

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

強皮症における病因解明と根治的治療法の開発

平成15年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹原 和彦

平成16年（2004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

### A. 全身性強皮症の重症度分類・治療指針案

1. 全身性強皮症の重症度分類・治療指針案（病型分類）…………… 7  
主任研究者 竹原和彦（金沢大学皮膚科）  
分担研究者 石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 桑名正隆, 佐々木哲雄, 佐藤伸一,  
後藤大輔, 室 慶直, 藤本 学
2. 全身性強皮症の重症度分類・治療指針案（総論）…………… 9  
主任研究者 竹原和彦（金沢大学皮膚科）  
分担研究者 石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 桑名正隆, 佐々木哲雄, 佐藤伸一,  
後藤大輔, 室 慶直, 藤本 学
3. 全身性強皮症の全身の重症度分類・治療指針案…………… 11  
主任研究者 竹原和彦（金沢大学皮膚科）  
分担研究者 石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 桑名正隆, 佐々木哲雄, 佐藤伸一,  
後藤大輔, 室 慶直, 藤本 学
4. 全身性強皮症の皮膚病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 13  
分担研究者 佐藤伸一（金沢大学皮膚科）  
分担研究者 石川 治, 桑名正隆, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 佐々木哲雄, 室 慶直,  
後藤大輔, 藤本 学  
主任研究者 竹原和彦
5. 全身性強皮症の肺病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 17  
分担研究者 桑名正隆（慶應義塾大学先端医科学研究所）  
分担研究者 佐藤伸一, 石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 佐々木哲雄, 室 慶直,  
後藤大輔, 藤本 学  
主任研究者 竹原和彦
6. 全身性強皮症の消化管病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 25  
分担研究者 遠藤平仁（北里大学内科）  
分担研究者 佐藤伸一, 石川 治, 桑名正隆, 尹 浩信, 川口鎮司, 佐々木哲雄, 室 慶直,  
後藤大輔, 藤本 学  
主任研究者 竹原和彦

7. 全身性強皮症の腎病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 29  
 分担研究者 遠藤平仁（北里大学内科）  
 分担研究者 佐藤伸一，石川 治，桑名正隆，尹 浩信，川口鎮司，佐々木哲雄，室 慶直，  
 後藤大輔，藤本 学  
 主任研究者 竹原和彦
8. 全身性強皮症の心病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 33  
 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）  
 分担研究者 佐藤伸一，石川 治，桑名正隆，尹 浩信，遠藤平仁，佐々木哲雄，室 慶直，  
 後藤大輔，藤本 学  
 主任研究者 竹原和彦
9. 全身性強皮症の関節病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 37  
 分担研究者 石川 治（群馬大学皮膚科）  
 分担研究者 桑名正隆，尹 浩信，遠藤平仁，川口鎮司，佐々木哲雄，佐藤伸一，室 慶直，  
 後藤大輔，藤本 学  
 主任研究者 竹原和彦
10. 全身性強皮症の血管病変に対する重症度分類・治療指針案…………… 42  
 分担研究者 尹 浩信（東京大学皮膚科）  
 分担研究者 佐藤伸一，桑名正隆，石川 治，川口鎮司，遠藤平仁，藤本 学，佐々木哲雄，  
 室 慶直，後藤大輔  
 主任研究者 竹原和彦
11. 全身性強皮症の重症度分類・治療指針案（まとめ）…………… 46  
 主任研究者 竹原和彦（金沢大学皮膚科）  
 分担研究者 石川 治，尹 浩信，遠藤平仁，川口鎮司，桑名正隆，佐々木哲雄，佐藤伸一，  
 後藤大輔，室 慶直，藤本 学

## B. 一般研究報告

1. 強皮症における血管内皮前駆細胞異常…………… 49  
 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 岡崎有佳
2. 膠原病に伴う肺高血圧症における BMPR-II，ALK-1 に対する自己抗体の検索…………… 54  
 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 佐藤隆司

3. 全身性強皮症における抗 phosphatidylserine-prothrombin 複合体に対する自己抗体の検討・・・ 59  
 分担研究者 佐藤伸一（金沢大学皮膚科）  
 協力者 長谷川 稔, 山崎雅英  
 主任研究者 竹原和彦
4. 強皮症におけるフォスファチジルセリン依存性抗プロトロンビン抗体の陽性率と  
 臨床症状との関連 ..... 63  
 研究協力者 山崎雅英（金沢大学血液内科）  
 協力者 河嶋洋平, 長谷川 稔  
 主任研究者 竹原和彦
5. 全身性強皮症における血液中 B 細胞ホメオスターシスの異常 ..... 70  
 分担研究者 佐藤伸一（金沢大学皮膚科）  
 分担研究者 藤本 学  
 協力者 長谷川 稔  
 主任研究者 竹原和彦
6. B リンパ球における RP105 シグナル伝達経路の解析 ..... 79  
 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 矢澤徳仁, 審良静男, 三宅健介
7. 全身性強皮症における CD19 多型の検討 ..... 86  
 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
8. 強皮症における可溶性 CD1d 遺伝子発現に関する研究 ..... 93  
 分担研究者 後藤大輔（筑波大学内科）  
 協力者 松本 功, 伊藤 聡, 堤 明人, 住田孝之
9. 抗セントロメア抗体測定における抗 CENP-A 抗体 ELISA と市販抗 CENP-B 抗体 ELISA の  
 有用性 ..... 100  
 分担研究者 室 慶直（名古屋大学皮膚科）  
 協力者 杉浦一充, 富田 靖
10. PPAR $\gamma$  を標的とする強皮症様マウスモデル治療の試み ..... 104  
 分担研究者 遠藤平仁（北里大学内科）  
 協力者 河野 静, 橋本 篤, 村上洋介, 北里英郎, 林 泉

11. 全身性強皮症患者血清中の可溶性エンドグリン値の検討 ..... 108  
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, 尹 浩信
12. 皮膚線維化における CTGF の役割 ..... 113  
分担研究者 佐藤伸一 (金沢大学皮膚科)  
協力者 中條園子, 金原拓郎, 白崎文朗, 川原 繁  
研究協力者 稲垣 豊  
主任研究者 竹原和彦
13. TGF- $\beta$  Inhibitor による分化・増殖調節機構の検討 ..... 119  
分担研究者 宮園浩平 (東京大学大学院分子病理)  
協力者 近藤美幾, 羽生亜紀, 斉藤正夫, 宮澤恵二  
主任研究者 竹原和彦
14. TGF- $\beta$  /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 ..... 128  
研究協力者 稲垣 豊 (東海大学基盤診療学系)  
協力者 池田一雄, 岡崎 勲  
主任研究者 竹原和彦
15. TGF- $\beta$  刺激による human  $\alpha 2(I)$  collagen 遺伝子発現亢進における PI3-kinase の意義 ... 135  
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, 神人正寿, 三村佳弘, 玉置邦彦
16. Transforming growth factor (TGF)- $\beta$  による I 型コラーゲン遺伝子転写制御における p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) の関与について ..... 146  
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
17. 全身性強皮症皮膚線維芽細胞における TGF $\beta$  受容体の発現量についての解析 ..... 151  
分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)  
協力者 久保正英, 玉置邦彦
18. ヒト皮膚細胞における EGF によるファイブロネクチン発現制御のメカニズム ..... 157  
分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)  
協力者 三村佳弘, 玉置邦彦
19. 皮膚線維芽細胞における EGF による II 型 TGF- $\beta$  受容体発現亢進の機序について ..... 162  
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, 玉置邦彦

20. Protein kinase Cによる皮膚線維芽細胞におけるI型コラーゲン遺伝子の転写制御…… 168  
分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)  
協力者 神人正寿, 玉置邦彦
21. 核内 ErbB3 binding protein 1(EBP1)の強皮症線維化におよぼす影響 …… 175  
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)  
協力者 原まさ子
22. 強皮症の線維化におよぼす核内 pro-IL-1 $\alpha$ 結合因子の解析 …… 180  
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)  
協力者 深澤千賀子, 原まさ子
23. Sphingosine kinaseはTGF- $\beta$ により誘導され, TIMP-1遺伝子の発現を制御している…… 185  
分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
協力者 山中正義
24. 血清KL-6, SP-D, SP-Aを組み合わせた強皮症関連間質性肺炎の病態分類 …… 194  
研究協力者 安井正英 (金沢大学細胞移植学)  
分担研究者 佐藤伸一  
主任研究者 竹原和彦
25. 全身性強皮症における肺線維症の臨床評価における血清SP-D, KL-6値の比較的研究 …… 199  
分担研究者 佐藤伸一 (金沢大学皮膚科)  
協力者 築場広一, 長谷川 稔  
主任研究者 竹原和彦
26. 全身性強皮症において血清可溶性PSGL-1値は肺線維症の合併と逆相関する …… 208  
分担研究者 佐藤伸一 (金沢大学皮膚科)  
協力者 築場広一  
主任研究者 竹原和彦
27. 全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対するシクロフォスファミドパルス療法 …… 214  
分担研究者 佐藤伸一 (金沢大学皮膚科)  
協力者 小村一浩, 築場広一, 長谷川 稔  
研究協力者 安井正英  
主任研究者 竹原和彦
28. 肺癌を併発した全身性強皮症の解析 …… 221  
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 池澤善郎, 高橋一夫, 中村和子, 秋山朋子, 近藤 恵, 小嶋実緒, 石ヶ坪良明

29. 当科における全身性強皮症男性患者の解析 特に職業との関連について ..... 226  
 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 近藤 恵, 秋山朋子, 中村和子, 高橋一夫
30. 全身性強皮症皮膚における parvovirus B19 DNA についての検討 ..... 231  
 研究協力者 大塚 勤 (獨協医科大学皮膚科)  
 主任研究者 竹原和彦
31. 全身性強皮症における心筋障害の核医学的評価 ..... 237  
 研究協力者 中嶋憲一 (金沢大学核医学)  
 協力者 河野匡哉  
 主任研究者 竹原和彦
32. 皮膚潰瘍を有する全身性強皮症患者における患肢動脈造影所見 ..... 241  
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
 協力者 長谷川道子, 永井弥生, 田村敦志
33. 全身性強皮症の活動制限の特徴および適応するデバイスについて ..... 245  
 研究協力者 麦井直樹 (金沢大学リハビリテーション部)  
 分担研究者 佐藤伸一  
 協力者 生田宗博, 西 悦子, 沢崎詩織  
 主任研究者 竹原和彦
34. 強皮症患者における関節可動域と Health Assessment Questionnaire (HAQ) との関連 ..... 252  
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
 協力者 橋本姿恵, 遠藤雪恵, 山中正義, 清水 昌, 安部正敏, 根岸 泉
35. 全身性強皮症の皮膚硬化に対する紫外線療法の定量的 echography による評価 ..... 258  
 研究協力者 大塚 勤 (獨協医科大学皮膚科)  
 協力者 橋壁道雄, 山崎雙次  
 主任研究者 竹原和彦
36. 全身性強皮症に合併した顕微鏡的多発血管炎の1例 ..... 263  
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
 協力者 田中椋子, 清水 晶, 土屋朋子, 遠藤雪恵, 永井弥生, 田村敦志
37. ステロイド投与が奏功した全身性強皮症の1例 ..... 267  
 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 池澤善郎, 高橋一夫, 内田敬久, 中村和子, 秋山朋子, 近藤 恵, 小林めぐみ,  
 小嶋実緒, 石ヶ坪良明, 井上優子, 大野美香子, 横田俊平

38. 頭部の脱毛と両側性顔面皮膚萎縮を呈した2例	271
分担研究者 室 慶直 (名古屋大学皮膚科)	
協力者 菊田暁子, 富田 靖, 亀井 譲	
39. 汎発性強皮症に伴う手指潰瘍が化膿性関節炎に至った1例	277
分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)	
協力者 中村謙介, 山根謙一, 増子達也, 河野慎次郎, 玉置邦彦	
40. 下肢長差不等を来した小児線状強皮症の1例	283
分担研究者 室 慶直 (名古屋大学皮膚科)	
協力者 杉浦一充, 富田 靖	
41. 微小血管障害性溶血性貧血を合併した男性強皮症の一部検例	287
分担研究者 室 慶直 (名古屋大学皮膚科)	
協力者 渡辺智久, 安立あゆみ, 富田 靖	
Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表	293



# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
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	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	遠藤 平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	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講師
分担研究者	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
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
分担研究者	宮園 浩平	東京大学大学院医学系研究科分子病理学教授
分担研究者	後藤 大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	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ついては、①免疫学的側面、②コラーゲン代謝、③サイトカイン異常、④血管障害、⑤遺伝的背景、⑥環境要因の関与などが想定されるものの、これらの異常がどのように関連しているのか、明確な一元的仮説は確立していない。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、ターゲットを特定の分子に絞った根治的治療法の確立には至っていない。

本研究では、強皮症のエキスパートを集約するとともに、基礎研究領域よりも数名のエキスパートを加え、幅広い見地よりの研究チームを構成し、難治性疾患である本症の病因的解明と根治的治療法の確立に努めることを計画した。

1. 研究及び基礎的治療研究

昨年までに得られた結果をもとに、病因研究としての基礎研究の一部においては、治療のターゲットとなる分子を想定して実験が重ねられた。

(1)免疫担当細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

昨年、我々は、これまで自己免疫疾患においてあまり注目されていなかったB細胞異常について、ヒト患者ではCD19の発現の亢進、モデルマウスであるTSKマウスではCD19のリン酸化の異常を見出したが、本年度は更なるCD19の異常の機構の解明、CD19遺伝多形の研究、治療ターゲットとしてのB細胞活性化分子の制御を中心に検討した。

(2)病変部由来線維芽細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

これまで、TGF- $\beta$ による活性化機構（TGF- $\beta$ レセプターの発現増強とTGF- $\beta$ 細胞情報伝達因子であるsmadファミリーについての検討、CTGFによりコラーゲン遺伝子活性化の検討）の解明を目指し、それらの阻害薬のスクリーニングを行う。

(3)強皮症動物モデルの確立と基礎的治療研究への応用

以下の4つの強皮症動物モデルを用いて、線維化機構の解明とそれらの阻害薬となるターゲットの因子を見い出す。

### ① サイトカイン注入線維化マウス

TGF- $\beta$  及び CTGF 皮下注入におけるマウス線維化モデルにおけるプロコラーゲンプロモーター活性の解析

### ② 自然発症 TSK マウス

B細胞異常を中心とした強皮症との類似性の検討とB細胞制御による皮膚線維化の抑制の検討

### ③ プレオマイシン誘導性マウス肺線維症

プレオマイシンマウス気道内1回注入による肺線維症の誘導と線維化を抑制しうるターゲットの解明

### ④ プレオマイシン誘導性皮膚線維化モデル

プレオマイシンのマウス皮内に対する反復注入による皮膚線維症の誘導と線維化を抑制しうるターゲットの解明

## 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、現在、我が国で最も必要と考えられるのは、エキスパートによって、十分な検討が加えられた詳細な臨床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し、予後を左右する因子や治療成績などを解析することが必要と考えられる。

我々は、昨年度より、主任研究者及び分担研究者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、さらに毎年のデータを蓄積するプロジェクトを開始した。今後、重症例の長期的予後を左右する因子、日本人における自然経過、日本人重症例の臨床像の欧米人との比較、治療による予後の差、治療薬の効果と副作用、合併症の頻度と予後に対する影響などさまざまな方向より検討を続けることとした。

なお、本研究班の期間終了後も次期の班、あるいは強皮症研究会議でデータベースの蓄積を継続し、最低でも20年及ぶ長期的プロジェクトとして継続していく予定である。

#### ②臓器別重症度分類及び治療指針の作成

一般に本症は、日本人において、日本人に比較して、

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占める

などの病態の差があり、欧米の臓器別重症度分類及び治療指針をそのまま使用することはできない。

以上より、日本人に適した臓器別重症度治療指針の試案を作成し、班会議ワークショップで検討することとした。次年度には最終案をまとめ、冊子やインターネットを通じて公開する予定である。

### (2)個別研究

本年度は、早期肺線維症の活動性評価とシクロフォスファミドパルス療法の評価及び肺高血圧症の治療に対する効果、クエン酸シルデナフィル効果の評価などを中心に新規治療法の確立に努めたい。

また、肺病変以外にも心病変、エコーによる皮膚病変、血管造影による血管病変などの評価法についても新たなものを提示する。

## B. 研究方法と成果

### 1. 病因研究

#### (1)免疫担当細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

前年度本研究で見い出されたB細胞の活性化の機構の解明のために、患者血液中B細胞ホメオスタシスの異常について検討したところ、本症においては血液中ナイーブB細胞が増加し、メモリーB細胞や形質細胞前駆細胞の減少が認められた。しかしながら、患者血中メモリーB細胞においては、数は減少しているものの、CD19、CD80、CD86などの活性化マーカーの亢進が認められ、さらには免疫グロブリンの産生能も亢進していた(佐藤)。さらに、モデルマウスでTSKマウスにおいてB細胞の活性化を抑制する抗CD20抗体によって線維化の抑制が見られた(佐藤)。以上より、B細胞の活性化を抑制する薬剤、例えば既にB細胞リンパ腫の治療薬として認可されている抗CD20モノクローナル抗体であるリツキサンの本症治療薬としての可能性が示された。

さらには、このB細胞機能分子であるCD19発現の亢進は、遺伝子プロモーター領域において、特定のプロモーター多型との顕著な関連が見い出され、

CD19 遺伝子の異常が疾患感受性遺伝子である可能性が示された(土屋, 佐藤)。

他の免疫学的異常としては, 抗リン脂質抗体の一つである抗 phosphatidylserine-prothrombin 複合体抗体が本症において 16%に検出され, 同抗体は, 種々の血栓症, 皮膚潰瘍, 肺線維症, 肺高血圧症を有する症例に有意に高率に見られ, 多彩な病態の誘発因子の一つであると考えられた(長谷川, 山崎, 竹原)。さらに, 本症における NKT 細胞の抗原反応性の低下が CD 1 $\alpha$ 分子のアイソフォームとの関連が存在することも示された(後藤)。

### (2)病変部由来線維芽細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

病変部由来線維芽細胞は, これまでの研究で主として TGF- $\beta$ と CTGF の二つのサイトカインの刺激によって活性化されていることが示されてきたが, 本年度は, *in vitro* における TGF- $\beta$ による活性化の阻害を目的で種々の基礎的治療研究が達成された。

TGF- $\beta$ の I 型受容体拮抗薬 SB431542 による TGF- $\beta$ 分化増殖調節機構(宮園),  $\alpha$ コラーゲン遺伝子(Col1A2)転写抑制因子 YB-1 による線維化抑制アデノウイルス二重感染方法の確立(稲垣), smad3 のリン酸化関与する PI3-kinase inhibitor LY 294002 によるヒト  $\alpha$ (1)コラーゲン遺伝子の転写活性の抑制(尹), 同じ smad3 のリン酸化に関与する 2 $\times$ FYVE の強発現によるヒト  $\alpha$ 2(1)コラーゲン遺伝子の発現の抑制(尹), HGF によりリン酸化される ERK1/ERK2 の smad3 への拮抗的作用と TGF- $\beta$ によるコラーゲン遺伝子の転写促進作用の抑制(稲垣), P38MAPK 阻害剤である SB203580 による II 型 TGF- $\beta$ 受容体発現の抑制(尹), PKC- $\alpha$ 阻害剤 Gö697 および PKC- $\alpha$ 阻害薬 Rottelerin 添加による I 型コラーゲンの産生低下(尹), IL-1- $\alpha$ の転写調節因子である EBPI 特異的 siRNA 遺伝子導入によるプロコラーゲン遺伝子発現低下(川口)などが見出され, これらの基礎実験より, 次年度は動物モデルにおける線維化の抑制について検討したい。特に HGF については, 血管新生療法薬としての臨床試験の段階に入っていることより, 全身性強皮症への治療応用も試みたい。

### (3)強皮症動物モデルの確立と基礎的治療研究への応用

①TGF- $\beta$ および CTGF 皮下注入におけるマウス線

維化モデルにおける治療ターゲットの特定のために, プロコラーゲン遺伝子のプロモーター領域に, リポーター遺伝子を有するトランスジェニックマウスを用いて線維化が維持される機構の解明を試みたところ, TGF- $\beta$ 注入のみでは一過性にしか増強しないプロコラーゲン遺伝子のプロモーター活性が, CTGF 追加投与により持続的に増強し続けることが明らかにされた(竹原)。以上より, プロコラーゲン遺伝子のプロモーター領域に対する CTGF の作用を阻害する物質のスクリーニングが基礎的治療研究の上で重要と考えられ, (2)で示された候補物質の本動物モデルにおける抑制効果を次年度検討することが計画されている。

②TSK マウスにおいて, B 細胞活性化物質の抑制により線維化の抑制がみられることが明らかにされた。

③プレオマイシン誘導性マウス肺線維症においても, (2)で示された線維化抑制物質の効果を次年度検討することが計画されている。

④プレオマイシン誘導性皮膚線維化モデルにおいても(2)で示した線維化抑制物質の効果を次年度検討することが計画されている。

## 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合同 9 施設より初年度 31 例, 本年度 29 例の登録があり, 詳細なデータの蓄積が開始された。次年度は死亡例についての解析を行う予定である。

②臓器別重症度分類および治療指針の作成

ア) 表 1 のように作成者を分担した。

イ) 表 2 のタイムスケジュールにしたがって検討を重ね, 指針案を完成された。

ウ) 本年度班会議でワークショップとして討議し, 問題点を検討した。

エ) 来年度班会議までに最終案をまとめ, リーフレットとする。

なお, 臓器別重症度の要約については表 3 にまとめた。

### (2)個別研究

①肺病変

金沢大皮膚科より, 早期肺病変に対するシクロホスファミドパルス療法およびシクロスポリン併用療

法の治療案が提示され、7例全例で有効であったことが報告された(佐藤, 竹原)。今後班全体で同様の治療方針についての妥当性が検討されることとなった。さらに、その際、血清 SP-D は鋭敏な活動性の指標, KL-6 はより重症度を正確に反映する指標であることが示された(安井, 佐藤, 竹原)。

#### ②心臓病変

心筋血流 gate SPECT および I-123MIBG による交感神経イメージングにより、本邦の同症患者においては、虚血性病変の頻度は少ないものの、拡張障害を示す例が多く、早期の心臓病変を評価、確認しうる方法が新たに確立された(中嶋, 竹原)。

#### ③皮膚病変

皮膚エコーによる簡便かつ客観的な皮膚効果の評価法が確立させ、今後の治療効果の判定に有用であることが報告された(大塚)。また、強皮症病変部皮膚における human parovirus B19 の潜在的感染の関与が示された(大塚)。さらに、治療指針案に沿ったステロイド投与が有効であることが確認された(佐々木)。

#### ④関節病変

関節可能域と HAQ による QOL との間に有意な相関があることが示された(石川)。

#### ⑤リハビリテーション

HAQ 項目を含んだ全 106 項目における能力障害について調査し、缶ジュースやペットボトルのフタ開けが困難な患者へのリハビリテーション法を確立した(麦井, 竹原)。

#### ⑥その他

患者向けリーフレット「強皮症がわかる」を発行し、メディアを通じて広報し、配布を開始した。また、強皮症研究会との共同運営による相談件数は、今年度も 100 件を超えた(通称:強皮症オンライン)。

### C. 今後の展望

プロジェクト研究の中心である臓器別重症度分類および治療指針を 3 年目の次年度で完成させ、リーフレットとして広く医療機関に配布する。

また、*in vitro* で見いだされた線維化抑制薬の実際の効果を動物モデルを用いて検証する。早期肺線維症治療については、シクロフォスファミド療法を中心に新規治療確立のめどが立ったので、これを改善、発展させ、さらに次年度は、肺高血圧症の制圧を既

存の治療薬を用いて達成したい。

## 表1 臓器別重症度分類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	伊 浩信
筋・関節	群馬大	皮膚科	石川 治

## 表2 タイム・スケジュール

以下のようなスケジュールを設定

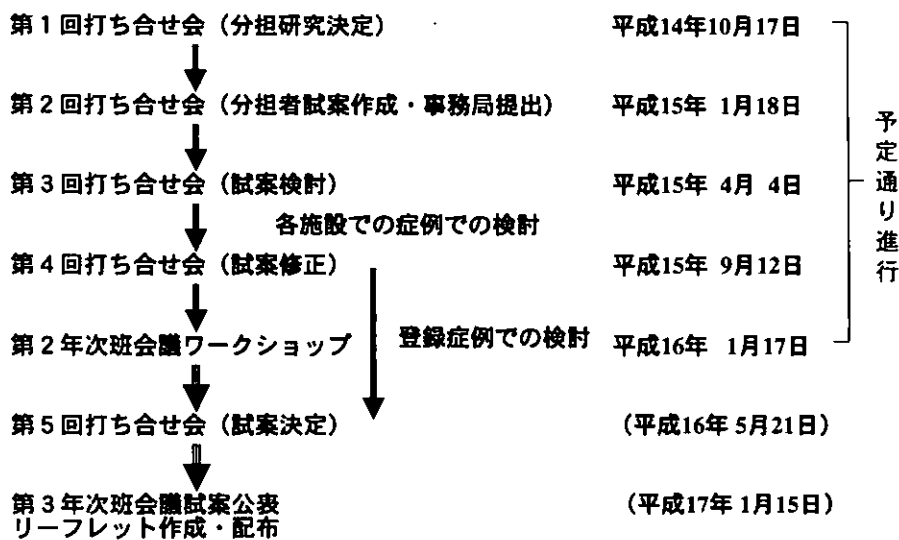


表 3 臓器別重症度の要約

臓器	0 (Normal)	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Very severe)
1. 全身一般	正常	体重 5~9% 減少	体重 10~19% 減少	体重 20~29% 減少	体重 30% 以上減少
2. 血管	正常	レイノー症状	指尖部の潰瘍	他の部位の皮膚潰瘍	指の壊疽
3. 皮膚	TSS = 0	TSS = 1~9	TSS = 10~19	TSS = 20~29	TSS 30 以上
4. 関節	ポイント数 <sup>1</sup> = 0	ポイント数 = 1~3	ポイント数 = 4~7	ポイント数 8 以上	-
5. 消化管					
上部消化管病変	正常	食道下部鼓動低下 <sup>2</sup> (自覚症状なし)	胃食道逆流症 (GERD) <sup>3</sup>	逆流性食道炎と それに伴う嚥下困難	食道狭窄による嚥下困難
下部消化管病変	正常	自覚症状を伴う腸管病変 (抗菌薬服用を要しない)	腸内細菌過剰増殖 <sup>4</sup> のため 抗菌薬の服用が必要	偽性腸閉塞あるいは 吸収不良症候群 <sup>5</sup> を伴う	中心静脈栄養法が必要
6. 肺					
間質性肺炎患	肺の間質性変化なし <sup>6</sup>	肺の間質性変化あり <sup>6</sup>	肺の間質性変化あり <sup>6</sup>	肺の間質性変化あり <sup>6</sup>	肺の間質性変化あり <sup>6</sup>
肺高血圧症	平均 PA 圧 ≤ 25 mmHg <sup>7</sup>	平均 PA 圧 > 25 mmHg <sup>7</sup>	平均 PA 圧 > 25 mmHg <sup>7</sup>	平均 PA 圧 > 25 mmHg <sup>7</sup>	平均 PA 圧 > 25 mmHg <sup>7</sup>
心	心電図：正常	かつ NYHA <sup>8</sup> 治療を要しない不整脈、伝導障害	かつ NYHA II 治療を要する不整脈、伝導障害	かつ NYHA III ペースメーカーの適応	かつ NYHA IV
腎	心超音波：50<EF	45<EF<50	40<EF<45	EF<40	
	自覚症状：特になし	NYHA <sup>8</sup>	NYHA II	NYHA III	NYHA IV
	正常	血清クレアチニン 0.9~1.2 mg/dl または 尿蛋白 1~2+	血清クレアチニン 1.3~2.9 mg/dl または 尿蛋白 3~4+	血清クレアチニン 3 mg/dl 以上	血検査を必要とする

TSS = modified Rodnan total skin thickness score, EF = ejection fraction.

<sup>1</sup> 左右の手首、肘、膝（計 6 関節）の可動域を角度計により測定し、正常域の何%かを求めてポイントをつける（ポイント 1：可動域 95%以上、2：可動域 75~95%、3：可動域 50~75%、4：可動域 25~50%）。<sup>2</sup> 食道蠕動低下の評価：胃食道逆流症は、上部消化管造影で抗コリン剤を使用せず、食道下部の蠕動と拡張を観察し評価する。あるいは、胃排出や逆流現象を見る食道シンチグラフィを用いて評価することも可能である。内視鏡を用いた逆流性食道炎の内視鏡分類も評価上重要である。<sup>3</sup> 胃食道逆流症 (GERD) は QOL を障害するような解やけ症状が週 2 回以上出現するものとし、内視鏡的に食道炎が確認され、かつ嚥下困難（食物のつかえ感）を自覚する場合、3 (Severe) とする。<sup>4</sup> 腸内細菌叢の過剰増殖の評価：食物停滞に基づく腸内細菌異常増殖症候群は、腹部膨満感、頻回下痢、腹部レントゲン写真腸管ガス像の増加により診断する。<sup>5</sup> 吸収不良症候群の評価はアセスメント：平常時体重に対して 1~2%/1 週間、5%/1 ヶ月、7.5%/3 ヶ月、10%/6 ヶ月以上の体重減少は栄養障害を疑う。また、%標準時体重 = 現在の体重 / 標準時体重を求め、同様単位期間あたりの体重減少を評価する。Body mass Index を用いて同様の評価をしてもよい。血清総蛋白濃度の低下、血清アルブミン、トランスフェリン値も参考となる。<sup>6</sup> 胸部 X 線または CT による。<sup>7</sup> 安静臥臥時の右心カテーター検査または心動時検査による。New York Heart Association Functional Classification (NYHA) I：安静時症状はなく、日常動作の制限もない。II：安静時に症状はないが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛などのため日常動作に軽度の制限がある。III：安静時に症状はないが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛などのため日常動作に軽度の制限がある。IV：若狭なしかいかなる日常動作もできない。安静時に症状を有する場合もある。

## II. 分担研究報告

### A. 全身性強皮症の重症度分類・治療指針案



厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

全身性強皮症の重症度分類・治療指針案（病型分類）

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	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	遠藤 平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	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講師
分担研究者	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
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
分担研究者	後藤 大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	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

## 研究要旨

臓器別重症度分類・治療指針の前提となる病型分類につき、diffuse SSc と limited SSc の定義を作成した。

### A. 病型分類試案

#### 1. 国際的コンセンサスとしての病型分類

本症において、過去にさまざまな病型分類が提唱されてきたが、国際的には、LeRoy & Medsger の提唱した diffuse cutaneous SSc (d SSc) と limited cutaneous SSc (l SSc) の 2 型分類にほぼ統一されて使用されるに至っている<sup>1) 2)</sup>。したがって、我が国においても本病型分類を採用したい。d SSc と l SSc の病型分類は、基本的には皮膚硬化の範囲によって規定され、肘関節より近位に至るものを d SSc、遠位に留まるものを l SSc とするが、表 1 に示したように他の要因を加味して総合的に判断することが、この病型分類の特徴ともいえる<sup>1)</sup>。しかしながら、極めて病初期で進行が急速なものの肘関節を越えて皮膚硬化が拡大していない例や、皮膚硬化が軽度でありながら、活動性の肺線維症を伴う例などの取り扱いについては、具体的な基準は示されていない。

おそらくは、エキスパート間では、おおよそのコンセンサスは存在し、研究者間の相違はそれほど大

きなものではないであろうが、一般臨床医に対しては、重症型である d SSc と軽症型である l SSc について、より明確な分類基準を示す必要性が考えられた。

#### 2. 本研究班としての病型分類試案

一般臨床医にも容易に理解可能な病型分類として表 2 に示す案を提示した。

### B. 治療指針

皮膚、肺などの主要臓器病変の治療指針に従うものとする。

### C. 文献

1. 竹原和彦：全身性強皮症の病型分類。皮膚科の臨床。1988, 30 : 1499-1505
2. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al.: Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subnets and pathogenesis. J Rheumatol 1988, 15 : 202-204

表 1 全身性強皮症(SSc)病型分類

(LeRoy と Medsgerによる, 一部改変)

	diffuse cutaneous SSc (dSSc)	limited cutaneous SSc (lSSc)
皮膚硬化 進行 Raynaud現象と皮膚硬化 毛細管顕微鏡所見 爪上皮内出血点 腱摩擦音 関節拘縮 石灰沈着 主要臓器病変 主要抗核抗体	肘関節より近位皮膚硬化 急速 (皮膚硬化出現 2 年以内) 皮膚硬化が先行するかほぼ同時 毛細血管の脱落 進行期には消失 腱摩擦音(+) (但し日本人では少ない) 高度 まれ 肺, 腎 (日本人ではまれ), 心, 食道 抗トポイソメラーゼ I 抗体 抗RNAポリメラーゼ抗体	肘関節より遠位皮膚硬化 緩徐 (皮膚硬化出現 5 年以上) Raynaud現象が先行 毛細血管の蛇行, 拡張 多数 腱摩擦音 (-) 軽度 多い 肺高血圧症 (日本人ではまれ), 食道 抗セントロメア抗体

表 2 全身性強皮症の病型分類

(1) diffuse cutaneous SSc

大基準 肘関節より近位に及ぶ皮膚硬化

- 小基準 ①抗トポイソメラーゼ I 抗体または抗RNAポリメラーゼ抗体陽性  
②肺線維症 (胸部X線または胸部CT所見によって明らかな肺線維症の所見を認めるもの)  
③明確な皮膚硬化出現 1 年以内に前腕に及ぶ皮膚硬化

大基準を満たすか, 小基準のうち 2 項目を満たすもの  
(注: diffuse cutaneous SScの皮膚硬化が改善し, 基準を満たさなくなった場合でも分類はdiffuse cutaneous SScの分類は変更しない。)

(2) limited cutaneous SSc

diffuse cutaneous SSc の基準を満たさないもの。  
但し, 経過中にdiffuse cutaneous SScの基準を満たしたものは, その時点で分類をdiffuse cutaneous SScに変更する。

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

全身性強皮症の重症度分類・治療指針案（総論）

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	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	遠藤 平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	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講師
分担研究者	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
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
分担研究者	後藤 大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	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

## 研究要旨

本重症度分類では、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度 score の高いものをその症例の重症度とする。

### A. 重症度の概念

Medsgger らは、重症度(severity)は damage(不可逆的な変化)と activity(可逆的な変化)の相加的なものと定義している<sup>1)</sup>。国際的には、本症の重症度としては、Modified Rodnan Total Skin Score(以下 TSS)が使用され<sup>2)</sup>、各種臨床試験の endpoint として評価の中心となっている。確かに TSS は、一般的に内臓病変などとも相関し、治療などにより比較的短期間に変化することより、1~2 年以内の臨床試験には有用であろう。

しかしながら、皮膚硬化は、軽度ながらも肺線維症の高度な例も存在することより、個々の症例においては、TSS のみが重症度を反映しているとはいえない。

したがって、本重症度分類では、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度 score の高いものをその症例の重症度としたい。

### B. 治療指針

既に欧米においては、d SSc に対しては、疾患の自然経過を変え、最低限進行を抑制させる disease modifying drugs(疾患修飾薬)及び各種臓器病変に対する対症療法薬の両者を、d SSc に対しては各種臓器病変に対する対症療法薬で治療するとのコンセンサスがほぼ確立している<sup>3)</sup>。

しかしながら、明確な EBM を伴った disease modifying drugs は未だ確立していないことより、本研究班では、現状におけるベストの disease modifying drugs を決定するとともに、さらに d SSc においても stage(病期)によって推奨される disease modifying drugs も変更するようなプロトコールも将来的には立案したい。

### C. 文献

1. Medsgger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A et al.: A Disease Severity Scale for Systemic Sclerosis : Development and Testing. J

Rheumatol 1999, 26 : 2159-2167

2. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S et al.: Inter and Intraobserver Variability of Total Skin Thickness Score (Modified Rodnan TSS) in Systemic Sclerosis. 1995, 22 : 1281-1285
3. Seibold JR, Furst DE & Clements PJ : Why everything ( or nothing) seems to work in the treatment of scleroderma. J Rheumatol 1992, 19 : 673-675