

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2009年度班会議・
第13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22年1月16日(土) 午前8時45分～午後5時55分

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

厚生労働省研究班事務局：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1

東京大学大学院医学系研究科医学部皮膚科学

Tel：03-5800-6536

Fax：03-3814-1503

E-mail：satos-der@h.u-tokyo.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

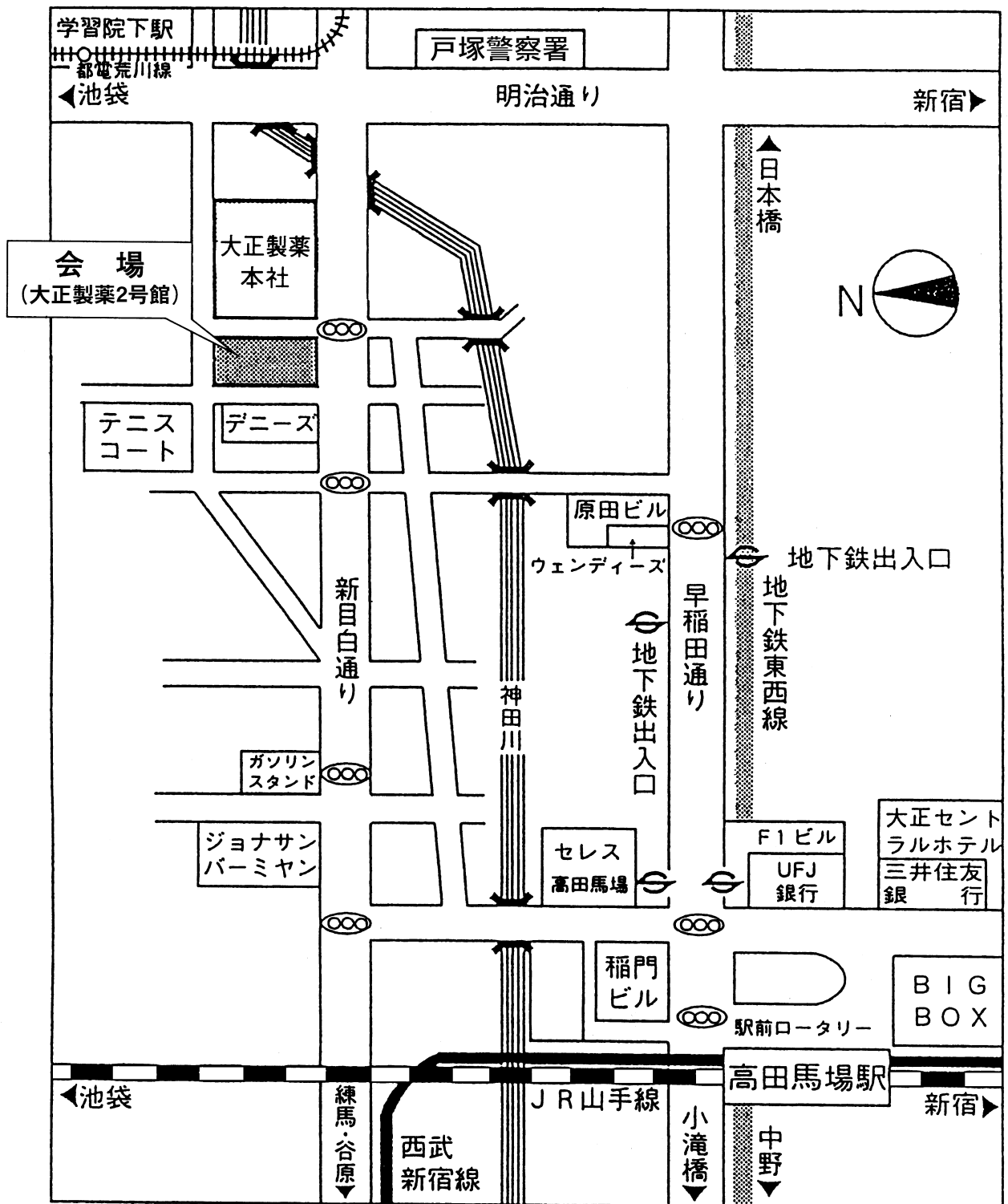
Tel：076-265-2343

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、発表時間厳守をお願いいたします。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。



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2009年度班会議・
第13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・課長挨拶	
9:00～9:10 ACRレポート 【小川文秀】	
9:10～9:20 IVIG速報 【竹原和彦】	
9:20～10:10 ワークショップ I (1～5) 【石川 治】【桑名正隆】	
10:10～11:20 ワークショップ II (6～12) 【尹 浩信】【川口鎮司】	
11:20～12:10 一般演題 I (1～5) 【藤本 学】【三森経世】	
昼 食	
12:50～13:40 一般演題 II (6～10) 【稲垣 豊】【箕持 淳】	
13:40～14:20 一般演題 III (11～14) 【土屋尚之】【山本俊幸】	
14:20～15:20 一般演題 IV (15～20) 【浅野善英】【後藤大輔】	
15:20～16:10 一般演題 V (21～25) 【遠藤平仁】【高橋裕樹】	
16:10～17:00 一般演題 VI (26～30) 【大田明英】【小川文秀】	
17:00～17:50 一般演題 VII (31～35) 【小寺雅也】【田中住明】	
17:50～17:55 クロージング・リマーク 【近藤啓文】	
18:00～ 懇親会	

I. オープニング・リマーク (8:45~8:50)

研究代表者 佐藤伸一 (東京大皮膚科)

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. ACRLレポート (9:00~9:10)

小川文秀 (長崎大皮膚科)

IV. IVIGの治験速報 (9:10~9:20)

竹原和彦 (金沢大皮膚科)

V. ワークショップ 強皮症の新規治療について (I) (9:20~10:10)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

桑名正隆 (慶應義塾大リュウマチ内科)

○1. ブレオマイシン誘導性皮膚硬化における Sunitinib の効果について
山本俊幸、渡邊純子、岡田智子、若槻妙子、尾山徳孝 (福島県立医大皮膚科)
ブレオマイシン誘導性皮膚硬化における分子生物薬 sunitinib の効果検討を行った。C3H/HeJ マウスの背部に、ブレオマイシン (250 μ g/ml) を皮内注すると同時に、sunitinib (4 mg/kg/day、40 mg/kg/day) を3週間 (週5回) 経口投与した。皮膚硬化の誘導は、病理組織学的に抑制されてみられたので、preliminary なデータではあるが報告する。

○2. ブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスにおける Latency associated peptide を標的とした新規治療法の試み
若槻妙子、渡辺純子、岡田智子、尾山徳孝、山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)
これまでに我々はブレオマイシン誘導性強皮症モデルマウスに、TGF- β 1 Latency associated peptide (LAP) を局所投与することによって、ブレオマイシ

ン依存的な皮膚硬化が抑制されることを報告してきた。さらに皮膚硬化抑制の背景にある fibrogenic cytokine の mRNA 定量を経時的に行い、LAP の及ぼす影響を検証したので追加報告を行う。

○3. Tight-skin(TSK)マウスおよびブレオマイシン(BLM)誘発強皮症マウスモデルにおけるラパマイシンの効果に関する検討

吉崎 歩¹、築場広一²、小川麻子¹、小村一浩³、岩田洋平⁴、小川文秀¹、浅野善英⁵、長谷川稔³、藤本 学³、佐藤伸一⁵ (¹長崎大皮膚科、²慈恵会医大皮膚科、³金沢大皮膚科、⁴社会保険中京病院、⁵東京大皮膚科)

ラパマイシンは放線菌由来のマクロライドであり、近年すぐれた免疫抑制剤として移植後の拒絶反応抑制に広く用いられている。今回我々は TSK マウスおよび BLM 誘発強皮症マウスモデルにおけるラパマイシンの効果を検討した。ラパマイシン投与群では、これらの強皮症モデルマウスにおいて線維化および免疫異常が抑制されていた。さらに TSK マウス線維芽細胞の増殖と膠原線維産生を阻害した。ラパマイシンは強皮症の治療薬として有効である可能性が示唆された。

○4. Tight skin (TSK)マウスにおける硫化水素の効果

室井栄治¹、吉崎 歩¹、築場広一²、原 肇秀¹、小川文秀¹、竹中 基¹、清水和宏¹、佐藤伸一³

(¹長崎大皮膚科、²東京慈恵会医大皮膚科、³東京大皮膚科)

全身性強皮症 (SSc) の病態形成に酸化ストレスが関与していることが報告されている。高濃度の硫化水素 (H₂S) は毒性を呈するが、低濃度では抗酸化作用を有することが近年明らかになった。SSc モデルマウスである TSK マウスにおける H₂S の効果を検討した。TSK マウスに H₂S の供与体である硫化水素ナトリウム (100 μmol/kg) を連日 4 週間、腹腔内投与した。組織学的、生化学的に皮膚硬化の改善が確認された。

○5. TGF-β /Smads シグナルを抑制する新規低分子化合物の強皮症モデルマウスに対する治療効果の検討

長谷川稔¹、松下幸世¹、堀川真由香¹、藤本 学¹、東 清史²、富ヶ原祥隆²、金子秀雄²、竹原和彦¹、佐藤伸一³ (¹金沢大皮膚科、²住友化学生物環境科学研究所、³東京大皮膚科)

転写因子 YB-1 の核内移行の活性化を介して TGF-β /Smads のシグナルを阻害す

る化合物 HSc025 を経口投与し、tight skin mouse の皮膚硬化やブレオマイシン誘導性肺線維症への効果を検討した。組織学のおよび生化学的な検討から、それぞれのモデルにおいて本治療が有効であることが示された。明らかな副作用もみられなかったことから、強皮症の新規治療薬として期待できる薬剤と考えられた。

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

座長：尹 浩信（熊本大皮膚科形成再建科）

川口鎮司（東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター）

6. 抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）による強皮症治療の試み

¹嶋 良仁、¹桑原裕祐、²北場 瞬、²室田浩之、²片山一郎、¹田中敏郎

（¹大阪大大学院医学研究科免疫アレルギー内科、²同皮膚科）

強皮症の病態形成には interleukin-6 (IL-6) の関与が疑われる。患者末梢血単核球や (Pool ら 1991) 硬化皮膚組織の培養上清でこの濃度が高く (Feghali ら 1992)、患者血清中での上昇 (長谷川ら 1998) 皮膚スコアとの相関 (佐藤ら 2001) などが報告されている。そこで、難治性患者に抗 IL-6 受容体抗体（トシリズマブ）の投与を行った結果、皮膚硬度、手指可動域の改善が観察された。

7. 全身性広汎性強皮症の皮膚硬化に対してエタネルセプトを投与した 1 例

釜田康行、岩本雅弘、簗田清次（自治医科大内科学講座アレルギー膠原病学部門）

症例は 2008 年 3 月に診断された強皮症の 38 歳女性。同年 7 月より 11 月まで皮膚硬化に対してプレドニン（最大 30mg/日）を投与するも、手指の浮腫、皮膚硬化は改善しなかった。難治性の関節炎があったことから、同年 11 月よりプレドニンに代えてエタネルセプト 25mg/週の投与を開始し、2009 年 1 月より 50mg/週に増量した。エタネルセプト投与開始後、スキンスコア、HAQ、関節の伸展障害の改善が見られた。

8. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症に対するイマチニブの使用経験

波多野 将¹、八尾厚史¹、志賀太郎¹、絹川弘一郎¹、浅野善英²、玉城善史郎²、
富田 学²、川嶋智彦²、佐藤伸一²

（¹東京大循環器内科、²東京大皮膚科）

既存の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 治療薬によっても WHO 機能分類Ⅲ度から改善を得られない全身性強皮症に伴う肺高血圧症の患者 3 名に対し、イマチニブ 100mg の追加投与を行った。6 ヶ月間のイマチニブ投与により、血行動態、運動耐容能及び肺拡散能は改善傾向を認めた。イマチニブは PAH 治療薬として現在国際共同治験が行なわれている薬剤であるが、強皮症の患者においても有効である可能性が示唆された。

○9. 汎発性強皮症患者の皮膚硬化および微小血管障害に対するメシル酸イマチニブの効果

玉城善史郎、浅野善英、川嶋智彦、冨田 学、宮寄美幾、谷口隆志、佐藤伸一 (東京大皮膚科)、蘆田龍一 (東京警察病院皮膚科)、波多野将、八尾厚史、志賀太郎、絹川弘一郎 (東京大循環器内科)

肺動脈性肺高血圧に対してメシル酸イマチニブ (100mg/day) を 6 ヶ月間投与した汎発性強皮症患者 3 例において、皮膚硬化および微小血管障害の変化について検討した。全例において mTSS が低下し、関節可動域や手指屈曲拘縮の改善がみられた。Raynaud 現象は 3 例中 2 例で著明に改善し、NFB は 2 例中 1 例において消失した。以上より、メシル酸イマチニブは汎発性強皮症患者の ADL および QOL の改善に有効である可能性が示唆された。

○10. 全身性強皮症に合併した難治性皮膚潰瘍に対するボセンタンの有効性 ～7 例の自験例についての報告～

吉崎 歩¹、築場広一²、小川麻子¹、小村一浩³、岩田洋平⁴、小川文秀¹、佐藤伸一⁵ (¹長崎大皮膚科、²慈恵会医科大皮膚科、³金沢大皮膚科、⁴社会保険中京病院、⁵東京大皮膚科)

全身性強皮症に合併した皮膚潰瘍は難治のことが多く、患者の QOL を著しく低下させる。従来肺高血圧症に対して用いられてきたエンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンが、皮膚潰瘍の発生予防において有効であることが最近報告された。今回我々は、全身性強皮症に合併した難治性皮膚潰瘍の 7 例に対しボセンタンを使用し、良好な結果を得たので若干の文献的考察を加えて報告する。

○11. 全身性強皮症の指尖潰瘍に対するボセンタン投与例の検討

永井弥生、長谷川道子、石川 治 (群馬大皮膚科)

難治性指尖潰瘍の疼痛コントロール困難のためボセンタンを投与した 5 例に

つき検討した。男性 1 例、女性 4 例で、年齢は 29 歳から 71 歳、lcSSc1 例、dcSSc4 例であった。最長投与期間の症例は当初手指壊疽を生じた lcSSc の女性で、3 年 6 か月にわたってボセンタン 62.5mg を内服中であるが潰瘍の再燃はない。男性例は改善後に内服を中断し、1 年後に潰瘍の再発をみた。多発性、通年性の手指潰瘍を有する女性例は内服 1 か月で著明に疼痛が改善した。

12. 強皮症による指尖潰瘍に対する骨髄露出閉鎖療法と half-suture technique
加藤裕史、山口裕史、森田明理（名古屋市立大皮膚科）

近年、血流不全による指尖潰瘍、壊死における皮膚灌流圧の重要性が認められてきている。強皮症の四肢末端における皮膚灌流圧は優位に低く、これにより、潰瘍形成をしばしば認める。内科的治療が第一選択であるが、治療のための入院が長期に渡ることも多く、疼痛による QOL の低下も著しい。我々の施設では以前より難治性潰瘍に対して骨髄露出閉鎖療法を用いて有効な治療成績を治めており、皮膚灌流圧との関係を含め、報告する。

VII. 一般演題 (I) (11:20~12:10)

座長：藤本 学（金沢大皮膚科）

三森経世（京都大臨床免疫学）

○1. 全身性強皮症に見出された新規抗核抗体：抗 RuvBL1/RuvBL2 抗体
加治賢三¹、佐藤隆司²、星野香菜²、藤本 学¹、濱口儒人¹、長谷川稔¹、小川文秀³、佐藤伸一⁴、竹原和彦¹、桑名正隆²（¹金沢大皮膚科、²慶應義塾大内科、³長崎大皮膚科、⁴東京大皮膚科）

全身性強皮症 300 例中 11 例（3.7%）に 50kDa 付近の 2 つのバンドを免疫沈降する新規自己抗体を見出した。対応抗原の精製と質量分析により DNA 修復や転写に関わる核蛋白 RuvBL1/RuvBL2 を同定。本抗体は全身性強皮症に特異的で、陽性 7 例が diffuse 型、7 例に間質性肺炎、4 例に心筋障害、6 例に血清 CK 上昇を認めた。

○2. 強皮症患者における抗トポイソメラーゼ I（トポ I）抗体はいつから産生されるか？

桑名正隆、鏑木淳一（慶應義塾大リウマチ内科、新赤坂クリニック）

強皮症患者の診断前からの経時的血清を用いて抗トポ I 抗体産生と強皮症発症の時間的相関について調べた。レイノー現象以外の強皮症症状出現前 4-70 ヶ月に採取した 8 例 12 血清全てが抗トポ I 抗体陰性であった。発症後速やかに末梢血トポ I 反応性 T 細胞が増殖し、抗トポ I 抗体の IgM から IgG へのスイッチ、抗原エピトープの拡大を認めた。抗トポ I 抗体は強皮症発症とほぼ同時に T 細胞依存性に産生されることが明らかとなった。

○3. 循環血中血管内皮前駆細胞 (EPC) 定量法の標準化

岡崎有佳、佐藤隆司、安岡秀剛、桑名正隆 (慶應義塾大学リウマチ内科)

強皮症における循環血中 EPC の増減に関する従来の報告は結果が一致していない。そこで、EUSTAR により推奨された 2 つの方法の有用性を強皮症、健康人各 10 例を用いて比較した。その結果、部分的に濃縮した EPC 分画を用いたフローサイトメトリーによる CD34+C133+VEGFR2+細胞の検出に、7-AAD 染色による死細胞の除去、蛍光ビーズによる定量化を組み合わせることで、再現性のある結果が得られた。

○4. 強皮症肺線維化病変における Nampt/PBEF/Visfatin の解析

遠藤平仁¹、鏑木 誠¹、村岡 成¹、田中菜穂子¹、金子開知¹、山本竜大¹、楠 芳恵¹、阿部治男¹、楠 夏子¹、川合眞一¹、橋本 篤²、廣畑俊成³

(東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター膠原病科¹、国立病院機構相模原病院²、北里大膠原病感染内科³)

Nicotinamide Phosphoribosyl Transferase/Pre-B Cell Colony-Enhancing Factor/Visfatin (Nampt/PBEF/Visfatin) は呼吸器障害時合成される因子である。SScIP と Visfatin の関連について検討した [方法] SSc-IP 血清、BALF、IP 病理組織中の Visfatin 発現を PCR、ELISA、免疫組織化学で測定。ブレオマイシンマウス BLM-IP モデルでの Visfatin の測定 [結果] SScIP BALF 及び肺組織中に Visfatin が検出。BALF 中 Visfatin は KL-6 と相関を示した。IP 肺組織染色を認め、BLM マウス間質性肺炎モデルではその病変の進展と並行し増加した。培養肺線維芽細胞は Visfatin により活性化された [結論] Visfatin は SSc-IP の治療標的の 1 つである。

○5. IL-2/18 誘導間質性肺炎における NK1.1 陽性 γ δ T 細胞の役割

後藤大輔、瀬川誠司、吉賀洋平、杉原誠人、林 太智、千野裕介、松本 功、伊藤 聡、住田孝之（筑波大学大学院 人間総合科学研究科 疾患制御医学専攻 臨床免疫学）

強皮症の中でも依然として高い死亡原因となっている間質性肺炎に着目し、その病態解明の為、活動期のヒト間質性肺炎像に近い IL-2/18 誘導モデルを用いて解析を行った。その結果、肺組織を中心に、これまでほとんど報告のない NK1.1 陽性 γ δ T 細胞の増加を認めた。NK1.1 陰性の γ δ T 細胞と比較して、同細胞の TCR レパトアやサイトカイン産生能を解析し、間質性肺炎の病態への関与について検討を行った。

昼食 (12:10~12:50)

VIII. 一般演題 (II) (12:50~13:40)

座長：稲垣 豊（東海大医学部基盤診療学系・総合医学研究所）

籾持 淳（獨協医大皮膚科）

○6. マトリックス分解系から見た臓器線維症治療の考え方

稲垣 豊、東山礼一、三上健一郎（東海大医学部基盤診療学系・総合医学研究所）

強皮症は臓器の線維化を特徴とする進行性の難治疾患であり、線維化の進行をいかに抑えるか、すなわちコラーゲンをはじめとするマトリックス合成抑制がその治療戦略として重要視されてきた。しかしながら、組織のコラーゲン含量は合成と分解のバランスの上に規定されている。たとえば、強皮症のモデルとされるブレオマイシン投与による皮膚線維症は、同薬剤の投与中止後いかなる変化を示すのか。その際にみられるマトリックス分解系の挙動は、強皮症治療を考える上で大きな示唆を与えるものと考えられる。

○7. 強皮症の病態におけるアクチビンの関与

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

activinA は、TGF- β superfamily のひとつであり、Smad のリン酸化に関与する因子であるが、今まで、強皮症との関連に関しての報告は少ない。そこで、われわれは activinA の、強皮症の線維化病態に対する影響を分子生物学的に検討した。結果 activin は強皮症線維芽細胞に対してコラーゲン産生に関与しており、さらに activin antagonist であるフォリスタチンや ALK4/5 inhibitor である SB431542 で activin のシグナル伝達を抑制することでコラーゲン産生の抑制が可能であり、これらの抑制剤による線維化治療が期待された。

○8. bFGF による培養ヒト皮膚線維芽細胞の増殖刺激作用に関与するシグナル経路の検討

牧野貴充、神人正寿、伊方敏勝、藤澤明彦、Faith Muchemwa、井上雄二、尹 浩信
(熊本大皮膚病態治療再建学)

難治性皮膚潰瘍は強皮症患者の QOL、ADL に大きく影響を与え、生死に関わることがある。basic fibroblast growth factor (bFGF) は細胞増殖刺激作用を持つサイトカインで、皮膚潰瘍の外用薬として普及しているが、その詳細な作用機序は明らかにされていない。今回の検討により、bFGF による ERK1/2、JNK の活性化が培養ヒト皮膚線維芽細胞の増殖に関与していると考えられた。

9. ヒト $\alpha 1$ 鎖 I 型コラーゲン遺伝子 (COL1A1) の転写調節：プロモーター遺伝子の機能的欠失解析と転写増強領域の DNA 結合因子の解析

籾持 淳、吉田隆洋、林周次郎、池田秀幸、並河弘美、北村洋平、山崎雙次
(獨協医大皮膚科)

ヒト COL1A1 の -2300 までのプロモーターをルシフェラーゼアッセイで欠失解析し、-402 から -332 の転写増強領域を見いだした。その DNA 断片を用いてゲルシフトアッセイを行い、蛋白の結合を示唆するバンドを確認。置換変異を加えた DNA による競合アッセイにより蛋白は -386 ~ -371 COL1A1 の領域に結合することが判明。ルシフェラーゼアッセイで、その部に置換変異を加えた DNA では活性の減少がみられ、同領域が転写増強に関与している可能性が示唆された。

○10. 転写因子 Fli1 が angiogenesis における血管内皮細胞の動態に及ぼす影響 浅野善英 (東京大皮膚科)、Lukasz Stawski、Maria Trojanowska (Medical Univeristy of South Carolina)

Fli1 knockout mouse は E 11.5 に中枢神経系の出血を生じて死亡する。E11.5

は脈管系の発生が vasculogenesis から angiogenesis に移行する時期であることを鑑みると、Fli1 は angiogenesis に密接に関与している転写因子であることがわかる。今回我々は Fli1 が angiogenesis における血管内皮細胞の動態に及ぼす影響を in vitro の系で検討し、血管内皮細胞特異的 Fli1 欠失マウスが強皮症の微小血管障害の基盤となる組織学的所見を示す機序について考察した。

IX. 一般演題 (III) (13:40~14:20)

座長：土屋尚之（筑波大生命システム医学専攻）

山本俊幸（福島県立医大皮膚科）

○11. メシル酸イマチニブによる皮膚線維芽細胞における I 型コラーゲン産生抑制の機序

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

メシル酸イマチニブは汎発性強皮症をはじめ、多くの線維性疾患の治療に有効である。これまでに、メシル酸イマチニブは c-Abl の tyrosine kinase 活性を抑制することにより線維芽細胞の I 型コラーゲン産生を抑制することが示されているが、その詳細な機序は不明である。今回我々は、I 型コラーゲン遺伝子の強力な転写抑制因子である Fli1 に注目し、メシル酸イマチニブが I 型コラーゲン産生を抑制する機序について新知見を得たので報告する。

12. 塩酸ブレオマイシン (BLM) 誘導皮膚線維化モデルマウスに対する 8-methoxypsoralen (8-MOP) 投与後の UVA 照射 (PUVA) の線維化抑制効果の検討

林周次郎、北村洋平、濱崎洋一郎、山崎雙次、籀持 淳（獨協医大皮膚科）

強皮症の皮膚硬化に対する PUVA の有効性が報告されているが、この治療のメカニズムは不明である。我々は以前、強皮症真皮由来培養線維芽細胞に 8-MOP 存在下 UVA 照射を行い I、III 型コラーゲン発現に対する影響を検討し、コラーゲン合成、遺伝子発現が抑制されることを発表した。今回、in vivo においても PUVA により線維化が抑制できるか検討するため、BLM によって作成した線維化モデルマウスに、8-MOP 外用後 UVA の照射を施行し、皮膚病理組織、コラーゲン量、I、III 型コラーゲン遺伝子発現の変化を調べた。

○13. ガドリニウムによる皮膚線維化・石灰化誘導機序についての検討
山中正義、岡田悦子、石川 治（群馬大大学院医学系研究科皮膚科学）

昨年の本会議でガドリニウム（Gd）が高リン濃度の培地中で MC3T3-E1（マウス前骨芽細胞）の骨分化を誘導することを報告した。ヒト皮下脂肪組織由来間葉系幹細胞（HAMSC）およびヒト真皮由来線維芽細胞（HDF）について同様の検討を行ったところ、Gd は HAMSC、HDF の骨分化も誘導することが明らかになった。また、通常培地中では骨分化を誘導せず、細胞増殖作用を示すことより、線維化病変の形成には Gd の細胞増殖作用が関与している可能性が示唆された。

○14. *FAM167A* -*BLK* 領域遺伝子多型と全身性強皮症との関連

伊東郁恵¹、川口鎮司²、川崎 綾¹、長谷川稔³、大橋 順¹、川本 学²、藤本 学³、竹原和彦³、原まさ子²、佐藤伸一⁴、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東京大皮膚科）

われわれは、これまでに全身性エリテマトーデス、関節リウマチとの関連を報告した *FAM167A*-*BLK* 遺伝子間 SNP rs13277113 と強皮症との関連を検討した。SLE、RA 同様、A アリルの有意な増加が検出され ($P=6.1 \times 10^{-4}$ 、オッズ比 1.61)、この関連は、臨床病型や抗核抗体パターンにかかわらず検出された。以上の結果、本 SNP は、日本人集団において、複数のリウマチ性疾患に共通の遺伝因子であることが示された。

X. 一般演題 (IV) (14:20~15:20)

座長：浅野善英（東京大皮膚科）

後藤大輔（筑波大臨床免疫学）

○15. 汎発性強皮症における血清 soluble VEGF2 型レセプター濃度の検討

神人正寿、牧野貴充、梶原一亨、本多教稔、緒方亜紀、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

汎発性強皮症 (SSc) 患者 42 例、正常対照群 22 例を対象として、血清 soluble VEGF2 型レセプター濃度を測定した。男性では患者群と対照群に差は見られなかったが、女性においては患者群で有意な血清濃度の上昇を認めた。血清濃度高

値を示す患者群では limited cutaneous SSc が多く、肺線維症を伴わず毛細血管拡張を有する率が高かった。

○16. 全身性強皮症における血清 vascular endothelial growth factor-D (VEGF-D) 値の検討

本多教稔、神人正寿、梶原一亨、牧野貴充、尹 浩信（熊本大大学院皮膚病態治療再建学）

Vascular endothelial growth factor-D(VEGF-D)は VEGF family の一つでありリンパ管新生に関与することが知られている。強皮症では皮膚潰瘍などの循環障害が高頻度に出現することが知られているが、一方本症例におけるリンパ管系の異常についてはこれまで検討されていない。そこで我々は全身性強皮症 46 例、正常対照群 15 例を対象として血清 VEGF-D 値を測定した。

○17. 全身性強皮症における血清 CXCL16 値は皮膚硬化の重症度と相関する
築場広一^{1,2}、吉崎 歩²、室井栄治²、原 肇秀²、小川文秀²、清水和宏²、
佐藤伸一^{2,3}

(¹ 東京慈恵会医大付属第三病院皮膚科学、² 長崎大大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学、³ 東京大大学院医学系研究科皮膚科学)

全身性強皮症 89 例の血清 CXCL16 値を ELISA にて測定し経時的に検討した。全身性強皮症の CXCL16 値は健常人、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎と比較して高く、特に diffuse 型で高値を示した。また CXCL16 値は皮膚硬化の程度と有為な相関が見られた。経時的には皮膚硬化の改善とともに低下する傾向が見られた。以上から CXCL16 は全身性強皮症の線維化に重要な役割を果たしていると考えられた。

○18. 全身性強皮症における血清 CD163 値の検討

中山若菜、神人正寿、牧野雄成、梶原一亨、牧野貴充、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

全身性強皮症 (SSc) を含む線維化疾患では、マクロファージの活性化が報告されている。CD163 はマクロファージ上に発現しているヘモグロビン-ハプトグロビン複合体結合蛋白質で、M2 型マクロファージに強く発現していることが知られている。SSc 患者 43 例、正常対照群 12 例を対象として血清 CD163 値を測定したところ、SSc 患者では有意に上昇していた。臨床所見や検査所見との相関について検討し報告する。

○19. 全身性強皮症患者血清における Angiogenin 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 Angiogenin と Angiopoietin-1、-2 を測定した。Angiogenin は SSc 患者の 23%で上昇しており、皮膚硬化や筋病変と相関していた。一方、Angiopoietin-1 は dSSc で上昇していたものの特定の臨床症状との相関はなかった。いずれの因子も血管病変との関連はなかったが、Angiogenin が SSc の皮膚硬化に関与していることが示唆された。

○20. 全身性強皮症における血清 Carbonic Anhydrase IX (CA9) 値の検討

牧野雄成、神人正寿、中山若菜、梶原一亨、牧野貴充、尹 浩信(熊本大大学院皮膚病態治療再建学)

Carbonic Anhydrase IX (CA9)は通常正常組織での発現はみられないが、低酸素状態下に特異的に発現することより低酸素マーカーの一つとして知られている。全身性強皮症では Raynaud 症状や皮膚潰瘍などの血管障害が出現し、各種低酸素マーカーの上昇がみられるが、CA9 についてはこれまで検討されていない。そこで我々は全身性強皮症 43 例、レイノー症状群 10 例、正常対照群 12 例を対象として血清 CA9 値を測定し、臨床症状や検査所見との相関について検討したので報告する。

XI. 一般演題 (V) (15:20~16:10)

座長：遠藤平仁(東邦大膠原病科)

高橋裕樹(札幌医大第一内科)

21. 膠原病におけるレイノー症状と血小板由来マイクロパーティクルに対する塩酸サルポグレラートの効果

多田芳史、大田明英*、小荒田秀一、井上久子、末松梨絵、長澤浩平(佐賀大医学部 膠原病・リウマチ内科、*同 看護学科)

レイノー現象を有する膠原病患者 23 例に塩酸サルポグレラートを 8 週間投与し、その前後の症状を VAS で評価し、同時に血小板由来マイクロパーティクル(PDMP)とトロンボモジュリン(TM)を測定した。冷感、疼痛、しびれのいずれかで 20%以上 VAS が改善したのは 62.5%であった。治療前 PDMP は健常人よりも高

値で、投与後に PDMP は有意に低下したが、TM は健常人と差がなく、投与前後で変化は認めなかった。

○22. 新規抗リン脂質抗体フォスファジルセリン依存性 IgM 型抗プロトロンビン抗体 (IgM-aPS/PT) の臨床的特徴 (第 2 報)

山崎雅英 (金沢大大学院医学系研究科血液内科)、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦 (同皮膚科)

抗リン脂質抗体の 1 つである、IgM-aPS/PT の臨床的特徴を検討した。昨年度の研究で、本抗体は網状皮斑、難治性皮膚潰瘍、妊娠初期習慣流産で高率に出現することを報告したが、指尖潰瘍をともなう強皮症 (20/22 例)、夏型潰瘍をともなう Livedo vasculopathy (20/24 例)、多発性単神経症 (12/13 例)、妊娠高血圧症候群 (10/12 例)、劇症型抗リン脂質抗体症候群 (8/8 例) で陽性であった。IgM-aPS/PT は微小循環障害を惹起することにより臨床症状をもたらす可能性が示唆された。

○23. 全身性強皮症患者における肺高血圧症スクリーニングの検討

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 (札幌医大医学部第一内科)、橋本暁佳 (札幌医大医学部第二内科)

当科通院中の強皮症 (SSc) 患者に対して心エコーによる肺高血圧症 (PH) のスクリーニング検査を施行した。対象は SSc 29 例、平均年齢 55.1 歳、平均罹病期間 10.7 年、lcSSc 15 例、dcSSc 14 例、間質性肺炎 (IP) 合併 12 例であった。PH と診断 (推定収縮期肺動脈圧 40 mmHg 以上) されたのは 3 例、三尖弁収縮期圧較差は平均 33.8 mmHg であった。いずれも抗 Topo - I 抗体陰性の dcSSc で、IP を合併しており、二次性の PH と考えられた。

○24. ^{13}C 酢酸呼気試験と ^{13}C 脂肪酸呼気試験を用いた強皮症消化管病変の解析

山本竜大¹、遠藤平仁¹、鏑木 誠¹、村岡 成¹、田中菜穂子¹、金子開知¹、楠 芳恵¹、阿部治男¹、川合眞一¹、瓜田純久² (東邦大医療センター大森病院リウマチ膠原病センター膠原病科¹、同総合診療科²)

強皮症 (SSc) 消化管病変の病態、治療薬の効果を ^{13}C 呼気試験により定量的に評価することを試みた。〔方法〕SSc6 例に ^{13}C 酢酸呼気試験、 ^{13}C 脂肪酸呼気試験を用いて胃排出、口盲腸通過時間、腸内細菌増殖を判定し治療効果を定量的に評価した。〔結果〕重症腸管合併強皮患者では治療後脂肪酸吸収の改善が定量

的に評価できた。また腸内細菌過剰増殖も評価できる可能性が示唆された。〔結論〕¹³C呼気試験はSSc消化管病変の評価に有用であることが示唆された。

○25. 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）

強皮症に伴う下部消化管機能の核医学的な定量的評価法として、胃～直腸の各部位ごとの荷重係数を設定するスコア化定量法を考案し先回の研究会で提案した。本解析法を用い、Racol内服後5、30、180min、24h後の定量を行い凡その正常値を確定した。今回はさらに内服直後～60分後の胃～小腸の移行をダイナミック収集し、シネモードで動態を観察する方法の検討を開始したため、その初期経験を併せて報告する。

XII. 一般演題 (VI) (16:10~17:00)

座長：大田明英（佐賀大看護学科）

小川文秀（長崎大皮膚病態学）

○26. 全身性強皮症における特定疾患臨床調査個人票の解析

小川文秀、吉崎 歩、室井栄治、原 肇秀（長崎大皮膚科）、佐藤伸一（東京大皮膚科）

2008年に提出された特定疾患臨床調査個人票のうち日本全国の強皮症患者データ（新規・更新）約6500件を用い、現在、強皮症患者に対して行われている治療内容や合併症状を含めその臨床的特徴を検討した。

○27. 強皮症合併間質性肺炎に対する喫煙の影響

安井正英、市川由加里（金沢市立病院呼吸器内科）、早稲田優子、犬塚賀奈子、高戸葉月、藤村政樹（金沢大大学院細胞移植学呼吸器内科）、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大大学院血管新生・結合組織代謝学皮膚科）

近年、喫煙は間質性肺炎の原因あるいは修飾因子としても重要であることが報告され、強皮症合併間質性肺炎（SSc-IP）に対する喫煙の影響を検討してみた。SSc-IP患者を喫煙群20名と非喫煙群35名に分類し臨床検査値を比較した。喫煙群は非喫煙群に比べ、胸部CT上蜂窩肺パターンが多く、BALF細胞数の増加と

CD4/CD8比の低下が認められた。SSc-IPに対し喫煙が肺局所病態に影響を及ぼしていることが示唆された。

○28. 汎発性強皮症における cobblestone appearance の検討

梶原一亨, 神人正寿, 牧野貴充, 尹 浩信 (熊本大大学院医学薬学研究部皮膚病態治療再建学)

cobblestone appearance は汎発性強皮症の皮膚症状としての記載があるが、これまでほとんど注目されておらず、その頻度や臨床的意義についてはいまだ不明である。今回、我々は当科を受診した同症患者 185 例を対象に、cobblestone appearance の有無と他の臨床症状および検査所見との相関を検討し報告する。

○29. 全身性強皮症のリハビリテーション – その自主トレーニングの提案 –

麦井直樹、堀江 翔、八幡徹太郎 (金沢大附属病院 リハビリ)、染矢富士子 (金沢大リハビリ科学領域)、佐藤伸一 (東京大皮膚科)、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

当院ではこの 10 年間で 200 名を超える症例に対してリハビリテーションを実施してきた。強皮症は入院期間中のみ実施すれば解決するような障害像ではなく、自宅にて自主トレーニングが重要と考えられる。対象となる障害像は主として、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって生じる手指の拘縮、皮膚硬化による顔の運動制限、肺病変による呼吸障害の 3 つである。今回、3 つの障害像に対する自主トレーニング方法を提案する。

○30. morphea 様皮疹を伴った全身性強皮症 4 例の臨床的特徴

斎藤 敦、藤本 学、濱口儒人、加治賢三、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

当科で経験した morphea 様皮疹を伴う全身性強皮症 (SSc) 4 例について検討した。病型分類では dSSc が 1 例、lSSc が 3 例で、全て女性であった。自己抗体は抗セントロメア抗体が 1 例、RNA polymerase が 1 例で、残り 2 例は同定できなかった。morphea 様皮疹の出現時期は、手指の硬化あるいは Raynaud 現象出現の 2 年前～5 年後であった。これらの症例の臨床的特徴を検討した。

XIII. 一般演題 (VII) (17:00~17:50)

座長：小寺雅也（社会保険中京病院皮膚科）

田中住明（北里大医学部膠原病感染内科学）

○31. エポプロステノール持続静注治療により長期生存している全身性強皮症合併肺動脈性肺高血圧症の一例

田中住明¹、田中淳一¹、和田達彦¹、遠藤平仁²、廣畑俊成¹（¹北里大医学部膠原病感染内科学、²東邦大医療センター大森病院リウマチ膠原病センター膠原病科）

38歳女性、全身性強皮症(SSc)。肺動脈性肺高血圧症にて入院した(WHO機能分類III度)。エンドキサンプルス治療にて症状(WHO機能分類I度)と肺動脈圧は改善し、この状態は2.5年継続した。しかし、免疫抑制治療の継続が困難になりPAHは増悪した。エポプロステノール(EPO)持続静注を導入して改善し、この状態が4.5年継続している。SSc合併肺動脈性肺高血圧症に対して、長期にわたりEPO持続静注治療が継続されている症例は少なく報告した。

○32. PTAによる血行再建術が奏効した全身性強皮症患者の壊疽

緒方亜紀、本多教稔、牧野公治、宮下 梓、尹 浩信（熊本大皮膚科形成再建科）、山下淳二（飯塚病院皮膚科）

75歳女性。骨髄炎を合併した左足の壊疽に対し保存的加療を行っていたが、徐々に増悪し疼痛コントロールも不良のためやむを得ずデブリードマンを施行したが創縁より壊死がさらに進行した。PTAによる血行再建術後に再度デブリードマンを行うことで良好な経過を得ることが出来た。血行再建術は強皮症患者の難治性皮膚潰瘍や壊疽に有用である可能性があり、若干の考察を加えて報告する。

○33. ボセンタン（トラクリア®）が皮膚硬化の改善に著効した全身性強皮症の1例
尾山徳孝、山本俊幸（福島県立医大皮膚科）、峯村浩之、谷野功典、佐藤 俊、棟方 充（同呼吸器科）、西部明子（金沢医大皮膚科）

50歳男性。20年前からRaynaud症状、開口障害、手指の伸張障害、労作時呼吸困難が出現、強皮症にともなう間質性肺炎と肺高血圧症の合併と診断された。ステロイドパルス療法とボセンタン125mg/dayの併用後2週間目には、治療開始前のm-Rodnan TSS 23（重症度Ⅲ）は11（重症度Ⅱ）まで改善し、在宅酸素

療法へ速やかに移行し得た。強皮症の皮膚病変に対するボセンタンの治療効果について、最近の知見をもとに考察する。

○34. 全身性強皮症と ANCA 関連腎炎で加療中に汎発性膿疱性乾癬を合併した 1 例
上原顕仁、長谷川道子、永井弥生、田村敦志、石川 治（群馬大大学院医学系
研究科皮膚科学）

50 歳女。25 歳時に全身性強皮症と診断、35 歳時 ANCA 関連腎炎合併にて加療開始。2009 年 5 月（50 歳時）、躯幹、四肢に膿疱を伴う紅斑が出現。ヘルペッサ一による急性汎発性発疹性膿疱症と考え PSL40mg 内服加療したが、12.5mg まで減量したところで再燃あり。臨床および組織学的所見より汎発性膿疱性乾癬と最終診断した。PSL20mg に増量、CYA も併用したが、ANCA 関連腎炎による慢性腎不全の急性増悪あり、消化管穿孔も合併した。

○35. Gemcitabine により誘発されたと考えた強皮症様皮膚硬化の 1 例
熊田朗子、加治賢三、濱口儒人、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）、
大坪公士郎（同がん高度先進治療センター）

50 歳男性。初診 7 ヶ月前に転移性膵癌に対し Gemcitabine の投与開始。初診 2 ヶ月前より四肢を中心に皮膚硬化が出現し拡大。初診時、両上肢と両大腿に著明な浮腫性硬化を認めたが、レイノー現象、爪上皮出血点はなく、抗核抗体や強皮症特異抗体も陰性。左大腿部の生検では、真皮全層と脂肪織にわたる膠原線維の増生と膨化の所見あり。Gemcitabine により誘発された強皮症様皮膚硬化と考え投与中止したところ、中止後 2 週間後から皮膚硬化は徐々に改善。

XIV. クロージング・リマーク (17:50~17:55)

近藤啓文（北里研究所メディカルセンター）

懇親会 18:00~

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 1～5 の演題の発表者の方は大変お手数ですが、1/13 (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。

