

**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2010年度班会議・
第14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23年1月15日(土) 午前8時45分～午後5時50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
(エーザイ(株)本社とは異なりますのでご注意ください。)
当日連絡先：Tel 03-3817-3990 (090-7635-1589)

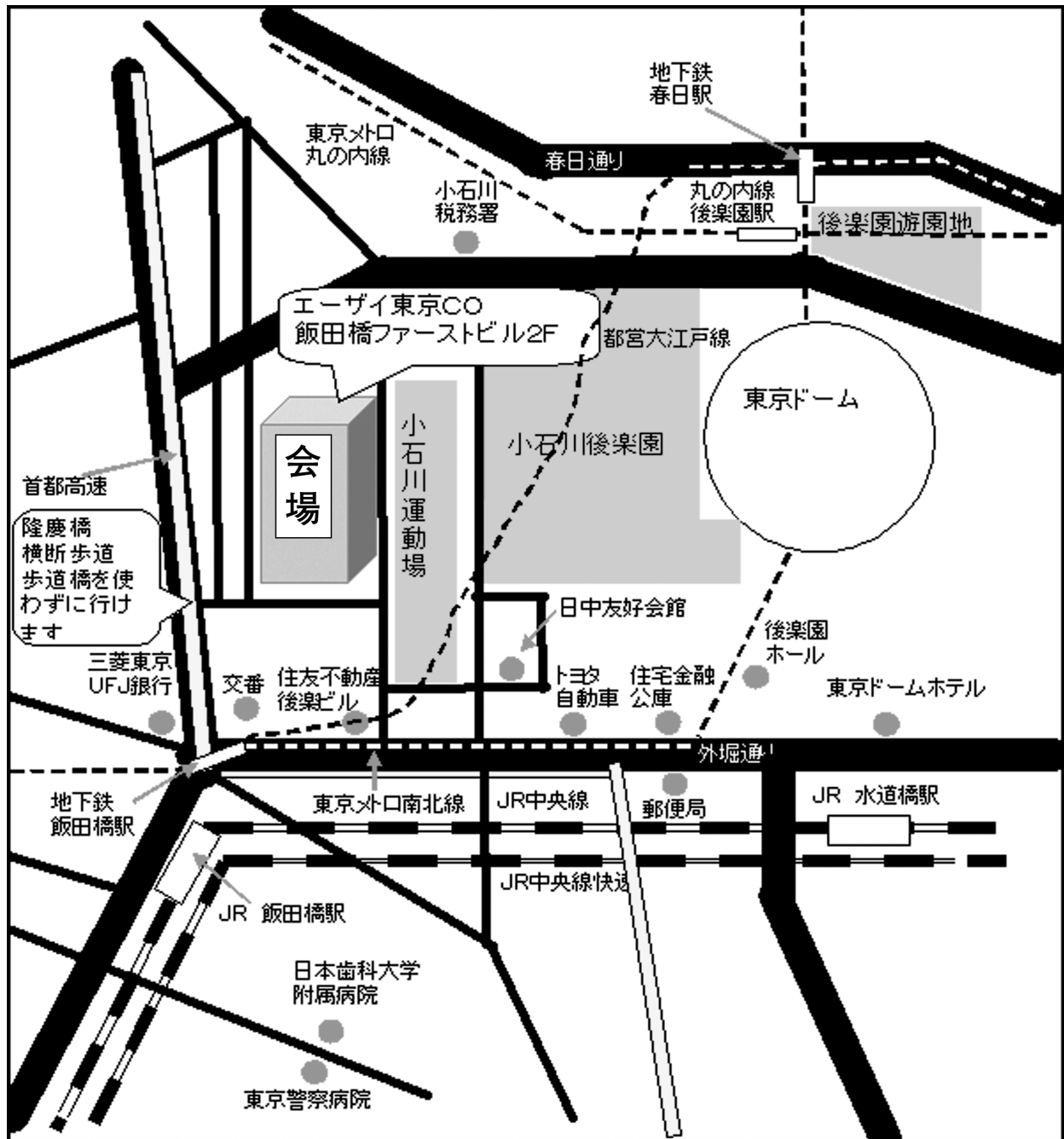
厚生労働省研究班事務局：〒113-8655 東京都文京区本郷7-3-1
東京大学大学院医学系研究科皮膚科学
Tel：03-5800-6536
Fax：03-3814-1503

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
Tel：076-265-2343
Fax：076-234-4270
E-mail：minoruha@derma.m.kanazawa-u.ac.jp

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

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。これらの演題の論文発表の際には、「厚生労働省：Ministry of Health, Labour and Welfare」（または「厚生労働科学研究費補助金：Health and Labour Sciences Research Grants」）から、「難治性疾患克服研究事業：Research on intractable diseases」のgrantを受けたことをご記載下さいますようお願い申し上げます。
- 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口がございますが、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

※一昨年の会場と同じで、それ以前に会場になったことのあるエーザイ(株)本社
 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2010年度班会議・
第14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 (研究代表者・分担研究者)
8:45～8:50 オープニング・リマーク 佐藤伸一	
8:50～8:55 厚生労働省健康局疾病対策課・課長御挨拶	
8:55～9:05 ACRレポート 浅野善英	
9:05～9:20 早期重症例解析結果の報告 長谷川稔	
9:20～10:10 ワークショップ I (1～5) 【尹 浩信】【川口鎮司】	
10:10～11:00 ワークショップ II (6～10) 【石川 治】【桑名正隆】	
11:00～12:00 特別講演 Oliver Distler, MD(チューリッヒ大学) 【竹原和彦】	
12:00～12:45 昼 食	12:00～12:45 強皮症研究会議幹事会 (世話人)
12:45～13:45 一般演題 I (11～16) 【住田孝之】【三森経世】	
13:45～14:45 一般演題 II (17～22) 【簗持 淳】【山本俊幸】	
14:45～15:35 一般演題 III (23～27) 【大田明英】【田中住明】	
15:35～16:15 一般演題 IV (28～31) 【遠藤平仁】【後藤大輔】	
16:15～16:55 一般演題 V (32～35) 【高橋裕樹】【藤本 学】	
16:55～17:45 一般演題 VI (36～40) 【浅野善英】【小川文秀】	
17:45～17:50 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 (8:50~8:55)

III. ACRレポート (8:55~9:05)

座長 佐藤伸一 (東京大皮膚科)

浅野善英 (東京大皮膚科)

IV. 早期重症例の解析結果の報告 (9:05~9:20)

座長 佐藤伸一 (東京大皮膚科)

長谷川 稔 (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：尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)

川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

1. びまん型全身性強皮症に対する IVIG の二重盲検比較試験

竹原和彦 (金沢大皮膚科)、尹 浩信 (熊本大皮膚病態治療再建学)、佐藤伸一 (東京大皮膚科)

多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験にて、MRSS 20点以上のびまん型全身性強皮症患者に対し、IVIG あるいはプラセボを静脈内投与した。投与12週後又は中止時の MRSS 変化量を主要評価項目として比較した。本登録時と投与開始12週後又は中止時の MRSS の変化量は、IVIG 群では -3.3 ± 4.2 であり、プラセボ群では -4.2 ± 4.6 であった。

2. 皮膚硬化が急速に進行する全身性強皮症に対するシクロホスファミド大量静注療法の有効性と安全性：前向き観察研究

西間木江美、川口鎮司、高木香恵、栃本明子、大田ゆう子、片岡さゆり、深澤

千賀子、山中 寿（東京女子医科大膠原病リウマチ痛風センター）

急速に皮膚硬化が進行する全身性強皮症は、臓器病変を高頻度に合併し、生命予後不良と報告されている。そのような症例を急速進行全身性強皮症（rapidly progressive systemic sclerosis, RPSSc）とし、シクロホスファミド（CYC）大量静注療法を行い、その有効性を検討した。対象とした RPSSc は、SSc の初発症状から1年以内に modified Rodnan total skin score (MRTSS) にて 15 点以上を示した 26 症例とした。治療は、0.4g/体表面積(m²) の CYC を4週間に1度、点滴静注する。同時に、内服プレドニソロン (PSL) を 0.8 mg/体重 (kg) を併用する。その後、PSL は漸減を行い、5-10 mg の内服を維持する。皮膚硬化の改善を 24 ヶ月まで認めた。

3. 全身性強皮症の皮膚硬化に対する Cyclophosphamide 投与例の検討

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

ステロイド内服などの治療に抵抗性を示す皮膚硬化に対して、Cyclophosphamide の内服あるいはパルス療法を行った全身性強皮症患者 3 例を経験した。その治療効果や副作用について若干の文献的考察を加え報告する。

4. 強皮症に伴う間質性肺疾患 (ILD) に対する経口シクロホスファミド (CYC) 療法 桑名正隆、安岡秀剛（慶應義塾大リウマチ内科）

経口 CYC の ILD に対する有効性を検証するため、HRCT 上線維化、拘束性換気障害 (%VC50-85%) を有する 5 例に対し CYC50mg を投与した。卵巣機能障害 (8 ヶ月)、ILD 急性増悪 (3 ヶ月) のため 2 例で中止したが、3 例は 1 年間の投与を完遂した。ILD 増悪例を除き、CYC 投与前後で %VC が改善し (68% 79%)、HRCT 線維化スコアの悪化を認めなかった。経口 CYC の強皮症関連 ILD に対する有効性が確認された。

5. Tocilizumab 治療に伴う関節可動域 (ROM) の改善

嶋 良仁、菱谷好洋、田中敏郎（大阪大呼吸器免疫アレルギー内科）

ヒト型化抗 interleukin-6 受容体抗体 (tocilizumab) による全身性強皮症治療の可能性を検討中であるが、今回、tocilizumab 投与経過中に手、肘、肩、膝、足関節可動域 (ROM) 変化を追跡した一例を報告する。関節炎所見が希薄であっても、皮膚・皮下組織硬化により ROM 障害が発生するが、本剤投与経過中にスキンスコアが改善したのみならず、両手、肩、膝関節の ROM 拡大が観察された。

VI. ワークショップ 強皮症の新規治療について (II) (10:10~11:00)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

桑名正隆 (慶應義塾大リウマチ内科)

6. 全身性強皮症に対するシルデナフィルの有効性

片岡さゆり、川口鎮司、高木香恵、栃本明子、大田ゆう子、深澤千賀子、山中寿 (東京女子医科大膠原病リウマチ痛風センター)

シルデナフィルは肺動脈性肺高血圧症(PAH)に対する有効な治療薬である。WHO機能分類のPAHの1症例に対する効果と治療抵抗性の指尖部潰瘍を有する2症例に対する効果を検討した。PAHの症例では、心臓超音波検査での推定右室収縮期圧が75から43 mmHgと著明に低下し、血漿NT-proBNPは、458から161 pg/mlに減少し、自覚症状は消失した。指尖部潰瘍に対してもベラプロスト単独では潰瘍の改善が認められなかったが、シルデナフィル投与にて、2ヶ月で潰瘍は消失した。シルデナフィルは、早期のPAHおよび難治性指尖部潰瘍に有用な治療薬である可能性が示唆された。

7. 汎発性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対する当科でのボセンタン使用経験

谷口隆志、浅野善英、市村洋平、高橋岳浩、遠山哲夫、杉田美樹、青笹尚彦、赤股 要、川嶋智彦、富田 学、玉城善史郎、宮寄美幾、佐藤伸一(東京大皮膚科)、波多野将(同循環器内科)

エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンは、強皮症に伴う指尖部皮膚潰瘍の新規発症を抑制する効果がある。しかしながら、指尖部以外に生じた難治性皮膚潰瘍に対するボセンタンの有用性については不明である。今回我々は、強皮症に伴う様々な難治性皮膚潰瘍に対してボセンタンを投与し、その有用性について検討した。また、ボセンタンが有用な症例の臨床的な特徴についても検討したので、若干の文献的考察を加えて報告する。

8. ブレオマイシン誘導強皮症モデルマウスを用いたボセンタン(トラクリア^R)の皮膚硬化抑制の効果についての検討

尾山徳孝、岡田智子、渡邊純子、若槻妙子、山本俊幸 (福島県立医科大皮膚科)

近年、エンドセリン受容体拮抗作用をもつボセンタンが強皮症の2次性肺高

血圧症のみならず、皮膚症状の改善に効果を示すことが報告されている。今回、ブレオマイシン (BLM) 誘導強皮症モデルマウスを用いて、皮膚硬化に対するボセンタンの薬理効果を検討した。CH3/HeJ マウス背部皮下へ BLM (250 µg/mL) を局注して誘導された強皮症様の皮膚硬化は、ボセンタン (150 µg/mL) の同時投与で病理組織学的にも有意に減弱した。BLM 単独群に比べ、ボセンタン併用群の注射部での発毛が増加していた。免疫組織学的に CD34、collagen IV、真皮細胞外基質の発現の推移を観察した。ボセンタンの皮膚毛細血管床に及ぼす影響と本症における治療効果について、若干の考察を加えて報告する。

9. エダラボンは 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線維化と自己免疫異常を改善する

吉崎 歩¹、築場広一²、小川麻子¹、小川文秀¹、浅野善英³、佐藤伸一³ (¹長崎大皮膚科、²慈恵会医科大皮膚科、³東京大皮膚科)

エダラボンは我が国で開発された世界で唯一の活性酸素除去剤である。強皮症において活性酸素は線維化や自己免疫異常に大きな役割を果たしていると考えられており、新規治療ターゲットとなり得ることが示唆されている。今回我々は強皮症マウスモデルにおけるエダラボンの効果を検討した。エダラボン投与群では、TSK マウスおよび BLM 誘発強皮症モデルマウスにおいて線維化および自己免疫異常が抑制されていた。エダラボ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。

10. ブレオマイシン (BLM) 誘発肺臓炎モデルにおける抗 CD20 抗体療法の効果についての検討

濱口儒人、藤本 学、松下貴史、田中千洋、長谷川稔、竹原和彦 (金沢大皮膚科)

BLM 誘発肺臓炎モデルに抗 CD20 抗体を投与し、B 細胞除去療法が線維化におよぼす影響について検討した。抗 CD20 抗体により B 細胞を予め除去したマウスに BLM を投与すると、コントロール抗体を投与したマウスと比較し誘発された線維化は増悪していた。一方、BLM 投与後に B 細胞を除去すると、線維化は減弱していた。BLM 誘発肺臓炎において、B 細胞の役割は局面によって異なっている可能性が示唆された。

VII. 特別講演 “Molecular-targeted therapies for systemic sclerosis - how close are we?” (11:00 ~ 12:00)

座長：竹原和彦（金沢大皮膚科）

演者：Oliver Distler, MD.

Research group leader, Center of Experimental Rheumatology,

University Hospital Zurich, Zurich, Switzerland

昼食 (12:00 ~ 12:45)

VIII. 一般演題 (I) (12:45 ~ 13:45)

座長：住田孝之（筑波大臨床免疫学）

三森経世（京都大臨床免疫学）

11. 強皮症における血管内皮前駆細胞 (EPC) の *in vivo* 血管形成能の検討
岡崎有佳、桑名正隆（慶應義塾大リウマチ内科）

免疫不全マウスに同系腫瘍細胞とともに強皮症 14 例、健常人 9 例由来の EPC を移植し、EPC による *in vivo* での血管形成能を評価した。強皮症 EPC の移植により形成された腫瘍塊は健常人 EPC 移植に比べて小さく、腫瘍内の新生血管数も有意に少なかった。また、血管壁への強皮症 EPC の取り込みも障害されていた。以上より、強皮症由来 EPC は血管形成能が低く、その機序の一つとして脈管形成不全が考えられた。

12. IL-2/18 誘導性間質性肺炎モデルマウスにおける NK1.1 陽性 T 細胞の機能解析

瀬川誠司¹、後藤大輔²、吉賀洋平¹、堀越正信¹、松本 功¹、住田孝之¹

(¹筑波大臨床免疫学、²茨城県立中央病院膠原病リウマチ科)

IL-2/18 誘導モデルは活動期のヒト間質性肺炎像に近いと考えられるが、我々は炎症を起こした肺において NK1.1 陽性 T 細胞が増加することを見出した。In vitro での NK1.1 陽性 T 細胞のサイトカイン産生能、および T 細胞 KO マウスを用いた

NK1.1 陽性 T 細胞の病態への関与について検討を行った。その結果、NK1.1 陽性 T 細胞が間質性肺炎の病態を悪化させる可能性が示唆された。

13. 全身性強皮症患者における制御性B細胞の解析

松下貴史、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

制御性B細胞はIL-10産生を介して過剰な免疫反応や炎症を抑制する。これまで自己免疫疾患モデルマウスを用いて制御性B細胞の機能解析が進められてきたが、最近ヒトで制御性B細胞を測定する方法を開発した。今回、強皮症患者と健常人の末梢血中の制御性B細胞を測定したところ、強皮症患者では制御性B細胞が有意に減少していた。以上より、制御性B細胞の異常が強皮症の病態に関与している可能性が示唆された。

14. 強皮症の皮膚線維化における IL-17 signaling の関与

中嶋泰治、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

強皮症患者において血清 IL-17A および IL-17F 値を ELISA 法にて測定したところ、血清 IL-17A 値のみ患者群において上昇していた。一方、皮膚線維芽細胞は IL-17 受容体を発現していた。線維芽細胞における細胞外マトリックス発現に対する IL-17 の影響を PCR アレイなどを用いて解析し、本症の皮膚線維化において IL-17 signaling が関与している可能性について検討した。

15. CCL13 は全身性強皮症の診断に有用な血清学的マーカーである

築場広一¹、佐藤伸一²（¹東京慈恵会医科大学附属第三病院皮膚科学、²東京大皮膚科）

全身性強皮症 80 例の血清 CCL13 値を ELISA にて測定し検討した。全身性強皮症の CCL13 値は健常人と比較して高値を示した。全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、アトピー性皮膚炎では健常人との間に有意差はみられなかった。CCL13 値は臨床症状と相関は見られず、経時的にも大きな変化を示さなかった。以上から CCL13 は全身性強皮症の診断に有用な血清学的マーカーになりうると考えられた。

16. 全身性強皮症患者における血清中 secretory leukocyte protease inhibitor 濃度の臨床的意義

青笹尚彦、浅野善英、赤股 要、玉城善史郎、佐藤伸一（東京大皮膚科）

Secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)は serine protease 活性を有する多機能蛋白である。強皮症患者 58 例で血清中の SLPI 濃度を測定したところ、SLPI は肺線維症を有する患者群で有意に高値であった。SLPI 高値群では、%DLco と%VC は有意に低下しており、SLPI と%DLco は負の相関を示した。SLPI は、SP-D と正の相関を示し、病勢と関連して変動した。以上、SLPI は肺線維症の血清マーカーとして有用であることが示された。

IX. 一般演題 (11) (13:45 ~ 14:45)

座長：簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

17. CTGF 長期サイレンシングによる全身性強皮症由来真皮線維芽細胞への影響
横山洋子、安部正敏、石川 治 (群馬大皮膚科)

健常人および全身性強皮症患者由来の真皮線維芽細胞に結合組織増殖因子 (CTGF) siRNA を複数回導入し、長期サイレンシングによる CTGF の影響を検討した。いずれの線維芽細胞も CTGF ノックダウンによりコントロールに比べ細胞増殖は抑制されたが、強皮症由来線維芽細胞でより顕著であった。DNA マイクロアレイ解析を行ったところ、数種類の細胞増殖関連蛋白において発現に差が見られた。

18. 塩酸ブレオマイシン (BLM) 誘導強皮症モデルマウスに対する Psoralen 外用後 UVA 照射 (PUVA) の線維化抑制効果とコラーゲン関連遺伝子の変化の検討
林周次郎、濱崎洋一郎、山崎雙次、簗持 淳 (獨協医大皮膚科)

強皮症の皮膚硬化に対する PUVA 療法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-methoxypsoralen 存在下 UVA 照射を行い、III 型コラーゲン遺伝子発現は減少し、コラゲナーゼ遺伝子は不変である結果を得た。今回、BLM で誘導した強皮症モデルマウスに PUVA を施行し、皮膚病理組織の観察、コラーゲン量、I および III 型コラーゲン、TGF- β 1、MMP-3 の遺伝子発現の変化を観察し検討した。

19. 全身性強皮症の病態における Thrombospondin-2 (TSP-2) の関与の検討
梶原一亨¹、神人正寿¹、本多教稔¹、伊方敏勝¹、牧野貴充¹、岡本芳伸²、長谷川稔²、藤本 学²、尹 浩信¹ (¹熊本大皮膚科、²金沢大皮膚科)

TGF- β シグナルの制御に関わる因子である Thrombospondin(TSP)-family のうち TSP-1 および TSP-5 は強皮症の病態に関与していることが知られている。今回我々は、強皮症患者皮膚線維芽細胞における TSP-2 の発現および I 型コラーゲン産生における TSP-2 の働きを in vivo および in vitro で検討したので報告する。

20. 転写因子 Fli1 が I 型コラーゲン遺伝子の転写抑制因子として機能するメカニズム

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

転写因子 Fli1 は I 型コラーゲン遺伝子の強力な転写抑制因子として機能する。皮膚線維芽細胞において、siRNA による Fli1 遺伝子のサイレンシングは TGF- β 刺激と同程度に I 型コラーゲン産生を誘導することから、Fli1 による I 型コラーゲン遺伝子の転写抑制機序を明らかにすることは線維化の機序を解明する上で重要と考えられる。今回我々は、Fli1 が I 型コラーゲン遺伝子の転写抑制因子として機能する分子メカニズムを明らかにしたので報告する。

21. 転写因子 Fli1 によるエストロゲン受容体 ER α の発現調節

服部友保、石川 治 (群馬大皮膚科)、Maria Trojanowska (Boston University School of Medicine, Arthritis Center)

転写因子 Fli1 はコラーゲン発現の強力な抑制因子として知られ、強皮症の皮膚線維化の病態において重要な役割を果たす。今回我々は真皮線維芽細胞において TGF- β /Fli1 シグナルがエストロゲン受容体 ER α 発現に及ぼす影響につき検討した。真皮線維芽細胞において Fli1 は ER α 発現の転写抑制因子として働いた。皮膚線維化の過程に ER α を介するエストロゲンシグナルが関与している可能性が考えられた。

22. 腎性全身性線維症の石灰化機序の検討

岡田悦子、山中正義、石川 治 (群馬大皮膚科)

腎性全身性線維症は、全身諸臓器の線維化・石灰化をきたす疾患で、高度の

腎機能不全患者にガドリニウム造影剤を使用することにより発症する。これまでに我々はマウス前骨芽細胞、ヒト脂肪組織由来間葉系幹細胞、さらにはヒト皮膚由来線維芽細胞において、ガドリニウムが濃度依存性に細胞の石灰化を誘導していることを報告した。今回は、ガドリニウム以外の元素についても、石灰化誘導作用について検討した。

X. 一般演題 (III) (14:45 ~ 15:35)

座長：大田明英（佐賀大看護学科）

田中住明（北里大医学部膠原病感染内科学）

23. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症(SSc-PH)の血行動態的特徴

波多野将¹、八尾厚史¹、牧 尚孝¹、稲葉俊郎¹、志賀太郎¹、絹川弘一郎¹、谷口隆志²、市村洋平²、高橋岳浩²、遠山哲夫²、玉城善史郎²、浅野善英²、佐藤伸一²（¹東京大循環器内科、²東京大皮膚科）

SSc-PH はその他の原因の肺動脈性肺高血圧症(nonSSc-PAH)に比して予後不良である。そこで我々は、SSc-PH 23 名、nonSSc-PAH 25 名の右心カテーテルの結果から両者の血行動態的差異を検討した。この結果、SSc-PH ではnonSSc-PAH に比べて有意に肺動脈圧及び 1 回拍出係数が低かった。よって、SSc-PH では肺動脈圧が比較的低い段階から心拍出量の低下が起こることが示唆された。

24. 汎発性強皮症における%FMD 値と臨床症状および各種検査値との相関に関する検討

高橋岳浩、浅野善英、市村洋平、遠山哲夫、杉田美樹、谷口隆志、青笹尚彦、赤股要、川嶋智彦、富田 学、玉城善史郎、宮寄美幾、佐藤伸一（東京大皮膚科）、網谷英介、中尾倫子、大関敦子、渡邊 綾、河原崎秀一、渡辺昌文（同循環器内科）

汎発性強皮症の原因に関しては未だ不明であるが、その病態形成に血管内皮機能障害が深く関与していることが示唆されている。現在、血管内皮機能の非侵襲的な評価方法として、被験者の上腕動脈における駆血解除後の血管径増加率である%FMD(Flow-Mediated Dilatation)の計測が注目されている。今回、我々

は、汎発性強皮症患者における%FMD 値と臨床症状および各種検査値との相関について検討した。

25. 当院における SSc 合併肺高血圧症の治療成績について

田中住明、小川英佑、星 健太、田中淳一、廣畑俊成（北里大膠原病感染内科学）

当院では膠原病に合併する肺高血圧症 (PH) に、目標を設定しPH治療薬を逐次追加する逐次追加治療を44名に行ってきた。生命曲線の樹木解析により、SSc患者のPHでは生命予後に不良な傾向が認められた。SSc合併PH 48例の検討で、生命予後はWHO機能分類の重症度、逐次追加治療、間質性肺病変 (ILD) の順に依存する傾向がみられ、特にILD合併例の生命予後は不良であった。難治なSSc合併PHの早期診断と、ILDを考慮した治療戦略が必要だと考えられた。

26. ボセンタンの副作用出現の risk factor の検討

牧野貴充、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンは、肺動脈性肺高血圧症の治療に使用されるほか、指尖潰瘍や肺線維症に対しても有効性が報告されている。我々は肺動脈性肺高血圧症・指尖潰瘍を合併した強皮症 15 例に対しボセンタンを投与したが、そのうち 5 例は副作用のため投与の継続が不可能であった。副作用出現の risk factor について詳細に検討したので報告する。

27. ボセンタン内服中に腹水貯留を認めた 2 例

岡本芳伸、濱口儒人、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

症例1：75歳女性。抗 U1 RNP 抗体陽性の diffuse 型全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)。指尖潰瘍に対しボセンタンを内服した22ヶ月後に腹水、下腿浮腫が出現した。症例2：70歳女性。抗セントロメア抗体陽性の limited SSc。肺高血圧症に対しボセンタンを内服した2週後に、腹水が出現した。2例とも心不全、腎不全を認めず、ボセンタンの中止と利尿薬で腹水は消失した。

XI. 一般演題 (IV) (15:35 ~ 16:15)

座長：遠藤平仁（東邦大膠原病科）

後藤大輔（筑波大臨床免疫学）

28. 強皮症合併心筋障害への対応と治療に関する検討

遠藤平仁¹、楠 芳恵¹、村岡 成¹、山本竜大¹、川合眞一¹、吉田 秀²、近藤啓文²（¹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、²北里研究所メジカルセンター病院リウマチ膠原病内科）

強皮症に合併した心筋障害について検討した。心筋障害は心筋シンチ、心エコー、心電図、MRI、心筋傷害マ - カ - （TNT、TNI、H-FABP）により診断し重症度は左室 Ejection Fraction により判定。SSc569 例中 23 例について検討した。平均罹病期間 6 年で診断され 45%の症例は心嚢液の貯留が認められた。心筋シンチ陽性率は 65%、心筋保護療法と共に症例によりステロイド、シクロホスファミドなどを投与した。45%は発症後 3 年で死亡しており予後不良であった。

29. ¹³C 酢酸呼気試験を用いた全身性强皮症の消化管病変の評価と管理

山本竜大¹、遠藤平仁¹、川合眞一¹、瓜田純久²（¹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、²東邦大学医療センター大森病院総合診療急病科）

強皮症の消化管病変の評価と治療効果判定をラクトコース併用 ¹³C 酢酸呼気試験、¹³C 脂肪酸呼気試験を用い強皮症消化管病変の評価を用いた管理を検討した。[方法]ラクトコースと ¹³C 酢酸 100mg を混合し経口服用後 10 分毎呼気 200ml 回収し ¹³CO₂ 含有率を 3 時間まで測定、呼気中水素排出を測定。酢酸呼気試験 3 時間 ¹³C 累積回収率は 20 例 SSc 4.5%（健常人 5.8%）と有意に低値。治療による回復を確認。呼気中水素濃度も増加を示し抗菌薬投与で低下を示した。

30. 食道通過機能検査のための新アルゴリズム “sliding sum image” の開発：DICOM データの転送から PC 処理と出力まで

中嶋憲一、稲木杏吏（金沢大核医学）、長谷川稔、竹原和彦（同皮膚科）、細谷徹夫（富士フイルム RI ファーマ）

食道通過シンチ解析のために condensed image が用いられてきたが、核医学専用装置でのソフトが不可欠であり、実施施設は限られていた。そこで、新たな

画像統合アルゴリズム“sliding sum image”を考案した。この結果、核医学装置から出力された DICOM データを PC 上で処理し画像レポートへの出力ができるようになった。この機能画像作成部分のアルゴリズムは簡単であり処理時間も 1 秒以内と早い。強皮症患者 (n=40) に適用したところ、異常の検出率も従来法と同等であった。

31. 強皮症に伴う逆流性食道炎 (GERD) に対する六君子湯の使用経験

長谷川道子、永井弥生、石川 治 (群馬大皮膚科)

GERD における治療の第一選択はプロトンポンプ阻害剤 (PPI) だが、難治例が少なくない。今回我々は PPI 投与にても十分にコントロールされない強皮症に伴う GERD9 例に対し、漢方薬である六君子湯併用を試みた。その効果判定には、GERD の診断および治療効果判定が可能な問診票である F スケールを用いた。9 例中 5 例において臨床症状の改善が見られ、副作用はなかった。

XII. 一般演題 (V) (16:15 ~ 16:55)

座長：高橋裕樹 (札幌医科大第一内科)

藤本 学 (金沢大皮膚科)

32. 全身性強皮症における血清 IgG4 値の検討

鈴木知佐子、田邊谷徹也、小原美琴子、山本元久、苗代康可、菅谷壽晃、高橋裕樹、篠村恭久 (札幌医科大第一内科)

IgG4 関連疾患は高 IgG4 血症 (135 mg/dl 以上) と病変への IgG4 陽性形質細胞の浸潤、線維化を特徴とする。病変局所で TGF- β の発現亢進がみられ、線維化との関連が示唆される。全身性強皮症の病態形成にも TGF- β と線維化が病態に深く関与していることから、強皮症での血清 IgG4 値について検討を行った。当科通院中の強皮症の血清 IgG4 値は平均 38.4 mg/dl、13 例中 1 例で上昇を認めた。

33. *BLK* を含む 8p23.1 領域における複数の全身性強皮症関連遺伝子多型の存在
伊東郁恵¹、古川 宏²、長谷川稔³、藤本 学³、當間重人²、竹原和彦³、佐藤伸一⁴、土屋尚之¹ (¹筑波大分子遺伝疫学、²国立病院機構相模原病院臨床研究センター、

³金沢大皮膚科、⁴東京大皮膚科)

われわれはこれまでに、*BLK*領域(8p23.1)の SNP rs13277113 と SLE、全身性強皮症(SSc)との関連を報告した。ヨーロッパ系集団では *BLK* 近傍に位置する *C8orf12* についても SLE との関連が報告されていることから、本領域と SSc との関連を包括的に検討したところ、*C8orf12* 上流に位置する偽遺伝子 *TDH* 内の SNP s10503421 において、rs13277113 とは独立の有意な関連が検出された ($P=3.6 \times 10^{-4}$, オッズ比 1.85)。この結果、8p23.1 には、複数の SSc 関連多型が存在することが示唆された。

34．当科で診断した小児期発症強皮症患者 9 例の治療経験

菊地雅子、野澤 智、原 拓磨、木澤敏毅、百村芽衣、宮前多佳子、今川智之、横田俊平（横浜市立大小児科）、高橋一夫（同皮膚科）

全強皮症患者における小児期発症例の占める割合は、約 10%といわれており非常にまれである。そのため、臨床症状や治療評価の基準は定まっておらず、症例ごとに試行錯誤しながら診療を行っているのが現状である。1991 年から 2009 年までの期間に、当科で強皮症と診断された患児は全 9 例であり、そのうち IVCY を 1 年以上施行した 5 例において臨床症状の改善をみとめた。IVCY の早期導入により、強皮症患児の ADL 向上が期待できると示唆された。

35．金沢大学附属病院皮膚科における全身性強皮症男性例の解析

和薬孝昌、松下貴史、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦（金沢大皮膚科）

当科の強皮症データベースを用いて、男性例の臨床症状や臨床検査所見の特徴について解析した。男性例では抗 Topo-I 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例が多く、diffuse type が全体の約 4 分の 3 を占めていた。臨床症状では皮膚色素沈着や肺線維症、肺高血圧症が女性例よりも有意に多くなっていた。また modified Rodnan skin score や KL-6 が有意に高値であった。

XIII. 一般演題 (VI) (16:55 ~ 17:45)

座長：浅野善英（東京大皮膚科）

小川文秀（長崎大皮膚病態学）

36. 全身性強皮症の顔に対するリハビリテーション - 第2報 -

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）

以前、我々は強皮症の顔の皮膚硬化による開口制限や表情筋の低運動に対して、顔のリハビリテーションの取組みについて報告した。5例に対して2ヶ月間の短期間の実施では、大きな改善は得られなかったが、導入に対してはおおむね好評であった。今回は、困っている具体的日常生活活動を示すことと、症例数を増やし1年以上継続した20例のリハビリテーション経過について報告する。

37. RCHOP 療法により皮膚硬化改善をみた悪性リンパ腫合併全身性強皮症の一例

田邊谷徹也、小原美琴子、鈴木知佐子、山本元久、苗代康可、菅谷壽晃、高橋裕樹、篠村恭久（札幌医科大内科学第一講座）

症例は60歳女性。2001年強皮症(SSc)を発症、2006年に合併する間質性肺炎(IP)の増悪に対してシクロホスファミドパルス療法を施行、IP悪化の停止をみたが皮膚硬化は徐々に進行した。2009年頸部リンパ節腫脹が出現、悪性リンパ腫(DLBL)の診断でRCHOP療法を施行したところ、皮膚硬化(mTSS 16点→9点)とIPの改善を認めた。SScに対するRCHOP療法の有効性につき考察する。

38. Systemic sclerosis に合併した morphea guttata か？

奥 謙太郎、菊地信之、山本俊幸（福島県立医科大皮膚科）

40歳男性。初診の約1年前からRaynaud現象を認め次第に手指浮腫が出現、ANA1280倍、Scl-70(+)であったため当科受診。両手指・手背・前腕・胸部に皮膚硬化を認めた。また上背部に半米粒大の白斑が多発、頂部には胡桃大までの脱色素斑を認めた。組織では硬化部・白斑部に膠原線維の肥大・緊密化を認め、白斑部に強い線維化をみた。以上から全身性強皮症に合併したmorphea guttataを考えた。

39．前腕屈側優位の強い皮膚硬化と上腕に結節性病変を認めた全身性強皮症の1例

白石貴久、山本俊幸（福島県立医大皮膚科）

47歳女性。2003年頃に近医で皮膚硬化を指摘された。2009年11月当科初診。前腕屈側優位に皮膚硬化および手指の浮腫性硬化あり。右第4指の爪郭部に点状出血を認めた。さらに、右上腕には皮内結節を認めた。前腕および皮内結節からの生検した病理組織像は、ともに膠原線維が膨化、肥厚していた。抗核抗体2560倍、Scl70抗体は陰性。

40．全身性強皮症を呈したヒトアジュバンド病の1例

宇田川麻衣、平井伸幸、田子 修、永井弥生、石川 治（群馬大皮膚科）

42歳女性。初診約2年前より手指の皮膚硬化、レイノー症状が出現、数か月前より急速に皮膚硬化が進行した。初診時ほぼ全身に皮膚硬化があり、MRSS 37点であった。抗核抗体1280×(HN)、抗Topo-1抗体170.5 Index陽性。胸部CTにて下肺野の網状影があり、食道内圧は軽度低下していた。9年前にシリコンバックによる豊胸術の既往あり。ヒトアジュバンド病と考え、シリコン摘出術を行った。

XIV. クロージング・リマーク（17:45～17:50）

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 7 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。会場には昨年までとは異なり、Win 版 2007 ,Mac 版 2008 を用意します。スライド作成に利用する Power Point のバージョンが異なる場合には、動作保証できません。あらかじめ、Win 版 2007 や Mac 版 2008 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、1/11 (火) 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。念のため、当日もファイルを持参いただくようお願いいたします。
- ・ 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。