

図 2 : プレオマイシン投与 16 日後における肺組織中ハイドロキシプロリン量。

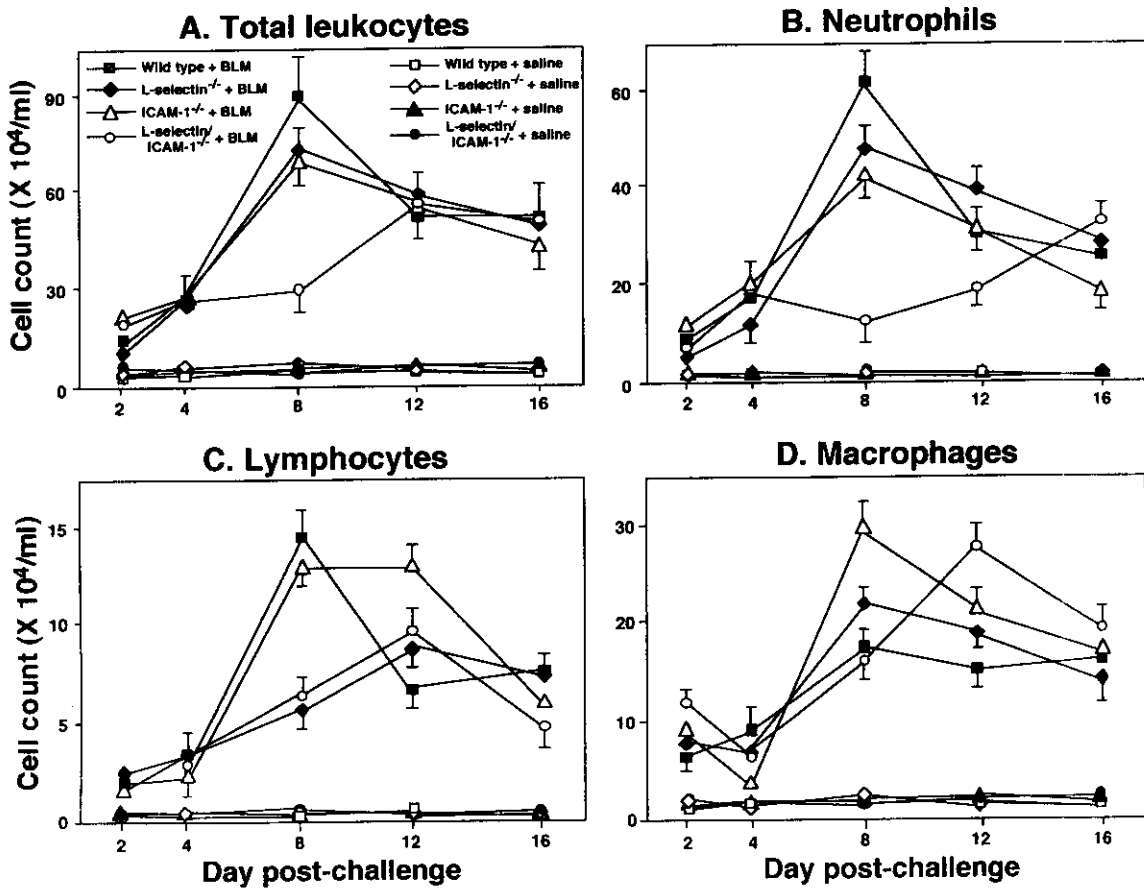


図 3 : ブレオマイシン投与 2、4、8、12、16 日後における気管支肺胞洗浄液中の総細胞浸潤数(A)と細胞分画(B、C、D)。

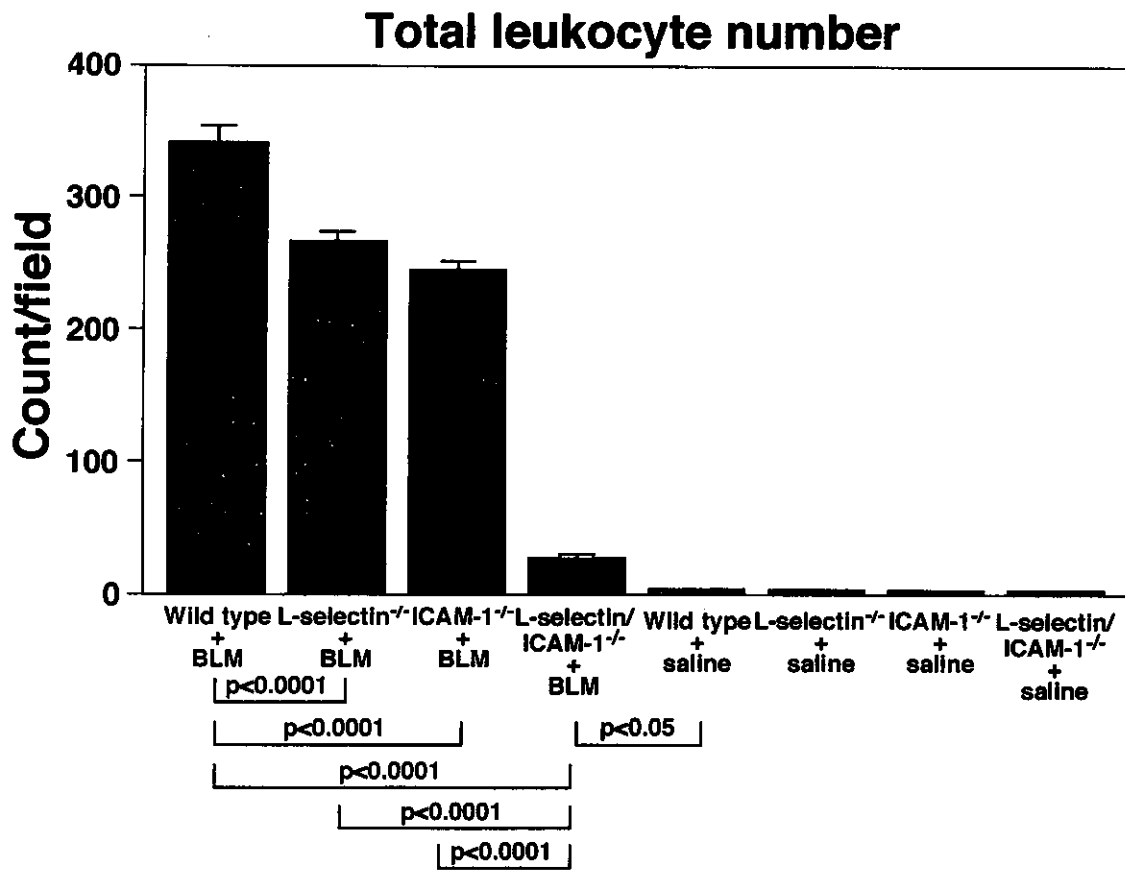


図 4 : プレオマイシン投与 8 日後における肺の間質における総細胞浸潤数。HE 染色標本で任意に 30 視野(1 視野 0.07mm²)を選んで細胞数を計測し、その平均値で評価した。

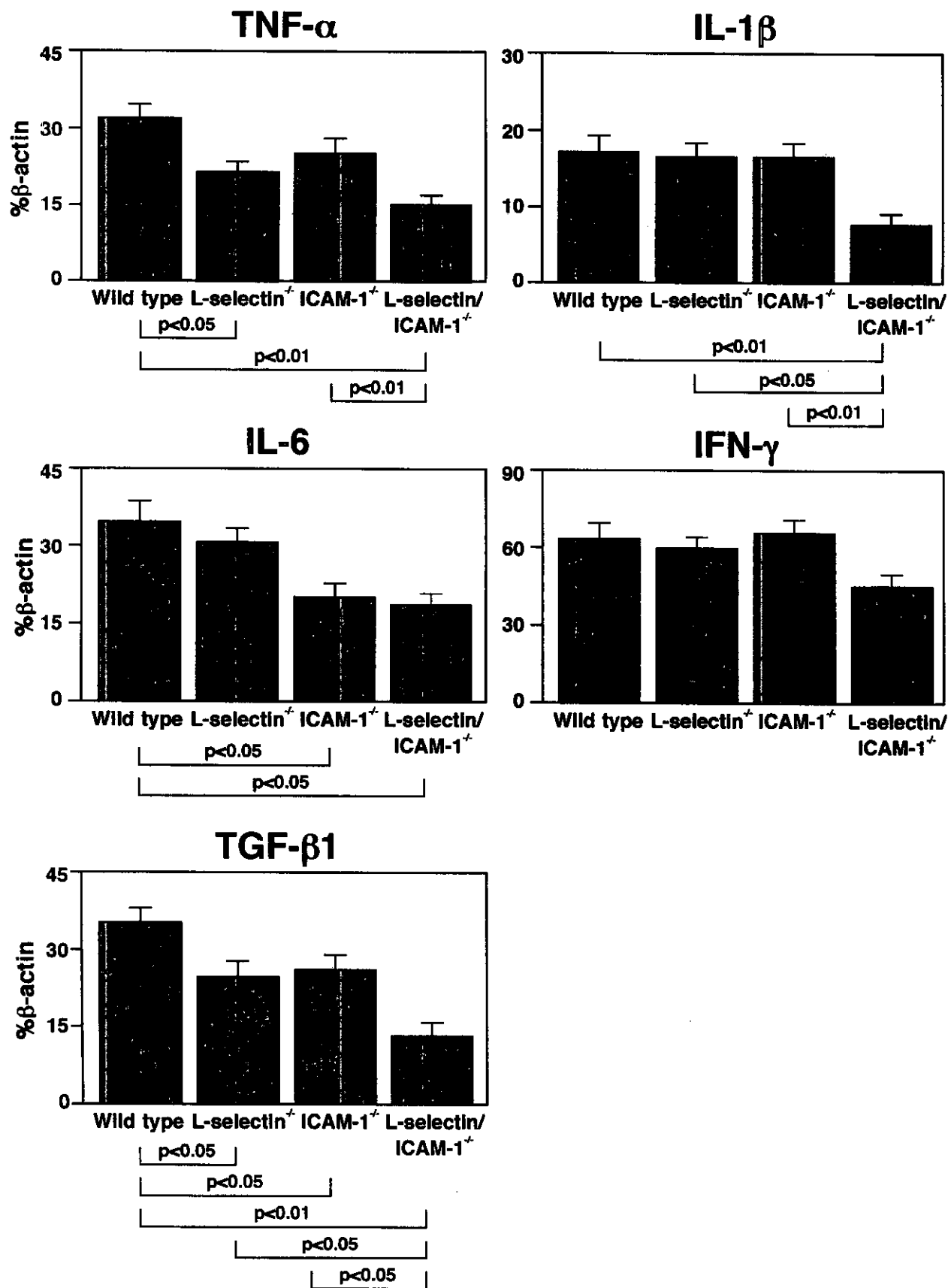


図 5 : プレオマイシン投与 8 日後における各種サイトカインの発現。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症における血清中可溶性 CD40L 値

分担研究者 佐藤伸一 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
協力者 小村一浩 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生
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

研究要旨

全身性強皮症(SSc)では自己抗体産生、線維化、血管障害という結びつきにくい現象が認められる。今回我々は SSc 患者血清中で B 細胞の活性化、線維化、細胞接着分子の発現を誘導する sCD40L が上昇していることをみいだした。また、びまん型 SSc では 1 年以上高値を示すのに対し、限局型 SSc では一過性に高値を示した例であっても 1 年以内に正常化した。以上から sCD40L は SSc の病態形成に重要な役割を果たし、治療の標的となりうる可能性が示唆された。

A. 研究目的

CD40 リガンド(CD40L)は活性化した CD4 陽性細胞表面に一過性に発現するが、主に B 細胞上に発現している CD40 と結合することで B 細胞を分化・増殖させ液性免疫を活性化する。さらに可溶性 CD40L (sCD40L)は活性化した CD4 陽性細胞から放出され、B 細胞のみならず線維芽細胞・血管内皮細胞上に発現した CD40 と相互作用し、B 細胞の活性化¹、線維化^{2,3}、血管内皮の活性化⁴を引き起こすことが明らかにされている。

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) では全身性自己免疫を背景に皮膚および内臓の線維化と血管障害が引き起こされるのが特徴である。しかし、B 細胞の活性化を主とした全身性自己免疫と線維化、血管障害との関連性は全く不明と言わざるを得ない。そこで、

活性化した T 細胞から多量の sCD40L が放出され、全身性自己免疫・線維化・血管障害を引き起こすため SSc が発症・進行するという仮説を想定した。今回の検討では、ELISA により、SSc 患者血清中の sCD40L 値を測定することでこの仮説を検証した。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象患者は SSc 52 例（女性 47 例、男性 5 例）であり、年齢は 2-77 歳（平均 50 歳）であった。病型別では limited cutaneous SSc (lSSc)が 28 例、diffuse cutaneous SSc (dSSc)が 24 例であった。既に sCD40L 値の上昇が報告されているため、関節リウマチの合併例は除外した。全身性エリテマトーデス(SLE)で

は既に sCD40L 値の上昇が報告されているため、対照として健常人 28 名に加え SLE 患者 20 名も選択した。

2) ELISA

血清中の sCD40L 値を sCD40L 測定キット (Bender Medsystems, Vienna, Austria) を用いて測定した。

3) 経時的変化の測定

SSc 患者における sCD40L 値の経時的変化を検討するため、52 例の SSc 患者のうち 3 回以上採取された 18 例の計 71 検体を測定した。18 例の内訳は ISSc 9 例、dSSc 9 例で dSSc 9 例全てに低用量 (5~20mg/day) のステロイドを、うち 1 名は低用量の D-ペニシラミンを内服開始した。ISSc ではステロイドも D-ペニシラミンも内服しなかった。

C. 研究結果

1) SSc における sCD40L 値

SSc における sCD40L 値は SLE、健常人と比較して有意に高値であった (図 1)。dSSc と ISSc の間には有意な差異は認められなかった。

2) sCD40L 値と臨床症状との相関

健常人における sCD40L の平均値+2SD をカットオフ値 (5.02ng/ml) とし、上昇群と非上昇群での臨床症状との相関を検討した (表 1)。sCD40L 上昇群では有意に CRP の上昇が認められ、sCD40L 値は CRP と正の相関を示した (図 2)。

3) sCD40L 値の経時的変化

経過中 sCD40L 値が上昇した dSSc では 1 年以上高値を示すのに対し、ISSc では一過

性に高値を示した例であっても 1 年以内に正常化した (図 3)。dSSc のうち典型的な経過を取った症例に関して言及する。症例 1 は発症早期の SSc で急速に肺線維症と皮膚硬化が進行し肺線維症に続発した呼吸不全で死亡した。症例 2, 3, 4, 5 は初診後皮膚硬化が進行したが、sCD40L が正常化した後、皮膚硬化は改善し萎縮期へ移行したと思われた。dSSc で正常値のまま推移した群は、初診時、発症から 5 年以上経過していたのに対し、経過中高値を示した症例群は発症から全て 2 年以内に受診していた。

D. 考察

今回の検討で、血清中の sCD40L は SSc で高値であり、一過性にのみ高値を示した ISSc に対して、dSSc 症例では比較的長期間高値であった。

SLE 患者でも血清中の sCD40L 値の上昇が報告されているが^{5,6}、SLE 患者血清中の sCD40L は生理活性をもつとされる⁶。sCD40L の生理活性は、B 細胞の活性化¹、線維化^{2,3}、血管内皮細胞の活性化⁴であるため、SSc で sCD40L 値が上昇し、dSSc で長期間高値を示したことは、sCD40L が SSc の病態形成に関与している可能性を強く示唆するものである。

現在、SSc の皮膚硬化と肺線維症に対する確立した治療法はなく、早期の開発が望まれている。近年、CD40/CD40L の相互作用は、SLE を初めとする種々の自己免疫疾患に対する治療の標的として注目されている。実際、SLE 患者に合併した難治性の腎病変に対して、

CD40L 抗体の有用性、安全性が報告されている⁷。一方、sCD40L トランスジェニックマウスでは抗核抗体の産生、皮膚と肺の線維化など SSc 類似の病変を発症した⁸。さらに SSc 患者由来の T 細胞と B 細胞の培養系に抗 CD40L 抗体を添加すると抗 topoisomerase 1 抗体の産生が抑制された⁹。また、抗原誘発性肺線維症モデルマウスに抗 CD40L 抗体を投与すると肺の線維化を抑制できた²。以上より SSc に対しても抗 CD40L 抗体が有用である可能性が示唆された。

E. 結論

SSc で血清中の sCD40L 値が上昇しており、sCD40L が SSc の病態形成に重要な役割を果たしている可能性が示唆された。さらに、抗 CD40L 抗体が SSc に対して有用である可能性があり、さらなる研究の展開と早期の臨床応用が期待された。

F. 文献

1. Pietravalle F, Lecoanet-Henchoz S, Blasey H, Aubry JP, Elson G, Edgerton MD, et al. Human native soluble CD40L is a biologically active trimer, processed inside microsomes. *J Biol Chem* 1996;271:5965-7.
2. Zhang-Hoover J, Sutton A, Stein-Streilein J. CD40/CD40 ligand interactions are critical for elicitation of autoimmune-mediated fibrosis in the lung. *J Immunol* 2001;166:3556-63.
3. Atamas SP, Luzina IG, Dai H, Wilt SG, White B. Synergy between CD40 ligation and IL-4 on fibroblast proliferation involves IL-4 receptor signaling. *J Immunol* 2002;168:1139-45.
4. Yellin MJ, Brett J, Baum D, Matsushima A, Szabolcs M, Stern D, et al. Functional interactions of T cells with endothelial cells: the role of CD40L-CD40-mediated signals. *J Exp Med* 1995;182:1857-64.
5. Kato K, Santana-Sahagun E, Rassenti LZ, Weisman MH, Tamura N, Kobayashi S, et al. The soluble CD40 ligand sCD154 in systemic lupus erythematosus. *J Clin Invest* 1999;104:947-55.
6. Vakkalanka RK, Woo C, Kirou KA, Koshy M, Berger D, Crow MK. Elevated levels and functional capacity of soluble CD40 ligand in systemic lupus erythematosus sera. *Arthritis Rheum* 1999;42:871-81.
7. Huang W, Sinha J, Newman J, Reddy B, Budhai L, Furie R, et al. The effect of anti-CD40 ligand antibody on B cells in human systemic lupus erythematosus. *Arthritis Rheum* 2002;46:1554-62.
8. Mehling A, Loser K, Varga G, Metz D, Luger TA, Schwarz T, et al. Overexpression of CD40 ligand in

murine epidermis results in chronic skin inflammation and systemic autoimmunity. J Exp Med 2001;194:615-28.

9. Kuwana M, Medsger TA, Jr., Wright TM. T and B cell collaboration is essential for the autoantibody response to DNA topoisomerase I in systemic sclerosis. J Immunol 1995;155:2703-14.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 初診時 sCD40L が上昇していた SSc 患者の臨床症状および検査値

	sCD40L 上昇群*	sCD40L 正常群
	(n = 26)	(n = 26)
発症時年齢(歳) 平均値± S.D.	53 ± 14	41 ± 19
男性:女性	3:23	2:24
罹病期間(年) 平均値 ± S.D.	5.9 ± 5.6	6.5 ± 9.4
臨床症状		
指尖部陥凹性癬痕	38	46
手指屈曲拘縮	46	62
びまん性色素沈着	50	69
内臓病変		
肺	42	35
%VC の低下	35	38
%DLco の低下	58	73
食道	62	81
心臓	15	12
腎臓	0	4
関節	15	27
筋肉	15	15
検査値		
抗 topoisomerase I 抗体	46	35
抗 centromere 抗体	31	35
抗 U1RNP 抗体	4	4
IgG の上昇	35	42
ESR の上昇	23	31
CRP の上昇	27**	0

*臨床症状、内臓病変、検査値での数値は陽性数 (%) を表す。ESR = 赤血球沈降速度、CRP = C-反応性蛋白

**P<0.05

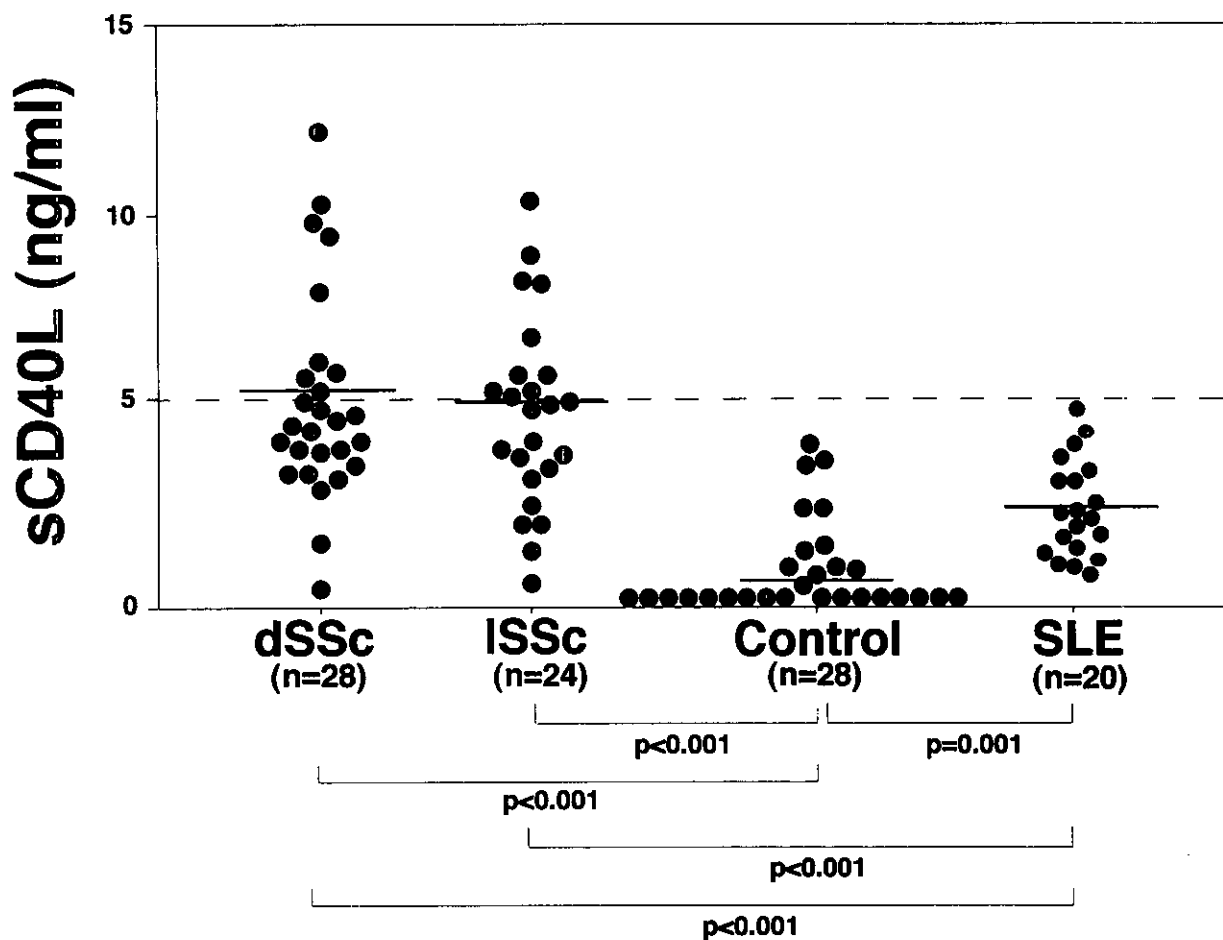


図 1. ISSc、dSSc、SLE 患者および健常人(control)での血清中 sCD40L 値。血清中 sCD40L 値は ELISA 法にて測定した。実線は各群の平均値を示す。破線はカットオフ値 (健常人群の平均値 + 2SD) を示す。

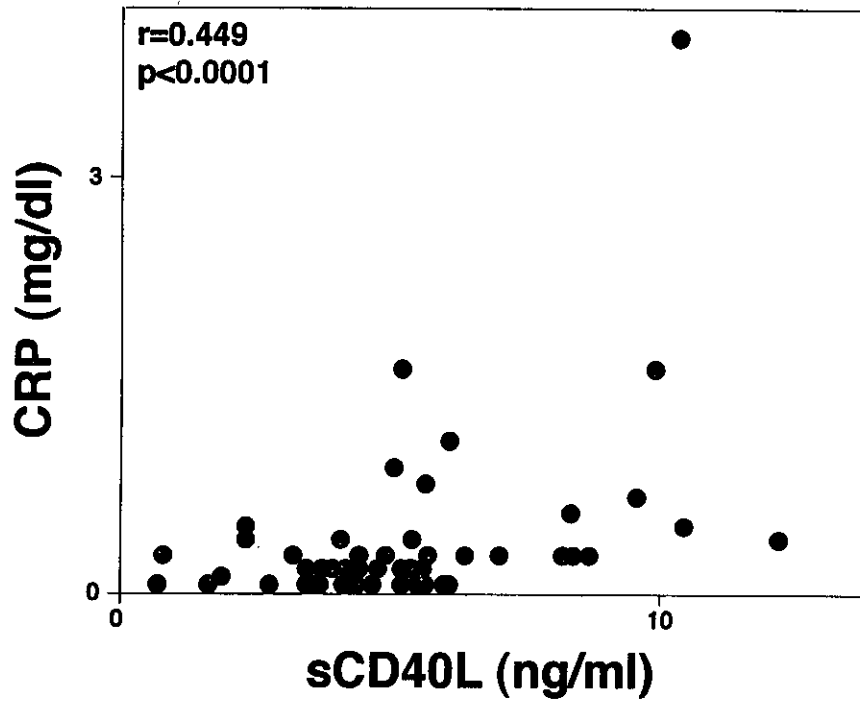


図 2. SSc 患者での CRP と血清中 sCD40L 値の相関。血清中 sCD40L 値は ELISA 法にて測定した。

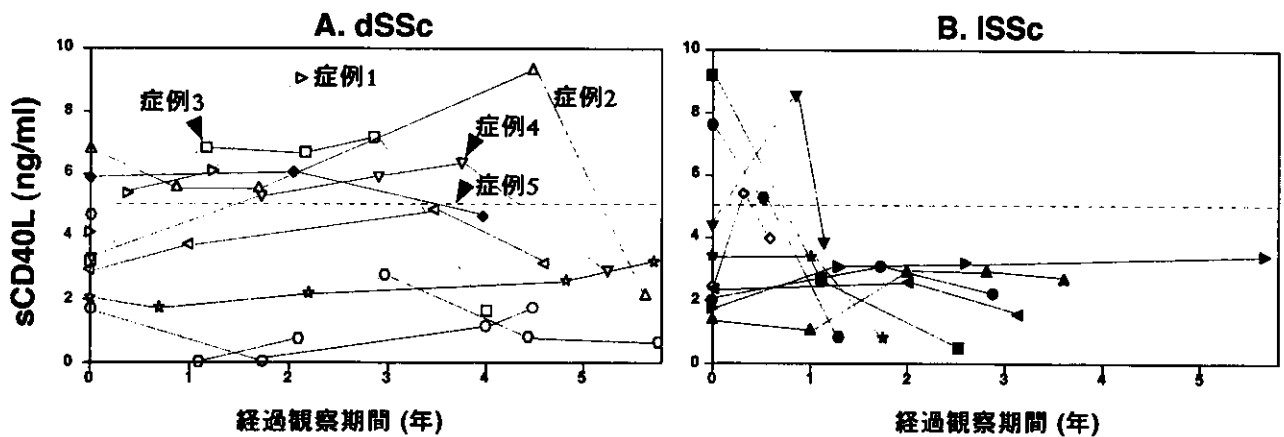


図 3. dSSc (A) と ISSc (B) 患者における血清中 sCD40L 値の経時的変化。血清中 sCD40L 値は ELISA 法にて測定した。白抜きシンボルは抗 topoisomerase I 抗体陽性患者、黒塗りのシンボルは抗 centromere 抗体陽性患者を示す。破線はカットオフ値 (健康群の平均値 + 2S.D.) を示す。

厚生労働科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業)
分担研究報告書

汎発性強皮症における血清 matrix metalloproteinase-3 値の検討

分担研究者	尹 浩信	東京大学皮膚科学講座講師
協力者	神人正寿	東京大学皮膚科学講座大学院生
協力者	浅野善英	東京大学皮膚科学講座大学院生
協力者	山根謙一	東京大学皮膚科学講座大学院生
協力者	矢澤徳仁	東京大学皮膚科学講座助手
協力者	玉置邦彦	東京大学皮膚科学講座教授

研究要旨

OBJECTIVE: To determine the serum levels of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) in patients with systemic sclerosis (SSc) and investigate their clinical significance in this disease.

METHODS: Serum samples from 83 patients with SSc and 30 healthy volunteers were examined by a specific enzyme-linked immunosorbent assay (ELISA).

RESULTS: Serum MMP-3 levels were significantly higher in male patients with SSc than in healthy male controls. Arthralgia, elevated CRP, elevated rheumatoid factor were seen in patients with increased MMP-3 levels significantly greater than those with normal MMP-3 levels. Additionally, patients with increased MMP-3 levels developed rheumatoid arthritis (RA) at a higher incidence than those with normal MMP-3 levels.

CONCLUSIONS: These results suggested that increased serum MMP-3 levels are marker of developing RA in SSc patients. SSc patients with increased serum MMP-3 levels need to be followed up carefully because of the risk of overlapping with RA.

A. 研究目的

汎発性強皮症(以下SSc)は微小血管障害および細胞外マトリックスの過剰沈着を特徴とする結合組織疾患であるが、本症における細胞外マトリックスの過剰産生とその沈着はTGF β などの様々なcytokineにより制御されていると考えられている。近年、本症におけるtissue inhibitor of metalloproteinase(以下TIMP)1~3の発現増加およびmatrix metalloproteinase(以下MMP)-1の産生減少が報告されている。また、これらの臨床的意義についても検討がなされており、血清TIMP-1値および血清TIMP-2値はそれぞれ肺病変の有無および病勢と相関するとされる。

MMP-3は、TIMPと拮抗して細胞外マトリックスを減少させるMMPの一つであり、慢性関節リウマチ(以下RA)では血清中MMP-3値の上昇が報告されている。RAでのMMP-3はRAの関節滑膜由来のfibroblastにのみ特異的に発現し、正常滑膜では発現しないことが知られている。この関節由来のMMP-3が脈管を経て血清中に出現すると考えられていることから、RAの病勢や予後の有用なマーカーとして用いられている。今回、我々はSSc患者において血清MMP-3濃度を測定し、その臨床的意義を検討したので報告する。

B. 研究方法

対象

東大病院皮膚科を受診した無治療のSSc患者83例および正常人30例を対象とした。患者のうち、diffuse typeが38例、limited typeが45例で、全例がAmerican College of Rheumatologyの強皮症診断基準を満たしていた。また、ACRの診

断基準に沿って、特に骨レントゲンの所見を重視しRAの有無を調査したところ、83例中11例が経過中にRAを発症していた。

ELISA法

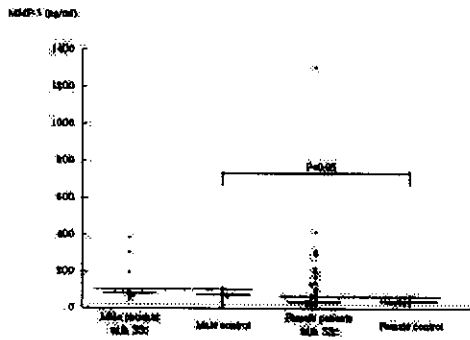
血清MMP-3値の測定にはELISA kit(第一ファインケミカル)を使用した。抗MMP-3モノクローナル抗体が被覆されたプレートに血清を加えて反応させ、さらに酵素標識抗体溶液を加えて反応させる。酵素基質溶液を加えて発色させ、450nmにおける吸光度を測定、標準曲線を作成し検体中のMMP-3濃度を算出した。正常人の血清濃度の平均+2SD以上を有意な上昇と見なした。

C. 研究結果と考案

正常人とSSc患者における血清中MMP-3濃度の比較

図1に正常人およびSSc患者のMMP-3値を示す。男女別に検討した場合、従来報告同様、男性の方が有意に上昇していたため、男女を分けて検討した。男女とも、SSc患者と正常人の血清MMP-3値に有意な差は見られなかった。カットオフ値を平均+2SDとした場合、男性患者8人中3人(37.5%)および女性患者75人中19人(25.3%)において血清MMP-3濃度の上昇を認められた。

図1



SSc 患者における血清 MMP-3 値と臨床症状との
 相関

表1のごとく、強皮症患者をMMP-3値上昇群と正常群にわけ、臨床症状との相関について検討した。性別、年齢、罹病期間との相関は認められなかった。MMP-3濃度上昇群は正常群と比較してRA合併率が有意に高く、また関節症状、CRP上昇、リウマチ因子上昇が有意に高頻度に見られた。

表1

Table 1. Correlation of serum metalloproteinase-3 (MMP-3) levels with clinical and serological features in patients with systemic sclerosis (SSc)

	MMP-3	
	elevated (n=43)	normal (n=69)
Gender (n:male:female)	31:12	52:17
Mean age (years) (range)	43.0 (20-65)	45.4 (20-65)
YSS	4	14.1
Type of SSc (limited)	10 (23)	12 (17)
CLINICAL FEATURES		
Finger ulcers	40.9	32.1
Multiple pitting	40.9	40.0
Raynaud's phenomenon	85.4	80.0
Tingling/numbness	40.0	47.4
Calcinosis	1.3	13.9
Arthralgia	63.1*	53.3
Coexistence of RA	34.4**	17.3
Myositis	54.3	35.5
Elevated CRP	38.1**	29.9
Elevated ESR	40.0	47.6
Interstitial lung disease	60.7	33.3
ORGAN INVOLVEMENT		
Pulmonary fibrosis	31.8	32.3
Distal (VC)	15.7	33.0
Distal (DLCO)	30.0	33.3
Pulmonary hypertension (PH)	0	3.2
Capillary	44.3	45.8
Heart	15.9	6.7
Kidney	3.9	6.5
Muscle	5.6	14.3
ANTIBODY POSITIVITY		
Anti-topo I	31.8	19.0
Antinuclear antibodies	9.1	32.1
Anti-U1-RNP	23.3	42.9

Unless indicated, values are percentages.
 VC, vital capacity; ANA, antinuclear antibodies; Anti-topo I, anti-topoisomerase I antibody.
 Anticentromere antibodies; PH, pulmonary hypertension.
 *P<0.05, **P<0.005, ***P<0.001 versus patients with normal MMP-3 levels using Fisher's exact probability test.

SSc の RA 合併の risk は、正常人に比して約 10 倍であると考えられる。通常、疾患修飾薬の追加が必要となることから、早期診断が重要である。今回の検討では、SSc 患者と正常人の血清 MMP-3 濃度は有意な差が存在しなかった。しかし、MMP-3 濃度上昇群は正常群と比較して RA 合併率が高く、また関節症状、CRP 上昇、リウマチ因子上昇が有意に高頻度に見られた。よって、血清 MMP-3 値は RA 合併の早期診断のマーカーである可能性があると考えられた。すなわち、SSc 患者では初期に血清 MMP-3 値を測定し、高値例では RA の合併に留意しながら観察する必要があると考えられた。

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

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

分担研究者 遠藤平仁 北里大学医学部内科講師
協力者 橋本 篤 北里大学大学院医療系研究科
博士課程大学院生

研究要旨

全身性強皮症の重症消化管病変、特に重症腸管病変を合併し経口摂取が困難になり在宅中心静脈栄養法（HPN）の導入を必要とした9症例の臨床的解析を行った。8例はびまん性皮膚硬化型が多く肺線維症、心筋障害、筋炎合併例が多く副腎皮質ステロイド薬の投与例も多かった。平均35ヶ月HPNを施行した。カテ感染やカテ部静脈閉塞、心不全などの合併症が認められHPN導入の基準の選定および看護職を含めた管理指導の重要であると考えられ HPN より離脱する薬剤の開発等が必要と考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）は高頻度に消化管病変を合併する。特に腸管病変は腸管壁平滑筋の萎縮と線維化により腸蠕動低下とそれによる腸内容物の停滞と腸内細菌の異常増殖と吸収不良症候群を起し患者の QOL は著しく低下する¹。偽性腸閉塞などの重篤な腸管病変を合併し患者 QOL 改善のため在宅中心静脈栄養法（HPN）の導入を必要とした強皮症患者の臨床的特徴と管理およびその問題点について検討した。

B. 方法

1983年から2002年の20年間に北里大学病院膠原病感染内科に入院した偽性腸閉塞を合併した17名の全身性強皮症患者臨床的特徴の解析を行った。また病理解剖を施行し得た全身性強皮症2例の腸管の病理組織変化について検討した。

C. 結果

偽性腸閉塞を合併した全身性強皮症患者17名中9症例は保存療法を行うも最終的に効果なく完全皮下埋め込み式カテーテル（ポート）を装着し感染症にて死亡した1症例を除いて8例は在宅中心静脈栄養法を導入した。重症腸管病変を合併した9症例は腸病変合併時年齢46±14歳。偽性腸閉塞、胃食道逆流症を全例合併し3例は腸管囊腫様気腫を合併し気腹を合併した。平均64.8±43ヶ月保存療

法を行うも腸管合併症を繰り返し HPN の導入を行った。8例はびまん性皮膚硬化型 SSc であり手指潰瘍が33%で合併した。限局型は1例であった。SSc 罹病期間は9.7±3.7歳であった（表1、表2）。臓器合併症は間質性肺炎56%、心筋障害（心不全、不整脈）が78%合併しまた骨格筋筋炎が44%に合併し頻度が高かった（表3）。自己抗体は抗 Topo-1 抗体2例、抗 U1-RNP 抗体2例、抗セントロメア抗体1例であった。保存療法は消化管機能調整薬（Methocropamide4例、Cisapride 9例、Octreotide4例、Erythromycin 5例、PGF2α 8例）は全例で使用し抗菌薬は75%で使用された。偽性腸閉塞合併時全例禁飲食、経鼻胃カテーテルにて減圧療法を行った。また腸蠕動促進薬の併用その後低残渣食などの栄養療法も行った。ポート装着前1年で体重は44.9±8.1kg から36±3.5kg（Body Mass Index: BMI21±6から16±3.2）に低下し栄養状態の低下を認めた。HPN 導入 SSc 8例中4例は死亡（心不全2例、敗血症1例、肺結核1例）HPN 導入平均期間35ヶ月、4例は平均32ヶ月施行し現在も治療継続中である（表4）。HPN 導入後体重平均36.7±3.5kg から42.7±3.5kg（BMI 16±3.2から19.7±4.2）に増加し患者 QOL は改善している。カテーテルの合併症はHPN 施行35±18ヶ月（カテーテル使用総数8418回）カテーテル感染のべ16回（1.8%）、カテ刺入部静脈閉塞2回（0.2%）おこりポート再装着を必要とし

心不全4回(0.4%)合併した。HPN導入を行ったSSc患者は入院中清潔操作、輸注ポンプの使用などの自己管理、併用する低残渣食事や摂取水分量などを担当看護師や栄養士よりうけ外来にて継続看護指導を受けている。またカテ維持のためのヘパリン生食は使い捨て注射器タイプのもを用い清潔操作指導の効果もあり感染率は減少している。保存療法のみで偽性腸閉塞より離脱し管理されHPNの導入のされてない8例は限局性皮膚硬化型4例(50%)と多く腸管症状出現までの罹病期間が長く、筋炎や心筋合併症は認めず保存療法平均2週間で回復した。

D. 考察

SSc患者の50%の症例は消化管合併症を合併し、特に小腸病変は40%合併し著明な蠕動低下し特に晩期の病変は食物刺激に対する蠕動もなく偽性腸閉塞の状態になり悪心嘔吐を繰り返し経口摂取が困難になる。また腸内容物の停滞により腸内細菌の過剰増殖それにひき続き吸収不良症候群が起こり患者の体重減少、栄養不良により患者QOLの低下と予後悪化の因子になる¹⁾。多くの消化管機能改善薬、腸管蠕動促進薬が試みられ短期的有効性は確立している^{2) 3)}。しかし初期には偽性腸閉塞は禁飲食や薬剤治療に反応するが長期的には反応が乏しくなり最終的に保存療法で管理することが困難になる。偽性腸閉塞の再発を繰り返す重症例はQOL改善のため中心静脈栄養導入が必要となる。かつて我々は4例のHPN導入SSc短期経過について報告した⁴⁾。しかしSSc腸管病変に対するHPNの適応基準、管理法に関する基準についての検討はなされていなかった。その後症例が増加し重症腸管病変合併のためHPN導入を要したSScは9例の臨床的特徴と管理について検討した。びまん性皮膚硬化型で手指潰瘍や心筋障害や筋炎の合併の多い症例が多く初発症状より5年以内に偽性腸閉塞を合併した重症例であった。欧米ではHPN導入例は限局性皮膚硬化型で消化管合併症の多い症例である。GrabowskiとGrantはHPN導入の基準として呼吸機能、心、循環機能が十分であることを挙げている^{5) 6)}。また死亡率や合併症の比率は40%以上になる⁵⁾。提示した9症例は肺線維症、心筋障害の合併が多くまた合併した筋炎のため副腎皮質ステロイドの投与が50%の症例でなされていた。したがって管理上困難な例が多い特に心筋障害例が多く

HPNは間欠的輸液法を用いており輸液速度等心機能を考慮し管理上注意する必要がある。また副腎ステロイド投与例が多く感染症が問題となる。しかし清潔操作の指導やヘパリン生食などが使い捨て製品となり近年はカテ感染が少なくなっている。またHPNが長期になった場合血栓形成のため中心静脈閉塞が2例認められた。共に他の静脈にカテーテルの再留置が必要となった。抗凝固薬の併用を行っているが出血等の副作用に注意の必要がある。HPN導入をおこなったSSc患者は年齢が若く今後も合併症の危険が高く新たな治療薬の開発によりHPNからの離脱を試みる必要がある。

E. 結論

重症腸管病変により在宅中心静脈栄養法導入を要したSScの特徴はびまん性皮膚硬化型SSc例が多く肺線維症、心筋障害、筋炎を合併した重症SSc例が多く、発症より5年以内に偽性腸閉塞を繰り返すようになり禁飲食や経鼻カテーテルによる減圧療法、腸管蠕動促進薬および抗菌薬を投与し保存療法を約5年行ったが効果が乏しく吸収不良症候群と著明な体重減少およびQOLの低下を引き起こしHPNの導入をした。HPN導入後栄養状態の改善がある反面、合併症(感染、静脈閉塞)もある。看護職も含めた指導管理とHPN導入後も腸管機能改善薬、抗菌薬の使用と少量の低残渣食などを継続しHPNから離脱させる方法を検討する必要がある。長期HPN導入は小腸粘膜の萎縮やそれに伴うBacterial translocation危険が高くHPN導入後も少量の低残渣の食事、抗菌薬、消化管機能改善薬の併用が必要である。

F. 文献

1. Sjogren, RW : Gastrointestinal motility disorders in scleroderma, *Arthritis Rheum*, 37, 1265-1282, 1994
2. 石川守、岡田純、石川章、近藤啓文 : 偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討、*リウマチ*, 39, 768-779, 1999
3. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C : Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma, *N.Eng.J.Med*, 1461-1467, 1991
4. Dull JS, Rafuman J, Zakai MD, Strashun A, Staras EW : Successful treatment of gastroparesis with

erythromycin in a patient with progressive systemic sclerosis. Am J Med 89,528-530,1990

5. Grabowski G, Grant JP : Nutritional support in patients with systemic sclerosis. J.Parentern. Enteral Nutr 13,147-151,1989
6. Cheng S, Clements PJ, Berquist WE : Home central venous Hyperalimentation in fifteenth with Severe scleroderma Bowel disease ArthritisRheum,32, 212-214,1989

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願、登録状況

なし

表1 Gastrointestinal Disorder in patients with Systemic Sclerosis

SSc patients	Age	Sex	Skin Sclerosis(D/L)	Disease Duration (Y)	GI tract Involvement	Duration of bowel involvement before HPN(M)
1 SM	57	F	D	13	PO,PI,GERD	84
2 SS	59	F	D	16	PO,GERD	144
3 KM	42	F	L	7	PO,GERD	43
4 MY	30	F	D	8	POGERD	72
5 MM	33	F	D	10	PO,PI,GERD	81
6 OA	63	F	D	5	PO,GERD	36
7 IM	25	F	D	12	PO,GERD	120
8 YA	51	F	D	5	PO,PI,GERD	29
9* YS	56	F	D	11	PO,GERD	24
	46±14		D/L : 8/1	9.7±3.7(Y)		64.8(M)±43.0 5.4±3.6(Y)

PO: pseudoobstruction, GERD: Gastroesophageal disease
 PI : pneumatosis cystoides intestinalis
 Y : years M : months

表2 Organ Involvement in patients with systemic sclerosis complicated with severe bowel involvement

SSc patient	Skin Sclerosis (D/L)	Lung		Heart	Kidney	Myositis	Digital ulcer
		PF	PH				
1	D	+	-	+	-	-	--
2	D	--	-	+	-	-	+
3	L	-	-	+	-	+	--
4	D	+	-	-	-	-	--
5	D	-	-	-	-	-	--
6	D	+	-	+	-	+	--
7	D	+	-	+	-	-	+
8	D	+	-	+	-	+	+
9*	D	-	-	+	-	+	--
% of patients		56	0	78	0	44	33

D : Diffuse scleroderma L : Limited Scleroderma
 Heart : Myocardial Involvement PF : Pulmonary Fibrosis
 Kidney : Scleroderma renal crisis PH : Pulmonary hypertension
 *Patient 9 : HPN(-)

表3 Systemic Sclerosis treated with Home parenteral nutrition therapy

SSc	Age*(Y)	Intestinal Involvement	come out	Disease duration of	Duration of HPN (M)
1	57	pseudo obstruction	death (heart failure)	13	57
2	59	pseudo obstruction PI	death (lung Tb)	16	50
3	42	pseudo obstruction	alive	7	49
4	30	pseudo obstruction	death (sepsis)	8	18
5	33	pseudo obstruction PI	alive	10	43
6	63	pseudo obstruction	death (heart failure)	5	27
7	25	pseudo obstruction PI	alive	12	30
8	51	pseudo obstruction	alive	5	6
	45±14.5		death 4 alive 4	9.5±4.0(Y)	35±17.6(M) (2.9±1.5 Y)

PI : Pneumatosis Cystoides Intestinalis
 *Age : Onset of intestinal involvement
 Y : years M : months

表4 Complication of HPN in patients with SSc

SSc patients	HPN duration (M)	Catheter infection: Sepsis(frequency)	Superior venous obstruction	heart failure (frequency)
1	57	+ (5)	-	+ (2)
2	50	+ (5)	-	+ (2)
3	49	+ (2)	+	-
4	18	+ (2)	-	-
5	43	+ (1)	+	-
6	27	+ (1)	-	-
7	30	-	-	-
8	6	-	-	-
	35±18(M) [Catheter-use days] 8418	16/8418 (1.8%)	2/8418 (0.2%)	4/8418 (0.4%)

厚生労働科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症における食道機能異常の定量的評価

研究協力者 中嶋憲一 金沢大学医学部附属病院核医学科講師
協力者 河野匡哉 金沢大学大学院医学研究科バイオトレーサ診療学
大学院生

研究要旨

全身性強皮症(SSc)の消化器症状のうち、食道の機能異常を定量化する目的で、食道シンチグラフィを施行した。水またはスープに Tc-99m 標識製剤を混和し、嚥下後の経時的変化を、時間放射能曲線および圧縮画像（縦軸に空間分布、横軸に時間をとった機能画像）により解析した。SSc 群は正常群よりも、有意に食道からの半減時間が延長しており、90 秒後の食道内残存も高値であった。さらに重症度とも相関することが示され、定量指標としての食道シンチグラフィの有用性が確認できた。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)においては消化器系合併症がしばしば認められる。しかしながら、その自覚症状は主観的であり、消化管運動異常の程度の評価や、治療効果を含めた経過観察をする際には、病状をよく反映する客観的指標が必要となる。この研究では、生理的に食道の通過を評価できる核医学的手法を用いて、食道機能定量化を試み、SSc における適切なパラメータを見いだすことを目的とした。

B. 研究方法

対象

対象は 51 名（女性 42 人、男性 9 人、平均年齢 50±9 歳）であり、米国リウマチ協会 (American Rheumatism Association)の診断基準

りに基づいて SSc と診断された 35 人および対象患者 16 人である。SSc のうち 15 人が限局型、20 人がび慢型であった。Modified Rodnan Skin Score²⁾によるスコア化では 17 人が<10 の低スコア群、18 人が≥10 の高スコア群であった。

シンチグラフィの方法

食道シンチグラフィは、Tc-99m DTPA(20-30MBq)を混じた 7mL のスープまたは水を作成し、口に含んだ後 1 回で飲み込むようにした。その後、30、45、60、75、90 秒後に空飲みを行ない、全体として 96 秒間のデータを収集した。データ収集は胸部前面より 500msec/フレーム(F)とし、64x64 マトリクスで 192F の動態データを収集した。患者の体位と飲用物は、坐位でスープ、臥位で生理的