

厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・  
診療ガイドラインに関する研究」研究班2017年度班会議・  
第21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30年1月13日(土) 午前9時30分～午後6時05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

当日連絡先：080-2963-8602 事務局長 濱口 儒人

厚生労働省研究班事務局：〒860-8556 熊本市中央区本荘1-1-1  
熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学  
Tel：096-373-5233  
Fax：096-373-5235  
E-mail：kumamoto.kyohisho@gmail.com

強皮症研究会議事務局：〒920-8641 金沢市宝町13-1  
金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学  
Tel：076-265-2343  
Fax：076-234-4270  
E-mail：scleroderma@med.kanazawa-u.ac.jp

参加費・会費：3,000円

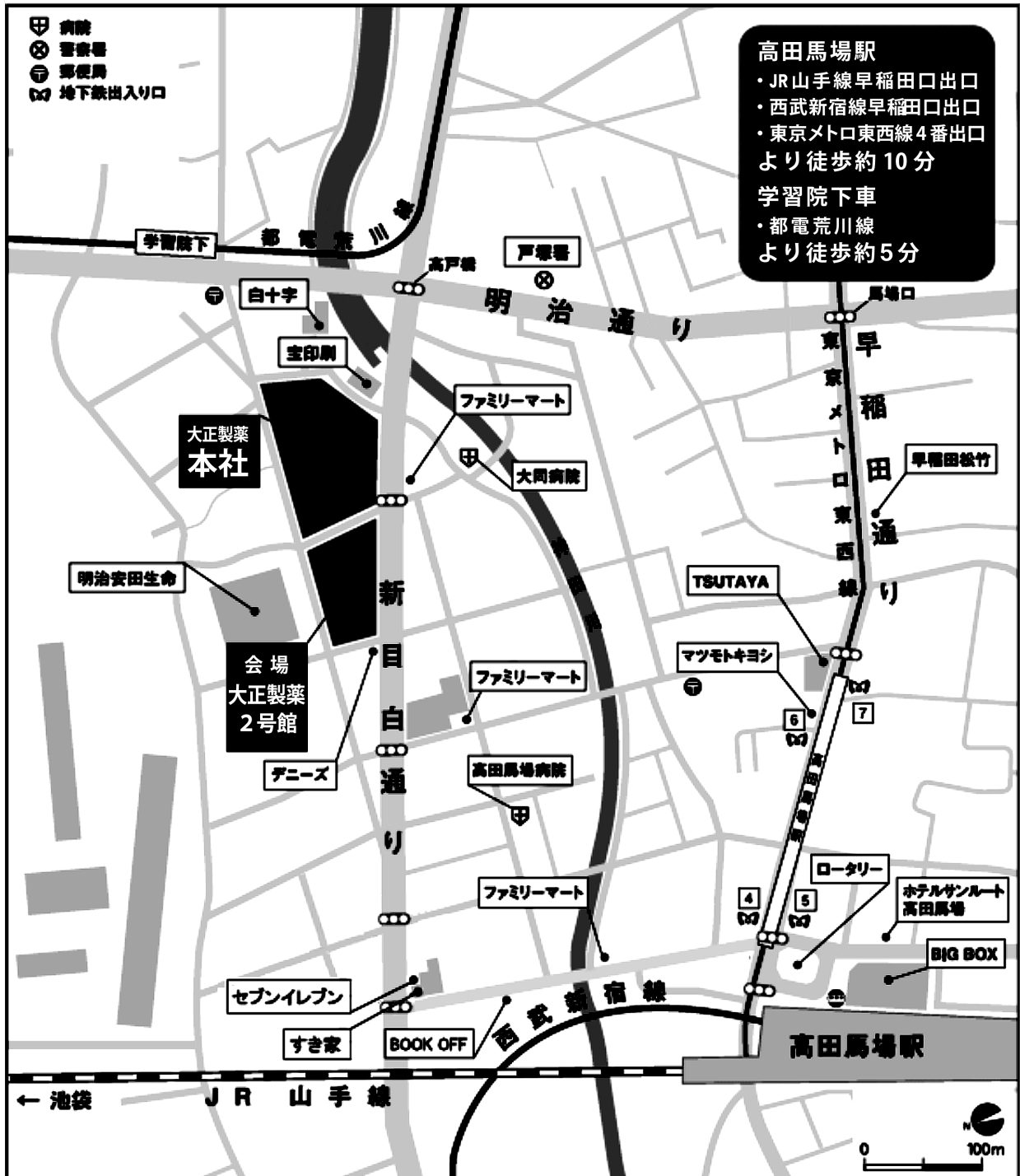
昼食の弁当代：1,000円

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及び委託費：Health and Labour Sciences Research Grants」)から、「難治性疾患等政策研究事業及び難治性疾患実用化研究事業：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。

# ACCESS MAP



大正製薬(株)本社 2号館  
 東京都豊島区高田3-25-1

厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・  
 診療ガイドラインに関する研究」研究班2017年度班会議・  
 第21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)                         |
|---|------------------------------------|
| 9:30~9:35<br>オープニング・リマーク<br>竹原和彦  |                                    |
| 9:35~9:55<br>ACRレポート<br>白井悠一郎<br>【竹原和彦】   |                                    |
| 9:55~10:45<br>ワークショップ I<br>(1~5)<br>【山本俊幸】 【桑名正隆】   |                                    |
| 10:45~11:45<br>ワークショップ II<br>(6~11)<br>【石川 治】 【遠藤平仁】  |                                    |
| 11:45~12:45<br>特別講演<br>Prof. Christopher P. Denton<br>(Royal Free Hospital and UCL Division<br>of Medicine, London, UK)<br>【竹原和彦】 |                                    |
| 12:45~13:30<br>昼 食  | 12:45~13:15<br>強皮症研究会議幹事会<br>(世話人) |
| 13:30~14:20<br>一般演題 I<br>(1~5)<br>【長谷川稔】 【三森経世】   |                                    |
| 14:20~15:10<br>一般演題 II<br>(6~10)<br>【土屋尚之】 【高橋裕樹】   |                                    |
| 15:10~16:00<br>一般演題 III<br>(11~15)<br>【川口鎮司】 【後藤大輔】   |                                    |
| 16:00~17:00<br>一般演題 IV<br>(16~21)<br>【嶋 良仁】 【神人正寿】  |                                    |
| 17:00~18:00<br>一般演題 V<br>(22~27)<br>【田中住明】 【浅野善英】   |                                    |
| 18:00~18:05<br>クロージング・リマーク<br>近藤啓文  |                                    |
| 18:20~<br>懇親会   |                                    |

### **I. オープニング・リマーク (9:30~9:35)**

強皮症研究会議代表者 竹原和彦 (金沢大皮膚分子病態学)

### **II. ACR レポート (9:35~9:55)**

座長 竹原和彦 (金沢大皮膚分子病態学)

白井悠一郎 (日本医大アレルギー膠原病内科)

### **III. ワークショップ 強皮症の新規治療について (I) (9:55~10:45)**

座長: 山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

桑名正隆 (日本医大アレルギー膠原病内科)

○1. シクロホスファミド大量静注後の維持療法としてのタクロリムスの有用性の検討

市村裕輝、川口鎮司、高木香恵、栃本明子、樋口智昭、山中 寿 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)

シクロホスファミド大量静注療法 (IVCY) は全身性強皮症関連間質性肺炎 (SSc-ILD) に対する有効な治療であるが、その効果は永続せず、維持療法が必要となると考えられている。タクロリムスはその選択肢の一つになると考え、後方視的にその有用性を検討した。IVCY を施行した 20 例の内 10 例に対しタクロリムスを使用していた。1 例は血球減少により継続できなかったが、9 例は 3 年間の経過観察で間質性肺炎の増悪は認めなかった。

○2. 全身性強皮症に対するトシリズマブの使用成績-特に安全性について-  
鈴木知佐子、山本元久、高橋裕樹 (札幌医大免疫・リウマチ内科)

トシリズマブ (TCZ) による全身性強皮症 7 例の使用経験について報告する。TCZ の使用目的は関節炎 (7 例)、皮膚硬化 (2 例)、平均観察期間は 18.3 ヶ月、ステロイド併用あり 5 例、間質性肺炎合併 6 例であった。入院または投与中断・中止を要した重篤な有害事象は 3 例 4 件であり、手指の化膿性関節炎、肺真菌症、顔面神経麻痺であった。TCZ の有害事象の内容が関節リウマチ治療時と異なっている可能性が示唆された。

### 3. 強皮症合併関節リウマチに対するトシリズマブの有効性に関する検討

遠藤平仁（寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科）

強皮症を合併した ACR/EULAR 分類基準を満足する関節リウマチ RA 5 症例に対して MTX、生物学的製剤特にトシリズマブ TOZ を投与し RA 関節炎への効果とともに強皮症の皮膚硬化、間質性肺炎の影響を検討した。RA は高疾患活動性であり PSL MTX TOZ を投与し臨床所見 関節超音波所見改善を認めた。早期強皮症例において皮膚硬化及び関節可動域の改善を認めた。MTX TOZ は RA 関節炎とともに皮膚硬化への影響を認めた。

### ○4. B 型ボツリヌス毒素局所注射により末梢循環障害及び手指潰瘍の改善がみられた全身性強皮症の 2 例

関口明子、茂木精一郎、藤原千紗子、山崎咲保里、石川 治（群馬大皮膚科）

レイノー現象と手指潰瘍を有する強皮症患者 2 例に対して B 型ボツリヌス毒素を局所注射し血流障害の程度を評価した。レイノー状態スコアと疼痛（VAS）は著明に改善し、チアノーゼの改善と手指潰瘍の縮小がみられた。血管造影検査にて固有指動脈の血流障害の改善がみられた。爪郭部毛細血管異常も改善した。ボツリヌス毒素局所注射が強皮症に伴う末梢循環障害を改善し、手指潰瘍に対する治療効果を有することを確認した。

### ○5. 全身性強皮症の線維化病態に対して platelet-derived growth factor receptor (PDGFR) 阻害剤が与える影響の検討

牧野雄成<sup>1</sup>、Maria Trojanowska<sup>2</sup>、尹 浩信<sup>1</sup>（<sup>1</sup>熊本大皮膚病態治療再建学、<sup>2</sup>Arthritis Center, Boston University School of Medicine）

Platelet-derived growth factor receptors (PDGFRs) は線維芽細胞など間葉系細胞に発現し、細胞増殖や遊走に関与している。今回我々は強皮症皮膚由来培養線維芽細胞ならびに強皮症マウスモデルの線維化に対して PDGFR 阻害剤が与える影響を検討し、また強皮症患者皮膚組織における PDGFRs と線維化マーカーとの関連についても検討を行った。

#### IV. ワークショップ 強皮症の新規治療について (II) (10:45~11:45)

座長：石川 治 (群馬大皮膚科)

遠藤平仁 (寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科)

##### ○6. 間質性肺炎モデルマウスにおける新規化合物 HPH-15 の有用性の検討

瀬川誠司<sup>1</sup>、後藤大輔<sup>1,2</sup>、飯塚 晃<sup>1</sup>、松本 功<sup>1</sup>、大塚雅巳<sup>3</sup>、住田孝之<sup>1</sup>(<sup>1</sup>筑波大医学医療系内科 (膠原病・リウマチ・アレルギー)、<sup>2</sup>筑波大茨城県地域臨床教育センター、<sup>3</sup>熊本大大学院生体機能分子合成学)

現在までに我々は、サイトカイン誘導間質性肺炎モデルに対する TGF- $\beta$  および TNF- $\alpha$  阻害剤の効果を検討し、TGF- $\beta$  が病態形成に重要であることを報告してきた。HPH-15 は、TGF- $\beta$  シグナル阻害作用を有すると考えられ、経口投与によりブレオマイシン誘導皮膚線維化を抑制する新規合成化合物である。本研究では、ブレオマイシン誘導間質性肺炎モデルに対する、HPH-15 の有用性を検討した。

##### ○7. 強皮症マウスモデルを用いた既存化合物 LKC008 の抗線維化作用の検討

小泉 遼<sup>1</sup>、Vu Huy Luong<sup>1</sup>、知野剛直<sup>1</sup>、尾山徳孝<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>1</sup>、丹羽眞一郎<sup>2</sup>、大塚雅巳<sup>3</sup>、尹 浩信<sup>4</sup> (<sup>1</sup>福井大皮膚科、<sup>2</sup>リンク・ジェノミクス株式会社、<sup>3</sup>熊本大大学院生体機能分子合成学、<sup>4</sup>熊本大皮膚病態治療再建学)

経口市販薬の中から、*in vitro* で抗線維化活性の強い LKC008 をスクリーニングした。本薬剤をブレオマイシン誘導強皮症モデルマウスに投与し、*in vivo* での抗線維化活性を検討した。その結果、LKC008 は濃度依存的に皮膚線維化を抑制した。本薬剤の作用機序について、予備検討段階の結果を報告する。

##### ○8. ブレオマイシン誘発強皮症モデルマウスにおける IL-6 産生 Effector B 細胞を標的とした新規治療法の開発

松下貴史<sup>1</sup>、濱口儒人<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>2</sup>、藤本 学<sup>3</sup>、竹原和彦<sup>1</sup> (<sup>1</sup>金沢大皮膚分子病態学、<sup>2</sup>福井大皮膚科、<sup>3</sup>筑波大皮膚科)

ブレオマイシン誘発強皮症マウスにおいて、IL-10 産生 Regulatory B 細胞は線維化を抑制し、IL-6 産生 Effector B 細胞は促進することを昨年報告した。B 細胞の活性化因子である BAFF が B 細胞からの IL-10 産生を抑制し、IL-6 産生を亢進することが明らかとなった。さらに強皮症モデルマウスにおいて BAFF を阻害すると IL-6 産生 Effector B 細胞の減少とともに線維化が抑制された。

○9. CX3CL1-CX3CR1 pathway is a potential target for therapy of systemic sclerosis

Vu Huy Luong<sup>1</sup>、知野剛直<sup>1</sup>、尾山徳孝<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>1</sup>、小原 隆<sup>2</sup>、久保井良和<sup>3</sup>、石井直人<sup>3</sup>、待永明仁<sup>3</sup>、小笠原秀晃<sup>3</sup>、池田わたる<sup>3</sup>、今井俊夫<sup>3</sup> ( <sup>1</sup>福井大皮膚科、<sup>2</sup>エーザイ株式会社、<sup>3</sup>株式会社カン研究所)

We examined the effect of anti-mouse CX3CL1 monoclonal antibody (mAb) therapy for bleomycin-induced skin fibrosis. The bleomycin injection quickly increased serum levels of CX3CL1. Administration of anti-CX3CL1 mAb or CX3CR1 deficiency significantly suppressed the skin thickness and dermal collagen accumulation induced by bleomycin. In addition, the dermal infiltration of CX3CR1<sup>+</sup> cells, macrophages (especially CD11b<sup>+</sup>Ly6C<sup>hi</sup> and CD11b<sup>+</sup>CD206<sup>+</sup> subsets), and CD3<sup>+</sup> cells was reduced by anti-CX3CL1 mAb therapy or CX3CR1 deficiency. The mRNA expression levels of fibrogenic molecules such as osteopontin and thymic stromal lymphopoietin were markedly augmented in the skin by bleomycin injection. However, anti-CX3CL1 mAb therapy significantly suppressed them. Anti-CX3CL1 mAb administration resulted in a tendency of protection and/or reorganization of the injured microvasculature in bleomycin-injected skin. Anti-CX3CL1 mAb therapy is an ideal candidate for consideration in clinical trials of systemic sclerosis.

○10. ブレオマイシン誘導皮膚硬化モデルマウスにおける CCR2 阻害剤の抗線維化効果の検討

石川真郷、山本俊幸 (福島県立医大皮膚科)

ブレオマイシン誘導皮膚硬化モデルマウスを用いて、CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) 阻害薬の抗線維化効果を検討した。マウス背部に週 5 日 4 週間ブレオマイシン (500  $\mu$ g/ml) 100  $\mu$ l 皮内注を行い、CCR2 阻害薬 (RS-504393) を経口投与した。組織学的大体および定量的に検討した結果、皮膚では有意な抗線維化効果を示さなかったが、肺では抗線維化効果を示した。現在、皮内注に投与経路を変更して、皮膚の線維化に対する効果を検討している。

○11. マウス皮膚硬化型慢性 GVHD モデルにおける新規選択的 S1P<sub>1</sub> 受容体阻害薬の有効性の検討

加納美優、伊達 睦、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦 (金沢大皮膚分子病態学)

スフィンゴシン-1-リン酸 (S1P) /S1P 受容体シグナルは免疫担当細胞の分化・遊

走を制御しており、全身性強皮症において重要な治療標的である。新規選択的 S1P<sub>1</sub> 受容体阻害薬を皮膚硬化型慢性 GVHD モデルマウスに投与したところ、皮膚及び肺の線維化は改善し皮膚への炎症細胞浸潤は減少した。さらに脾臓における制御性 T 細胞の増加を認めた。以上より強皮症に対する選択的 S1P<sub>1</sub> 受容体阻害薬の有効性が示唆された。

#### **V. 特別講演 “New therapies for systemic sclerosis” (11:45~12:45)**

座長：竹原和彦（金沢大皮膚分子病態学）

演者：Prof. Christopher P. Denton

(Royal Free Hospital and UCL Division of Medicine, London, UK)

#### **昼食 (12:45~13:30)**

#### **VI. 一般演題 (I) (13:30~14:20)**

座長：長谷川稔（福井大皮膚科）

三森経世（京都大免疫膠原病内科）

○1. 全身性強皮症における C-X-C motif chemokine ligand 17 (CXCL17) の機能の検討

島田秀一、牧野雄成、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

ケモカインの一種である C-X-C motif chemokine ligand 17 (CXCL17) は細胞遊走や腫瘍増殖に関わるとされている。今回、我々は健常人ならびに強皮症由来培養皮膚線維芽細胞の I 型コラーゲン産生に対する CXCL17 の作用について検討を行った。

2. 培養ヒト真皮由来線維芽細胞に対するガドリニウムの影響

林周次郎、井川 健（獨協医大皮膚科）

腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis: NSF) は、腎機能障害患者に MRI 検査用 gadolinium (Gd) 造影剤の使用後に全身諸臓器に線維化を来す疾患である。皮膚病理所見は、強皮症と類似し真皮全層の膠原線維の増生を特徴とする。今回、正常線維芽細胞を Gd 存在下で培養した結果、NSF の皮膚硬化症状は真皮コラーゲン合成量の増加ではなく、皮線維芽細胞数の増加によると思われる。



○3. 全身性強皮症の病態における B 細胞での Fli1 の発現低下の意義について  
三枝良輔<sup>1</sup>、浅野善英<sup>1</sup>、宮川卓也<sup>1</sup>、福井夕紀<sup>1</sup>、中村洗樹<sup>1</sup>、三浦俊介<sup>1</sup>、山下尚志<sup>1</sup>、平林 恵<sup>1</sup>、谷口隆志<sup>1</sup>、吉崎 歩<sup>1</sup>、Maria Trojanowska<sup>2</sup>、佐藤伸一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京大皮膚科、<sup>2</sup>Arthritis Center, Boston University School of Medicine)

強皮症において転写因子 Fli1 の発現低下は、線維芽細胞、血管内皮細胞、上皮細胞で観察され、病態に強く関与している可能性が示唆されている。また、近年 B 細胞は強皮症の病態において重要な役割を果たしていることが多く報告されている。そこで、今回強皮症患者由来 B 細胞における Fli1 の発現を検討し、その発現変化が強皮症の病態、特に血管障害へどのように関与しうるかを、B 細胞特異的 *Fli1* 欠損マウスを作成し検討した。

○4. 脂肪細胞における転写因子 Fli1 の恒常的発現低下が全身性強皮症の病態に及ぼす影響についての検討

宮川卓也<sup>1</sup>、浅野善英<sup>1</sup>、三枝良輔<sup>1</sup>、中村洗樹<sup>1</sup>、平林 恵<sup>1</sup>、山下尚志<sup>1</sup>、三浦俊介<sup>1</sup>、谷口隆志<sup>1</sup>、吉崎 歩<sup>1</sup>、Maria Trojanowska<sup>2</sup>、佐藤伸一<sup>1</sup> (<sup>1</sup>東京大皮膚科、<sup>2</sup>Arthritis Center, Boston University School of Medicine)

転写因子 Fli1 の恒常的発現低下は様々な細胞において全身性強皮症特有の形質変化を誘導する。一方、脂肪細胞はアディポカインと全身性強皮症の病態関連に関する報告はあるものの、具体的に脂肪細胞がどのように全身性強皮症の病態形成に関わるかについては未だ不明である。そこで我々は全身性強皮症における脂肪細胞の役割を明らかにするべく、脂肪細胞特異的 Fli1 ノックアウトマウスを作成し、検討を行った。

○5. 強皮症の病態における分泌蛋白質 MFG-E8 の関与

藤原千紗子、茂木精一郎、上原顕仁、関口明子、山崎咲保里、石川 治 (群馬大皮膚科)

分泌蛋白質 MFG-E8 はインテグリン  $\alpha V$  との結合を介して血管新生、貪食を制御する。強皮症由来線維芽細胞において、MFG-E8 は潜在型 TGF- $\beta$  刺激による線維化を抑制した。ブレオマイシン誘導線維化マウスとタイトスキムマウスを用いた検討でも、MFG-E8 は線維化を抑制した。強皮症皮膚では血管周囲の MFG-E8 の発現が低下しており、血清 MFG-E8 量も低下していたことから、MFG-E8 の発現低下が、強皮症の皮膚硬化及び血管障害の病態に関与する可能性が示唆された。

## VII. 一般演題 (II) (14:20~15:10)

座長：土屋尚之（筑波大分子遺伝疫学）

高橋裕樹（札幌医大免疫・リウマチ内科）

### ○6. *GTF2I*領域多型と全身性強皮症との関連

横山 望<sup>1</sup>、川崎 綾<sup>1</sup>、松下貴史<sup>2</sup>、古川 宏<sup>1,3</sup>、長岡章平<sup>4</sup>、島田浩太<sup>5</sup>、杉井章二<sup>5</sup>、片山雅夫<sup>6</sup>、永井立夫<sup>7</sup>、廣畑俊成<sup>7</sup>、岡本 享<sup>8</sup>、千葉実行<sup>9</sup>、末松栄一<sup>10</sup>、瀬戸口京吾<sup>11</sup>、河野 肇<sup>12</sup>、右田清志<sup>13</sup>、住田孝之<sup>14</sup>、當間重人<sup>3</sup>、長谷川稔<sup>15</sup>、藤本 学<sup>16</sup>、佐藤伸一<sup>17</sup>、竹原和彦<sup>2</sup>、土屋尚之<sup>1</sup>（<sup>1</sup>筑波大分子遺伝疫学、<sup>2</sup>金沢大皮膚分子病態学、<sup>3</sup>国立病院機構相模原病院臨床研究センター、<sup>4</sup>横浜南共済病院膠原病リウマチ内科、<sup>5</sup>東京都立多摩総合医療センターリウマチ膠原病科、<sup>6</sup>国立病院機構名古屋医療センター膠原病内科、<sup>7</sup>北里大膠原病・感染内科、<sup>8</sup>国立病院機構姫路医療センターリウマチ科、<sup>9</sup>国立病院機構盛岡病院リウマチ科、<sup>10</sup>国立病院機構九州医療センター膠原病内科、<sup>11</sup>都立駒込病院膠原病科、<sup>12</sup>帝京大内科、<sup>13</sup>福島県立医大リウマチ膠原病内科、<sup>14</sup>筑波大医学医療系内科（膠原病・リウマチ・アレルギー）、<sup>15</sup>福井大皮膚科、<sup>16</sup>筑波大皮膚科、<sup>17</sup>東京大皮膚科）

近年、Sjögren 症候群 (SS)、全身性エリテマトーデス (SLE)、関節リウマチ (RA) において、転写因子をコードする *GTF2I* 遺伝子周辺領域多型が特にアジア系集団において強い関連を示すことが注目されている。本研究では、上記疾患との関連が報告されている rs73366469 について、全身性強皮症 (SSc) との関連を検討したところ、有意な関連が検出された (P=0.0017、オッズ比 1.50)。臨床分類や自己抗体プロファイルとの関連は見られず、SSc 発症自体と関連する可能性が示唆された。

### ○7. 全身性強皮症エクソーム解析

岡 晃<sup>1</sup>、石川 治<sup>2</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>、藤本 学<sup>4</sup>、長谷川稔<sup>5</sup>、桑名正隆<sup>6</sup>、川口鎮司<sup>7</sup>、山本俊幸<sup>8</sup>、高橋裕樹<sup>9</sup>、後藤大輔<sup>10</sup>、佐藤伸一<sup>11</sup>、浅野善英<sup>11</sup>、遠藤平仁<sup>12</sup>、神人正寿<sup>13</sup>、尹 浩信<sup>14</sup>（<sup>1</sup>東海大総合医学研究所、<sup>2</sup>群馬大皮膚科、<sup>3</sup>金沢大皮膚分子病態学、<sup>4</sup>筑波大皮膚科、<sup>5</sup>福井大皮膚科、<sup>6</sup>日本医大アレルギー膠原病内科、<sup>7</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、<sup>8</sup>福島県立医大皮膚科、<sup>9</sup>札幌医大免疫・リウマチ内科、<sup>10</sup>筑波大茨城県地域臨床教育センター、<sup>11</sup>東京大皮膚科、<sup>12</sup>寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科、<sup>13</sup>和歌山医大皮膚科、<sup>14</sup>熊本大皮膚病態治療再建学）

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性全身性強皮症患者 29 個体のゲノム DNA を用いて、エクソーム解析を実施した。その結果、その頻度が稀で、いずれかの遺伝様式に

合致し、さらにパスウェイ解析にて有意にかつ機能的に共有する遺伝子が9個の変異が見いだされ、7個の遺伝子上に集積していた ( $P$ -value:  $5.47 \times 10^{-7}$ )。これらはすべて細胞外マトリックスの遺伝子グループに関連するものであった。

○8. 本邦における全身性強皮症早期重症例の臨床症状の推移：多施設前向き研究  
宇都宮慧<sup>1</sup>、長谷川稔<sup>1</sup>、浅野善英<sup>2</sup>、石川 治<sup>3</sup>、遠藤平仁<sup>4</sup>、小川文秀<sup>5</sup>、川口鎮司<sup>6</sup>、桑名正隆<sup>7</sup>、後藤大輔<sup>8</sup>、佐藤伸一<sup>2</sup>、高橋裕樹<sup>9</sup>、竹原和彦<sup>10</sup>、田中住明<sup>11</sup>、藤本 学<sup>12</sup>、尹 浩信<sup>13</sup> ( <sup>1</sup>福井大皮膚科、<sup>2</sup>東京大皮膚科、<sup>3</sup>群馬大皮膚科、<sup>4</sup>寿泉堂総合病院リウマチ膠原病内科、<sup>5</sup>小川皮膚科・アレルギー科、<sup>6</sup>東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター、<sup>7</sup>日本医大アレルギー膠原病内科、<sup>8</sup>筑波大医学医療系内科(膠原病・リウマチ・アレルギー)、<sup>9</sup>札幌医大免疫・リウマチ内科、<sup>10</sup>金沢大皮膚分子病態学、<sup>11</sup>北里大膠原病・感染内科、<sup>12</sup>筑波大皮膚科、<sup>13</sup>熊本大皮膚病態治療再建学)

日本人の全身性強皮症の臨床症状の経時的変化を観察するため、早期重症例248例を対象に8年後まで経過を追えた症例を解析した。大半の症例で登録後にステロイドや免疫抑制剤による治療を開始され、経時的に modified Rodnan total skin thickness score はやや低下傾向がみられた。しかし、%VC、%DLCO、HAQ、手の伸長などは緩徐な悪化が認められた。自然経過や免疫抑制療法で皮膚硬化は軽度改善しても、肺を含めた身体の機能障害は徐々に悪化することが示唆され、今後の治療の課題と考えられる。

9. 強皮症 (SSc) の患者末梢血単核細胞 (PBMC) 中の Aryl Hydrocarbon Receptor (AhR) 遺伝子発現は間質性肺疾患合併に関連する

武井裕史、安岡秀剛、吉本桂子、山岡邦宏、竹内 勤 (慶應義塾大リウマチ・膠原病内科)

環境ホルモンの受容体で、リガンドの刺激により免疫系が攪乱され自己免疫疾患発症に関わる可能性が示唆される AhR の遺伝子の発現を PBMC で解析した。対象は強皮症21例、健常人10例。PBMCにおける mRNA の発現は定量 PCR で測定し、臨床的特徴の有無で層別化しその発現量を比較した。SSc では健常人と比較し高値で、間質性肺疾患合併例では、非合併例と比し、高値であった ( $p=0.03$ )。AhR の発現は間質性肺疾患合併と関連している可能性があると考えられた。

○10. 独自の単一細胞解析を用いた全身性強皮症における自己抗原反応性 B 細胞の解析

深澤毅倫、吉崎 歩、江畑 慧、久住 藍、遠山 聡、中村洸樹、山下尚志、三枝良輔、平川麻衣子、平林 恵、吉崎麻子、赤股 要、浅野善英、嘉副 裕、馬渡和真、北森武彦、佐藤伸一（東京大皮膚科）

近年の多くの研究により、全身性強皮症の病態形成に B 細胞が重要であることが明らかとなってきた。特に自己抗原反応性 B 細胞は病態に大きな影響を与えていると考えられているが、末梢血中における存在数は極僅かであり、これまで直接的な解析は困難であった。今回我々は、単一細胞の蛋白解析を可能とする microfluidic-ELISA 法を工学部との共同研究で開発し、topoisomerase I 反応性 B 細胞の解析を行ったので報告する。

#### **VIII. 一般演題 (III) (15:10~16:00)**

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）

後藤大輔（筑波大茨城県地域臨床教育センター）

○11. 全身性強皮症患者における B 細胞上の Fc $\gamma$ RIIB の発現についての検討  
八木夏希、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦（金沢大皮膚分子病態学）

抑制型 Fc $\gamma$ R である Fc $\gamma$ RIIB について全身性強皮症患者の B 細胞上における発現を検討した。全身性強皮症患者において、B 細胞上の Fc $\gamma$ RIIB 発現はスキンスコアと正の相関があり、Fc $\gamma$ RIIB 発現高値群は間質性肺炎の合併が高頻度であった。また、間質性肺炎に対するエンドキサンパルス療法により Fc $\gamma$ RIIB の発現が低下した。以上より、全身性強皮症患者では B 細胞上の Fc $\gamma$ RIIB 発現が活動性あるいは重症度の指標となる可能性が示唆された。

○12. 強皮症における免疫フェノタイプは血管障害を予測する  
久保智史、田中良哉（産業医大医学部第一内科学講座）

90 名の強皮症患者における免疫異常と血管障害（爪郭部毛細血管顕微鏡）の関連を検討した。強皮症では活性化 T 細胞、Th1 および Th17 が上昇していたが B 細胞分化異常は軽度であった。しかしクラスター解析を行うと、ほとんど免疫異常を認めない群、活性化 T 細胞が上昇している群、そして B 細胞異常が明らかな群の 3 群に分けられた。この中で、活性化 T 細胞が上昇している群および B 細胞異常が明らかな群で特に血管障害が進展していた。

○13. 全身性強皮症における自己抗原反応性 B 細胞と血管内皮細胞の相互作用に関する検討

江畑 慧、吉崎 歩、深澤毅倫、久住 藍、遠山 聡、中村洸樹、山下尚志、三枝良輔、平川麻衣子、平林 恵、吉崎麻子、赤股 要、浅野善英、嘉副 裕、馬渡和真、北森武彦、佐藤伸一（東京大皮膚科）

全身性強皮症の病態形成には自己抗原反応性 B 細胞が重要な役割を果たすことが示唆されている。しかしながら、自己抗原反応性 B 細胞は生体内に僅かしか存在せず、その機能は依然として不明なままである。今回、我々は工学部と共同で開発した独自の手法を用いて、自己抗原反応性 B 細胞と血管内皮細胞の相互作用を検討した。自己抗原反応性 B 細胞と血管内皮細胞の相互作用は、B 細胞からの炎症性サイトカインの産生を促し、治療抵抗性にも関与することが示唆された。

○14. 全身性強皮症における末梢血好酸球数増多の臨床的意義の検討

原 知之、池田高治、神人正寿（和歌山県立医大皮膚科）

当科を受診した全身性強皮症患者のうち2年以上後ろ向きに観察しえた47症例を対象とし、経過中の末梢血好酸球数および好酸球比率について、間質性肺疾患、肺高血圧症、皮膚潰瘍・壊疽の既往や特異自己抗体の有無との相関を調べた。本症患者における末梢血好酸球数・好酸球比率は、皮膚潰瘍・壊疽の既往のある症例群で統計学的に有意に高く、好酸球が潰瘍形成または治癒過程に寄与している可能性が示唆された。

○15. 強皮症における、fibrin related marker などの検討

波部幸司<sup>1</sup>、和田英夫<sup>2</sup>、明田智子<sup>1</sup>、欠田成人<sup>1</sup>、山中恵一<sup>1</sup>（<sup>1</sup>三重大皮膚科、<sup>2</sup>三重大検査医学）

当院で診療した強皮症症例において、血液凝固線溶系に関してレトロスペクティブに検討した。主に fibrin related marker について、血栓症の他、ステロイド、強皮症以外の膠原病群の合併との関連などについて報告する。

## IX. 一般演題 (IV) (16:00~17:00)

座長：嶋 良仁 (大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科)

神人正寿 (和歌山県立医大皮膚科)

### ○16. 全身性強皮症におけるインターフェロン制御因子 (IRF) 8 の関与

乙竹 泰、山口由衣、金岡美和、秋田亜紗美、池田信昭、相原道子 (横浜市立大皮膚科)

GWAS 解析に基づく全身性強皮症 (SSc) の疾患関連遺伝子の一つとして IRF8 が報告されている。また、IRF8 は単球や樹状細胞の分化制御において重要な役割を果たす転写因子として知られる。今回我々は、SSc 病態に IRF8 が関与する可能性を検討した。びまん皮膚硬化型 SSc 患者の末梢血単核球、特に単球において IRF8 発現は有意に低下していた。また、ヒト単球における IRF8 発現を低下させることにより、コラーゲンなど細胞外基質や線維化促進因子の mRNA 発現が上昇した。

### ○17. 強皮症における重症虚血肢の臨床特徴

白井悠一郎、岡崎有佳、桑名正隆 (日本医大アレルギー膠原病内科)

単施設後ろ向きコホートを用いて強皮症 (SSc) における重症虚血肢 (CLI) の頻度、予後、リスク因子を検討した。333 例のうち CLI は 14 例 (4%) にみられた。いずれも長い罹病期間の後に発症し、高率に肢切断を必要とした。CLI の独立リスク因子として抗セントロメア抗体陽性と HDL-C 低値が抽出された。CLI は、頻度は少ないものの予後不良で、他の血管病変と異なる固有病態の可能性が考えられた。

### 18. 抗 U1RNP 抗体 (U1) 陽性膠原病合併肺高血圧症 (CTD-PAH) の特徴は強皮症 (SSc) コンポーネントの有無に影響される

安岡秀剛<sup>1</sup>、武井裕史<sup>1</sup>、坂田康明<sup>1</sup>、白井悠一郎<sup>2</sup>、山岡邦宏<sup>1</sup>、桑名正隆<sup>2</sup>、竹内勤<sup>1</sup> (<sup>1</sup>慶應義塾大リウマチ・膠原病内科、<sup>2</sup>日本医大アレルギー膠原病内科)

U1 陽性 CTD-PAH の特徴が SSc コンポーネントの有無に影響されるか検討した。対象は U1 陽性 SSc 18 例 (SSc と SLE のオーバーラップ (OL) 16 例、SSc 2 例)、SLE 11 例。PAH 診断時の臨床情報、免疫抑制療法 (IS) への反応性は WHO 機能分類、右心カテーテル (RHC) 値の変化で評価した。OL 群では SLE 群と比較し、PAH 発症年齢、間質性肺疾患合併の頻度が高く、IS 例での WHO-FC、RHC 検査値の改善も不良であった。SSc の有無は U1 陽性 CTD-PAH の特徴と関連する可能性があると考えられた。

○19. 全身性硬化症に合併する肺動脈性肺高血圧症の発症時期に関する検討  
田中住明、松枝 佑、永井立夫（北里大膠原病・感染内科）

右心カテで診断した SSc 合併 PAH 患者 57 人で、SSc 発症から PAH 発症までの時期を調べた。SSc 診断年齢は  $47 \pm 13$  歳で、それから PAH 診断までの期間は  $10 \pm 8$  年であった。その期間は lcSSc で 14 年と dcSSc の 9 年より有意に長かった。lcSSc では、SSc 診断時に血行障害やILDが軽度な症例で発症までの期間が長期になる傾向が認められた。

○20. 食道運動障害を合併した全身性強皮症の臨床的特徴について

山崎咲保里<sup>1</sup>、茂木精一郎<sup>1</sup>、関口明子<sup>1</sup>、藤原千紗子<sup>1</sup>、栗林志行<sup>2</sup>、保坂浩子<sup>2</sup>、下山康之<sup>2</sup>、河村 修<sup>2</sup>、草野元康<sup>2</sup>、石川 治<sup>1</sup>（<sup>1</sup>群馬大皮膚科、<sup>2</sup>群馬大消化器・肝臓内科）

食道内圧測定（High resolution manometry）による食道運動機能検査を行った 109 人の強皮症患者について検討した。強皮症患者の 60%（65/109）で食道運動障害がみられた。食道運動機能障害を合併した強皮症患者は、合併のない患者と比べて、病型では有意差がみられなかったが、皮膚硬化が高度であった。また、食道運動が全く見られない患者では食道運動が正常の患者に比べて肺病変が多くみられた。ピロリ菌感染の有無についても検討した。

○21. 抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性全身性強皮症患者において間質性肺炎の増悪と関連する因子についての検討

吉村 紫、松下貴史、濱口儒人、竹原和彦（金沢大皮膚分子病態学）

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の全身性強皮症患者 53 例中、初診時に間質性肺炎（interstitial lung disease; ILD）を合併していなかった 12 例中 10 例は経過中にILDを発症せず、エンドキサンパルス療法の導入は初診時にILDを合併していた群では非合併群に比べ有意に高頻度だった（60% vs 0%,  $p=0.0007$ ）。以上より、初診時にILDを合併しているかどうかは、その後のILDの増悪と関連している可能性があると考えられた。

## X. 一般演題 (V) (17:00~18:00)

座長：田中住明（北里大膠原病・感染内科）

浅野善英（東京大皮膚科）

○22. 皮膚画像解析ソフト（VISIA-Evolution®）を用いた全身性強皮症患者の顔面皮膚の状態の解析

澤村創一郎、牧野雄成、神人正寿、尹 浩信（熊本大皮膚病態治療再建学）

従来、我々皮膚科医の間には、強皮症患者は若く見えるという folklore が存在するが、これまで客観的に証明された報告はない。本研究では、強皮症患者の皮膚の状態を客観的に評価する事を目的とし、顔面皮膚画像解析ソフト（VISIA-Evolution®）を用いて撮影・解析を行った。コントロール群と比較し強皮症患者群において、シワ、きめ、毛穴のスコアが有意に良好であった。

○23. キャピラリースコープ所見の5年経過と手指拘縮に至る要因

麦井直樹<sup>1</sup>、染矢富士子<sup>2</sup>、長谷川稔<sup>3</sup>、藤本 学<sup>4</sup>、松下貴史<sup>5</sup>、濱口儒人<sup>5</sup>、竹原和彦<sup>5</sup>（<sup>1</sup>金沢大附属病院リハビリ、<sup>2</sup>金沢大リハビリ科、<sup>3</sup>福井大皮膚科、<sup>4</sup>筑波大皮膚科、<sup>5</sup>金沢大皮膚分子病態学）

キャピラリースコープの5年経過と臨床所見の関連性を検討した。対象は5年経過時に再測定した87例。キャピラリースコープのパターンでは、正常所見は皮膚潰瘍になりやすく、lateであればなりやすい。同様にlateは手指拘縮になりやすい。また同一母集団において、初回より5年以内に皮膚潰瘍のエピソードがある、初回に爪上皮出血点がある、または抗トポイソメラーゼI抗体陽性の場合、手指拘縮になりやすかった。

○24. 成人限局性強皮症の新規簡易日常生活動作障害スコアリングシステムの有用性

沖山奈緒子<sup>1</sup>、浅野善英<sup>2</sup>、濱口儒人<sup>3</sup>、神人正寿<sup>4</sup>、茂木精一郎<sup>5</sup>、小泉 遥<sup>6</sup>、長谷川稔<sup>6</sup>、石川 治<sup>5</sup>、佐藤伸一<sup>2</sup>、竹原和彦<sup>3</sup>、山本俊幸<sup>7</sup>、藤本 学<sup>1</sup>、尹 浩信<sup>4</sup>（<sup>1</sup>筑波大皮膚科、<sup>2</sup>東京大皮膚科、<sup>3</sup>金沢大皮膚分子病態学、<sup>4</sup>熊本大皮膚病態治療再建学、<sup>5</sup>群馬大皮膚科、<sup>6</sup>福井大皮膚科、<sup>7</sup>福島県立医大皮膚科）

限局性強皮症の日常生活動作障害の尺度となる LoS disability score を、Barthel index を参照に開発、15歳以上の限局性強皮症177例で評価した。本 score は病変発症身体部位数と下肢病変の有無に相関して上昇し、病変発症身体部位数



のみが内服加療の有無と相関した。多数病変部位や下肢病変は日常生活動作障害高リスク因子だが、治療選択におき、下肢病変への認識は低いことを示唆する。

○25. 全身性強皮症の健康関連 QOL EQ-5D-5L と HAQ、臨床所見の検討

麦井直樹<sup>1</sup>、能登真一<sup>2</sup>、染矢富士子<sup>3</sup>、松下貴史<sup>4</sup>、濱口儒人<sup>4</sup>、竹原和彦<sup>4</sup>（<sup>1</sup>金沢大附属病院リハビリ、<sup>2</sup>新潟医療福祉大医療技術学部、<sup>3</sup>金沢大リハビリ科、<sup>4</sup>金沢大皮膚分子病態学）

強皮症の QOL 評価としては疾患特異的尺度として HAQ が広く使用されている。EQ-5D-5L は健康関連 QOL 評価であり、健常者や他疾患との比較でき、かつ簡便な評価法であるが、日本人において強皮症を調査した報告はない。強皮症 98 例を対象に実施し、HAQ や臨床所見との関連性を検討した。結果、HAQ とは強い相関がみられた。臨床所見では間質性肺炎、肺高血圧、皮膚潰瘍を有する対象者は低下傾向であった。

○26. 抗セントリオール抗体陽性全身性強皮症関連肺高血圧症の臨床像（症例報告）

牧 尚孝<sup>1</sup>、久保田香菜<sup>2</sup>、波多野将<sup>3</sup>、深澤毅倫<sup>4</sup>、吉崎 歩<sup>4</sup>、浅野善英<sup>4</sup>、佐藤伸一<sup>4</sup>（<sup>1</sup>東京大循環器内科、<sup>2</sup>自治医大循環器内科、<sup>3</sup>東京大重症心不全治療開発講座、<sup>4</sup>東京大皮膚科）

抗セントリオール抗体は全身性強皮症に関連した自己抗体で、肺高血圧症のリスクとなる可能性が報告されている。実際には他の自己抗体と比較して検出頻度が少なく、その臨床像は不明な点も多い。今回当院で診断された抗セントリオール抗体陽性全身性強皮症患者のうち、重症の肺高血圧症を合併した 2 症例に関してその臨床像および薬剤治療への血行動態反応性の検証を行ったので報告する。

○27. CIP0、SIB0 を形成し著しい逆流性食道炎の加療に難渋した全身性強皮症症例  
嶋 良仁、熊ノ郷淳（大阪大呼吸器・免疫アレルギー内科）

消化管病変の顕著な強皮症例を報告する。抗セントロメア抗体陽性の 50 歳女性は腹部レ線像から CIP0、SIB0 とみられ、摂食により肺炎が惹起されたことから強力な胃酸抑制が図られたが胃石を形成した。抗 RNP ポリメラーゼ III 抗体陽性の 59 歳女性は腹部レ線で同様の所見があり、24 時間食道 pH モニターで平均 pH は 3.73 であった。永続的な抗生剤服用を開始した。CIP0：慢性偽性腸閉塞、SIB0：腸内細菌異常増殖

**XI. クロージング・リマーク (18:00~18:05)**

近藤啓文 (北里研究所メディカルセンター)

**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 8 と Mac OS 10.6 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。
- ・ 文字フォントは OS に設定されている標準的なフォントをご使用下さい。
- ・ アプリケーションは Power Point のみです。会場には Win 版 2013, Mac 版 2011 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 2013 や Mac 版 2011 で開けるかどうかご確認下さい。
- ・ 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。
- ・ 過度のアニメーションや動画の使用はお控え下さい。音声はご使用になりません。
- ・ 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。