、CTGF 遺伝子の翻訳開始部位から-945 の single nucleotide polymorphism (SNP、rs6918698)G/C を検討した。SSc 患者では G アリルの頻度が健常人に比べて有意に高く、CTGF 遺伝子多型は日本人においても、SSc の疾患感受性遺伝子と考えられた。

○7. *IRF5* 領域多型と強皮症との関連

伊東郁恵¹、川口鎮司²、川崎 綾¹、長谷川稔³、大橋 順¹、氷上光輝¹、川本学²、藤本 学³、竹原和彦³、佐藤伸一⁴、原まさ子²、土屋尚之¹（¹筑波大生命システム医学専攻、²東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、³金沢大皮膚科、⁴長崎大皮膚病態学）

SSc と *IRF5* 領域多型との関連を、SSc 310 例、健常対照群 470 例において検討した。*IRF5* の 5kb 下流に位置する rs2280714 において、*IRF5* mRNA の増加と関連する A アリルが SSc ($P=4.87 \times 10^{-4}$ 、オッズ比 1.45)、特に dcSSc 群にお

いて ($P=6.0 \times 10^{-5}$ 、オッズ比 1.75) 有意に増加していた。以上の結果から、dcSSc 発症における *IRF5* の関与が強く示唆された。

○8. タキサン製剤による皮膚硬化形成機序についての検討

山中正義、岡田悦子、石川 治 (群馬大皮膚科)

タキサン製剤 (TXT) による皮膚硬化形成機序について、皮膚線維芽細胞およびヒト末梢血由来単核球 (PBMC) を用いて検討した。TXT は線維芽細胞の I 型コラーゲン発現・産生に影響を与えなかったが、TXT で刺激した PBMC の培養上清を線維芽細胞に添加したところ、I 型コラーゲン発現・産生が抑制された。PBMC の培養上清中の $\text{TNF-}\alpha$ 濃度を測定したところ、 $\text{TNF-}\alpha$ 産生の増強が見られた。 $\text{TNF-}\alpha$ 存在下で線維芽細胞を長期間培養 (1 週間) すると著明な細胞増殖を示すことから、タキサン製剤による皮膚硬化には、強皮症でみられるような線維芽細胞のコラーゲン産生能の増強というよりは $\text{TNF-}\alpha$ などによる線維芽細胞増殖作用などが関与している可能性があるのではないかと考えた。

○9. ガドリニウムによる皮膚線維化・石灰化形成機序についての検討

岡田悦子、山中正義、石川 治 (群馬大皮膚科)

ガドリニウム造影剤を腎不全患者、特に透析患者に投与すると全身諸臓器の線維化・石灰化をきたす腎性全身性線維症 (Nephrogenic systemic fibrosis: NSF) を発症することが知られている。今回我々は、ガドリニウムの皮膚線維芽細胞、および前骨芽細胞 (MC3T3-E1) に及ぼす影響について検討した。ガドリニウムは線維芽細胞の I 型コラーゲン発現・産生を増強しなかったが、腎不全環境に類似した骨分化誘導培地中において MC3T3-E1 の石灰化を促進した。NSF における石灰化病変の形成はガドリニウムによる直接的な作用によるものと考えられるが、線維化については線維芽細胞に対する直接的な作用ではなく、二次的な作用によるものである可能性が示唆された。

IX. 一般演題 (III) (14:20~15:10)

座長：稲垣 豊 (東海大基盤診療学系)

尹 浩信 (熊本大皮膚科形成再建科)

○10. 強皮症皮膚由来線維芽細胞における $\alpha 2(I)$ collagen 遺伝子転写活性化に寄与する調節配列の検討

神人正寿¹、三村佳弘²、浅野善英²、玉置邦彦²、尹 浩信¹ (¹熊本大皮膚機能病態学、²東京大皮膚科)

汎発性強皮症患者皮膚由来線維芽細胞においては $\alpha 2(I)$ collagen 遺伝子の転写活性が上昇している。今回我々はその活性化に関与する転写制御領域および転写因子を同定した。転写活性上昇には Sp1、Ets 及び Smad 結合部位を含む領域が必要であり、これらの結合部位の特異的変異導入により転写活性の上昇は抑制された。よって本症における転写活性上昇にはこれらの転写因子の相互作用が必要であることが示唆された。

11. 皮膚線維芽細胞のコラーゲン合成における Smad interacting protein 1 (SIP1) の働き

寺石美香、池田光徳、佐野栄紀 (高知大皮膚科)、古川貴久 (大阪バイオサイエンス研究所)

皮膚線維芽細胞のコラーゲン合成刺激として重要な TGF- β は、シグナル伝達物質である Smad による転写調節を受けている。SIP1 は Smad に結合する蛋白として同定され、Smad が介在する転写を調節している。間葉系細胞特異的 SIP1 ノックアウトマウスに生じる皮膚症状より、TGF- β 、Smad を介したコラーゲン合成経路における SIP1 の関与について検討した。

○12. 低酸素刺激によるヒト真皮線維芽細胞の I 型コラーゲン代謝と HIF-1 との関連

横山 洋子、安部 正敏、石川 治 (群馬大皮膚科)

ヒト真皮線維芽細胞を低酸素状態 (1% O₂) で培養したところ、I 型コラーゲンの mRNA 発現量およびタンパク合成量は増加したが、MMP-1 に有意な変化は見られなかった。siRNA 導入による低酸素応答性転写因子 (HIF-1) サイレンシングの実験から、I 型コラーゲンへの HIF-1 の関与は認められなかったが、MMP-1 に対しては低酸素濃度とさらに通常酸素濃度においても抑制的に関与していた。

○13. bFGF による培養ヒト皮膚線維芽細胞増殖刺激の機序について

牧野貴充、伊方敏勝、藤澤明彦、Faith Muchemwa、井上雄二、尹 浩信 (熊本大皮膚科・形成再建科)

強皮症は難治性の皮膚潰瘍を形成するが、basic fibroblast growth factor (bFGF)はその治療において中心的な薬剤であり、幅広く用いられている。bFGFは線維芽細胞に対する増殖刺激活性を有するが、bFGFの細胞増殖刺激の機序は明らかにされていない。今回、我々は培養ヒト皮膚線維芽細胞を用いて、bFGFによるシグナル伝達について検討した。

X. 一般演題 (IV) (15:10~16:00)

座長：遠藤平仁（北里大膠原病内科）
後藤大輔（筑波大臨床免疫学）

○14. 強皮症における 12-Lipoxygenase 過剰発現の検討

遠藤平仁、橋本 篤、廣畑俊成（北里大膠原病・感染内科学）

強皮症 SSc の末梢血中リポキシゲナーゼの異常につき検討した〔方法〕SSc 患者血漿中 12HETE、15HETE、Lipoxin A₄濃度、PBMC LOXmRNA を測定した〔結果〕SSc は 12HETE、LXA₄は RA 患者、健常人より高値を呈し PBMC 中 12LOXmRNA 発現のみ高値を呈していた。PBMC の LXA₄受容体 ALX の発現に差はなく dSSc は 1SSc より血漿 LXA₄、12HETE 濃度が高く皮膚硬化の程度と相関〔結論〕近年 12-LOX は腫瘍増殖との関連が示唆されアポトーシス抑制、血管新生との関連が想定されている。SSc の病態との関連について興味深く報告する。

○15. 全身性強皮症 (SSc)における血清 Pentraxin3 (PTX3)値と臨床症状の検討 岩田洋平^{1,2}、吉崎 歩¹、原 肇秀¹、室井栄治¹、小川文秀¹、佐藤伸一¹

(¹長崎大皮膚病態学、²社会保険中京病院皮膚科)

PTX3 は、炎症局所において血管内皮細胞や線維芽細胞などから産生され、血管炎や関節リウマチなどでは重症度と相関する。SSc 患者において血清 PTX3 値を測定したところ、健常人に比較して高値を示し、患者由来の線維芽細胞においても過剰産生されていた。臨床的には、PTX3 値は皮膚硬化や肺線維症の重症度と相関を認めた。以上から血清 PTX3 値は強皮症の重症度を示す有用なマーカーである可能性が示唆された。

○16. 全身性強皮症患者血清における血管新生因子の検討

濱口儒人、藤本 学、長谷川稔、竹原和彦(金沢大皮膚科)

全身性強皮症(SSc)患者 53 例で、血清中の placenta growth factor(P/IGF)と vascular endothelial growth factor(VEGF) およびそのレセプターである VEGFR-1 と VEGFR-2 を測定した。P/IGF は SSc 患者の 64%で上昇しており、dSSc では有意に高値だった。一方、VEGF、VEGFR-1 および VEGFR-2 は SSc 患者で上昇していなかった。いずれの因子も血管病変との関連はなかったが、P/IGF が SSc の皮膚硬化に関与していることが示唆された。

○17. 新規抗リン脂質抗体、フォスファチジルセリン依存性 IgM 型抗プロトロンビン抗体の臨床的特徴

山崎雅英(金沢大血液内科)、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦(同皮膚科)

ループスアンチコアグラント(LA)の責任抗体の1つと考えられる、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/PT)のうち、IgG型 aPS/PT は脳梗塞などの粗大動・静脈血栓の危険因子であることが報告されているが IgM 型 aPS/PT の臨床的意義は不明の点が多い。本年度の研究では、IgM-aPS/PT の臨床的特徴につき検討した。IgM-aPS/PT 陽性例では網状皮斑(56/72例)、難治性皮膚潰瘍(14/24例)、妊娠初期習慣性流産例(62/72例)で陽性であった。本抗体陽性皮膚潰瘍症例ではプロスタサイクリン製剤や抗血小板薬の効果は乏しく、ヘパリン類、ワーファリンなどの抗凝固療法の奏効例が多かった。組織学的には微小血管の血栓が証明された、以上の結果より、IgM-aPS/PT は微小循環障害の原因抗体の1つと考えられ、難治性皮膚潰瘍症例では本抗体の測定が望ましいと考えられた。

XI. 一般演題 (V) (16:00~17:00)

座長：大田明英(佐賀大看護学科)

山本俊幸(福島県立医大皮膚科)

18. 強皮症患者の皮膚硬化に対する超音波診断装置を用いた定量的 Strain 計測評価の有用性

五月女聡浩¹、塚原掌子¹、濱崎洋一郎¹、籠持 淳¹、山崎雙次¹、佐藤真由美²、

小山内幸²、藤村 努²、北原 隆²、武馬吉則²、(¹獨協医大皮膚科、²花王株式会社生物科学研)

強皮症患者の皮膚硬化を定量的に評価する方法として modified Rodnan total skin thickness score (m-Rodnan TSS) が一般に用いられている。しかし、この方法では医師による皮膚全体をつまんだ感触から得られる主観的な評価しか得られない。今回、東芝製の超音波診断装置を用いた Strain 計測により真皮および皮下組織の硬化度を測定した結果、客観的かつ定量的に評価でき、それが skin score とほぼ同じ傾向を示すことがわかった。

○19. 全身性強皮症患者におけるダーモスコープを用いた爪上皮出血点ならびに拡大した爪郭毛細血管ループの観察

室井栄治、原 肇秀、築場広一、小川文秀、佐藤伸一（長崎大皮膚科）

全身性強皮症の早期診断において、爪上皮出血点や爪郭毛細血管ループの拡大、変形は重要な所見であることが知られている。我々は携帯型、非接触の観察専用ダーモスコープである DermLite DL100 を用いて、全身性強皮症患者における爪上皮出血点と拡大した爪郭毛細血管ループの観察を行った。肉眼的な観察と比較して変化を詳細かつ鋭敏にとらえることができ、強皮症の早期診断に有用であると考えた。

○20. 全身性強皮症における毛細血管拡張のダーモスコピー所見の検討

藤本 学、長谷川稔、濱口儒人、竹原和彦（金沢大皮膚科）

全身性強皮症患者の皮膚にみられる毛細血管拡張は本症に比較的特徴的な所見である。今回、当科通院中の全身性強皮症 110 例を対象に、手指、前腕、顔面、頸部、胸部の毛細血管拡張について、ダーモスコピーによりその形態の検討を行い、分類を試みた。

○21. 強皮症の肺病変の評価における、6分間歩行直後の前額部経皮的末梢酸素飽和度測定の有用性

麦井直樹¹、堀江 翔¹、八幡徹太郎¹、生田宗博²、染矢富士子²、長谷川稔³、藤本 学³、竹原和彦³ (¹金沢大附属病院リハビリ、²金沢大リハビリ科学領域、³金沢大皮膚科)

肺高血圧症の重症度評価として6分間歩行距離が重要視されている。今回、強皮症 41 例を対象に6分間歩行直後に前額面にて SpO₂ の測定を行った。前額部

SpO₂ は 6 分間歩行距離とは有意に相関しないものの、肺高血圧症の指標だけでなく、間質性肺炎の指標とも有意な相関を示した。6 分間歩行直後の前額部 SpO₂ の測定が、強皮症の肺病変の評価として有用である可能性が示された。

○22. 核医学的手法による腸管運動の定量化：下部消化管機能測定法の考案
稲木杏吏、中嶋憲一（金沢大核医学）、長谷川稔、竹原和彦（同皮膚科）

強皮症に伴う消化管機能の評価には、食道と胃については核医学的に定量評価が可能であり本研究会でも報告してきた。しかし、小腸-大腸の腸管運動機能については、従来食物移動を的確に表現する定量法がなかった。今回、腸管の通過状態を定量化するため、胃、十二指腸～回腸、空腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸～直腸の各部位ごとの荷重係数を設定するスコア化定量(intestinal transit score)法を新たに考案し、その妥当性・有用性について検討したので報告する。

XII. 一般演題 (VI) (17:00~18:10)

座長：高橋裕樹（札幌医大第一内科）

小川文秀（長崎大皮膚科）

23. 全身性強皮症における逆流性食道炎とヘリコバクターピロリ感染の検討
山口加奈子¹、岩切龍一¹、藤本一真¹、大田明英²、長澤浩平¹（¹佐賀大内科、²佐賀大看護学科）

強皮症患者 64 人につき食道内視鏡検査とヘリコバクターピロリ感染を検討した。37 人（58%）にヘリコバクターピロリ感染があり、そのうち 10 人（27%）に逆流性食道炎を認めた。一方、27 人のヘリコバクターピロリ陰性者では、19 人（70%）に逆流性食道炎を認めた。ヘリコバクターピロリ感染者では有意に逆流性食道炎の発症が少なかった。強皮症患者においてもヘリコバクターピロリ感染が逆流性食道炎の発症に抑制的に作用している事が示唆された。

○24. 強皮症と多発性筋炎/皮膚筋炎における間質性肺炎の比較検討
安井正英、市川由加里（金沢市立病院呼吸器科）、早稲田優子、犬塚賀奈子、高戸葉月、藤村政樹（金沢大呼吸器内科）、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（同皮膚科）
膠原病ごとに合併する間質性肺炎（IP）にも特徴を有している可能性が考え

られ、強皮症 (SSc) と多発性筋炎/皮膚筋炎 (PM/DM) に合併した IP を臨床的に比較検討した。SSc では炎症細胞浸潤に乏しい Homogenous パターンの NSIP、PM/DM では CD8+ リンパ球浸潤が著明な BVB パターンの NSIP が特徴であった。さらに、SSc、PM/DM ともそれぞれ特有の自己抗体別では差はみられなかった。

○25. 全身性強皮症における関節炎の検討

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 (札幌医科大学第一内科)

全身性強皮症 (SSc) に多関節炎を認めた場合、関節リウマチ (RA) との鑑別が問題となる。そこで、関節炎合併 SSc における抗 CCP 抗体、関節破壊など臨床的因子について検討した。当科 SSc 60 例中関節症状を有したのは 33 例 (55%)、うち RA の診断基準 (ACR) を満たしたのは 7 例 (12%) であった。7 例中 3 例は抗 CCP 抗体陽性であり、一方陰性 4 例はいずれも関節破壊を認めなかった。SSc における抗 CCP 抗体の測定は関節破壊の予測に有用と思われた。

○26. 抗 U3 RNP 抗体陽性全身性強皮症 8 例の臨床的特徴について

濱口儒人、藤本 学、長谷川稔、小村一浩、松下貴史、加治賢三、植田郁子、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

当科で経験した抗 U3 RNP 抗体陽性全身性強皮症 (SSc) 8 例における臨床的特徴について検討した。病型分類では dSSc が 4 例、lSSc が 4 例で、指尖陥凹性癬痕、手指の屈曲拘縮など dSSc に特徴的な皮膚症状を高率に有していた。一方、強皮症腎を 1 例で認めたものの、肺線維症や心不全などの重篤な内臓病変の頻度は低かった。本邦では欧米の症例と比較し、皮膚症状は重症であるものの臓器病変は比較的軽症であると考えられた。

○27. 薬剤性赤芽球癆を伴った全身性強皮症の 1 例

須藤麻梨子、長谷川道子、永井弥生、石川 治 (群馬大皮膚科)

33 歳、女性。平成 11 年に全身性強皮症と診断され、平成 13 年に間質性肺炎が出現。間質性肺炎増悪に対し平成 19 年 1 月にプレドニゾロンを増量し、アザチオプリン 100mg/日の併用を開始。平成 20 年 8 月に Hb : 5.2 と低下があり、骨髓生検にて赤芽球癆と診断した。薬剤性を疑いアザチオプリン・イトラコナゾール・ST 合剤内服を中止するも改善なく、シクロスポリン内服を開始したところ貧血が改善した。

○28. Tumoral calcinosis を合併した全身性強皮症の 1 例

長谷川道子、永井弥生、曾我部陽子、石川 治（群馬大皮膚科）

62 歳女性。1999 年に当科で全身性強皮症(dcSSc)と診断した。2005 年に右胸部の数個の腫瘤に気づいた。CT で右肋骨、下位腰椎に最大 40×25×12mm の多発性の骨腫瘤性病変あり。転移性骨腫瘍を疑い肋骨、腰椎ともに生検を行った。組織所見は無構造な石灰化物で tumoral calcinosis と診断した。血清カルシウム値などの異常はみられなかった。

XIII. クロージング・リマーク (18:10~18:15)

近藤啓文（北里研究所メディカルセンター病院）

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。ご不明な点は金沢大学皮膚科強皮症研究会議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, 2008 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。**スライドの拡張子が .pptx のものは使用できませんので必ず .ppt で保存して下さい。**
- 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) にコピーして動作確認して下さい。
- データは CD-R と USB メモリ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、念のため、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 1～6 の演題の発表者の方**は大変お手数ですが、1/14 (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) で発表データをお送り下さい。
- 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。