

食塩水、臥位でスープとし、計3回施行した。

解析法

圧縮画像(condensed image)の作成。各画像の1フレームをX軸方向に圧縮して1列に加算し、全画像を連続的に並べて1枚の機能画像を作成した(この加算は核医学でしばしば用いられる linogram に相当する)^{3,4)}。すなわち、Y軸方向には口腔内から胃までの空間的分布が表示され、X軸方向には時間の経過が表示される1枚の画像ができる。この画像を、(1)正常パターン、(2)一時的残存パターン、(3)軽度残存パターン、(4)高度残存パターンに分類した。

関心領域と時間放射能曲線の解析。食道全体に関心領域を設定して、時間放射能曲線を求め、ピークの時間、ピークから半分のカウントに低下する時間(T1/2)、30、45、60、75、90秒での食道内残存率(Retention rate, RR)を計算した。その解析のパラメータのうち、T1/2と90秒後の食堂内残存(RR90)の求め方を図1に示した。

C. 研究成果

圧縮画像の各パターンの典型例を図2に示した。

対照群およびSSc群の、患者の体位と飲用物による圧縮像パターンを表1に示した。群間の有意差はスープで臥位の場合に最も大きかったため、以後「スープ・臥位」の条件で結果を示す。スープで坐位の場合、対照群(n=16)

では、正常、一時残存、軽度残存、高度残存パターンの症例は、それぞれ11、4、1、0人であり、基本的には正常か一時的残存のパターンであった。一方、SSc群(n=35)ではそれぞれ9、10、4、13人であり軽度または高度の残存パターンが多く認められた(p<0.010)。また、病型に関連してび慢型と限局型において、スープ・臥位での検査結果をみると、び慢型では限局型より有意に高頻度に食道内残存を示すパターンが得られた(それぞれ20例中11例、および15例中5例)。同様に、Skin Scoreの高低で分けた2群について検討したところ、皮膚の硬化が強い(すなわちスコアの高い)群では、食道内の残存も多いことが明らかとなった(それぞれ18例中11例、および17例中5例)。

臥位・スープの条件で求めた時間放射能曲線からの、T1/2とRR90を検討した。び慢型では限局型よりも、T1/2(22.8s±7.2s[SE] vs 10.6s±6.2s)、RR90(37.8%±5.6% vs 23.7%±4.9%)ともに有意に高値であった。また、皮膚硬化の強い群では弱い群よりもT1/2(28.5s±8.8s vs 6.0s±1.9s)、RR90(40.6%±5.6% vs 22.5%±4.8%)ともに有意に高値であった。

D. 考察

消化管の合併症はSScの患者において重要であり、病理学的には消化管の微細な線維化に対応して、消化管の蠕動機能や通過機能が障害されることが病態と考えられている。しかしながら、消化器症状は主観的な訴えが多く、定量化の難しい領域であった。通常の造影剤を用いたX線検査は定量性に乏しく、

内圧測定は簡便に施行しがたい。この点、核医学検査では少量の Tc-99m 標識放射性医薬品を、水か食物に混和するだけであり、簡便に検査ができかつ定量化もしやすい特徴をもっている。核医学的手法を SSc に応用した報告は以前にも認められるか、正常と SSc 患者の有意差は得られるものの、重症度と比例するかどうかについては明確な結論が得られていなかった³⁻⁵⁾。筆者らも食道シンチグラフィの定量評価の可能性について検討を加えてきたが^{6,7)}、この研究では、とりわけ SSc の重症度評価に有用なパラメータを見だし、その有用性を検討するために計画された。

本研究では食道シンチグラフィにより、SSc に伴う食道機能異常を、対照群から定量的に分離できることが示された。経験的に予想されるように食道通過は体位により影響を受けることも示された。坐位は生理的状态である点では適切であるが、臥位での食道内の貯留はより明瞭に正常と異常を分離しており、臥位の検査が不可欠と考えられた。食物の種類すなわち水とスープに関しては大きな差異は得られなかった。

皮膚硬化の分類に関しては、び慢型は限局型よりも食道機能異常の頻度が高かった。また、重症度を Skin Score で見た場合、高値の群では、低値の群より、異常の頻度が高く、食道の半減時間や残存率のような定量指標で有意差が得られた。

食道シンチグラフィは定量的な食道通過の機能指標として有用であることが確認できた。今後、重症度評価だけでなく、治療経過や予後評価と併せた検討が必要で、簡便ながら有

用な指標として期待できる。

E. 結論

食道シンチグラフィを用いて SSc における食道通過の定量評価を行なった。圧縮イメージのパターン分類と、食道の半減時間および残存率は有用なパラメータであった。さらに SSc の病型、重症度も反映することが明らかとなった。

F. 文献

- 1) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum.* 1980; 23: 581-590. 5.
- 2) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 1998; 25: 84-88.
- 3) Klein HA, Wald A. Computer analysis of radionuclide esophageal transit times. *J Nucl Med.* 1984; 25: 957-964.
- 4) Tatsch K, Schroettle W, Kirsch CM. Multiple swallow test for the quantitative and qualitative evaluation of esophageal motility disorders. *J Nucl Med.* 1991; 32: 1365-1370.
- 5) Edenbrandt L, Theander E, Hogstrom M, Scheja A, Akesson A, Palmer J.

Esophageal scintigraphy of systemic sclerosis. *J Nucl Med.* 1995; 36: 1533-1538.

6) Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Takehara K. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. *Ann Nucl Med.* 2001; 15: 97-101.

7) 河野匡哉、中嶋憲一、小西章太、佐藤伸一、竹原和彦、利波紀久。全身性硬化症患者における食道シンチグラフィの定量評価。核医学 2001; 38: 727-735

G. 研究発表

論文発表

なし

学会発表

Nakajima K, Kawano M, Konishi S, Sato S, Takehara K. Scintigraphic evaluation of esophageal dysfunction: Correlation to the types and severity of disease. *J Nucl Med* 2002; 43: 334P [Abstract of the 49th Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine, Los Angeles, USA]

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

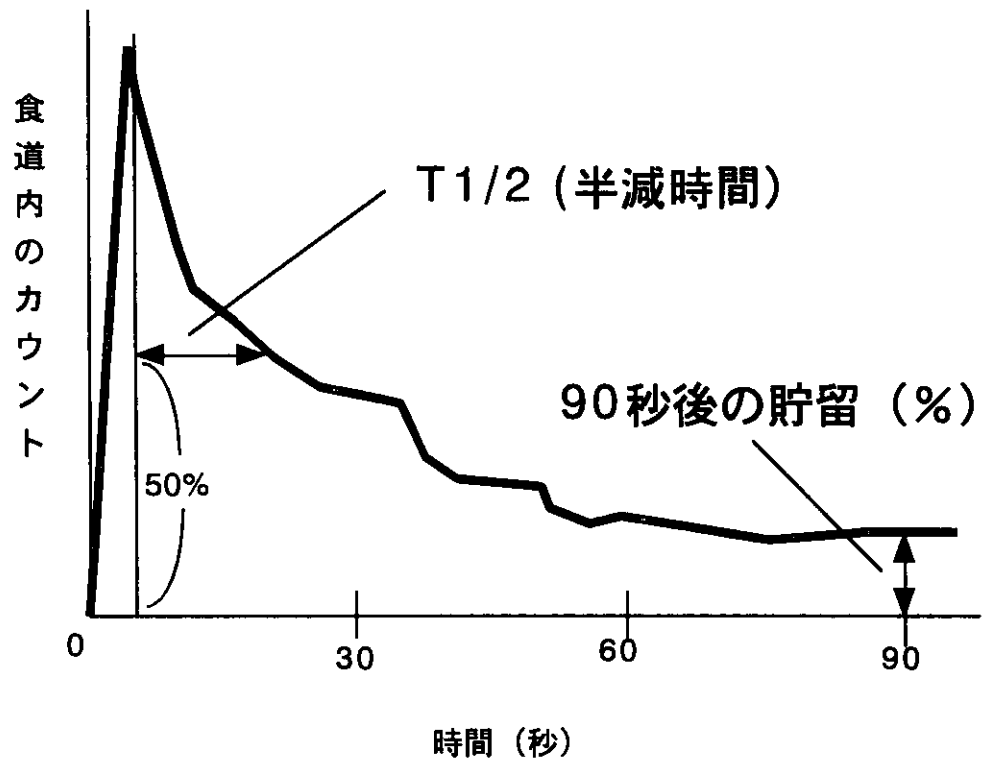
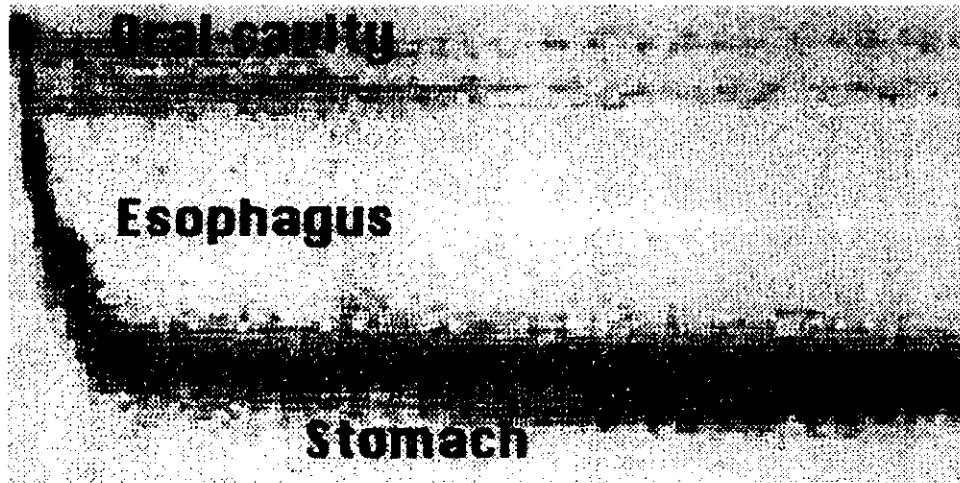


図1:食道の時間放射能曲線の解析とパラメータ。

A



B

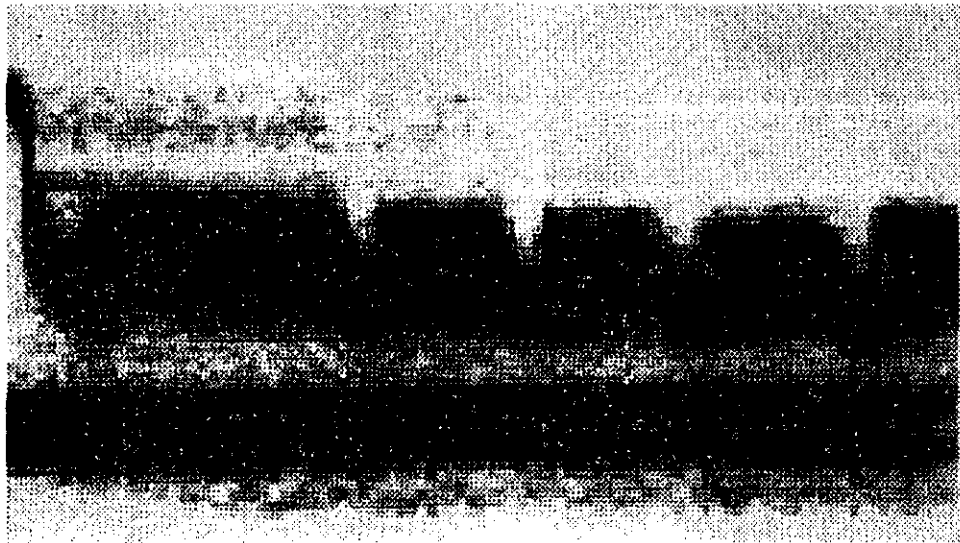


図 2A：圧縮画像の正常例。横軸は時間、縦軸は口腔内から胃までの空間分布を示す。

図 2B：圧縮画像の異常例。食道中央に貯留があり、繰り返す空飲みにより食物の往復する動きが認められる。

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

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

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 incidence of patients with both systemic sclerosis and rheumatoid arthritis (SSc-RA) and the clinical features of those with SSc-RA.

METHODS: All 173 patients with systemic sclerosis in our clinic were investigated.

RESULTS: Of the 173 patients with systemic sclerosis, 9 (5.2%) developed rheumatoid arthritis. At the first visit, arthritis prior to Raynaud's phenomenon, increased C-reactive protein (CRP), and elevated rheumatoid factor (RF) were seen in patients with SSc-RA at a significantly higher incidence than in those without (44.4% versus 4.8%, $p < 0.01$; 55.6% versus 13.6%, $p < 0.001$; 247.2 ± 312.1 versus 47.9 ± 54.3 IU/ml, $p < 0.001$, respectively). Furthermore, in 8 of the 9 patients with SSc-RA, CRP was increased before the diagnosis of RA.

CONCLUSIONS: These results suggest that patients with systemic sclerosis who had arthralgia prior to Raynaud's phenomenon and elevated RF should be followed up by serial measurements of CRP because of the risk of developing RA.

A. 研究目的

結合織疾患はしばしばoverlapすることが知られており、強皮症(以下SSc)と多発筋炎皮膚筋炎、あるいは全身性エリテマトーデスと多発筋炎皮膚筋炎が最も高頻度とされているが、SScと慢性関節リウマチ(以下RA)のoverlapはこれまであまり報告されていない。SScとRAのOverlapはdiffuse typeでトポイメラーゼI抗体陽性例に多い、という報告がある一方でlimited typeでcentromere抗体陽性例に多いという報告も存在する。

SScにおけるRA合併の早期診断は非常に困難であり、対称性の多発関節炎と関節の屈曲拘縮は両疾患に共通して頻度が高いが、骨X線所見はRAに比べSScの方が軽症で、軽微な関節腔の狭小化、osteoporosis, あるいは骨びらんに限られる。組織学的には、SScではpannusの形成傾向が弱く、滑膜炎と強い線維化を特徴とする。今回、我々は当科通院中の症例を検討し、RA合併例の頻度を調査し、その臨床的特徴について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173例を対象とした。患者のうち、diffuse typeが63例、limited typeが110例で、全例がAmerican College of Rheumatologyの強皮症診断基準を満たしていた。これらの症例において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、173例中9例が経過中にRAを発症していた。

C. 研究結果と考案

RA合併SSc患者の臨床経過

表1にRA合併SSc9例の臨床経過を示す。全例が女性で、9例中4例がdiffuse typeであった。9例中8例が初診時からReumatoid Factor高値を示していたが、残りの一例は経過中陰性であった。9例中5例はレイノー症状の前に関節痛を来していた。9例全例がSScの診断がついた後にRAの診断を受けていた。関節痛の出現からRAの診断まで1年から22年であった。9例中8例でCRPがRAの診断に先だって陽性であった。9例中5例においてトポイメラーゼI抗体が陽性であったが、抗セントロメア抗体陽性例は存在しなかった。

表1

Table 1. Clinical and laboratory features of 9 patients with SSc-RA

Case	SSc type	Age at SSc diagnosis (years)	Age at RA diagnosis (years)	Interval between SSc and RA diagnosis (years)				Interval between SSc and RA diagnosis (months)	Interval between SSc and RA diagnosis (days)	Interval between SSc and RA diagnosis (weeks)	Interval between SSc and RA diagnosis (months)	Interval between SSc and RA diagnosis (years)
				1	2	3	4					
Case 1	Diffuse	58	60	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 2	Diffuse	65	67	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 3	Diffuse	68	70	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 4	Limited	72	74	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 5	Limited	75	77	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 6	Limited	78	80	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 7	Limited	82	84	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 8	Limited	85	87	2	0	0	0	0	0	0	0	
Case 9	Limited	88	90	2	0	0	0	0	0	0	0	

SSc, systemic sclerosis, RA, rheumatoid arthritis, PF, pulmonary fibrosis, CRP, C-reactive protein, dcSSc, diffuse cutaneous systemic sclerosis, lcSSc, limited cutaneous systemic sclerosis, Topo-I, antitopoisomerase I antibody, Centromere, antcentromere antibody, U1 RNP, anti-U1 ribonucleoprotein antibody, SA, sodium azoformate, PSL, prednisone, DP, D-penicillamine

* Patients had increased CRP at the first visit

RA合併SSc患者の臨床的特徴

表2のごとく、SSc患者をRA合併群と非合併群にわけ、臨床症状との相関について検討した。RA合併群では初診時に血清CRP値上昇、Rheumatoid factor上昇とRaynaud症状に先行する関節痛を有意に高率に伴っていた。

表 2

Table II. The clinical and laboratory findings of SSc patients with and without RA at the first visit

	SSc patients with RA (n=9)	SSc patients without RA (n=164)
Gender (male: female)	0/9	15/149
Duration of disease (years)	7.3	8.0
Mean age at onset (years)	36.9	43.5
Type (diffuse/limited)	4/5	60/104
CLINICAL FEATURES		
Pitting sores/ulcers	66.7	49.7
Nailfold bleeding	50.0	62.0
Telangiectasia	71.4	55.6
Calcinosis	25.0	19.5
Sicca symptoms	50.0	51.6
Patients with arthralgia/brief cm	44.4*	4.8
Raynaud's phenomenon		
ORGAN INVOLVEMENT		
Pulmonary fibrosis	44.4	39.4
Oesophagus	66.7	54.3
Heart	0	5.8
Kidney	0	7.8
Muscle	14.3	10.7
LABORATORY FEATURES		
increased CRP	55.6**	13.6
ESR (mm/hour)	33.3	26.1
Rheumatoid factor (IU/ml)	247.2**	47.2
ANA SPECIFICITY		
Topo-I	55.5	31.7
Centromere	0	31.1
U1 RNP	11.1	12.2
DMARDs medications		
D-penicillamine	44.5	19.7

Unless indicated, values are percentages

SSc, systemic sclerosis; RA, rheumatoid arthritis; CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate; ANA, antinuclear antibodies; Topo-I, antitopoisomerase 1 antibody; Centromere, anticentromere antibody; U1 RNP, anti-U1 ribonucleoprotein antibody; DMARDs, disease-modifying anti-rheumatic drugs.

*P<0.01, **P<0.001 versus SSc patients without RA

SSc の RA 合併のリスクは、正常人に比して約 10 倍高いと考えられている。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、RA 合併例は初診時に血清 CRP 値上昇、Rheumatoid Factor 上昇と Raynaud 症状に先行する関節痛を有意に高率に伴っていた。

CRP 上昇は RA では 90%以上に見られ、病勢と相関するとされるが、SSc ではまれであり、CRP は RA 合併を示唆する所見と考えられる。また、今回の検討においては RA 合併 9 例中 8 例において RA の診断に先立って CRP 値の上昇がみられ、RA 合併の早期

診断に重要と考えられた。また、Rheumatoid Factor は ACR の RA の診断基準に含まれることから、Rheumatoid Factor 高値も RA 合併を示唆する所見と考えられた。

SSc は、ほとんどの症例において Raynaud 症状で初発することが多いことが知られているが、RA 合併例では関節痛が先行していた。この関節痛は RA に由来する関節痛である可能性があると考えられる。

以上より、リウマチ因子高値で関節痛が Raynaud 症状に先行した SSc 患者では経時的に CRP を測定し、RA の合併に注意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

Sclerosing Panniculitisを合併した汎発性強皮症患者の臨床的特徴

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. We evaluated the incidence of SSc patients overlapping with sclerosing panniculitis and the clinical features of these patients.

Methods. All 128 patients with systemic sclerosis in our clinic were investigated.

Results. PH, especially IPH was observed in SSc patients with sclerosing panniculitis at a significantly higher incidence than in those without. Furthermore, among the patients with PH, those with sclerosing panniculitis had more severe PH than those without. And those with sclerosing panniculitis had pulmonary embolism at a higher incidence than those without.

Conclusion. Our results suggest that thrombosis may be the main cause of PH in the patients with PH and sclerosing panniculitis. Sclerosing panniculitis may be a useful marker of PH in patients with SSc.

A. 研究目的

'sclerosing panniculitis'(以下SP)は1991年、Jorizzoらにより提唱された疾患概念である。本症は臨床的には境界明瞭でときに発赤を伴う下腿の浸潤性局面を特徴とし、組織学的には、膜膿疱変性を伴う小葉性脂肪織炎、脂肪隔壁の線維化が見られる。また、本症は'hypodermatitis sclerodermiformis', 'lipodermatosclerosis', および 'lipomembranous changes in chronic panniculitis'と類似あるいは同一の疾患概念であり、臨床的・組織学的な相違は単に病期の違いであるとの考え方もある。

SPはいくつかの結合織疾患との合併例が過去に数例報告されている。最近、我々はSScに伴うSPの症例を数例経験し、その臨床的特徴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SSc患者128例を対象とした。患者のうち、diffuse typeが48例、limited typeが80例で、全例がAmerican College of Rheumatologyの強皮症診断基準を満たしていた。

SSc患者に対して皮膚の所見、血液所見をとり、全身精査を行なった。特に心ドップラーエコーで収縮期右室圧を測定し、40mmHg以上であれば肺高血圧症(以下PH)と診断した。そのうち胸部レントゲンにて肺線維症の有無を確認し、呼吸機能検査にて%VCが70%以上のものをIsolated PH(以下IPH)、70%以下のものをSecondary PH(以下SPH)とした。また、SPの診断は、臨床像および病理組織像を元に行なった。

C. 研究結果と考案

SP合併SSc患者の臨床経過

128例中10例がSPを合併していた。表1にSP合併SSc10例の臨床経過を示す。10例は全て女性で、diffuse typeが3例、limited typeが7例であった。10例中6例にPHを来しており、これらは%VCの低下を伴わないIPHであった。この6例に対して肺血流シンチグラムを施行したところ、4例に血流欠損像が見られた。また、6例中5例がSPの出現から2-5年後にPHを来していた。

表1

Table 1. Clinical and laboratory features of 10 SSc patients with sclerosing panniculitis

Case	gender	Skin extension	PF	%VC	PH (IPH)	Pulmonary embolism	Age at diagnosis of		Antinuclear antibody
							SSc	Sclerosing panniculitis	
Case 1	F	dcSSc	-	10%	-(76)	-	31y	61y	U-RNP
Case 2	F	dcSSc	-	8%	-(70)	-	60y	74y	Centromere
Case 3	F	dcSSc	-	11%	-(68)	-	50y	64y	Centromere
Case 4	F	dcSSc	-	10%	-(56)	-	13y	79y	Centromere
Case 5	F	dcSSc	-	9%	-(66)	+	37y	59y	Centromere
Case 6	F	dcSSc	-	11%	-	-	37y	37y	U-RNP
Case 7	F	dcSSc	-	13%	-	-	48y	54y	Centromere
Case 8	F	dcSSc	-	7%	-(45)	-	31y	34y	Topo-I
Case 9	F	dcSSc	-	8%	-	-	26y	38y	Topo-I
Case 10	F	dcSSc	-	8%	-	-	33y	43y	anti-U1

SSc, systemic sclerosis; dcSSc, diffuse cutaneous systemic sclerosis; lcSSc, limited cutaneous systemic sclerosis; PF, pulmonary fibrosis; %VC, percent vital capacity; PH, pulmonary hypertension; RVSP, right ventricular systolic pressure; Topo-I, antitopoisomerase I antibody; Centromere, anticentromere antibody; U1-RNP, anti-U1 ribonucleoprotein antibody

SP合併SSc患者の臨床的特徴

表2のごとく、SSc患者をSP合併群と非合併群にわけ、臨床症状との相関について検討した。合併例にはPH、特にIPHが有意に高率に見られた。また、表には示していないが、SSc患者のうち、PH合併例において、SP合併例と非合併例の比較を行ったところ、合併例では肺血流シンチグラム欠損像が有意に高率に見られた。

表 2

Table II. The clinical and laboratory findings of SSc patients with and without sclerosing panniculitis

	Patients with sclerosing panniculitis (n=10)	Patients without sclerosing panniculitis (n=118)
Gender (male: female)	0:10	12:106
Mean age at onset (years)	39.4	44.1
Type (diffuse limited)	3:7	45:73
CLINICAL FEATURES		
Pitting sores/scler	60.0	42.2
Nailfold bleeding	40.0	60.5
Raynaud's phenomenon	90.0	90.4
Telangiectase	50.0	49.5
Callosities	10.0	15.0
Sicca symptoms	70.0	54.5
ORGAN INVOLVEMENT		
Pulmonary fibrosis	50.0	42.5
Decreased %VC	10.0	12.6
Decreased %DLco	20.0	44.9
Pulmonary hypertension (PH)	60.0*	9.3
Isolated PH	60.0**	6.8
Secondary PH	0	2.5
Oesophagus	60.0	56.9
Heart	0	3.2
Kidney	20.0	7.1
Muscle	20.0	7.7
ANA SPECIFICITY		
Anti-topo I	20.0	33.9
Anticentromere	50.0	32.2
Anti-U1 RNP	20.0	11.0

Unless indicated, values are percentages.

%DLco, diffusion capacity for carbon monoxidase; VC, vital capacity; ANA, antinuclear antibodies; Anti-topo I, anti-topoisomerase I antibody.

Anticentromere, anticentromere antibodies; PH, pulmonary hypertension.

*P<0.01, **P<0.02 versus patients without sclerosing panniculitis using Fisher's exact probability test.

PHはSScの10数%程度に見られ、突然死の原因となることから予後を左右する重要な合併症であると考えられている。従来、原発性に肺の血管異常によって生じるIPH、あるいは心臓や間質性肺炎に続発して起こるSPHに分類されていたが、さらに最近では、膠原病全体においてループスアンチコアグラントのような血液凝固線溶系の異常による血栓塞栓性原因によるPHの存在も指摘されている。これらは血栓塞栓性PH(thromboembolic PH,以下TPH)と称されている。

今回の検討では、SP合併SSc患者においては、PHを有する率が高く、これは肺線維症を伴わないIPHであった。さらに、SPとPH双方を有するSSc患者では、肺血流シンチグラムで血流欠損

が有意に高率に見られた。SP有するSSc患者はPHを来しやすく、その原因はthrombosisである、つまりTPHである可能性が示唆される。SPの原因として、静脈鬱滞や血栓性静脈炎があげられるが、今回の検討では、SPの出現後2-5年でPHが出現していることから、SP合併SSc患者においては、微小血栓がPHの原因となっている可能性があると思われる。

一方、今回の検討では全例に対して心カテテルによる肺動脈圧の評価と換気シンチグラム、および血管エコーによる下肢静脈血栓の検索を行えなかったため、今後さらに検討を深める必要があると考えた。

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

多発性大腸潰瘍を生じた全身性強皮症*

分担研究者 石川 治 群馬大学皮膚科学教室教授
協力者 片田桐子 群馬大学皮膚科学教室
協力者 田村敦志 群馬大学皮膚科学教室助教授

A. はじめに

全身性強皮症では、食道をはじめとする消化器疾患の合併率が高いことが知られているが、大腸に重篤な合併症を伴うことは稀と考えられている。今回われわれは多発性大腸潰瘍を生じた全身性強皮症の症例を経験したので、本症の概念および特徴を加え報告する。

B. 症例

患者：63歳，女性

初診：1998年10月19日

家族歴・既往歴：特記すべきことなし。

現病歴：1997年11月頃より両手指にレイノー現象が出現した。1998年2月頃より乾性咳嗽がみられるようになったため、同年10月19日当科を受診した。

初診時現症

前腕皮膚硬化，強指症，全手指の爪上皮延長および爪上皮の点状出血を認めた（図1）。

初診時臨床検査所見

尿検査：異常なし。

末梢血：RBC $418 \times 10^4 / \mu\text{l}$ ，Hb 12.9 g/dl，Ht 39.4%，WBC $5,900 / \mu\text{l}$ ，Plt $31 \times 10^4 / \mu\text{l}$

血液生化学：TP 7.7 g/dl，T-bil 0.8 mg/dl，AST 17 IU/l，ALT 8 IU/l，LDH 480 U/l，

CPK 50 IU/l，BUN 18 mg/dl，Cr 0.6 mg/dl，Amy 180 IU/l

血清反応：抗核抗体 640倍 (homogeneous nucleolar pattern)，抗RNP抗体(-)，抗Sm抗体(-)，抗SS-A抗体(-)，抗SS-B抗体(-)，抗Scl-70抗体 84.2 U/ml

胸部X線：両下肺野に粒状・網状影。

胸部CT：両下肺野に蜂巣状変化。

腹部超音波：異常なし。

呼吸機能：%VC 86.3%，FEV_{1.0}% 86.9%

血液ガス所見：PaCO₂ 77.1 mmHg，PaO₂ 39.1 mmHg

心電図：異常なし。

食道内圧測定：正常。

胃内視鏡・大腸内視鏡：異常なし。

病理組織学的検査：前腕伸側より生検した。表皮では過角化，基底層のメラニン色素の増加がみられた。真皮では真皮全層の膠原線維の膨化，均質化がみられ血管周囲に軽度の単核球浸潤が認められた（図2）。

初診後の経過

以上の所見より，全身性強皮症と診断し，アスピリン，ベラプロストナトリウムの内服を行い外来にて経過観察していたが，2001年5月15日，突然の腹痛のため当科に緊急入院した。

入院時現症

体温37.0℃。腹部全体に疼痛・圧痛あり。筋性防御なし。腸雑音の減弱あり。口臭は便臭であった。

臨床検査所見

尿検査：異常なし。

便検査：免疫法にて潜血(+)。

末梢血：RBC $438 \times 10^4 / \mu\text{l}$, Hb 12.9 g/dl, Ht 39.6%, WBC $16.400 / \mu\text{l}$, Plt $39.7 \times 10^4 / \mu\text{l}$

血液生化学：TP 7.5 g/dl, T-bil 0.6 mg/dl, AST 11 IU/l, ALT 8 IU/l, LDH 404 U/l, CPK 13 IU/l, BUN 27 mg/dl, Cr 0.5 mg/dl, Amy 542 IU/l, Na 135 mEq/l, K 4.4 mEq/l, Cl 100 mEq/l

血清反応：CRP 5.7 mg/dl, 抗核抗体 640倍 (homogeneous nucleolar pattern), 抗RNP抗体(-), 抗Sm抗体(-), 抗SS-A抗体(-), 抗SS-B抗体(-), 抗Scl-70抗体 209.3 U/ml

胸部X線：両下肺野にびまん性粒状・網状影がみられた。

腹部X線：著明な小腸ガスを認めたが、鏡面形成はなかった。

胸部CT：両下肺野に蜂巣肺と細かい網状影がみられた。

腹部CT：回腸からS状結腸にかけて腸管の著明な拡張を認めた。骨盤底や傍結腸溝に腹水が貯留していた(図3)。

呼吸機能：%VC 79.1%, FEV_{1.0}% 90.4%, %DL_{co} 51.4%

血液ガス所見：pH 7.437, PaCO₂ 43.8mmHg, PaO₂ 76.2 mmHg

心電図：異常なし。

胃内視鏡：体中部大彎，後壁寄りに約2mmのポリープあり。

大腸内視鏡：肛門より50cm挿入したところで便塊のためそれ以上の検査が行えなかった。

治療および経過

腹部CT像で回腸～S状結腸に大量の宿便があり，37℃の発熱，白血球増多，CRP上昇がみられたため，イレウスと診断した。絶食と抗生剤(セフトジジム)の点滴，および緩下剤投与と浣腸を行ったところ，便排出がみられ，発熱，腹痛などの症状は徐々に軽快した。その後再び大腸内視鏡検査を行ったところ，パウヒン弁および上行結腸から下行結腸にかけて潰瘍が多発していた(図4)。以上より，便秘により生じた多発性大腸潰瘍(宿便潰瘍)と診断した。二週間の抗生剤投与により，白血球数は正常化，CRPも陰性となったため，三度目の大腸内視鏡検査を行い，腸管潰瘍の軽快を確認し，その後外来にて経過観察中である。

C. 考 按

全身性強皮症は，皮膚の硬化性変化の他に，内臓諸臓器の線維性変化をきたす系統的疾患であり，内臓病変は予後を大きく左右する。全身性強皮症患者では，75～90%に何らかの消化管病変を認め，食道，小腸，大腸，胃の順に病変が多いと言われている¹⁻⁴⁾。腹部X線における広開口部偽性憩室，嚢胞形成，腸管拡張，ハウストラ消失などの大腸の異常所見は10～50%に認められ，横行結腸から下行結腸に多い⁵⁾。斉藤ら³⁾，川久保ら⁴⁾によると強皮症患者において，線維性変化は全消化管に同じ機序，同じ形で現れるとしている。すなわち軽症の場合は神経系による制御機構が傷害されており，進行すると，消化管の主として粘膜下層における結合織の増殖と固有筋層の萎縮がみられ，固有筋層への膠原線維の沈着により筋細胞の協調運動が障害される。その結果，筋の収縮力が低下し，蠕動運動が障害されると考えられている。全身性強皮症に

においては、腸管侵襲は皮膚病変の重症度と必ずしも平行せず、皮膚病変が軽度であってもイレウス症状を来し、死に至った症例もあることから注意が必要である^{9,10}。

一方宿便潰瘍は、摂食による大腸での *gastrocolonic response* の欠如により、便の停滞が生じ、腸管内の多量の硬便（便秘）による腸管内圧の異常亢進が起こる。これが、腸間膜血管の循環障害を引き起こし、腸管粘膜への血流低下ひいては腸管の虚血状態を招き、潰瘍化すると考えられている⁸⁾。すなわち、便秘による多発性大腸潰瘍(宿便潰瘍)のメカニズムは、褥瘡と同様の機序と考えられる⁶⁻⁸⁾。宿便潰瘍の頻度は多田ら¹³⁾によると、5年間の一般入院患者総数11647人中、14例(0.12%)と稀である。

全身性強皮症の消化器病変として、多発性大腸潰瘍は極めて稀である¹¹⁾が、本症では、腸管の機能低下により、便秘をきたしやすい。したがって、宿便による大腸潰瘍を生じる危険は常にあり、全身性強皮症患者に腹痛が生じた際には、宿便潰瘍の可能性も念頭において診療にあたる必要がある。

D. 文献

1. 早雲孝信, 他: 臨床消化器内科14: 1755, 1999
2. 本間 照, 他: 日本臨床別刷: 187, 1994
3. 斉藤泰弘, 粒良邦彦: 臨床免疫6: 5, 1974
4. 川久保啓司, 他: 胃と腸26: 1223, 1991
5. 本間 照, 朝倉 均: 臨床消化器内科9: 1853, 1994
6. 林 繁和: 日本臨床別刷: 150, 1994
7. 清水誠治, 他: 大腸肛門病会誌39: 877, 1986
8. 多田正大, 他: 胃と腸28: 889, 1993

9. 石川 守, 他: リウマチ39: 768, 1999
10. 鈴木俊夫, 他: 消化と吸収16: 109, 1993
11. Regan PT, et al: Am J Gastroenterol 566, 1997
12. 阿部 実, 他: 新潟医学会雑誌113: 438, 1999
13. 多田正大, 他: 日本老年医学会誌27: 718, 1990

E. 学会発表

日本皮膚科学会中部支部学術大会・第6回強皮症研究会議

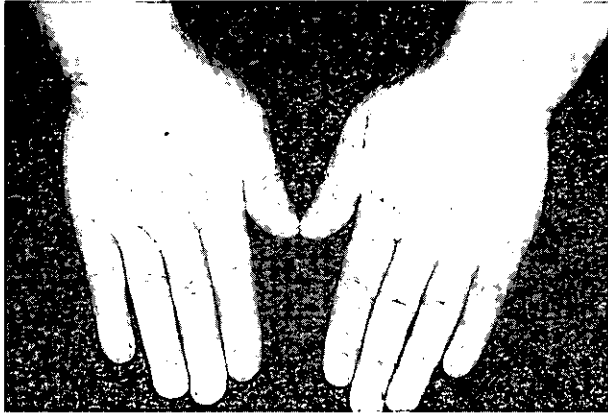


図 1 : 初診時臨床像の爪状点状の手指の全上皮的出血を認め、爪の延長を認める。

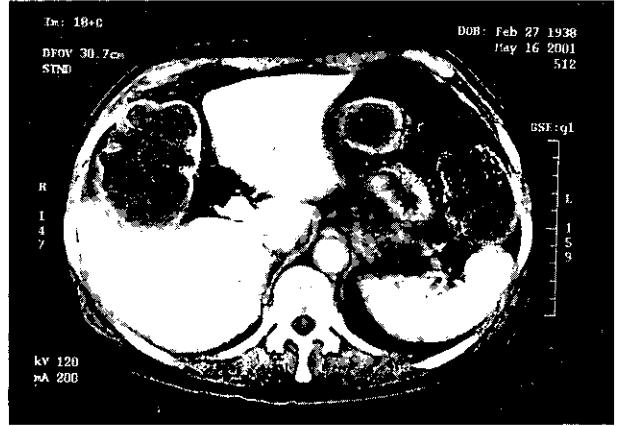


図 3 : 入院時の腹部CT像が便秘のS状結腸の大量の便が貯留している。



図 2 : 病理組織像（前腕伸側）真皮全層に膠原線維の膨化、均質化がみられる。



図 4 : 排便後の大腸内視鏡所見多発性の潰瘍を認める。

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

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

分担研究者 石川 治 群馬大学皮膚科学教室教授
協力者 菅原伸幸 群馬大学皮膚科学教室
協力者 田村敦志 群馬大学皮膚科学教室助教授

要旨

症例は 61 歳と 52 歳の女性全身性強皮症患者。2 例とも下剤や消化管運動改善薬内服などの治療に抵抗性の慢性、難治性イレウス症状を繰り返していた。オクトレオチド 100 μ g/日連日皮下注射により症状は改善し、その後、投与間隔を漸次延長することで長期間、比較的良好にコントロールできた。オクトレオチド皮下注射は強皮症に伴う偽性腸閉塞に試みる価値のある治療法と思われたため、文献的考察を加え報告した。

A.はじめに

全身性強皮症（以下 SSc と省略）は消化管病変を合併する頻度が高く、特に食道の拡張や蠕動低下などの食道病変の合併がよく知られている¹⁾。偽性腸閉塞は比較的稀な消化管合併症であるが、難治性で、種々の治療に抵抗し、苦慮することがある。1991 年に Soudah ら²⁾により、SSc に伴う偽性腸閉塞に対するオクトレオチドの有効性が報告されて以来、オクトレオチド有効例の報告が散見されるようになった^{3)~12)}。今回、我々は偽性腸閉塞をきたした SSc 患者 2 例に対しオクトレオチドを投与し、比較的良好な結果が得られたので、文献的考察を加え報告する。

B.症例

症例 1.

患者 61 歳，女性。

家族歴 特記すべき事なし。

既往歴 1952 年，網膜色素変性症に罹患し，以後，両眼の視力はほとんどない。1970 年，卵巣異型増殖症にて両側卵巣摘出術を受けた。1986 年，肺結核のため加療を受けた。

現病歴 1974 年，レイノー現象と手指のこわばり感が出現し，1977 年に当科を受診した。近位皮膚硬化，強指症，指尖癩痕，舌小帯短縮，両側下肺野の肺線維症を認め，SSc と診断。以後，当科にて治療を受けていた。

1985 年頃より腹痛，嘔吐，腹部膨満感等の消化器症状が出現し，下剤，消化管運動改善薬の内服などで加療したが，効果は一時

的で、脱水、低栄養状態を頻回に起こし、入退院を繰り返すようになった。1994年5月17日には悪心、嘔吐が出現し、経口摂取不能となったため5月18日に入院した。

入院時現症 顔面は光沢を有し、口囲には放射状のしわを認め、全体として仮面様顔貌を呈していた。両手指には強指症、軽度の屈曲拘縮、指尖癩痕を認めた。皮膚の硬化は前腕にもみられ、舌小帯は短縮していた。腹部は膨満し、鼓音を呈していた。聴診ではグル音をわずかに聴取するのみであった。

入院時検査所見 血算では赤血球数 $5.68 \times 10^6 / \text{mm}^3$ 、Ht 48.9 %、Hb 15.1 g/dl、白血球数 $19.6 \times 10^3 / \text{mm}^3$ 、血小板数 $59.2 \times 10^4 / \text{mm}^3$ 、血清生化学的検査では総蛋白 9.1 g/dl、アミラーゼ 342 IU/l、随時血糖 181 mg/dl、尿素窒素 61 mg/dl、Na 137 mEq/l、K 4.9 mEq/l、Cl 96 mEq/l と著明な血液濃縮像を呈していた。抗核抗体 1 : 160 (homogeneous speckled pattern)、抗トポイソメラーゼ I 抗体 272 Index と陽性であった。腹部単純 X 線像では、鏡面像を形成した腸管内ガス像を認めた(図 1)。

治療経過 偽性腸閉塞に伴う高度の脱水と診断した。補液を行い、速やかに脱水状態は改善した。しかし腸蠕動は不良で、頑固な便秘症状が続いたため、第 30 病日よりオクトレオチド $100 \mu\text{g}/\text{日}$ 、3 週間連日皮下注射した。その結果、比較的良好な自然排便が起こるようになった。しかし、投与中止 2 週間後から再び便秘症状と腹部膨満感、悪心、嘔吐などの偽性腸閉塞症状が出現した

ため、第 65 病日よりオクトレオチドを再開した。投与再開とともに便排出は良好となり、偽性腸閉塞症状も改善した。第 97 病日から隔日投与としたが、症状は増悪せず、その後は近医にて徐々に投与間隔を延長し、投与を続けた。しかし投与開始から約 4 年後の 1998 年 6 月頃より徐々に食欲が低下し、在宅 IVH による管理となった。その後、急性の腹部症状は認めなくなったが、1999 年 1 月、IVH 刺入部より感染をきたし永眠した。

症例 2.

患者 52 歳、女性。

家族歴・既往歴 特記すべき事なし。

現病歴 1993 年、レイノー現象が出現。近医受診し、SSc と診断され加療を受けていた。1997 年 9 月頃より腹痛、嘔吐、腹部膨満感等の消化器症状が出現するようになった。近医にて下剤、消化管運動改善薬などの内服で加療されたが、効果は一時的で、1999 年 3 月には近医外科で腸閉塞として手術を受けた。しかし、その後も同様の症状を頻回におこし、入退院を繰り返していたため、1999 年 7 月 15 日当科を受診した。

初診時現症 両手指に強指症を認め、第 5 指は軽度屈曲拘縮を呈していた。皮膚硬化は前腕、前胸部にもみられ、前胸部には毛細血管拡張も存在した。舌小帯の短縮あり。腹部は軽度膨満し、鼓音を呈していた。聴診ではグル音が減弱していた。

初診時検査所見 血算に異常なく、血清生化学的検査では LDH 582 U/l と上昇していた以外に異常はなかった。尿所見にも異常は

ない。抗核抗体 1 : 640 (speckled pattern), 抗 RNP 抗体 36.9 Index と陽性。抗トポイソメラーゼ I 抗体は陰性であった。腹部単純 X 線像では鏡面像を形成した腸管内ガス像を認めた(図 2)。

治療経過 入院当初は症状が比較的安定していたため、SSc の臓器病変の検索を行いつつ経過を観察していた。第 16 病日、腹部膨満感が増悪し、腹痛、嘔吐が認められたためイレウス管を挿入した。その後、症状は改善したが、第 38 病日、再び同様の症状が出現。手術歴があり、機械的イレウスの可能性が否定できないことから、患者の強い希望もあり、同日イレウス解除術を施行した。手術では回盲部から約 15cm 口側の回腸と上行結腸の癒着が認められたため、同部の癒着を剥離した。手術後、一時的に症状改善がみられたものの、第 50 病日頃より再度、腹部膨満感が増悪し、下痢症状も出現するようになった。手術後 2 週間で症状の再燃が認められたことから、SSc に伴う偽性腸閉塞と診断し、パンテノール 500mg/日投与を行ったが効果なく、第 67 病日よりオクトレオチド 100 μ g/日連日皮下注射を開始した。その結果、腹部単純 X 線像で鏡面像を伴った腸管内ガスの残存がみられたものの、腹部症状は改善した。第 84 病日より隔日投与、第 98 病日より週 2 回投与としたが、症状の増悪はなかった。その後は近医にて週 2 回投与を続けていたが、2002 年 3 月頃より下痢症状が増悪したため投与を中止した。投与開始後、約 3 年 (中止後 11 ヶ月) が経過した現在まで、急性の腹部症状の再

発はない。

C. 考按

SSc に伴う消化管病変は、初期には病理組織学的変化が少なく、自律神経障害、血流障害により消化管の蠕動低下がおこると考えられている^{13)~16)}。進行すると筋原性の変化がみられ^{14,15)}、病理組織学的所見では固有筋層の萎縮と変性、粘膜下層の結合組織の硬化性線維化がみられるようになる⁹⁾。腸管の蠕動運動の低下は、腸管内容の停滞、腸管内細菌叢の異常増殖、消化吸收障害をもたらし、偽性腸閉塞の発症誘因となる^{5,17)}。

1991 年、Soudah ら²⁾は難治性の SSc に伴う偽性腸閉塞に対し、作用持続型ソマトスタチンアナログであるオクトレオチドの有効性を報告した。ソマトスタチンは胃や十二指腸、膵頭部に分布する D 細胞から産生されるポリペプチドで、他の消化管ホルモンに対しては抑制的に作用する。そのためオクトレオチドは消化管ホルモン産生腫瘍などの治療薬として用いられている²⁾。一方、ソマトスタチンには空腹期の胃の運動を抑制し、十二指腸以下には空腹時の強収縮運動を起こし、伝播させることが知られている¹⁸⁾。小腸の空腹期の消化管運動は、収縮運動のみられない時期を phase I、不規則な運動の起こる時期を phase II、これに続く強力な収縮波群を phase III、phase III から phase I に移行する際の運動を phase IV と分類されている¹⁹⁾。この収縮波群は胃・十二指腸からはじまり、順次小腸へと伝播し、interdigestive migrating contractions (IMC) と呼ばれている²⁰⁾。IMC は食塊と

呼ばれている²⁰⁾。IMCは食塊として運ばれなかった食物残渣や腸管の脱落上皮などを運び、腸管内を掃除し食後期への準備を行う housekeeper 的役割を行っていると考えられている^{5,17)}。SScに伴う偽性腸閉塞をきたした症例では、不規則な収縮波の出現やIMCの欠落がみられ、正常なIMCが認められない^{2,6,17)}。そのような症例に対しオクトレオチド皮下注射を行うと、phase IIIに類似した収縮波が見られるようになる^{2,6)}。Soudahら²⁾は、オクトレオチド投与により腸内細菌叢の異常増殖の指標とされる呼気中水素排泄量の減少が認められたことから、オクトレオチドは phase IIIを発現させ、腸管内容の停滞を減じ、細菌叢の異常増殖を抑制することにより、偽性腸閉塞症状を改善させるのではないかと推測している。また Soudahら²⁾は、不規則な収縮波が抑制されることにより、健常人に類似したIMCが回復したとも推察している。一方、IMCはより口側の収縮運動が抑制されることで誘発されたとした報告がある²¹⁾。前述のようにSScの消化管病変では、空腹期の不規則な収縮波や蠕動低下が認められる^{2,6,17)}。不規則な収縮波により、胃前庭部は蠕動運動の休止期間が得られない。また蠕動低下は食物残渣の停滞をまねき、食後期の消化管収縮運動が継続し、速やかな phase Iへの移行が阻害されている可能性がある。オクトレオチドには胃前庭部の運動抑制作用があることから^{6,18)}、胃前庭部の収縮運動が抑制された結果、IMCが回復した可能性が推測される。すなわちオクトレオチドの胃運動抑制作用が、自然

なIMCを誘発している可能性も考えられる。しかし、オクトレオチドの消化管運動に対する作用は不明な点が多く、今後のさらなる検討が期待される。

オクトレオチドの効果的な投与方法は確立されていない。過去の報告例では、症例により種々の投与方法が行われている(表)²⁾⁻¹³⁾。海外報告例では50 μ g/日の投与が多く行われ、本邦では100 μ g/日まで増量する投与方法が採られてきた。投与量については100 μ g/日を超えた投与は膵外分泌の低下をきたし、消化吸収障害の原因となることから避けるべきとされている⁶⁾。自験例はともに100 μ g/日の投与を行った。しかし25 μ g/日程度の低用量で症状の改善がみられる症例も存在するとの報告もあり⁶⁾、低用量から試みてもよいかもしれない。Verneら⁶⁾はオクトレオチド有効例と無効例を比較し、有効例ではオクトレオチド投与による phase IIIの発現頻度が高い傾向があるとしている。IMC測定は、やや侵襲のある検査ではあるが、有効例判定の指標として有用と思われる。

本邦では連日投与後に投与間隔を延長する試みもなされている。近藤ら⁸⁾は100 μ g/日連日投与後に隔日投与を行い、良好な結果を得ている。自験2例でも100 μ g/日連日投与で症状が改善し、症状改善後に投与間隔を延長する方法で長期間、比較的良好にコントロールすることができた。しかし Kobayashiらは⁴⁾、50 μ g連日投与後に100 μ g隔日投与を試みたものの、隔日投与後に症状の再燃をみている。投与間隔を延長し、症状を制御できるかは個々の症例の重症度

によると考えられるが、効果的な投与方法の確立のためにはさらなる症例の蓄積が必要である。

オクトレオチドの副作用として嘔気、下痢、便秘、腹痛、耐糖能異常、胆石などの報告がある²²⁾。SScに伴う偽性腸閉塞に対する投与では、本剤との因果関係は不明ながら、海外報告例で消化管穿孔が2例にみられている^{3,11)}。しかし、その他の重篤な副作用は報告されていない。自験2例でも長期間投与を行ったが、重篤な副作用は認められていない。オクトレオチド皮下注射は比較的安全な治療法と思われ、SScに伴う難治性の偽性腸閉塞に対し試みる価値のある治療法と考えた。

D. 文献

- 1) Frances J et al: J Rheumatol, 15: 896-874, 1988
- 2) Soudah HC et al: N Engl J Med, 325: 1461-1467, 1991
- 3) Peter JH et al: J Rheumatol, 20: 2175, 1993
- 4) Kobayashi T et al: Intern Med, 32: 607-609, 1993
- 5) 山本俊幸ほか: 日皮会誌, 104: 793-797, 1994
- 6) Verne GN et al: Dig Dis Sci, 40: 1892-1901, 1995
- 7) 植木宏明ほか: 強皮症調査研究班 平成7年度研究報告書: 181-186, 1996
- 8) 近藤啓文ほか: 強皮症調査研究班 平成7

年度調査報告書: 187-191, 1996

- 9) Perlemuter G et al: Arthritis Rheum, 42: 1545-1549, 1999
- 10) Descamps V et al: Eur J Dermatol, 9: 446-448, 1999
- 11) Malcom A et al: Am J Gastroenterol, 96: 3206-3208, 2001
- 12) 神戸直智ほか: 皮膚臨床, 38: 567-570, 1996
- 13) Treacy WL et al: Ann Intern Med, 59: 351-356, 1963
- 14) DiMarino AJ et al: N Engl Med, 289: 1220-1223, 1973
- 15) Greydanus MP, Camilleri M: Gastroenterology, 96: 110-115, 1989
- 16) Kaye SA et al: O J Med, 87: 495-500, 1994
- 17) Sjogern RW: Arthritis Rheum, 37: 1265-1282, 1994
- 18) Peeters TL et al: Regul Pept, 5: 209-217, 1983
- 19) Code CF, Maclell JA: J Physiol, 246: 289-309, 1975
- 20) 水本明良, 伊藤漸: 消化器病セミナー37, へるす出版, 東京: p162-169, 1989
- 21) Tohara K et al: Neurogastroenterol Mot, 12: 11-21, 2000
- 22) 齊藤晴比古: 医学のあゆみ, 141: 907-909, 1987

E. 発表

1. 論文発表
なし