

厚生労働科学研究研究費補助金

特定疾患対策研究事業

強皮症における病因解明と根治的治療法の開発

平成14年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹原 和彦

平成15年(2003年)3月

【目 次】

I. 総括研究報告

- 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発…………… 1
主任研究者 竹原和彦（金沢大学皮膚科）

II. 分担研究報告

1. 抗 RNA ポリメラーゼ I/III 抗体 ELISA の有用性の検討…………… 23
分担研究者 桑名正隆（慶應義塾大学先端医科学研究所）
協力者 田中庸子，岡野 裕
2. 強皮症患者における抗トポイソメラーゼ I 抗体抗体価の臨床的意義…………… 29
分担研究者 石川 治（群馬大学皮膚科）
協力者 遠藤雪恵，橋本姿恵，根岸 泉
3. 全身性強皮症における抗トポイソメラーゼ II α 抗体…………… 35
分担研究者 佐藤伸一（金沢大学皮膚科）
協力者 早川郁子
主任研究者 竹原和彦
4. 強皮症患者血清を用いてクローニングされた新規自己抗原 KRMP1 の…………… 39
自己免疫エピトープとその臨床的意義
分担研究者 室 慶直（名古屋大学皮膚科）
協力者 神本高宏，萩原正敏
5. 全身性強皮症における抗リン脂質抗体陽性率と臨床的特徴について…………… 43
研究協力者 山崎雅英（金沢大学血液内科）
主任研究者 竹原和彦
6. 汎発性強皮症患者における血清 IgM、IgG、IgA 型リウマトイド因子および
抗ガラクトース欠損 IgG 抗体の意義…………… 50
分担研究者 尹 浩信（東京大学皮膚科）
協力者 三村佳弘，神人正寿，浅野善英，山根謙一，玉置邦彦
7. 全身性強皮症では matrix metalloproteinase-1 に対する自己抗体が
コラーゲンの分解を抑制する…………… 55
分担研究者 佐藤伸一（金沢大学皮膚科）
協力者 早川郁子，長谷川 稔
主任研究者 竹原和彦
8. 日本人全身性硬化症患者におけるマイクロキメリズムの定量解析と
HLA との相関…………… 62
分担研究者 村田秀行（筑波大学内科）
協力者 後藤大輔

9. 全身性強皮症における CD19 多型の解析 68
 研究協力者 土屋尚之 (東京大学人類遺伝学)
 協力者 黒木喜美子, 徳永勝士
 分担研究者 佐藤伸一, 藤本 学
 主任研究者 竹原和彦
10. 強皮症動物モデルである Tight-skin マウスにおける B リンパ球シグナル
 伝達異常の解析 75
 分担研究者 藤本 学 (国立国際医療センター研究所再生医学)
 分担研究者 佐藤伸一
 協力者 大河内仁志, 浅野典子
11. 全身性強皮症における Immunoglobulin E class switch についての検討 83
 研究協力者 大塚 勤 (獨協医科大学皮膚科)
12. 強皮症皮膚線維芽細胞における Smad7 の発現量とその意義 87
 分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)
 協力者 浅野善英, 山根謙一, 玉置邦彦
13. 皮膚線維芽細胞における TGF β 情報伝達系に対する TNF α の阻害作用と
 その機序 95
 分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)
 協力者 山根謙一, 浅野善英, 神人正寿, 玉置邦彦
14. 強皮症におけるアンジオテンシン II の線維化におよぼす影響 106
 分担研究者 川口鎮司 (東京女子医大膠原病リウマチ痛風センター)
15. DNA メチル化による細胞特異的ヒト $\alpha 2(I)$ collagen 遺伝子発現制御 111
 分担研究者 宮園浩平 (東京大学大学院分子病理)
 協力者 山根謙一, 鈴木裕之, 近藤美幾, 尹 浩信, 玉置邦彦,
 加藤光保
16. 全身性強皮症患者皮膚線維芽細胞のタイプ I コラーゲン $\alpha 2$ プロモーターの
 解析 119
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)
 協力者 大西一徳
17. IL-4 による皮膚線維芽細胞における TIMP-2 の発現亢進の機序の検討 124
 分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)
 協力者 山根謙一, 玉置邦彦
18. 汎発性強皮症皮膚線維芽細胞におけるインテグリン $\alpha v \beta 5$ の発現レベルと
 その意義についての検討 128
 分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)
 協力者 浅野善英, 山根謙一, 玉置邦彦

19. TGF- β /Smad 抑制因子の炎症・線維化組織特異的発現による臓器線維症の
治療戦略…………… 132
 研究協力者 稲垣 豊 (東海大学医学部地域保健)
 協力者 池田一雄, 岡崎 勲
 主任研究者 竹原和彦
20. 気管支肺胞洗浄液細胞所見による強皮症関連間質性肺炎の病態解析…………… 138
 研究協力者 安井正英 (金沢大学呼吸器内科)
 分担研究者 佐藤伸一
 主任研究者 竹原和彦
21. 全身性強皮症における肺線維症と血清 KL-6 値の経時的変化に関する研究… 146
 分担研究者 佐藤伸一 (金沢大学皮膚科)
 協力者 築場広一, 濱口儒人, 長谷川 稔
 主任研究者 竹原和彦
22. 呼吸器合併症を呈した全身性強皮症のリハビリテーションの確立に
関する研究—日常生活動作が改善した 2 例を通じて—…………… 156
 研究協力者 麦井直樹 (金沢大学作業療法部)
 分担研究者 佐藤伸一
 協力者 塩谷真美, 西 悦子, 染矢富士子
 主任研究者 竹原和彦
23. 全身性強皮症では fractalkine/CX₃CL1 とそのレセプター CX₃CR1 の
発現が上昇している…………… 163
 分担研究者 佐藤伸一 (金沢大学皮膚科)
 協力者 長谷川 稔, 安井正英
 主任研究者 竹原和彦
24. プレオマイシン誘発肺臓炎モデルにおいて、細胞接着分子は白血球の浸潤を
制御することで線維化に関与する…………… 170
 分担研究者 佐藤伸一 (金沢大皮膚科)
 協力者 濱口儒人
 主任研究者 竹原和彦
25. 全身性強皮症における血清中可溶性 CD40L 値…………… 180
 分担研究者 佐藤伸一 (金沢大皮膚科)
 協力者 小村一浩
 主任研究者 竹原和彦
26. 汎発性強皮症における血清 matrix metalloproteinase-3 値の検討…………… 187
 分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)
 協力者 神人正寿, 浅野善英, 山根謙一, 矢澤徳仁, 玉置邦彦

| | |
|---|-------------------------------|
| 27. 重症腸管病変を合併し在宅中心静脈栄養法の導入を必要とした全身性強皮症の臨床的特徴の解析 | 190 |
| 分担研究者 | 遠藤平仁 (北里大学内科) |
| 協力者 | 橋本 篤 |
| 28. 全身性強皮症における食道機能異常の定量的評価 | 195 |
| 研究協力者 | 中嶋憲一 (金沢大学核医学) |
| 協力者 | 河野匡哉 |
| 29. 慢性関節リウマチを合併した汎発性強皮症患者の臨床的特徴 | 201 |
| 分担研究者 | 尹 浩信 (東京大学皮膚科) |
| 協力者 | 神人正寿, 浅野善英, 山根謙一, 矢澤徳仁, 玉置邦彦 |
| 30. Sclerosing Panniculitis を合併した汎発性強皮症患者の臨床的特徴 | 204 |
| 分担研究者 | 尹 浩信 (東京大学皮膚科) |
| 協力者 | 神人正寿, 浅野善英, 山根謙一, 矢澤徳仁, 玉置邦彦 |
| 31. 多発性大腸潰瘍を生じた全身性強皮症 | 207 |
| 分担研究者 | 石川 治 (群馬大学皮膚科) |
| 協力者 | 片田桐子, 田村敦志 |
| 32. オクトレオチドが奏効した全身性強皮症に伴う偽性腸閉塞の 2 例 | 211 |
| 分担研究者 | 石川 治 (群馬大学皮膚科) |
| 協力者 | 菅原伸幸, 田村敦志 |
| 33. 食道狭窄に対しバルーン拡張術が奏効した汎発性強皮症の 1 例 | 218 |
| 分担研究者 | 尹 浩信 (東京大学皮膚科) |
| 協力者 | 蘆田龍一, 山根謙一, 鹿田純一郎, 矢澤徳仁, 玉置邦彦 |
| 34. 強皮症様慢性 GVHD 5 例の臨床的解析 | 220 |
| 分担研究者 | 佐々木哲雄 (国際医療福祉大学熱海病院皮膚科) |
| 協力者 | 内田敬久, 山田淳子, 宮本秀明 |
| III. 研究成果に関する一覧表 | 225 |

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
総括研究報告書

強皮症における病因解明と根治的治療法の開発

主任研究者 竹原 和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

分担研究者 石川 治 群馬大学医学部皮膚科教授
尹 浩信 東京大学医学部附属病院皮膚科講師
遠藤 平仁 北里大学医学部内科講師
川口 鎮司 東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター助手
桑名 正隆 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所
佐々木哲雄 国際医療福祉大学附属熱海病院教授
佐藤 伸一 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
宮園 浩平 東京大学大学院医学系研究科分子病理学教授
村田 秀行 筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー講師
室 慶直 名古屋大学大学院医学研究科皮膚結合組織病態学助教授
藤本 学 国立国際医療センター研究所細胞組織再生医学研究部室長

A. 研究目的

強皮症は、その病名の示すごとく、「皮膚硬化」を主徴とし、更には肺、消化管、心、腎などの全身諸臓器に線維化をきたす全身疾患である。

本症の線維化の機構に関して、これまでさまざまな分野よりのアプローチがなされてきたが、未だ解明されていない部分が多い。また、治療に関しても、さまざまな対症療法薬の進歩はみられるものの、根治的治療法の確立には至っていない。

本研究においては、まず、病因研究と臨床研究に大別し、そのそれぞれにおいて、本症のエキスパートを網羅した研究チームを組織し、さらに、基礎研究領域よりサイトカイン及び免疫学の2名のエキスパートを加えて、幅広い見地よりの研究チームを構築し、難治性疾患である本症の病因解明と根治的治療法の確立に努めることを計画した。

1. 病因研究

本症の病因としては、免疫学的異常および結合組織代謝異常の2つの側面が注目され、さまざまな異常がこれまでに解明されてきているが、両者を一元化し、総合的に展開する仮説は確立していない。

われわれは、免疫異常および結合組織代謝の両者の異常を同時に引き起こす要因の同定のために、以下のプロジェクトに重点をおくこととした。

(1) 患者リンパ球（T細胞およびB細胞）およびマクロファージの活性化の機構の解明

特にこれまであまり注目されてこなかったB細胞異常について新たに見い出した CD19 の発現異常について焦点を当てる。

(2) 病変部由来線維芽細胞の活性化の機構の解明

特に、TGF- β による活性化機構（TGF- β レセプターの発現増強と TGF- β 細胞情報伝達因子である smad ファミリーについての検討）の解明

(3) 強皮症動物モデルの確立

① サイトカイン注入線維化マウスの確立

TGF- β および CTGF ないし b-FGF 注入によるマウス線維化モデルと強皮症との類似性の検討

② 自然発症 TSK マウスの解析

B細胞異常を中心とした強皮症との類似性の検討

2. 臨床研究

(1) プロジェクト研究

① 重症型の全身性強皮症の長期経過を解析するた

めの多施設共同研究

強皮症の臨床研究において必要不可欠であるのは、エキスパートによって十分検討が加えられた症例データの長期的な蓄積である。しかしながら、本症は比較的まれな疾患であり、diffuse SSc に分類される重症例の多数例のデータを集積するためには、単独の施設ではなく、症例数の豊富なエキスパート施設よりのデータを10年以上に及んで蓄積することが必要と考えられる。

そこで、われわれは、主任および分担研究者7施設（次年度より9施設）より、毎年初診かつ早期のdiffuse SScの症例を詳しいデータシートとともに事務局に登録し、更に毎年のデータを蓄積していくことによって、重症例の長期的な予後、日本人における自然経過、治療による予後の差、合併症の頻度などさまざまな問題を解明していきたい。

なお、本研究班の期間は3年であるが、このデータベースは次期の班、あるいは強皮症研究会議で蓄積を続け、20年に及んで集計していく予定である。

②臓器別重症度指針および治療指針の作成

一般に本症は、日本人において、白人に比較して、
a) 皮膚硬化が白人ほど重症ではない
b) 強皮症腎クリーゼや肺高血圧症などの致死的な合併症の頻度が少ない
c) 逆に肺線維症は、同等かやや重症であり、本邦患者の死因の主要な要因を止めるなどの病態の差があり、欧米の臓器別重症度指針および治療指針をそのまま使用することはできない。

したがって、日本人に適した臓器別重症度指針および治療指針の試案を作成を計画している。なお、ここで治療指針において試案としたのは、臨床の現場での妥当性の確認にさらに数年が必要であろうと考えられるからである。

(2) 個別研究

新しい治療法（根治療法および対症療法の両者を含む、早期病変の正統な評価の治療方法決定に結びつく診断法の開発、動物モデルを中心として、遺伝子治療など新規治療法の検討、リハビリテーション法の確立などを目指す。

B. 研究方法と成果

1. 病因研究

(1) 免疫学的異常について

本年度の班研究においては、まず本症の重症型にみられる抗RNAポリメラーゼIII抗体ELISA測定系の意義が示され、一般臨床レベルでは測定不能であり、限られた研究施設でのみ検討されていた同抗体の測定普及への道が開かれた（桑名）。また、全身性強皮症においても抗リン脂質抗体陽性例および抗リン脂質抗体症候群の合併例がそれぞれ52%、22%と予想以上に高率であることが報告され、抗リン脂質抗体の本症病態形成への関与が示された（山崎、竹原）。

また、これまで本症で十分に検討されていなかった新たな自己抗体として、抗トポイソメラーゼII抗体（佐藤）、抗ガラクトース欠損IgG抗体（尹）、抗matrix metalloproteinase-1(MMP-1)抗体（佐藤）が報告され、いずれも本症に高頻度に見られ、各種臨床症状との相関が報告された。特に、抗MMP-1抗体は、MMP-1の酵素活性を阻害することより、線維化との病態形成に直接関与している可能性が示された。

他の免疫学的異常に関連して、胎児性マイクロキメリズム定量解析とHLAとの関連（村田）、B細胞におけるCD19の発現増強とその遺伝子多型に優位な偏り（土屋、佐藤）、B細胞の活性化に關与する可溶性CD40リガンドの上昇（佐藤）、血管内皮細胞から発現されるケモカインであり、単球やT細胞の浸潤と關与していると考えられるFlactalkineの上昇（佐藤、竹原）が報告され、後に述べるTight Skin (TSK)マウスとともに本症におけるB細胞異常が明確にされてきた。

(2) 線維芽細胞異常について

全身性強皮症の発症早期に大きな関与があるとされているTGF- β の情報伝達経路について、本症由来の皮膚線維芽細胞において抑制性の因子であるSmad7の発現が増強しており、恒常的にTGF- β I receptorと結合し、TGF- β のシグナル伝達に異常が認められることが報告された（尹）。

また、TNF- α のコラーゲン合成抑制機構とTNF- α 誘導プロテアーゼの臨床応用につながる基礎実験（尹）、本症病変部におけるアンジオテンシンIIのコラーゲン合成促進作用（川口）、IL-4による皮膚線維芽細胞TIMP-2発現の亢進（尹）、強皮症皮膚線維芽細胞におけるインテグリンalpha V beta 5の発量の亢進（尹）などが報告され、本症のコラー

ゲン代謝機構をめぐるさまざまなサイトカイン関連の異常が明らかにされた。

(3) 強皮症研究に関する動物モデルについて

①TSK マウス

世界的に「皮膚硬化」の遺伝性動物モデルとして認知されている TSK マウスにおいて、抗トポイソメラーゼ I 抗体などの自己免疫現象（佐藤）、全身性強皮症患者と同様の CD19 のシグナル亢進（佐藤）、TSK マウスにおける CD22 の抑制性経路の破綻による B 細胞シグナル伝達異常（藤本）などが報告され、本症のモデル動物として、免疫学的異常からの側面が明らかにされた。

②サイトカイン注入新生マウスモデルについて

TGF- β で線維化が誘導され、CTGF でその線維化が維持されるという動物モデルは、広く認知されるに至ったが（竹原）、さらに、その機序はコラーゲンプロモーター活性の down regulation の抑制であることが、今年度の研究で明らかにされた（竹原）。

③プレオマイシン誘発肺臓炎モデル

全身性強皮症の主要内臓病変である肺線維症のモデルとして広く認められているプレオマイシン誘発肺臓炎モデルにおいて、細胞接着因子（L-Selectin, ICAM-1 およびその両者）を欠損したマウスを用いた検討にて、その線維化は、細胞接着分子を介して炎症性細胞浸潤が不可欠であることを示した（佐藤）。

(4) 免疫学的異常と結合組織代謝異常の2つの側面を一元化する研究成果について

本研究班の最終目標である免疫学的異常と結合組織代謝異常を一元化する仮説の確立に貢献した研究として上記のうち、

①TSK マウスにおける B 細胞異常（佐藤、藤本）

②自己抗体そのものによるコラーゲン代謝への関与（抗 MMP-1 抗体）（佐藤）

の2つが特筆される。

2. 臨床研究

(1) プロジェクト研究

①重症型の全身性強皮症の長期経過を解析するための多施設共同研究

登録用紙の作成

a) 初診年度登録用紙（図 1）および次年度以降経

過観察用登録用紙（図 2）を作成した。なお、登録のための事務局は金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教室内とした。

b) 症例数の多い表 1 の 7 施設を選択し、平成 14 年 1 月～12 月受診患者につき登録を開始し、初年度は計 31 例が登録された（表 1）。

②臓器別重症度指針および治療指針の作成

ア) 指針作成の分担

表 2 のように作成の分担を決定した（表 2）。

イ) タイムスケジュール

表 3 のような作成スケジュールを設定した（表 3）。

(2) 個別研究

①消化管病変

今年度は共催の「第 6 回強皮症研究会議」のワークショップのテーマが『消化管病変の評価と治療』であったことより、本症の消化器病変に対する治療法として、麻痺性イレウスに対するオクトレオチド療法（石川）、食道狭窄に対するバルーン拡張術（尹）、重症の消化管病変を有する患者に対する在宅中心静脈栄養療法（遠藤）などが報告された。また、食道病変に対して、より鋭敏かつ非侵襲的検査として、食道シンチグラフィーの有用性が報告され（中島、竹原）今度の普及が期待される。

②肺病変

肺病変の活動性の評価として、気管支肺胞洗浄液検査（BALF）の重要性（安井、竹原）、血中 KL-6 値の意義（佐藤）が報告された。

また、在宅酸素療法となっていた 2 症例についての呼吸管理下リハビリテーションの有用性が報告され（麦井、竹原）、QOL の改善に役立つものと考えられる。

③その他

強皮症研究会議による患者相談システムを本研究班との共同運営とした共同運営開始後、約半年間の相談件数は約 100 件である（通称強皮症オンライン）。

C. 今後の展望

病因研究、プロジェクト研究、個別研究に関しては、今年度の成果をより発展させ、とくにプロジェクト研究は、3 年で一応のまとめを完成させる、また患者に対する相談や啓発のためインターネットに

よる相談の充実を計り，さらに平成 3 年度に作成された患者向けリーフレット『強皮症をよりよく知るために』の改訂を平成 15 年度中に行う。

表 1 登録参加施設

| | |
|---------------------------|-------------|
| 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 | 竹原 和彦・佐藤 伸一 |
| 群馬大学医学部皮膚科 | 石川 治 |
| 筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー | 村田 秀行 |
| 東京大学医学部附属病院皮膚科 | 尹 浩信 |
| 慶應義塾大学医学部先端医科学研究所(リウマチ内科) | 桑名 正隆 |
| 東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター | 川口 鎮司 |
| 北里大学医学部内科 | 遠藤 平仁 |

表2 臓器別重症度指針および治療指針の作成

★ 指針作成の分担（以下のように作成の分担を決定）

| | | | |
|-------|--------|----------------|------|
| 総論・総括 | 金沢大 | 皮膚科 | 竹原和彦 |
| 全身 | 金沢大 | 皮膚科 | 竹原和彦 |
| 皮膚 | 金沢大 | 皮膚科 | 佐藤伸一 |
| 肺 | 慶応大 | 先端医科学研（リウマチ内科） | 桑名正隆 |
| 心 | 東京女子医大 | 膠原病リウマチ痛風センター | 川口鎮司 |
| 消化器 | 北里大 | 内科 | 遠藤平仁 |
| 腎 | 北里大 | 内科 | 遠藤平仁 |
| 血管 | 東京大 | 皮膚科 | 尹 浩信 |
| 筋・関節 | 群馬大 | 皮膚科 | 石川 治 |

表3 タイム・スケジュール

以下のようなスケジュールを設定

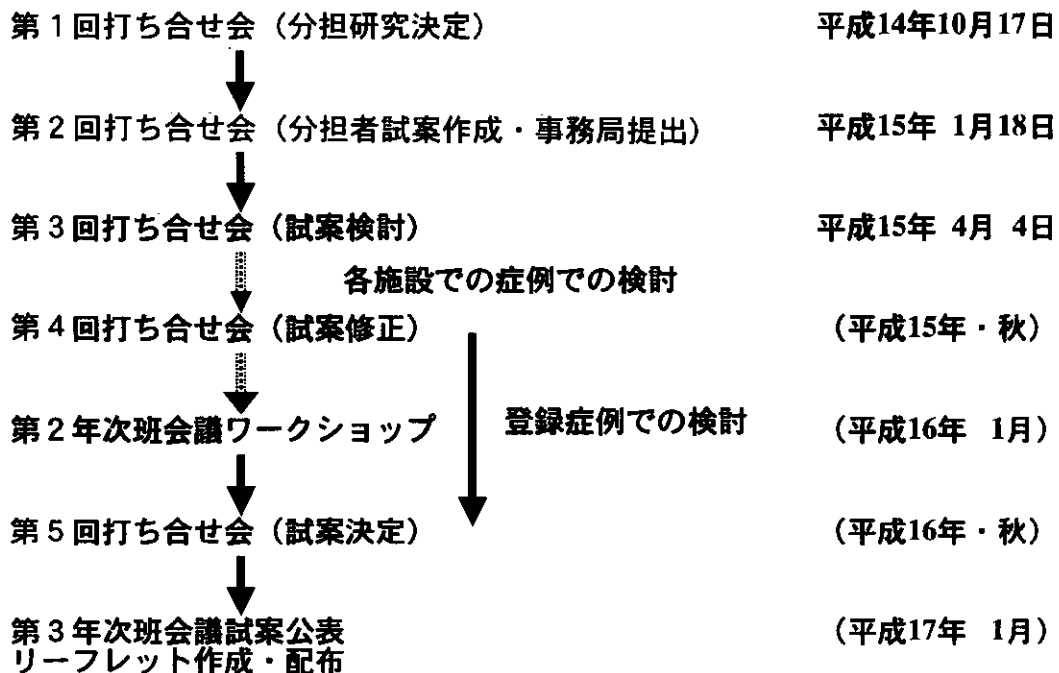


図 1 : 初回登録用紙

dSSc 早期例登録用紙 (初回登録用)

登録番号 (初回は記入しないで下さい) _____

施設: _____ 当該施設での患者番号: _____

患者名: _____ 性: 男 女

生年月日: (西暦) _____年____月____日 年齢: _____歳

記載日: (西暦) _____年____月____日 記載責任者: _____

初診日: (西暦) _____年____月____日

発症年月: (西暦) _____年____月 初発症状: _____

体重: _____kg 身長: _____cm

家族歴: なし あり (具体的に: _____)

皮膚所見

1. スキンスコア (m-Rodnan)

| (右) | | | | | (左) | | | | |
|-----|---|---|-----|---------|-----|---|---|---|---|
| 手指 | 0 | 1 | 2 | 3 | 手指 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 手背 | 0 | 1 | 2 | 3 | 手背 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 前腕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 前腕 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 上腕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 上腕 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | | 顔 | 0 1 2 3 | | | | | |
| | | | 前胸部 | 0 1 2 3 | | | | | |
| | | | 腹部 | 0 1 2 3 | | | | | |
| 大腿 | 0 | 1 | 2 | 3 | 大腿 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 下腿 | 0 | 1 | 2 | 3 | 下腿 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 足背 | 0 | 1 | 2 | 3 | 足背 | 0 | 1 | 2 | 3 |

合計 _____

2. 開口 (Maximal oral aperture) _____mm

3. 手の伸展 (Hand extension) 右 _____mm 左 _____mm

4. 手指の屈曲 (Finger flexion) 右 _____mm 左 _____mm

5. 手指腫脹 (puffy fingers) あり なし 不明

6. 腱摩擦音 あり なし 不明

「あり」の場合その関節数： _____ 個

| | | | |
|------------|----|----|----|
| 7. 舌小帯の短縮 | あり | なし | 不明 |
| 8. 皮下石灰化 | あり | なし | 不明 |
| 9. 毛細血管拡張 | あり | なし | 不明 |
| 10. 皮膚色素異常 | あり | なし | 不明 |
| 11. 爪上皮出血点 | あり | なし | 不明 |

臓器障害

1. 末梢血管

| | | | | |
|------------------------|----|----|----|----|
| レイノー症状 | あり | なし | 不明 | |
| Digital pitting scars | あり | なし | 不明 | |
| Digital gangrene | 現在 | あり | なし | 不明 |
| | 過去 | あり | なし | 不明 |
| Digital tip ulceration | 現在 | あり | なし | 不明 |
| | 過去 | あり | なし | 不明 |
| X線による手指末節骨の吸収 | あり | なし | 不明 | |

2. 関節

| | | | |
|---------|-------|------------------|----|
| 関節痛／関節炎 | あり | なし | 不明 |
| 「あり」の場合 | 関節痛のみ | 炎症性関節炎（腫脹、熱感を伴う） | |
| 手指屈曲拘縮 | あり | なし | 不明 |

3. 肺および肺血管

| | | | |
|---------------|----|----|----|
| 労作時呼吸困難 | あり | なし | 不明 |
| 慢性の乾性咳嗽 | あり | なし | 不明 |
| 聴診による両側性ラ音 | あり | なし | 不明 |
| 聴診によるⅡp音亢進 | あり | なし | 不明 |
| 心電図による右心負荷所見 | あり | なし | 不明 |
| 心エコーによる肺動脈圧上昇 | あり | なし | 不明 |

「あり」の場合、心エコーによる推定収縮期右室圧 _____ mmHg

| | | | |
|---------------|----|----|----|
| 胸部 X線による間質性変化 | あり | なし | 不明 |
|---------------|----|----|----|

胸部 CT (HRCT)

間質性変化なし すりガラス様変化を伴う 網状影を伴う 蜂窩影のみ

| | | |
|-----------------------------|------------------------|-------|
| 肺機能検査 | 施行 | 施行せず* |
| FVC _____ml | %predicted FVC _____% | |
| FEV _{1.0} % _____% | | |
| DLco _____ml/min·torr | %predicted DLco _____% | |

| | | |
|----------|--------------------------------|-------|
| 気管支肺胞洗浄液 | 施行 | 施行せず* |
| 細胞数増多: | あり (_____x10 ⁵ /ml) | なし |
| Mφ増多: | あり (_____%) | なし |
| リンパ球増多: | あり (_____%) | なし |
| 好中球増多: | あり (_____%) | なし |
| 好酸球増多: | あり (_____%) | なし |

| | | |
|---------|----|-------|
| 胸腔鏡下肺生検 | 施行 | 施行せず* |
|---------|----|-------|

「施行」の場合、組織所見: _____

| | | | |
|------|----|----|----|
| 酸素吸入 | あり | なし | 不明 |
|------|----|----|----|

「あり」の場合は導入日時: (西暦) _____年____月

| | | | |
|----------|----------------|----|----|
| KL-6 値上昇 | あり (_____U/ml) | なし | 不明 |
|----------|----------------|----|----|

| | | | |
|----------|-----------------|----|----|
| SP-D 値上昇 | あり (_____ng/ml) | なし | 不明 |
|----------|-----------------|----|----|

4. 心臓

| | | | |
|----|----|----|----|
| 動悸 | あり | なし | 不明 |
|----|----|----|----|

| | | | |
|-------|----|----|----|
| 心不全徴候 | あり | なし | 不明 |
|-------|----|----|----|

| | | | |
|-----------|----|----|----|
| 心電図による不整脈 | あり | なし | 不明 |
|-----------|----|----|----|

「あり」の場合 伝導障害 多発性心室性期外収縮 その他

| | | | |
|-----------|----|----|----|
| 不整脈に対する治療 | あり | なし | 不明 |
|-----------|----|----|----|

| | | | |
|-----------|----|----|----|
| ペースメーカー使用 | あり | なし | 不明 |
|-----------|----|----|----|

「あり」の場合は導入日時: (西暦) _____年____月

| | | | |
|-------------|----|----|----|
| 左心室拡大+右心室拡大 | あり | なし | 不明 |
|-------------|----|----|----|

| | | | |
|---------------|----|----|----|
| 心エコーによる心のう液貯留 | あり | なし | 不明 |
|---------------|----|----|----|

| | | | |
|---------------|----|----|----|
| 心エコーによる心筋運動障害 | あり | なし | 不明 |
|---------------|----|----|----|

| | | | |
|------------------------------------|--------|--|----|
| Left ventricular ejection fraction | _____% | | 不明 |
|------------------------------------|--------|--|----|

5. 腎臓

| | | | | |
|-------|----|----|----|----|
| 高血圧症 | | あり | なし | 不明 |
| 腎機能障害 | | あり | なし | 不明 |
| 腎クリーゼ | 現在 | あり | なし | 不明 |
| | 既往 | あり | なし | 不明 |

既往の場合は発症日時：（西暦） ____年__月

| | | | | |
|----|--|----|----|----|
| 透析 | | あり | なし | 不明 |
|----|--|----|----|----|

「あり」の場合は導入日時：（西暦） ____年__月

6. 上部下部消化管

上部消化管症状（嚥下障害、胸やけなど）

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

下部消化管症状（繰り返す下痢、腹痛など）

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

細菌増殖に対して抗生剤投与

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

食道造影による食道蠕動能低下

| | | | | |
|--|-------|-----|----|----|
| | あり（高度 | 軽度） | なし | 不明 |
|--|-------|-----|----|----|

偽性腸閉塞

| | | | |
|----|----|----|----|
| 現在 | あり | なし | 不明 |
|----|----|----|----|

| | | | |
|----|----|----|----|
| 既往 | あり | なし | 不明 |
|----|----|----|----|

既往の場合は発症日時：（西暦） ____年__月

吸収不良症候群

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

中心静脈栄養

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

「あり」の場合は導入日時：（西暦） ____年__月

7. 筋肉

近位筋の筋力低下

| | | | | |
|----|-----|----|----|----|
| 高度 | 中等度 | 軽度 | なし | 不明 |
|----|-----|----|----|----|

歩行器の必要

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

CPK 上昇

| | | |
|---------------|----|----|
| あり（ ____IU/l） | なし | 不明 |
|---------------|----|----|

筋電図の異常

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

筋生検の異常

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

8. 他の膠原病・自己免疫疾患の重複または合併

全身性エリテマトーデス

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

多発性筋炎／皮膚筋炎

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

シェーグレン症候群

| | | | |
|--|----|----|----|
| | あり | なし | 不明 |
|--|----|----|----|

| | | | |
|-------------|-------|----|----|
| 原発性胆汁性肝硬変 | あり | なし | 不明 |
| 慢性甲状腺炎（橋本病） | あり | なし | 不明 |
| 抗リン脂質抗体症候群 | あり | なし | 不明 |
| その他 | _____ | | |

検査所見

1. 血算

白血球数 _____ μ l
 ヘモグロビン _____ g/dl
 ヘマトクロット _____ %
 血小板数 _____ $\times 10^3 \mu$ l

2. 赤沈 _____ mm/時

3. IgG _____ mg/ml

4. クレアチニン _____ mg/dl

5. 尿蛋白 3+ 2+ 1+ -

6. 抗核抗体 パターン _____ 抗体価 _____ 倍

7. リウマトイド因子 _____ IU/ml CARF _____ AU/ml

8. 特異自己抗体

ELISAによる Index 値

| | | | |
|--------------------|-----------|----|----|
| 抗 Scl-70 (トポ I) 抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| 抗セントロメア抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| 抗 U1RNP 抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| 抗 SSA/Ro 抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| 抗 SSB/La 抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| 抗ミトコンドリア (M2) 抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| 抗 RNA ポリメラーゼ抗体 | 陽性 | 陰性 | 不明 |
| 抗フィブリラリン抗体 | 陽性 | 陰性 | 不明 |
| 抗 Th/To 抗体 | 陽性 | 陰性 | 不明 |
| 抗カルジオリピン抗体 | 陽性 (____) | 陰性 | 不明 |
| その他の自己抗体 | _____ | | |

HAQ

| 簡単に ひとりで できる (0点) | 何とか ひとりで できる (1点) | 人に手伝って もらえば できる (2点) | 全く できない (3点) |
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------|
|----------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------------|

着衣と身繕い

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

- | | | | | |
|-----------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 1. 服を着たり、ボタンをする | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 2. 髪を洗う | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

起立

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

- | | | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 3. 肘掛けのない椅子から立ち上げる | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 4. 寝床に入ったり、寝床から起きあがる | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

食事

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

- | | | | | |
|--------------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 5. 箸で食べ物をつかむ | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 6. 飲み物のいっぱい入ったコップを 口までもっていく | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 7. 缶ジュースのふたをあける | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

歩行

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

- | | | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 8. 平地を3分間位、自分のペースで歩く | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 9. 階段を5段のぼる | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

衛生

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

- | | | | | |
|----------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|--------------------------|
| 10. 入浴時に全身を洗い、タオルでふく | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 11. 浴槽にはいる | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |
| 12. 洋式便座に座り、立ち上がる | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> | <input type="checkbox"/> |

動作

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

13. 棚の上の 2kg 程度の物に手を伸ばして、
降ろす

14. 前かがみになって、床の上の物を
拾いあげる

握力

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

15. 自動車のドアをあける

16. ガラスびんのふたを回してあける

17. 水道の蛇口の開け閉め

その他

このカテゴリーの最高値 (index) : _____

18. 近所の商店街に買い物へ行く

19. 自動車の乗り降り

20. 洗濯や掃除などの家事をする

HAQ-DI: _____ (各カテゴリーの index の平均値)

治療

① 疾患修飾薬

1. D-ペニシラミン 服用中 以前服用したが現在中止 服用せず
服用中の場合、現在の投与量: _____

開始日時: _____ 年 _____ 月 初期量: _____

2. 副腎皮質ステロイド 服用中 以前服用したが現在中止 服用せず
服用中の場合、現在の投与量: _____

開始日時: _____ 年 _____ 月 初期量: _____

3. シクロフォスファミド内服 服用中 以前服用したが現在中止 服用せず
服用中の場合、現在の投与量: _____

開始日時: _____ 年 _____ 月 初期量: _____

4. シクロフォスファミド・パルス

5. アザチオプリン

| | | |
|---------------------------------|-------------|------|
| 施行中 | 以前施行したが現在中止 | 施行せず |
| 施行中の場合、現在の投与量：_____ | | |
| 開始日時：_____年____月____日 初期量：_____ | | |
| 服用中 | 以前服用したが現在中止 | 服用せず |
| 服用中の場合、現在の投与量：_____ | | |
| 開始日時：_____年____月____日 初期量：_____ | | |
6. メソトレキサート

| | | |
|---------------------------------|-------------|------|
| 施行中 | 以前服用したが現在中止 | 服用せず |
| 服用中の場合、現在の投与量：_____ | | |
| 開始日時：_____年____月____日 初期量：_____ | | |
7. シクロスポリンA

| | | |
|---------------------------------|-------------|------|
| 服用中 | 以前服用したが現在中止 | 服用せず |
| 服用中の場合、現在の投与量：_____ | | |
| 開始日時：_____年____月____日 初期量：_____ | | |
8. 他の疾患修飾薬 _____

② 血管拡張薬

- | | | |
|-----------------|----------------|------|
| 9. Ca拮抗薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 10. プロスタグランジン製剤 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 11. ビタミンE製剤 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 12. ACE阻害薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 13. 他の血管拡張剤 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |

③ その他の治療薬

- | | | |
|------------------------|----------------|------|
| 14. NSAID | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 15. H ₂ 拮抗薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 16. プロトンポンプ阻害薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 17. 消化管機能改善薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 18. 抗不整脈薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |
| 19. 抗凝固薬・抗血小板薬 | 服用中（薬剤名 _____） | 服用せず |

その他特記事項

注意事項

- ① 早期例=皮膚硬化出現3年以内、あるいはその他の症状出現5年以内
- ② 初年度の登録時には、2002年1月以降初診のdSSc早期例を登録して下さい。
2年目以降はその年に受診したdSSc早期例を登録して下さい。
- ②胸部CT、肺機能検査、心エコーなど検査は記載日から1年以内のもので、初診時に近いものを記載して下さい。

図 2 : 経過報告用紙
dSSc 早期例経過報告用紙

登録番号 _____

初回登録：（西暦）_____年 登録 _____年後の経過報告

施設：_____ 当該施設での患者番号：_____

患者名： _____ 性： 男 女 年齢：_____ 歳

記載日：（西暦）_____年__月__日 記載責任者：_____

体重： _____kg 身長： _____cm

経過（前年度と比較して）：

悪化 改善 不変 死亡 追跡できず
その他 _____

皮膚所見

1. スキンスコア (m-Rodnan)

| | (右) | | | | | (左) | | | |
|----|-----|---|-----|---|----|-----|---|---|---|
| 手指 | 0 | 1 | 2 | 3 | 手指 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 手背 | 0 | 1 | 2 | 3 | 手背 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 前腕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 前腕 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 上腕 | 0 | 1 | 2 | 3 | 上腕 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| | | | 顔 | 0 | 1 | 2 | 3 | | |
| | | | 前胸部 | 0 | 1 | 2 | 3 | | |
| | | | 腹部 | 0 | 1 | 2 | 3 | | |
| 大腿 | 0 | 1 | 2 | 3 | 大腿 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 下腿 | 0 | 1 | 2 | 3 | 下腿 | 0 | 1 | 2 | 3 |
| 足背 | 0 | 1 | 2 | 3 | 足背 | 0 | 1 | 2 | 3 |

合計 _____

2. 開口 (Maximal oral aperture) _____mm

3. 手の伸展 (Hand extension) 右 _____mm 左 _____mm

4. 手指の屈曲 (Finger flexion) 右 _____mm 左 _____mm

5. 手指腫脹 (puffy fingers) あり なし 不明