

③浮腫が著明で利尿薬に反応が乏しく、左心不全へと進展する傾向にあるもの。

④高カリウム血症、アシドーシスが著明で保存療法が奏効しないもの。

また血圧がコントロールされた状態が維持され、ACE 阻害薬が継続投与されたことにより透析療法から離脱できる症例があると報告されている。

F.A.Wollheim, H.Zachariae..A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J. Rheumtol, 26,2159-2162, 1998

2. Steen, VD:Scleroderma renal crisis, Rheum Dis Clin N Am, 29, 315-333, 2003

### C. 文献

1. Medsger, T.A. A.J. Silman, V.D.Steen, C.M. Black, A. Akesson, P.A. Bacon, C.A.Harris,S.Jablonska,M.I.Jayson,S. A.Jimenez,T.Krieg E.C. Leroy, P.J. Maddison,M.L.Russell,R.K.Schachter,

### D.研究発表

1. 論文発表 なし  
2. 学会発表 なし

E.知的所有権の出願・登録状況 なし

表1：重症度分類

以下の全身性強皮症に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

1. 高血圧性腎障害  
強皮症腎クリゼ
2. 正常血圧腎障害  
抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連  
糸球体腎炎  
溶血性尿毒症症候群

### 腎障害に共通した重症度分類

0. (Normal) 正常
1. (Mild) 血清クレアチニン 0.9~1.2mg/dl  
または 尿蛋白 1~2+
2. (Moderate) 血清クレアチニン 1.3~2.9mg/dl  
または 尿蛋白 3~4+
3. (Severe) 血清クレアチニン 3mg/dl以上
4. (Very severe) 血液透析を必要とする

表2：腎障害の重症度分類

Grade 0	1	2	3	4
79%	7.6%	5.0%	4.7%	3.4%
68例	6例	5例	4例	3例

SRC 2例、ANCA associated GN 4例、HUS 1例

gradeの短期間での変動がある。SRC grade 2→0（診断時→治療後）

grade 3→1

grade 4→4

1症例：血清クレアチニン2.4 しかし尿蛋白1+であり grade2 とした

1症例 ARF例 原因不明（脱水？）

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

全身性強皮症の心病変に対する重症度分類・治療指針案

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	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	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	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	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	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	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	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	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
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

本邦全身性強皮症の心病変に対する重症度分類・治療指針の試案を作成した。また、重症度分類を本邦全身性強皮症にあてはめ、その分布を検討した。

A. 重症度分類案

1999年に、Medsgerらにより報告された全身性強皮症の重症度分類<sup>1</sup>を参考に本邦における心病変に対する重症度分類案を作成した(表1)。心電図、心超音波、自覚症状の3項目のうち、一つでもあてはまれば、重症度のより重い分類にすることとした。自覚症状以外の、検査法としては、どの施設でも比較的簡易に施行でき、しかも、患者の身体的負担の少ないものとして、心電図

と心超音波にて評価することにした。心電図では、安静時12誘導だけではなく、必要を認めれば、負荷心電図、24時間ホルター心電図を組み合わせることで評価することが推奨される。現在、感度の良い検査法として、心筋シンチグラフィがある。多施設から多くの報告が出されている<sup>2-5</sup>が、この検査法を用いると、50%以上の患者に異常を認めることもある。しかし、その多くの症例は、軽症で自覚症状に乏しいことが多く、また、施行でき

る施設が限られることより、重症度分類の基準としては除外した。しかし、心病変の早期発見には有用な検査法であると考えている。

東京女子医科大学附属青山病院に入院した120例の全身性強皮症患者の入院検査結果より、retrospective に心病変の評価を行った。表2に示すように、diffuse cutaneous 型では、25%に、limited cutaneous 型では、10%に心病変を認めた。diffuse cutaneous 型において、重症度が高い傾向があった。

## B. 治療指針案

強皮症の心病変に関しては、心筋の線維化が病態形成に重要と考えられているが、その線維化の進行あるいは改善を目的とした治療法は確立されていない。免疫抑制薬の検討も行われたが、有効性は認められていない。しかし、近年、強力な免疫抑制療法を行うことにより、心機能を回復させたとする報告がみられる<sup>6</sup>。今後は、新たな治療法が検討されることが期待されるが、現段階では、症状にあわせた対症療法が行われている。今回検討した重症度分類に沿った治療指針を作成した(表3)。不整脈には、心筋障害を伴っていることを考え、心機能抑制をきたす可能性のある抗不整脈薬は、慎重に投与すべきである。不整脈のコントロールが薬物療法のみで困難な場合には、早期からペースメーカーの適応を考慮する。

## C. 文献

1. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, Bacon PA, Harris CA, Jablonska S, Jayson MI, Jimenez SA,

Krieg T, Leroy EC, Maddison PJ, Russell ML, Schachter RK, Wollheim FA, Zachariae H: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999;26:2159-2167.

2. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, Heuser RR, Leitl G, Wagner HN Jr, Brinker JA, Ciuffo AA, Becker LC: Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1986;105:661-668.
3. Gustafsson R, Mannting F, Kazzam E, Waldenstrom A, Hallgren R: Cold-induced reversible myocardial ischaemia in systemic sclerosis. *Lancet* 1989;2(8661):475-479.
4. Ishida R, Murata Y, Sawada Y, Nishioka K, Shibuya H: Thallium-201 myocardial SPET in patients with collagen disease. *Nucl Med Commun* 2000;21:729-734.
5. Steen VD, Follansbee WP, Conte CG, Medsger TA Jr: Thallium perfusion defects predict subsequent cardiac dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996;39:677-681.
6. McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, Storek J, Crofford LJ, Dansey R, Mayes MD, McDonagh KT, Nelson JL, Gooley TA, Holmberg LA, Chen CS, Wener MH, Ryan K, Sunderhaus J, Russell K, Rambharose J, Storb R, Furst DE:

High-dose immunosuppressive therapy  
for severe systemic sclerosis: initial  
outcomes. Blood 2002;100:1602-1610.

表 1. 心病変の重症度分類

	心電図	心超音波	自覚症状
Level 0 (normal)	正常範囲	50 < EF	特になし
Level 1 (mild)	薬物治療を 要しない不整脈 伝動異常	45 < EF < 50	NYHA I度
Level 2 (moderate)	薬物治療を 要する不整脈 伝動異常	40 < EF < 45	NYHA II度
Level 3 (severe)	ペースメーカー の適応	EF < 40	NYHA III度
Level 4 (very severe)			NYHA IV度

### NYHA分類：

- I 安静時に症状無く、日常生活の制限もない。
- II 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に軽度の制限がある。
- III 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に高度の制限がある。
- IV 苦痛無しにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

表 2. 全身性強皮症患者 120 例の心病変の重症度分類

	Diffuse type	Limited type
全体	63 例 (男性 5 例)	57 例 (男性 6 例)
Level 0	47 例 (男性 3 例)	51 例 (男性 4 例)
Level 1	10 例 (男性 1 例)	5 例 (男性 2 例)
Level 2	4 例 (男性 1 例)	1 例
Level 3	2 例	0
Level 4	0	0

表 3. 重症度分類に沿った治療指針

Level 0	要しない
Level 1	食事療法
Level 2	心不全治療、不整脈治療
Level 3	心不全治療、ペースメーカーの導入
Level 4	心不全治療、在宅酸素導入

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

全身性強皮症の関節病変に対する重症度分類・治療指針案

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	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	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	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	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	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	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長
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

本邦全身性強皮症の関節病変に対する重症度分類・治療指針の試案を作成した。また、群馬大学医学部附属病院皮膚科で通院加療中の全身性強皮症患者に本指針を適用し、患者分布を検討した。

A. 重症度分類案

1. 手指関節の重症度分類案

fingertip-to-palm distance in flexion (FTP) とは、第 IV 指指尖と手掌の遠位水平シワ（いわゆる感情線）の間の最短距離である。正常値は 0mm で、屈曲拘縮および MCP 関節の屈曲制限が進行すると徐々に拡大する。diffuse 型強皮症患者では皮膚硬化が急速に進行する時期に増大し、その後はほぼ一定かゆっくり改善するとされる。過去に Medsger

らが提唱した強皮症重症度分類でも、FTP を Normal 0-0.9cm, Mild 1.0-1.9cm, Moderate 2.0-3.9cm, Severe 4.0-4.9cm, Endstage 5.0cm 以下として段階的に分け、関節・腱の重症度としている<sup>1)</sup>。しかし、Normal に 0-0.9cm までの幅があることや、大関節の重症度を反映しているか不明である点から、日本人にこのまま当てはめることは不相当と考えた。

今回実施した、群馬大学皮膚科患者の FTP

値と QOL 評価表の結果をしてみると (表 1, 2), FTP の距離が長くなるに従い, QOL 評価表における実施不可能な項目数が増えていることが明らかとなった。

以上の結果を踏まえ, 今回暫定的に手関節の重症度を, 表 3 に示す FTP の距離で分類した。

### 2. 大関節の重症度分類案

大関節の評価として, 日本リハビリテーション医学会および日本整形外科学会で定めた関節可動域測定法に従い<sup>2)</sup>, 手, 肘, 膝の左右の各関節可動域を測定し (図 1), 正常可動域に対するパーセンテージを求めポイント化した。次いで各関節のポイントを合計し重症度を決定した (表 4)。可動域制限が高度であるのは手関節で, 次いで肘, 膝関節であった (表 5)。また, 関節重症度のポイントと FTP では, 正の相関を示した (図 2)。大関節の重症度によって分類された患者群の FTP 値は (表 6, 図 3), severe と normal, mild, moderate の各群間に何れも統計学的有意差があり (normal vs severe :  $p < 0.0001$ , mild vs severe :  $p < 0.0001$ , moderate vs severe :  $p < 0.005$ ), normal と moderate 間にも有意差があった ( $p < 0.05$ )。手指関節重症度で severe と分類された患者は, 全例が関節重症度においても severe に分類されたことから, 手指関節の評価は大関節の重症度評価に包含されるものと考えた。

### 3. 関節の重症度分類案

以上より, 関節病変に対する重症度分類案を表 4 として提案する。

## B. 治療指針案

・関節炎

- 1) 非ステロイド系抗炎症薬
- 2) 副腎皮質ステロイド薬:  
少量 10~20mg/day (プレドニン換算)

・関節拘縮

- 1) 完成した病変に対する有効な治療法はない。
- 2) リハビリテーション; 過度のリハビリは関節炎を悪化させる可能性があるので注意が必要である。

## C. 文 献

1. Medsger, T.A., Jr., A.J. Silman, V.D. Steen, C.M. Black, A. Akesson, P.A. Bacon, C.A. Harris, S. Jablonska, M.I.V. Jayson, S.A. Jimenez, T. Krieg, E.C. Leroy, P.J. Maddion, M.L. Russell, R.K. Schachter, F.A. Wollheim, and H. Zachariae. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol.* 26: 2159.
2. 米本恭三, 石神重信, 近藤 徹. 1995. 関節可動域表示ならびに測定法 (平成 7 年 4 月改訂). *リハ医学.* 32: 207

## D. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
第 42 回日本皮膚科学会群馬地方会 (平成 15 年 12 月 14 日 前橋)

## E. 知的所有権の出願・登録状況

なし



**表1. QOL評価表（群馬大学皮膚科作成）**

103人中不可能と答えた人数(%)

1.	タオルを絞る	16 (15.5%)
2.	タオル、スポンジなどで背中を洗う	10 (9.7%)
3.	シャツを着る、脱ぐ	5 (4.9%)
4.	足を投げ出して座る	5 (4.9%)
5.	階段を昇降する	5 (4.9%)
6.	公共の乗り物を利用する（バスや電車）	5 (4.9%)
7.	ズボンまたはスカートを着る、脱ぐ	3 (2.9%)
8.	コップで水を飲む	2 (1.9%)
9.	歯ブラシで歯を磨く	2 (1.9%)
10.	顔を洗い、タオルで拭く	2 (1.9%)
11.	排泄の後始末	1 (1.0%)
12.	箸、スプーンまたは自助具を使って食事をする	1 (1.0%)
13.	椅子に腰掛ける	0 (0.0%)
14.	屋外を移動する	0 (0.0%)

**表2. FTP分布とQOL評価表**

FTP (mm)	n (人)	FTP mean±SD (mm)	1人あたりの 不可能項目数
0	84	0	0.2±0.5
1~9	4	4.3±1.5	1.0±1.2
10~19	7	15.4±2.8	2.0±2.6
20~29	3	23.3±3.8	2.3±2.5
30~39	1	35.0	2.0
40~50	4	45.0±4.1	3.8±4.5
総計	103	4.0±9.1	0.6±1.5

**表3. 手指関節の評価**

FTPの距離(Fingertip to palm distance)を測定し  
重症度を決定する.

重症度	FTP
0 (normal)	0 mm
1 (mild)	1~9 mm
2 (moderate)	10~39 mm
3 (severe)	40 mm 以上

#### 表4. 大関節の評価

1. 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	可動域
0	95%以上
1	75%以上～95%未満
2	50%以上～75%未満
3	25%以上～50%未満
4	25%未満
2. 次に、各関節のポイント数を合計して重症度を決定する。
 

重症度	ポイント数
0 (normal)	0
1 (mild)	1～3
2 (moderate)	4～7
3 (severe)	8以上

参考：関節正常可動域 手160° 肘150° 膝130°

注意：可動域の制限は関節痛以外の原因、すなわち全身性強皮症による皮膚・関節軟部組織の硬化あるいは骨の破壊・吸収によるものであること。




表5. 大関節の評価 (関節重症度判定基準案)

関節重症度	人数	男	女	肘point平均		手point平均		膝point平均	
				右	左	右	左	右	左
normal	12	2	10	0	0	0	0	0	0
mild	31	2	29	0.3	0.2	0.8	0.5	0.2	0.1
moderate	24	4	20	0.6	0.7	1.9	1.5	0.3	0.4
severe	8	1	7	1.1	1.1	2.8	2.8	0.9	1.0
総計	75	9	66						
平均				0.4	0.4	1.2	1.0	0.3	0.3

表6. 大関節および手指関節の重症度判定基準案による分布

関節重症度	人数	手指重症度				FTP(mm) mean±SD
		normal	mild	moderate	severe	
normal	12	12	0	0	0	0
mild	31	29	1	1	0	0.6±2.8
moderate	24	18	1	5	0	4.4±9.0
severe	8	0	0	4	4	36.0±10.8
総計	75	59	2	10	4	
平均						5.1±12.0

関節可動域表示ならびに測定法(平成7年4月改訂)

部位名	運動方向	参考可動域角度	基本軸	移動軸	測定部位および注意点	参考図
肘 elbow	屈曲 flexion	145	上腕骨	橈骨	前腕は屈外位とする。	
	伸展 extension	5				
手 wrist	屈曲(掌側) flexion(palmar flexion)	90	橈骨	第2中手骨	前腕は中間位とする。	
	伸展(背側) extension(dorsal flexion)	70				
手 hand	屈曲 flexion	130	大指骨	第1中手骨と 外果を軸ぶ線	屈曲は腕関節を 屈曲位で行う。	
	伸展 extension	0				

リハビリテーション医学, 82, 207-217, 1986

図1: 関節可動域の測定法

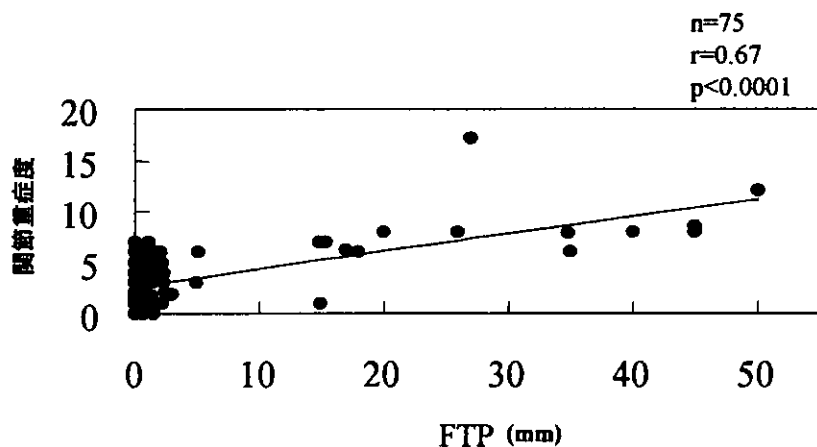


図2: 関節重症度と FTP との相関

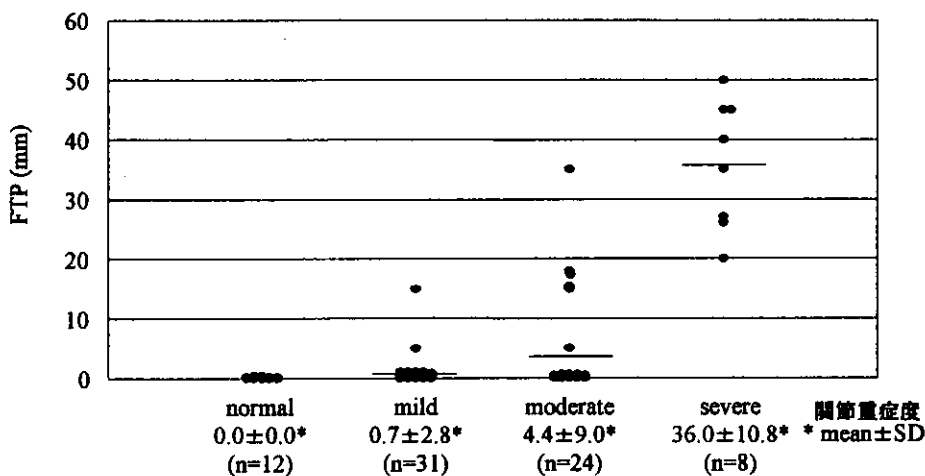


図3: 関節重症度分類案による FTP 分布

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

全身性強皮症の血管病変に対する重症度分類・治療指針案

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	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	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	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	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	遠藤平仁	北里大学医学部内科講師
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
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	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	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
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

本邦全身性強皮症の血管病変に対する重症度分類・治療指針の試案を作成した。また、重症度分類を本邦全身性強皮症患者に当てはめ、その分布を検討した。

A. 重症度分類案

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) の重症度分類は過去に Medsger らによって提唱されている(1)。SSc の血管病変としては Raynaud 現象、指尖陥凹状癒痕 (pitting scar)、指尖潰瘍 (pitting ulcer)、その他の皮膚潰瘍、壊阻 (gangrene) などがあり、表 1 のように重症度分類を作成し報告した。しかしながら治療を要する Raynaud 現象という定義が不明確である(治療を

要しない Raynaud 現象が存在するのか、またその定義が不明) 点、および pitting scar の有無で重症度を分けるより、その他の皮膚潰瘍の有無で重症度を区別する方が臨床的に重要と考え、表 2 のように重症度分類を提案する(ただし、Endstage は Very severe に置き換えた)。

なお Raynaud 現象は通年性のものとは限らず、寒冷時に出現するものを含むものとし、Digital pitting ulcers, Other skin ulcerations, Digital

ganegreneは既往ではなく、評価の時点で存在するものとした。

## B. 治療指針案

血管病変の治療として有効であったという報告があり、またどの施設でも行える治療を表3に示した。

1 (Mild): Raynaud's phenomenonに対しては a) Ca blocker , b) Beraprost sodium , c) Sarpogrelate hydrochloride , d) Limaprost alfadex , e) ACE inhibitor ( および ARB ) : losartan, カプトリル, f) tocophenol nicotinateが挙げられ, 2 (Moderate): Digital pitting ulcers, 3 (Severe): Other skin ulcerations , 4 (Very severe): Digital ganegreneに対しては上記に加えてa) PGE1静注, PGE1静注に加えてagatroban (ノバスタン) 静注が適応となる。また2 (Moderate): Digital pitting ulcers, 3 (Severe): Other skin ulcerationsのulcerに対して抗生剤含有軟膏, プロスタジン軟膏, U-pasta軟膏, フィブラスト, アクトシン軟膏などを用いるとした。

なお皮膚潰瘍の治療としては、人工真皮を用いたり、植皮術を用いて積極的に治療を行う。指尖潰瘍、皮膚潰瘍の存在はQOLの低下に関与し、敗血症の発症などの生命予後に関与する事も多く、経過観察ではなく皮膚科専門医による治療が必要であることは記載するまでもない。

## C. 重症度分類案に基づく本邦SSc患者における分布

東京大学医学部附属病院皮膚科を2003年4月受診した153名において重症度分類案に基づく本邦SSc患者における分布を検討した。表4に示したように適正に分布していると考えられた。

## D. 文献

1. Medsger, T.A., Jr., A.J. Silman, V.D. Steen, C.M. Black, A. Akesson, P.A. Bacon, C.A. Harris, S. Jablonska, M.I. Jayson, S.A. Jimenez, T. Krieg, E.C. LeRoy, P.J. Maddison, M.L. Russell, R.K. Schachter, F.A. Wollheim, and H.Zacharaie. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J. Rheumatol. 26: 2159.

## E. 研究発表

1. 論文発表  
なし。  
2. 学会発表  
なし。

## F. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

**表1. Preliminary SSc severity scale**

Peripheral vascular

0 (Normal): Normal

1 (Mild): Raynaud's requiring vasodilators

2 (Moderate): Digital pitting scars

3 (Severe): Digital tip ulcerations

4 (Endstage): Digital gangrene

**表2. 臟器別重症度分類 (血管)**

0 (Normal): Normal

1 (Mild): Raynaud's phenomenon

2 (Moderate): Digital pitting ulcers

3 (Severe): Other skin ulcerations

4 (Very severe): Digital gangrene

### 表3. 治療指針

- 1 (Mild):  
Raynaud's phenomenonに  
対しては
- a) Ca blocker: diltiazem (ヘルベツサー),  
nifedipine (アダラート), nicardipine (ペルジピン)
  - b) Beraprost sodium (ドルナー, プロサイリン)
  - c) Sarpogrelate hydrochloride (アンプラーグ)
  - d) Limaprost alfadex (オパルモン, プロレナール)
  - e) ACE inhibitor (ARB): losartan (ニューロタン), カプトリル
  - f) tocophenol nicotinate (ユベラニコチネート, ユベラN)
- 2 (Moderate): Digital pitting ulcers
- 3 (Severe): Other skin ulcerations
- 4 (Very severe):  
Digital ganegreneに  
対しては上記に加えて
- a) PGE1 静注 (リプル, パルクス, プロスタンジン)
  - PGE1 静注に加えて agatroban (ノバスタン) 静注

なお2 (Moderate): Digital pitting ulcers 3 (Severe): Other skin ulcerationsのulcerに  
対して抗生剤含有軟膏 (ゲンタシン軟膏など) プロスタンジン軟膏 U-pasta軟膏 フィ  
ブラスト アクトシン軟膏

### 表4. 東京大学医学部附属病院皮膚科における分布

2003年4月受診した153名において

0 (Normal):	7名	( 5%)
1 (Mild):	107名	(69%)
2 (Moderate):	17名	(11%)
3 (Severe):	20名	(13%)
4 (Very severe):	2名	( 2%)

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（まとめ）

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

以上に示した臓器別の重症度分類・治療指針案をグレード別一括して次ページの表にまとめた。



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 レイノー症状	体重 10~19%減少 指尖部の潰瘍	体重 20~29%減少 他の部位の皮膚潰瘍	体重 30%以上減少 指の壊疽
2. 血管	正常	TSS = 1~9 ポイント数 = 1~3	TSS = 10~19 ポイント数 = 4~7	TSS = 20~29 ポイント数 8以上	TSS 30 以上 -
3. 皮膚	TSS = 0 ポイント数 = 1~3				
4. 関節					
5. 消化管					
上部消化管病変	正常	食道下部蠕動低下 <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					
間質性肺疾患	肺の間質性変化なし <sup>6</sup>	肺の間質性変化あり <sup>6</sup> かつ%VC ≥ 80%	肺の間質性変化あり <sup>6</sup> かつ%VC 65~79%	肺の間質性変化あり <sup>6</sup> かつ%VC 50~64%	肺の間質性変化あり <sup>6</sup> かつ%VC 50~64%
肺高血圧症	平均PA圧 ≤ 25mmHg <sup>7</sup>	平均PA圧 > 25mmHg <sup>7</sup> かつNYHA <sup>8</sup> I <sup>9</sup>	平均PA圧 > 25mmHg <sup>7</sup> かつNYHA <sup>8</sup> II	平均PA圧 > 25mmHg <sup>7</sup> かつNYHA <sup>8</sup> III	平均PA圧 > 25mmHg <sup>7</sup> かつNYHA <sup>8</sup> IV
7. 心	心電図：正常 心超音波：50<EF	治療を要しない不整脈、伝導障害 45<EF<50 NYHA <sup>8</sup> I <sup>9</sup>	治療を要する不整脈、伝導障害 40<EF<45 NYHA <sup>8</sup> II	ペースメーカーの適応 EF<40 NYHA <sup>8</sup> III	NYHA <sup>8</sup> IV
8. 腎	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	血液透析を必要とする

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%)。2 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 を障害するような胸やけ症状が週 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 (食べ物のつかえ感) 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: 食物停滯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で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: 栄養状態の評価: 平常時体重に対する: 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/標準体重を求め、同様な単位期間あたりの体重減少を評価する。Body mass Index を用いて同様な変化を測定してもよい。血液生化学検査上、血清総蛋白濃度の変化、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> 安静時臥位の右心カテーテル検査または心臓超音波検査による。<sup>8</sup> New York Heart Association Functional Classification (NYHA) I: 安静時に症状はなく、日常動作の制限はない。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高度の制限がある。IV: 苦痛なしに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

### B. 一般研究報告

# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 分担研究報告書

### 強皮症における血管内皮前駆細胞異常

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講師

協力者 岡崎有佳 慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター特別研究助手

#### 研究要旨

近年、成人における血管新生に骨髄由来の循環血管内皮前駆細胞（CEP）が重要な役割を果たすことが明らかにされた。そこで、強皮症、関節リウマチ、健常人を対象として CEP を定量化したところ、強皮症で他の 2 群に比べて有意に減少していた。一方、強皮症では循環血中の VEGF などの血管新生因子はむしろ増加し、CEP の成熟血管内皮細胞への分化能が健常人に比べて著しく低下していた。以上より、強皮症では CEP の減少と成熟障害が存在し、末梢血管病変との関与が考えられた。

#### A. 研究目的

強皮症（SSc）では皮膚および内臓諸臓器の線維化に加えてレイノー現象、指尖潰瘍などの末梢循環障害を高率に認める。強皮症に伴う血管病変は病理学的に小動脈レベル以下の動脈における内腔狭窄と血管新生減少の 2 つの特徴を有する。これまで、SSc における血管傷害を誘導する病態として炎症、虚血-再還流、凝固線溶系の異常に基づく血管内皮傷害が考えられてきたが<sup>1)</sup>、その詳細なメカニズムは明らかでない。

従来は、成人における血管新生や傷害血管修復は近傍の成熟血管内皮細胞の増殖と移動により誘導されると考えられてきた。近年、成人における血管新生や血管修復に骨髄由来の循環血管内皮前駆細胞（CEP）が重要な役割を果たすことが明らかにされた<sup>2)</sup>。CEP は末梢血単核球の 0.01%未満ときわめて少数存在する細胞で、その検出が困難であったが、最近特徴的な表面マーカー（CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>）により同定できることが報告された<sup>3)</sup>。SSc 患者では爪

床毛細血管の無血管領域や血管造影における四肢末梢血管の狭窄、減少がみられ、虚血に対する血管新生の障害が存在する。そのため、我々は SSc 患者で CEP による血管新生の障害が存在する可能性を考えた。その点を検証するため、CEP の絶対数および成熟血管内皮への分化能を評価する測定系を確立し、SSc 患者における血管新生を解析した。

#### B. 研究方法

##### 1. 対象

アメリカリウマチ学会（ACR）の分類基準<sup>4)</sup>を満たす SSc 患者 11 例を対象とした。対象として性、年齢、動脈硬化の危険因子を一致させた関節リウマチ（RA）11 例、健常人 11 例を用いた。

##### 2. CEP の定量

末梢血 20ml より単核球を分離し、MACS ビーズ（Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach, Germany）を用いて CD34<sup>+</sup>細胞を分離した。

CD34<sup>+</sup>細胞における CD34、VEGFR2、CD133 の三重染色を行い、フローサイトメトリーで解析した。CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>細胞の割合を求め、FlowCount マイクロビーズ (Beckman-Coulter, Hialeah, FL, USA) を用いて定量化した。CEP の数は末梢血 20ml あたりの絶対数で表した。

### 3. 循環血管新生因子濃度の測定

血漿中の VEGF、血清中の bFGF、HGF の濃度は市販の ELISA キット (R&D Systems, Minneapolis, MN, USA) により測定した。

### 4. CEP 分化能の測定

末梢血単核球から MACS ビーズを用いて分離した CD133<sup>+</sup>細胞を CD133<sup>-</sup>細胞と 1:50 の比率で混ぜ、フィブロネクチン上で VEGF、bFGF、EGF などの血管新生因子を含む EBM-2 培地 (Clonetics, San Diego, CA, USA) で 5 日間培養した。付着細胞をパラホルムアルデヒドで固定後、抗 CD45 抗体と抗 VEGFR2 または抗 vWF 抗体で蛍光二重染色した。共焦点蛍光顕微鏡で観察し、CD45<sup>-</sup>VEGFR2<sup>+</sup>細胞 (CEP と成熟血管内皮細胞の総和) における CD45<sup>-</sup>vWF<sup>+</sup>細胞 (成熟血管内皮細胞) の比率を CEP の分化率とした。

### 5. 統計学的解析

3 群間の比較は one-way ANOVA (平均±標準偏差) または Kruskal-Wallis test (中央値) を用いて行い、有意差が得られれば Dunnett test または Wilcoxon rank sum test を用いて各群間の検定を行った。

## C. 研究結果

MACS でのソーティング後のフローサイトメトリーにより CD34<sup>+</sup>VEGFR2<sup>+</sup>CD133<sup>+</sup>の CEP を同定する検出系を確立した (図 1A)。RA や

健常人では CEP を細胞集団として検出できたが、SSc ではきわめて少数の CEP しか検出できなかった。20ml あたりの CEP の絶対数を定量化して 3 群間で比較すると、SSc で RA、健常人に比べて有意に少なかった (274 vs 1154, 1074;  $P < 0.001$ ) (図 1B)。CEP の数は SSc の病型 (diffuse vs limited)、発症からの期間とは関連しなかったが、指尖陥凹性癬痕ありの例はなしの例に比べて CEP 数が有意に少なかった (204 vs 403,  $P < 0.03$ )。CEP 数が最も少ない症例は難治性の四肢指尖潰瘍を繰り返し、最終的に壊疽のため左足趾を切断した。CEP における成熟血管内皮細胞のマーカーを調べると vWF は陰性で、CD146 と VE-cadherin は弱く細胞質に発現し、成熟血管内皮細胞とは異なっていた。ただし、SSc と健常人におけるこれらマーカーの発現に差はなかった。

CEP の骨髄からの動員には各種血管新生因子が重要な役割を果たすことが知られている<sup>5)</sup>。SSc における CEP 減少の原因として血管新生因子産生低下の可能性を調べるため、循環中の VEGF、bFGF、HGF 濃度を測定した。その結果、VEGF、bFGF、HGF のいずれも SSc で健常人より高く、RA と同等の結果であった (34.5 pg/ml vs 10.0, 76.0; 33.0 pg/ml vs 9.0, 24.0; 1330 pg/ml vs 741, 1337; いずれも  $P < 0.001$ )。

予備実験の結果から、CEP を in vitro の各種血管新生因子存在下で培養すると vWF および CD146 の発現が上昇することが明らかとなった。そこで、vWF 発現を成熟血管内皮細胞のマーカーとして in vitro における CEP の分化能を SSc と健常人で評価した。その結果、SSc における分化率は  $15.3 \pm 7.2\%$  で、健常人の  $74.5 \pm 16.6\%$  に比べて有意に低下していた ( $P < 0.001$ )。