

6. Sako D, Comess KM, Barone KM, Champhausen RT, Cumming DA, Shaw GD. A sulfated peptide segment at the amino terminus of PSGL-1 is critical for P-selectin binding. *Cell* 1995; 83: 323.
7. Takada M, Nadeau KC, Shaw GD, Marquette KA, Tilney NL. The cytokine adhesion molecule cascade in ischemia/reperfusion injury of the rat kidney. Inhibition by a soluble P-selectin glycoprotein ligand. *J Clin Invest* 1997; 99: 2682-90.
8. Strauss EC, Larson KA, Brenneise I et al. Soluble P-selectin glycoprotein ligand 1 inhibits ocular inflammation in a murine model of allergy. *Invest Ophthalmol Vis Sci* 1999; 40: 1336-42.
9. Sato S. Abnormalities of adhesion molecules and chemokines in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1999; 11: 503-7.
10. Wakefield TW, Strieter RM, Schaub R et al. Venous thrombosis prophylaxis by inflammatory inhibition without anticoagulation therapy. *J Vasc Surg* 2000; 31: 309-24.
11. Hayward R, Campbell B, Shin YK, Scakia R, Lefer DJ. Synergism between platelets and neutrophils
12. Amersi F, Dulkanchainun T, Nelson SK et al. A novel iron chelator in combination with a P-selectin antagonist prevents ischemia/reperfusion injury in a rat liver model. *Transplantation* 2001; 71: 112-8.
13. Toombs CF, DeGraaf GL, Martin JP, Geng JG, Anderson DC, Shebuski RJ. Pretreatment with a blocking monoclonal antibody to P-selectin accelerates pharmacological thrombolysis in a primate model of arterial thrombosis. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 275: 941-9.

G. 研究発表

1. 論文発表

Yanaba K, Takehara K, Sato S: Serum levels of soluble P-selectin glycoprotein ligand-1 are elevated in patients with systemic sclerosis: Association with the lower frequency of pulmonary. *Annals of the Rheumatic Diseases*, in press.

2. 学会発表

第54回日本皮膚科学会中部支部学術大会
「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」
平成15年11月9日

H. 知的所有権の出願、登録状況

なし

表 Clinical and laboratory data of patients with SSc showing elevated serum sPSGL-1 levels. Values are percentages.

	Elevated sPSGL-1 n=27	Normal sPSGL-1 n=38
Age at onset, yrs, mean \pm SD	40 \pm 16	49 \pm 11
Male : Female	1 : 26	7 : 31
Duration, yrs, mean \pm SD	6.0 \pm 6.3	5.0 \pm 1.2
Clinical features		
Contracture of phalanges	56	45
Pitting scars	41	42
Short sublingual frenulum	56	55
Organ involvement		
Lung	15*	39
Decreased %VC	15*	42
Decreased %DLco	44	66
Esophagus	70	71
Heart	7	24
Joint	12	29
Muscle	19	11
Laboratory findings		
Anti-topoisomerase I antibody	52	37
Anticentromere antibody	37	26
Increased IgG	19*	47
Elevated ESR	33	32
Elevated CRP	15	29

VC, vital capacity; DLco, diffuse capacity for carbon monoxide; ESR, erythrocyte sedimentation rate; CRP, C-reactive protein.

* $p < 0.05$, versus SSc patients with normal sPSGL-1 levels.

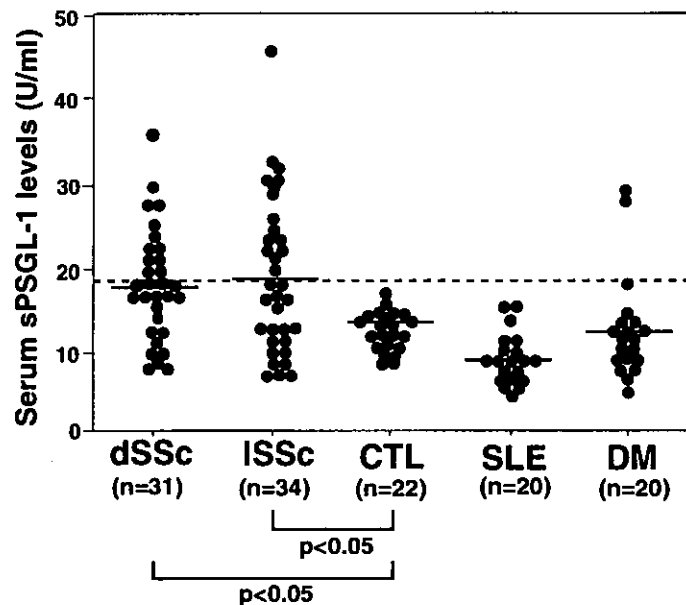


図1. dSSc、ISSc、全身性エリテマトーデス (SLE)、皮膚筋炎 (DM)、健常人 (CTL) における血清 sPSGL-1 値。破線はカットオフ値 (健常人群の平均+2SD) を示す。

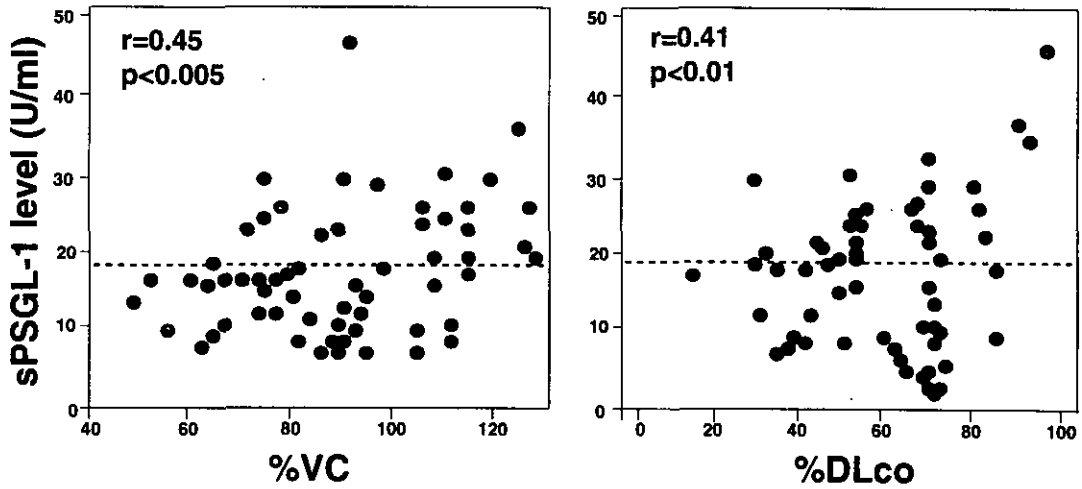


図2. 血清 sPSGL-1 値と%VC、%DLco との相関。破線はカットオフ値（健常人群の平均+2SD）を示す。

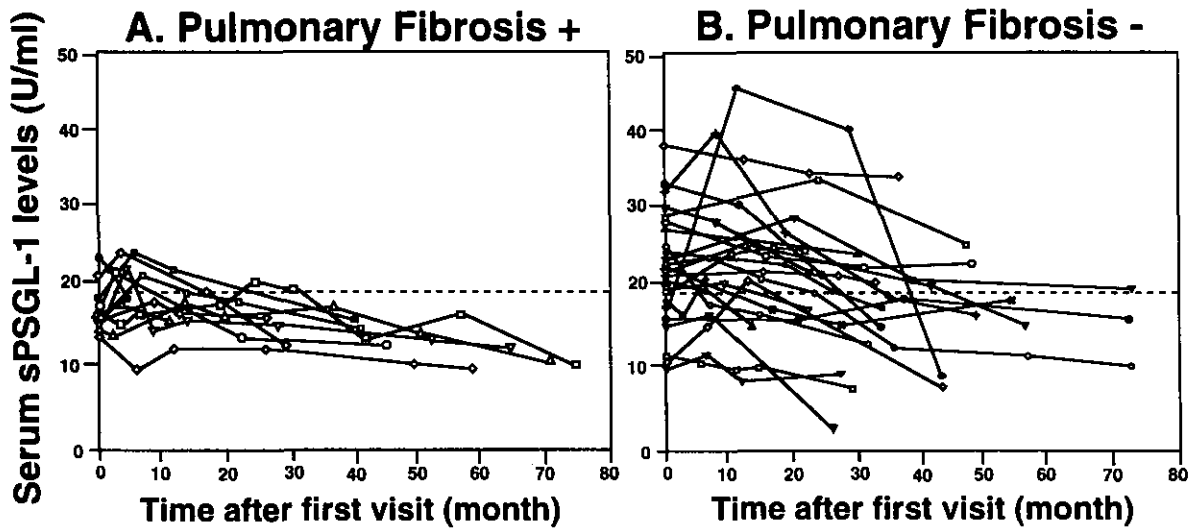


図3. 35例のSScにおける血清 sPSGL-1 値の経時的変化。肺線維症を伴う群（Pulmonary Fibrosis +）、伴わない群（Pulmonary Fibrosis -）に分類して示してある。破線はカットオフ値（健常人群の平均+2SD）を示す。

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

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
協力者	築場広一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学特別研究生
協力者	長谷川稔	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
研究協力者	安井正英	金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学講師
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

当科では全身性強皮症患者に合併した活動性の間質性肺炎に対し、シクロホスファミドパルス療法を施行している。少量の経口プレドニゾロンに加え1か月に1回 15×(標準体重) mg のシクロフォスファミド点滴静注を6クールしている。これまで、気管支肺胞洗浄液上リンパ球分画、好中球分画の上昇していた症例やCT、呼吸機能、KL-6、SP-D が比較的急速に増悪した症例計7例に施行した。そのうち5例はCT、呼吸機能、KL-6、SP-D の増悪が抑制され、奏功したと考えた。治療抵抗性の残り2例に対してはシクロスポリン内服に変更した。シクロフォスファミドによると思われる骨髄抑制や出血性膀胱炎などの副作用は1例も認めなかった。シクロフォスファミドは全身性強皮症に合併した間質性肺炎の治療に有効であることが示唆された。

A. 研究方法

間質性肺炎 (IP) は全身性強皮症(SSc)の予後を決定する重要な内臓病変であるため、IP の治療は SSc 患者において重要である。欧米では SSc に合併した IP に対してシクロフォスファミド (CYC) の有効性を示した報告が散見されるが、本邦の報告例は少ない^{1 2 3 4 5 6 7}。当科で活動性のある IP を合併した SSc 7例に対して CYC パルス療法を施行したので報告する。

B. 研究方法

アメリカリウマチ学会の診断基準を満たした SSc 患者のうち活動性のある IP を合併している患者を対象とした⁸。①気管支肺胞洗浄液(BALF)上炎症細胞分画が上昇している患者 ②経時的に IP の血清マーカー、胸部 CT、呼吸機能などが増悪してくる患者で①②のいずれかを満たす患者を活動性ありとし、CYC パルス療法の対象とした。CYC は 15mg/kg を月に1回計6回、点滴静

注した。IP マーカー、胸部 CT、呼吸機能に増悪がないか、いずれか1つでも改善があれば効果あり、いずれかが増悪している場合は効果なしとした。CYC で効果のない場合はシクロスポリン内服に変更した。

C. 研究結果

1) 症例報告

症例1

55 歳男性、発症1年で抗トポイソメラーゼ 1 抗体が陽性の患者(図1)。胸部 CT 上スリガラス陰影を認め、KL-6 が 1505、SP-D が 311 と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が 25%、好中球分画が 10% と上昇していたため、活動性ありと判断し、CYC パルス療法を施行した。KL-6、SP-D は順調に低下、呼吸機能では%VC が 121 から 136、%DLco が 33 から 46 へと改善した。胸部 CT 上も増悪はみられなかった。その後プレドニゾン内服のみで経過良好である。

症例2

症例2は46歳女性、発症2か月で抗核抗体陰性の患者(図2)。CT 上網状影を認め、KL-6 が 930、SP-D が 231 と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が 29%、好酸球分画が 9% と上昇していたため、活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。KL-6、SP-D は順調に低下、呼吸機能では%VC が 86 から 95 へと改善した。CT 上も軽快し、奏功したと考えた。

症例3

症例3は41歳女性、発症15年で抗トポイソメラーゼ 1 抗体陽性患者(図3)。CT 上スリガラス陰影と蜂巣影を認め、KL-6 が 1583、SP-D が 267 と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が 19%、

好中球分画が 8%、好酸球分画が 9% と上昇していたため、活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。KL-6、SP-D は順調に低下、呼吸機能では%VC が 84 から 97、%DLco が 55 から 68 へと改善した。CT 上の陰影も改善し、その後プレドニゾン内服のみで経過良好である。

症例4

症例4は59歳男性、発症1年で抗トポイソメラーゼ 1 抗体陽性患者(図4)。胸部 CT 上ごく狭い範囲にスリガラス陰影を認めた。KL-6 が 368、SP-D が 167 と正常であったが、BALF 上リンパ球分画が 58% と上昇していたため、活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。KL-6、SP-D は安定し、呼吸機能では%DLco が 77 から 95 へと改善した。CT 上は増悪なく、奏功したと考えた。

症例5

症例5は50歳女性、発症3年で抗トポイソメラーゼ 1 抗体陽性患者(図5)。CT 上網状影を認め、KL-6 が 833、SP-D が 356 と上昇していた。BALF 上好中球分画が 15%、好酸球分画が 8% と上昇していたため、活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。この症例は強皮症腎を合併していたため、パルスの間隔を 1 から 5 ヶ月とした。KL-6、SP-D は安定、呼吸機能は変化なく、CT も改善し、奏功したと考えた。

症例6

症例6は41歳女性、発症1年半で抗トポイソメラーゼ 1 抗体陽性患者(図6)。前医でステロイドパルス療法 2 クール施行後当科を受診した。CT 上網状影を認め、KL-6 が 1009、SP-D が 136 と上昇していた。BALF 上リンパ球分画が 14% とやや上昇していたため、活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。しかしパルス療法施行中

にもかかわらず KL-6 が 2410、SP-D が 344 まで上昇したためパルス療法は無効と判断し CYC パルス療法は 3クールで中止し、ステロイドパルス療法を 1クール施行後シクロスポリンを内服した。治療変更後は KL-6、SP-D は低下、呼吸機能、CT 上も増悪なく、ステロイドとシクロスポリンが奏功したと考えた。(CT はシクロスポリン内服治療後のものである。)

症例 7

症例 7 は 37 歳男性、発症半年で抗トポイソメラーゼ 1 抗体陽性患者(図 7)。CT 上ごく狭い範囲にスリガラス陰影認められた。KL-6 は 368 と正常であったが、SP-D が 139 と上昇していた。BALF 分画正常で初診の時点では活動性なしと判断し皮膚に対する少量のステロイドのみで治療していた。ところが、KL-6 が 1311、SP-D が 236 と上昇してきた上、呼吸機能も低下し、CT 上も陰影が増強してきた。そのため活動性ありとして CYC パルス療法を施行した。パルス療法施行中は KL-6、SP-D の上昇は一旦止まり、呼吸機能も安定したが 6 クール終了後からマーカーが再度上昇したため、シクロスポリン内服を追加した。シクロスポリン内服開始後、マーカーは徐々に低下した。呼吸機能、CT に変化はなかった。シクロスポリン内服が奏功したと考えた。(CT はシクロスポリン内服治療後のものである。)

2) BALF と治療効果

CYC パルス療法を施行した 7 人の BALF 分画と治療効果を検討した(図 8)。症例 1 から 5 までを治療奏功群、症例 6、7 を治療抵抗群として比較すると、治療奏功群で BALF での炎症細胞分画が上昇している傾向があった。

D. 考察

今回当科で施行した活動性の IP に対する CYC パルス療法は 7 人中 5 人が奏功した。症例 1 から 3 では %VC、%DLco とも CYC 開始後約 10 か月で 10%程度上昇した。症例 4 は %DLco が 18%上昇した。症例 5 から 7 は %VC、%DLco の変化は 5%以内であった。海外の CYC 治療例の成績は呼吸機能に変化なしという報告⁵から 10%程度上昇するという報告^{1 2 4 7 6}があり、当科の治療成績とほぼ同等であった。本邦での SSc に対する CYC 療法の詳細な報告はないが、今回の検討で日本人でも CYC の効果が海外の成績と同等であることが示唆された。

また、7 人中 2 人は治療抵抗性であったが、シクロスポリンに変更することで IP の進行を止めることができ奏功したと考えた。SSc に合併した IP に対するシクロスポリンの有効性を示した報告は少ないものの⁹、特発性 IP¹⁰、皮膚筋炎に合併した IP¹¹に対する有効性は散見され、今後 CYC に抵抗性であった場合試みられてもよい治療法となりうる。

今回の検討では治療効果判定は従来より行われている呼吸機能、CT に加え KL-6、SP-D に行った。特に症例 7 では呼吸機能や CT よりも早期に KL-6、SP-D 値が変動したため、より早い段階で治療法を再考することができた。これまで、KL-6 が SSc に合併した IP のモニタリングに有用であることが報告されているが¹²、CYC パルス療法の治療効果をみる場合にも有用であることが示唆された。

当科での CYC 治療患者では治療奏功群で BALF での炎症細胞分画が上昇している傾向があった。SSc に合併した早期、活動性の IP では肺

胞の炎症、BALF での炎症細胞分画が上昇していることが報告され¹³、CYC パルス療法のような比較的強力な免疫抑制療法が奏功することと矛盾しない。海外での SSc に伴う IP に対する CYC 治療報告でも肺胞の炎症所見の強いものでは CYC が奏功するとされている³。以上から、BALF により CYC パルス療法の治療反応性が予想できる可能性が示唆された。

当科での CYC パルス療法では、はっきりとした出血性膀胱炎、骨髄抑制、IP 増悪などの副作用は1例も認めなかった。さらに、長期的には発癌性などにも留意すべきであるが、CYC パルス療法は BALF、CT 所見などより慎重に適応を検討した上であれば、SSc に合併した IP に対する有用な治療法であることが示唆された。

E. 結論

SSc に合併した IP に対する CYC パルス療法の短期有効性が示唆された。今後長期にわたる成績を検討する必要がある。

F. 文献

1. Akesson A, Scheja A, Lundin A, Wollheim FA. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 1994;37:729-35.
2. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 1999;18:455-61.
3. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000;132:947-54.
4. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002;29:298-304.
5. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002;29:2371-8.
6. Apras S, Ertenli I, Ozbalkan Z, Kiraz S, Ozturk MA, Haznedaroglu IC, et al. Effects of oral cyclophosphamide and prednisolone therapy on the endothelial functions and clinical findings in patients with early diffuse systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2003;48:2256-61.
7. Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, Ertenli I, Kiraz S, Ozturk MA, et al. The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse

- | | |
|--|------------------|
| systemic sclerosis. Clin Rheumatol 2003;22:289-94. | G. 研究発表 |
| 8. Committee SfSCotARADaTC. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum 1980;23:581-90. | 1. 論文発表
なし |
| 9. Filaci G, Cutolo M, Basso M, Murdaca G, Derchi L, Gianrossi R, et al. Long-term treatment of patients affected by systemic sclerosis with cyclosporin A. Rheumatology (Oxford) 2001;40:1431-2. | 2. 学会発表
なし |
| 10. Nicod LP. Recognition and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Drugs 1998;55:555-62. | H. 知的所有権の出願・登録状況 |
| 11. Gruhn WB, Diaz-Buxo JA. Cyclosporine treatment of steroid resistant interstitial pneumonitis associated with dermatomyositis/polymyositis. J Rheumatol 1987; 14:1045-7. | なし |
| 12. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K, Sato S. Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. Clin Exp Rheumatol 2003;21:429-36. | |
| 13. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, Smith EA, Schabel SI. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. Am J Med 1990;88:470-6. | |

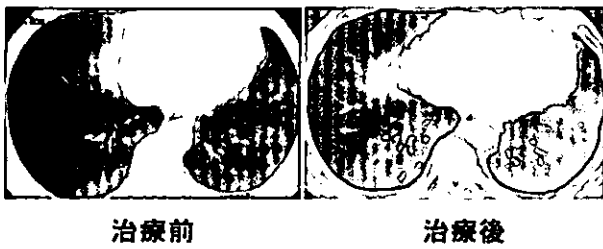
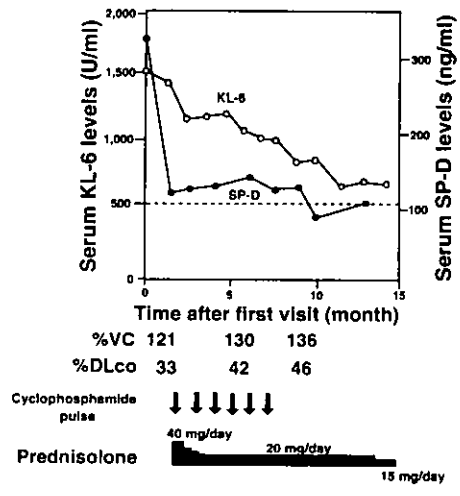


図1 症例1

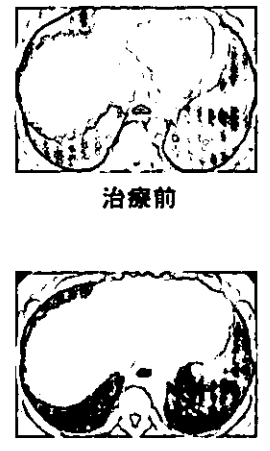
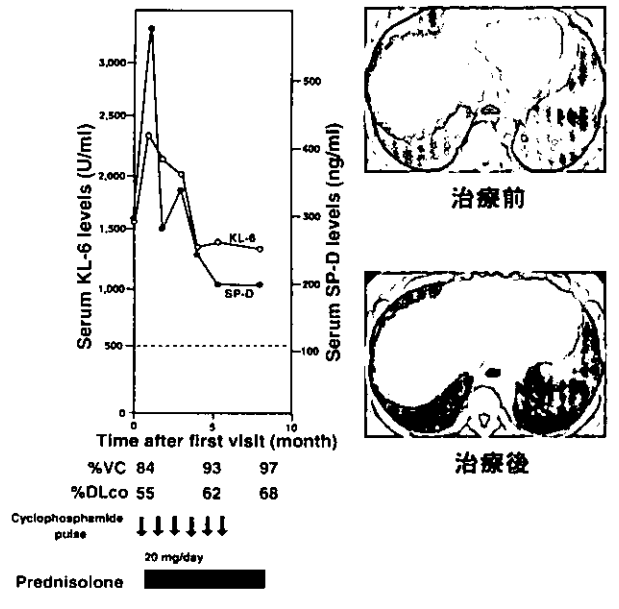


図3 症例3

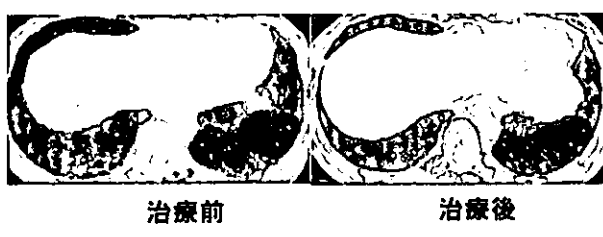
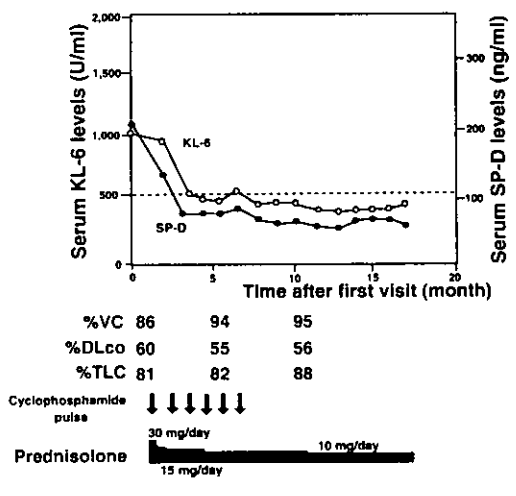


図2 症例2

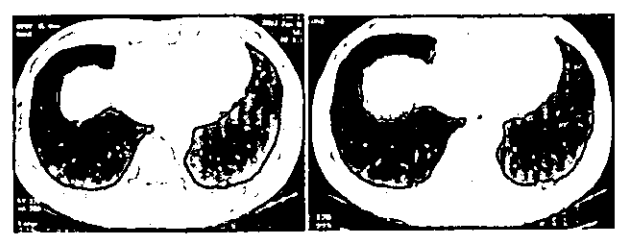
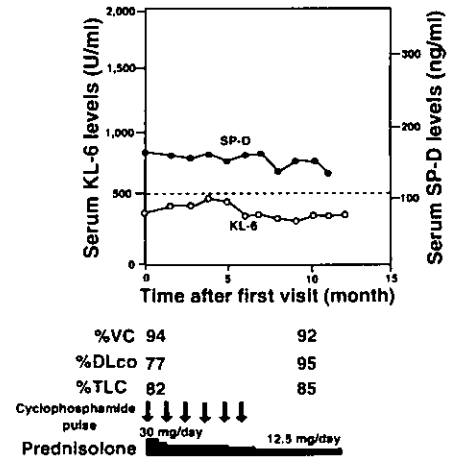


図4 症例4

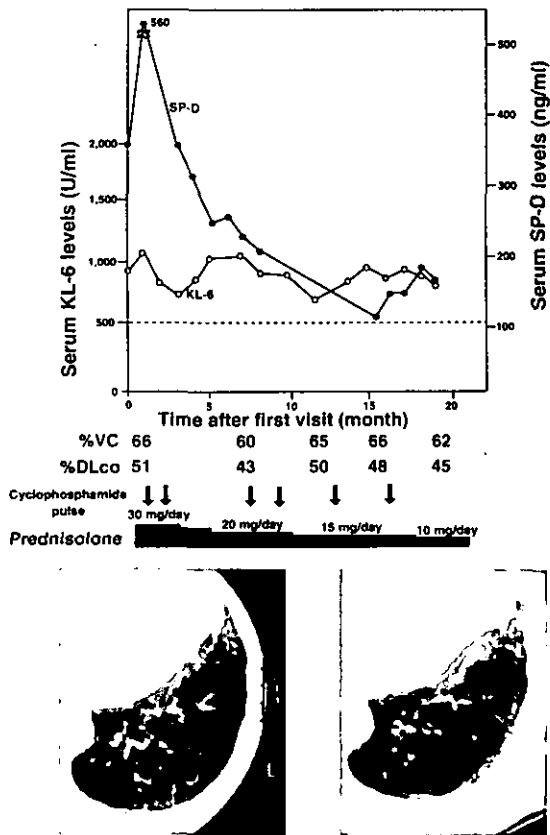


図5 症例5

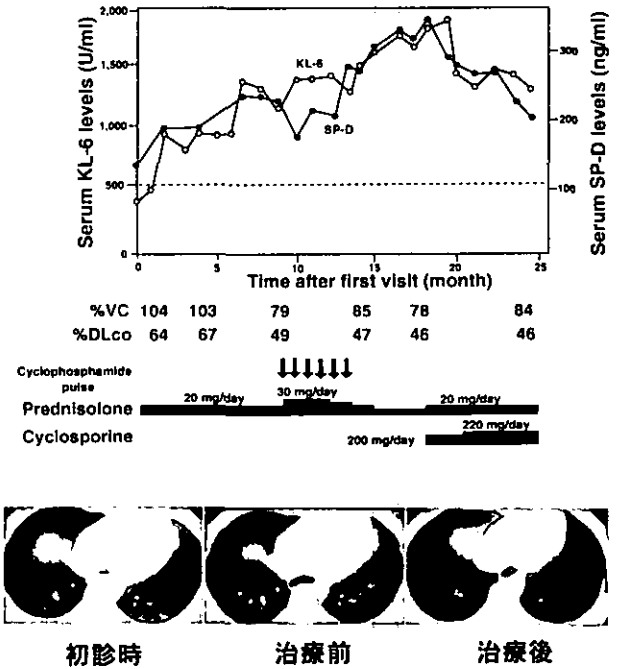


図7 症例7

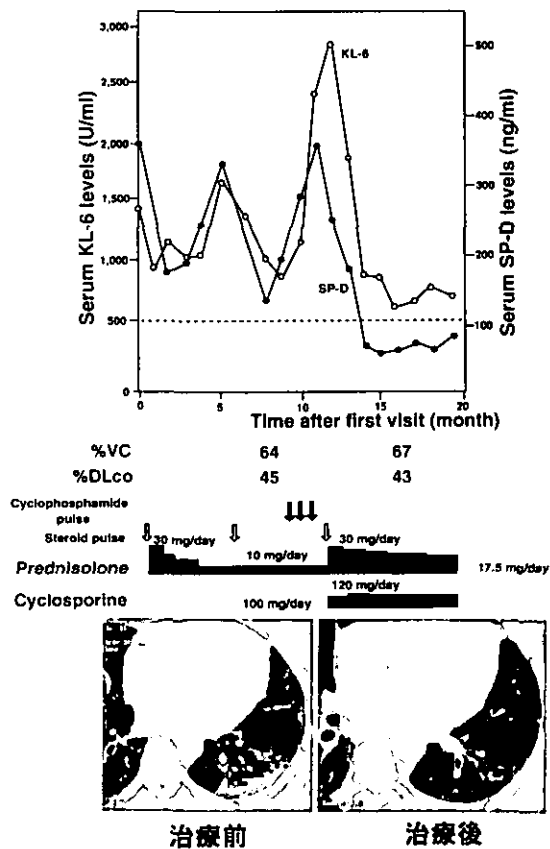


図6 症例6

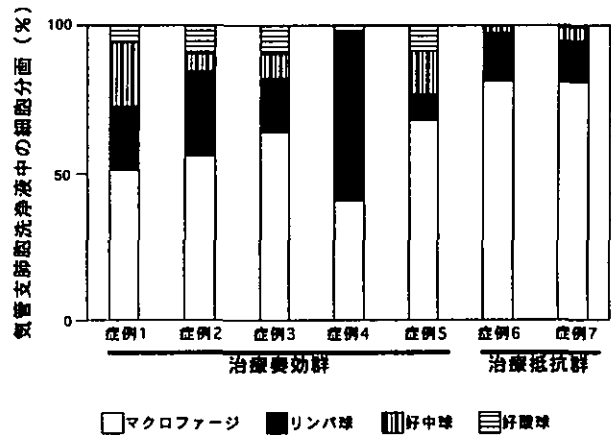


図8 気管支肺胞洗浄液分画 (BALF) と治療効果。

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

肺癌を併発した全身性強皮症の解析

分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大熱海病院皮膚科学教授
協力者	池澤善郎	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学教授
協力者	高橋一夫	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学講師
協力者	中村和子	横浜市立大学大学院医学研究科環境免疫病態皮膚科学大学院生
協力者	秋山朋子	横浜市立大学医学部皮膚科学助手
協力者	近藤 恵	横浜市立大学医学部皮膚科学
協力者	小嶋実緒	横浜市立大学医学部皮膚科学
協力者	石ヶ坪良明	横浜市立大学大学院医学研究科病態免疫制御内科学教授

要旨

肺癌を併発した全身性強皮症（SSc）7症例について検討し、そのうち最近の2例について症例を呈示した。性別は男性2例、女性5例、SScの病型はdiffuse型5例、limited型2例であり、1例はSLEとのoverlap症候群であった。肺癌の組織型は腺癌4例、扁平上皮癌2例、小細胞癌1例であった。喫煙歴は7例中4例、肺線維症、食道病変はそれぞれ6例に認めた。抗核抗体は抗Tbpoisomerase I抗体を3例に、抗RNP抗体を2例、抗セントロメア抗体を1例に認めた。全身性強皮症の治療はステロイド全身投与2例、そのうち1例はシクロフォスファミドによるパルス療法を併用、D-ペニシラミン投与1例、残り4例は対症療法のみを行った。転帰は5例が死亡、2例が生存している。SScでは肺癌の合併が多いと報告されている。肺線維症を伴う症例では肺癌の早期発見が困難なことがあり、肺病変の注意深い検索を定期的に行うことが必要と考えられた。

A. 諸言

近年全身性強皮症（SSc）と悪性腫瘍の関連が注目されており、その中でも肺癌の合併が多いと報告されている。またSScでは肺線維症の頻度も高く、そのため肺癌の早期発見が困難となる症例もある。今回当科で経験した肺癌を併発した全身性強皮症7例について検討し、そのうち最近の2例につき症例提示する。

B. 対象

1991年7月から2001年3月まで横浜市立大学医学部附属病院皮膚科を受診した、ACR基準を満たしたSSc186例（男性26例、女性160例）

の中で、肺癌を合併した7例（男性2例、女性5例）を検討した。このうち1例はSLEとのoverlap症候群であった。

C. 結果（表1）

SSc診断時の平均年齢は52.1歳、肺癌診断時の平均年齢は61.4歳であった。SSc診断から肺癌診断までの経過年数は症例3の同時期から症例4の21年までばらつきが認められた。SScの病型はdiffuse型が5例、limited型が2例であった。またSLEとのoverlap症候群を1例認めた。肺癌の組織型は腺癌が4例、扁平上皮癌が2例、小細胞癌が1例であった。肺線維症、食道病変を

7例中6例に認めた。喫煙歴は7例中4例に認めた。抗核抗体は抗Topoisomerase I抗体を3例、抗RNP抗体を2例、抗セントロメア抗体を1例に認めた。残り1例は抗核抗体は1280倍 (speckled) だが、前記の3種類の自己抗体は陰性であった。治療との関連ではステロイド全身投与が2例、そのうち1例はcyclophosphamideパルス療法を併用している。また1例にD-ペニシラミン投与を行っている。他は対症療法のみを施行している。転帰は7例中5例が死亡、2例が生存している。

D. 症例

患者：47歳、女性 (表1の⑥)

家族歴、既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1980年(41歳時)両手指の腫脹、レイノー現象を認め、1986年11月19日当科初診となった。

現症：びまん性の皮膚硬化、指尖陥凹性癩痕、舌小帯の短縮を認めた(図1-a,b,c)。

検査成績(初診時)：血液生化学検査ではクレアチニン1.10mg/dlと軽度上昇を認めたのみであった。免疫学的検査では抗核抗体160倍(homogeneous, speckled)、抗Topo I抗体8倍、RAテスト陽性であった。胸部単純写真では両下肺野に間質性陰影の増強を認め、呼吸機能検査では%VC 78%と軽度低下を認めた。上部消化管造影では食道蠕動運動の軽度低下を認めた。

病理組織学的所見：左前腕伸側より皮膚生検を行った。表皮は著変なく、真皮の膠原線維の増生と皮膚付属器の萎縮を認めた(図2)。

経過：1986年から全身性強皮症、間質性肺炎の診断で、当科と当院第1内科外来通院していた。2003年7月頃から咳嗽を認め、8月7日胸部CT施行したところ、右S6に径3cm大の腫瘤影を認め(図3)、生検にてsquamous cell carcinoma, poorly differentiatedと診断された(T2N1M0,

stage IIb)。2003年10月31日右肺下葉切除術施行し、経過は順調である。

患者：59歳、女性 (表1の⑦)

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：46歳～糖尿病にて加療中

現病歴：1995年(58歳時)指尖部に潰瘍が出現し、手指の腫脹、硬化を認め、他院皮膚科を受診しSScと診断された。指尖部潰瘍が難治のため、1996年5月30日当科紹介受診となった。

現症：びまん性の皮膚硬化、手足の指尖部皮膚潰瘍、舌小帯短縮を認めた。(図4-a,b)

検査所見(初診時)：血液生化学検査ではアルブミン3.5g/dlと低値、IgG2550mg/dlと高値を認めた。C3 24mg/dl、C4 6mg/dl、CH50 22.9U/mlと低下していた。免疫学的検査では抗核抗体1280倍(speckled)、抗RNP抗体256倍、抗ds-DNA抗体>100U/ml、抗ss-DNA抗体34U/mlであった。胸部単純写真では両下肺野の軽度線維性変化を認めたが、呼吸機能検査では明らかな異常所見を認めなかった。上部消化管造影では食道蠕動運動の低下を認めた。

病理組織学的所見：左前腕伸側より皮膚生検を施行したところ、真皮膠原線維の増生を認めた。

経過：SScの診断で当科と当院第1内科に通院。糖尿病の診断で当院第3内科に通院していた。1996年10月頃より血小板6.5万と低下傾向を認め、持続性蛋白尿、抗ds-DNA抗体陽性、抗核抗体陽性の所見よりSLEの診断基準を満たし、SScとSLEのoverlap症候群と診断された。第1内科にてプレドニソロン30mgの内服を開始し、シクロフォスファミドによるパルス療法を併用した。プレドニソロンを漸減し、2001年1月中止した。2003年1月KL-6が729と上昇していたため、胸部CT施行したところ右肺S9に径5cm大の腫瘤影を認め(図5)、生検にて

adenocarcinoma, well differentiated と診断された。また頭部 MRI にて右中心溝近傍、後頭葉に脳転移を認め、T4N0M1, stage IV 診断された。Carboplatin、TXT による化学療法を1クール、Carboplatin、Etoposide による化学療法を2クール施行したが、原発巣は増大傾向を認めている。脳転移に対しては横浜労災病院にてγナイフ施行し、効果的であった。

E. 考察

SSc は膠原病の中で、皮膚筋炎について悪性腫瘍の合併が高いとされ¹、悪性腫瘍合併率は4.0%~14.9%とされている^{2~4}。悪性腫瘍の発生部位は Roumm ら⁵によれば男性では肺癌が多く、女性では乳癌が多く次いで肺癌が多いと報告しており、Okayasu ら¹は女性では特に肺癌が多いとしている。しかし全身性強皮症に合併する悪性腫瘍の発生部位は、特定の部位に多いことはないという報告もある²。

SSc に発症する肺癌では、肺線維症が発生母地として注目されている。Roumm ら⁵によると悪性腫瘍合併例と非合併例を比較しており、肺線維症の有無に両者で有意差を認めている。当科の症例でも7例の肺癌併発患者の6例に肺線維症を合併していた。しかし膠原病における肺線維症と肺癌リスクを結びつけるメカニズムは明らかにされていない。特発性肺線維症においても肺癌が高頻度に合併することが知られており^{6,8}、そのメカニズムもはっきりとはしていないが、p53 遺伝子、K-ras 遺伝子や FHIT 遺伝子などの遺伝子異常との関与が考えられている^{6,7}。しかし強皮症に合併した肺癌の組織型は従来より肺胞上皮癌が最も多く、ついで腺癌、扁平上皮癌の順に多いとされているが^{9,10}、特発性肺線維症では一般の肺癌組織型分布と差がないとされており¹¹、両者には臨床病理学的に異なる傾向があることが示唆されている。

SSc に悪性腫瘍を合併する率はけっして低くはなく、また肺線維症と肺癌を合併することも多い。肺線維症を合併した症例では肺癌の早期発見が困難な症例もあり、SSc 患者の診療にあたっては、肺病変の注意深い検索を定期的に行うことが必要と考えられた。

F. 文献

1. Okayasu I, Mizutani H, Ynagisawa F et al: Cancer in collagen disease: a statistical analysis by reviewing the annual of pathological autopsy cases (Nippon Boken Shoho) in Japan, Cancer 54: 1841-1844, 1984
2. 菊池かな子: 強皮症および関連病態と悪性腫瘍, 臨床皮膚科, 52 (増): 39-42, 1998
3. 早川広樹, 田中良知, 佐々木哲雄, 中嶋弘他: 汎発性強皮症と悪性腫瘍, 皮膚科の臨床, 41(11): 1731-1733, 1999
4. 布施善和, 益山純一, 狩野庄吾 他: 強皮症と悪性腫瘍, リウマチ, 35(1): 25-31, 1995
5. Roumm AD, Medsger TA Jr: Cancer and systemic sclerosis, Arthritis and Rheumatism, 28(12): 1336-1340, 1985
6. 吉村明修: 肺癌発生母地としての特発性肺線維症, Annual Review 呼吸器 2002: 112-117, 2002
7. 井上孝治, 中西洋一, 原信之 他: 特発性肺線維症, 塵肺症と肺癌, Biotherapy, 16(2): 135-141, 2002
8. 稲瀬直彦, 古澤靖之: 特発性肺線維症における急性増悪と肺がん合併の病態学的意義と対応, 最新医学 56(11): 60-63, 2001
9. 片山治子, 高岩堯, 小川勝士 他: 肺胞上皮癌と早期胃癌を合併した PSS の 1 例, 皮膚科の臨床 24(10): 1155-1161, 1982
10. Tarbott JH, Barrocas M: Progressive Systemic Sclerosis (PSS) and Malignancy,

pulmonary and Non-Pulmonary, Medicine, 58(2), 1979

37-42, 1994

G. なし

11. 貫和敏博：Ⅱ.特発性間質性肺炎（肺線維症）の診断と治療の進歩 2,特発性間質性肺炎の病態および肺癌の合併, 日本内科学会雑誌, 83(5):

H. なし

表1 肺癌を合併した全身性強皮症の症例

症例	性別	SSc 断年齢	肺癌断年齢	病型	overlap 症候群	肺癌の組織型	抗核抗体	肺線維症	食道病変	免疫抑制(調整剤)	転帰
①	女	71	73	Limited	-	小細胞癌	セントロメア	+	?	-	死
②	男	56	67	Diffuse	-	腺癌	Topo I	+	+	D-ペニシラミン	死
③	男	52	52	Diffuse	-	扁平上皮癌	others	-	+	-	死
④	女	41	62	Diffuse	-	腺癌	Topo I	+	+	ステロイド	死
⑤	女	40	46	Limited	-	腺癌	RNP	+	+	-	死
⑥	女	47	64	Diffuse	-	扁平上皮癌	Tpop I	+	+	-	生
⑦	女	58	66	Diffuse	SLE	腺癌	RNP	+	+	CPA, ステロイド	生

抗核抗体：抗核抗体陽性で抗 Topo I 抗体、抗 RNP 抗体、抗セントロメア抗体いずれも陰性の場合を others とした。

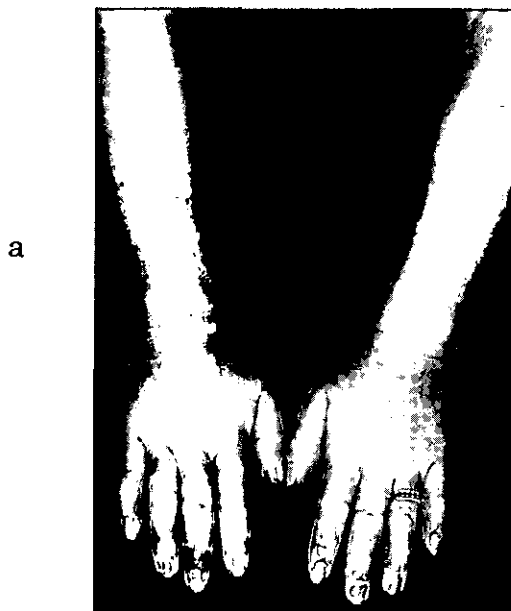


図1 初診時臨床像 (⑥の症例)

a:両前腕の皮膚硬化、手指の腫脹

b:指尖部陥凹性瘢痕

c:舌小帯の短縮

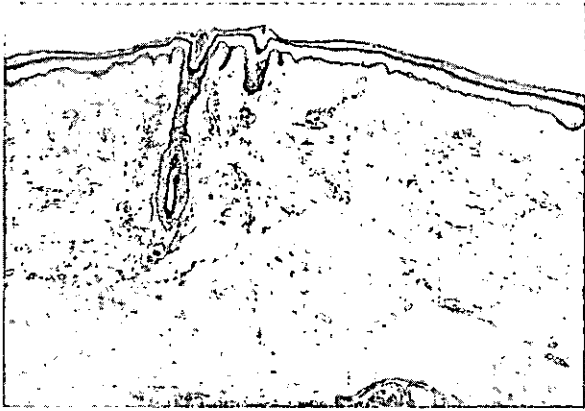


図2 病理組織学的所見 (⑥の症例)

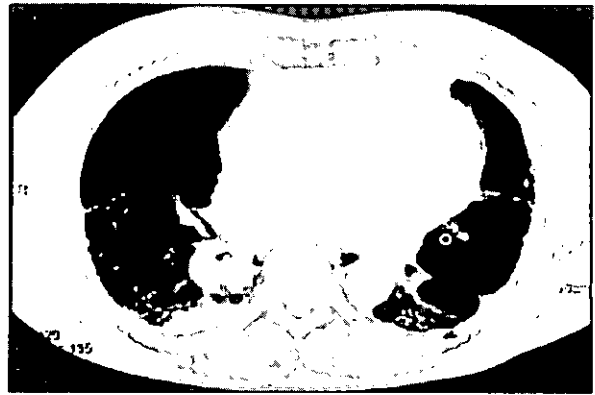


図3 胸部CT像 2003年8月7日 (⑥の症例)

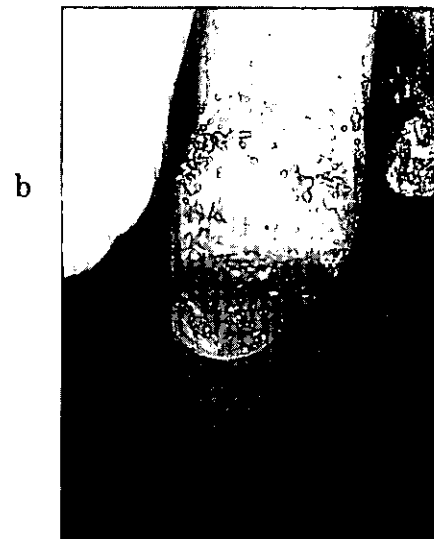
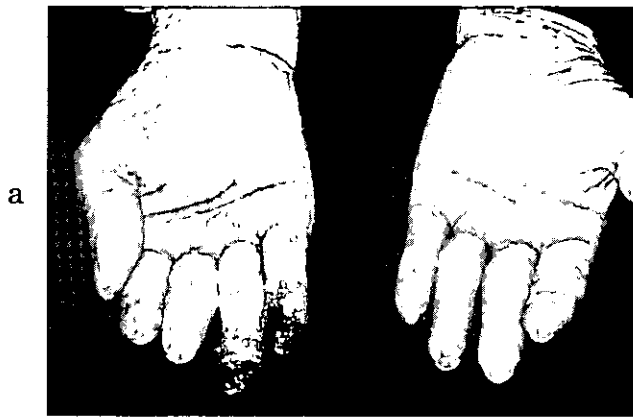


図4 初診時臨床像 (⑦の症例)

a,b:指尖部潰瘍

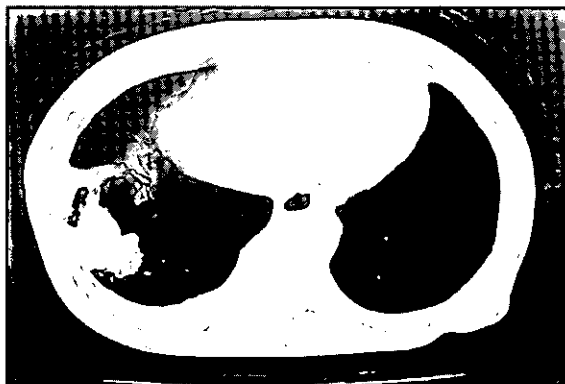


図5 胸部CT像 2003年1月9日 (⑦の症例)

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

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

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
協力者	近藤 恵	横浜市立大学大学院医学研究科皮膚科学
協力者	秋山朋子	横浜市立大学大学院医学研究科皮膚科学助手
協力者	中村和子	横浜市立大学大学院医学研究科皮膚科学大学院生
協力者	高橋一夫	横浜市立大学大学院医学研究科皮膚科学講師

研究要旨

著者らが横浜市立大学医学部附属病院皮膚科で、1991年7月から2001年2月の約10年間に診察し、ACR基準を満たした全身性強皮症患者、男性26名(14%)、女性160名(86%)（男女比は1:6.2）を、性差と職業との関連に注目して解析した。職業との関連が考えられる患者は8名（全患者の4.3%）で、すべて男性であった（男性の31%）。職業関連患者は非関連患者よりも平均で8歳遅く発症した（55歳）。職業関連患者では75%が、非関連患者では50%がdiffuse型であった。男性患者は女性患者よりも抗核抗体陰性例の比率が高く、抗セントロメア抗体(ACA)や抗topoisomerase I抗体(topo I)の陽性率は低く、ACA、topo I、抗RNP抗体以外の抗核抗体の陽性比率が高かった。食道機能異常は職業関連患者で75%と高率であったが、肺線維症は女性に比べて男性はやや低率であった。死亡を確認できた患者は17名、男性4名(26名の15%)、女性13名(160名の8.1%)であった。死亡年齢の平均は男59歳、女63歳で、死因は男女とも肺癌が最も多く(男2、女3名)、肺線維症が次に多かった(男1、女2名)。以上のように、今回の職業関連患者の特徴としては、男性の30%を占め、diffuse型が多く、食道病変が高率であったことが、男性患者の特徴としては抗核抗体陰性が多く、上記2種特異抗体の陽性率が低く、死亡確認患者の比率が高かったことがあげられる。このように性差、職業関連の有無により若干の差違は認められるものの、同様な傾向を示す点も多く、性別や外因の本症発症における関与、意義はなお今後の検討課題と思われる。

A. 研究目的

本邦における全身性強皮症(SSc)の男女比は、欧米のその1:3前後に対して、1:7.7~14と女性に多い¹⁾³⁾。したがって、本邦の単独施設からの

男性例の解析の報告は少ない¹⁾²⁾。今回は、当科における男性SSc患者の特徴を明らかにする目的で、特に職業との関連に注目して解析した。すなわち、環境要因が発症誘因として関与していると

考えられるか否かを再検討した。

B. 研究方法

対象：著者らが横浜市立大学医学部附属病院皮膚科で、1991年7月から2001年2月の約10年間に診察し、ACR基準を満たしたSSc患者を解析対象にした。

方法：病歴（特に職業歴、発症年齢）、皮膚硬化の範囲、抗核抗体、肺・食道病変、合併症、予後（特に死亡例とその死因）などにつき、性差に注目して解析した。

統計解析：Mann-Whitney U-testあるいは χ^2 -testで有意差検定を行った。

C. 研究結果

1) 男女比

男性26名(14%)、女性160名(86%)で、男女比は1:6.2であった。

2) 職業との関連が考えられる患者

職業との関連が考えられる患者は8名（全患者の4.3%）で、すべて男性であった（男性患者の31%）。8例のSSc発症年齢、職業と就業年数、職業から考えられる誘因、特記事項を表1に示した。鋳物業、石工の各1名はシリカ・砂塵が、電気技師、塗装業の各2名と化学工場工具1名の計5名は有機溶媒（うち1名は石綿も）、樹木生産者1名は振動工具が、それぞれ誘因と考えられた。1名のみ肺癌を併発し死亡した。

3) 発症年齢

発症年齢を表2に示した。女性の発症年齢と職業関連の考えられない男性の発症年齢に差はなかったが（平均では共に47歳）、職業関連の考えられる男性は前2者よりも平均で8歳遅く発症した（55歳）。Mann-Whitney U-testでは各群間に有意な差はみられなかった。

4) 皮膚硬化の範囲

皮膚硬化の範囲による分類では、女性と職業関連なしの男性で、diffuse cutaneous SScとlimited cutaneous SScの比が共に1:1であったのに対して、職業関連SSc患者では6名（75%）がdiffuse型であった（表3）。 χ^2 -testでは有意差は得られなかった。

5) 抗核抗体

抗核抗体の検査結果のまとめを表4に示した。男性患者は女性患者よりも陰性例の比率が高く（19% vs 7%）、抗セントロメア抗体(ACA)陽性率（19% vs 38%）、抗topoisomerase I抗体(topo I)陽性率（15% vs 23%）は低かった。以上の3項目とも χ^2 -testでは有意差は得られなかった。しかしながら、topo I、抗RNP抗体、ACA陽性例の合計とその3種以外の抗核抗体陽性例（表4のothers）は、男ではそれぞれ11名と10名であるのに対して、女ではそれぞれ112名と37名であり、男で有意に上記3抗体以外の抗核抗体が陽性である比率が高かった（ $p=0.029$ ）。

5) 肺・食道病変

肺・食道病変の有無を表5に示した。食道機能異常は職業関連男性で75%と高率に、職業関連の考えられない男性患者では50%、女性患者では54%にそれぞれ認められた。肺線維症は女性患者で43%に認められたのに対し、職業関連男性では38%、職業非関連男性では28%とやや低率であった。 χ^2 -testでは有意差は得られなかった。

6) 予後、特に死亡例について

今回の解析では他施設に転院したなどの理由により経過を追えていない症例も含んでおり、正確な生存率、死亡率を算出するには至らなかった。当院および関連施設で死亡した患者は17名、男性4名（26名の15%）、女性13名（160名の8.1%）であった。死亡年齢と死因を男女別に表6に示した。死亡年齢の平均は男59歳、女63歳であった。Mann-Whitney U-testでは死亡年齢に男女間で

有意な差はみられなかった。死因は男女とも肺癌が最も多く(男2、女3)、肺線維症が次に多かった(男1、女2)。

D. 考案

本邦の単独施設における男性 SSc 患者の解析として、東京大学皮膚科の男性 19 例、女性 181 例についての検討がある¹⁾。それによると、男性例は高年齢発症で、発症から初診までの期間が短い、Barnett III型が半数以上を占める、Raynaud 現象を欠く例が高率であり、関節症状、心電図異常、食道機能低下の出現率が高い、ACA 陽性率が低く、抗核抗体陰性率が高い点などがあげられている。今回の当科症例の傾向と合致する点はアンダーラインを付けた。

もう一つの群馬大学皮膚科の男性例 47 例と女性例 362 例の検討²⁾では、男性例の特徴として、Barnett III 型、特に generalized morphea(GM)-like SSc が多い、びまん性色素沈着を認める例が多い、発症から初診までの期間が短い、topo I 陽性率が高く、ACA、抗 RNP 抗体陽性率が低い、死亡率と生存率に男女差はない、SSc 関連死は男性例が多いが、III型のみを比較すると関連死の頻度は男女ではほぼ同等、などがあげられている(アンダーラインは今回の解析結果でも認められた点)。GM-like SSc は当初から有機溶剤等の外来物質との関連が考えられているが、今回の職業関連患者のなかではこの型は 1 例もみられなかった。さらに、今回解析した自験例のなかの GM-like SSc 患者は 6 例全例が女性であり、職業との関連が明らかではない³⁾ので、この病型に関してはなお検討の余地があると思われる。

抗核抗体に関しては、今回の患者では topo I、ACA、RNP 抗体の 3 種以外を「その他」としたところ、「その他」が男性例で有意に高率であった。「その他」の抗核抗体の詳細は今後さらに検索が必要と思われる。

厚生省強皮症研究班による多施設からの 496 (男 40、女 456) 例の SSc 患者の予後解析⁴⁾では、90 (男 11、女 79) 例が死亡し、発症年齢は死亡例 45.6 歳、生存例 41.3 歳と死亡例の方が有意に高年齢発症であった。今回の当科の症例で死亡が確認できた 17 例の発症年齢は平均 50.5 歳であり、その報告よりも高年齢であったが、当科解析例では生存例の発症年齢も比較的高く、有意差はみられなかった。なお、上記研究班報告では性別による予後の差は認められていない。また、同報告では 24 名が癌を生じ、うち 13 名が肺癌とされている。今回の当科症例の死亡確認例でも、悪性腫瘍死は 5 名が肺癌で、胸膜中皮腫、乳癌、卵巣癌は各 1 名、他にリンパ腫、血管肉腫各 1 名であり、肺癌が男女とも最も多かった。腫瘍死以外では、肺線維症 3 名、心不全、血管炎各 2 名であったので、悪性腫瘍の早期発見は本症の予後改善にもつながるであろう。

E. 結論

性差、職業関連の有無により若干の差違は認められるものの、同様な傾向を示す点も多く、性別や外因の SSc 発症における関与、意義はなお今後の検討課題と思われる。

F. 文献

- 1) 菊池かな子、他：汎発性強皮症男性例の臨床的特徴、日皮会誌 103:1061-1065,1993.
- 2) 嶋岡正利、他：群馬大学皮膚科における強皮症男性例の検討、日皮会誌 107:15-20,1997.
- 3) Nishioka K, et al: Epidemiological analysis of prognosis of 496 Japanese patients with progressive systemic sclerosis (SSc). J Dermatol 23:677-682, 1996.
- 4) 佐々木哲雄、他：特徴的な体幹の皮膚硬化を伴う generalized morphea-like scleroderma 5 例の

G. 研究発表

1) 論文発表

なし

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1. 職業関連強皮症の発症年齢と職業
(誘因)、特記事項

発症年齢	職業(考えられる誘因)	特記事項
KS 56歳	35年間鋳物業(シリカ・砂塵)	肺癌で死亡
TS 50歳	32年間石工(シリカ・砂塵)	
SA 48歳	32年間電気技師(石綿・有機溶媒)	
TI 56歳	19年間電気技師(有機溶媒)	直腸癌
SH 61歳	32年間化学工場工員(有機溶媒)	
AM 57歳	14年間塗装業(有機溶媒)	縦隔未分化癌
KT 55歳	37年間塗装業(有機溶媒)	
IK 56歳	38年間樹木生産(振動工具)	筋炎合併

表2. 発症年齢

	患者数(%)	発症年齢(歳)
男	26(14%)	50±14(12~69)
職業関連(+)	8(4.3%)	<u>55±4(48~61)</u>
(-)	18(9.7%)	47±17(12~69)
女	160(86%)	47±14(6~75)
計	186(100%)	

表3. 皮膚硬化の範囲

	男		女	
職業関連(+)	(-)	計		
Diffuse	6(<u>75%</u>)	9(50%)	15(58%)	80(50%)
Limited	2(25%)	9(50%)	11(42%)	80(50%)
計	8名	18名	26名	160名

表4. 抗核抗体

職業関連 (+) (-)	男		計	女
	(+)	(-)		
Topo I	1	3	4(15%)	37(23%)
RNP	1	1	2(8%)	15(9%)
ACA	3	2	5(19%)	60(38%)
	小計		11(42%)	112(70%)
Others	2	8	10(38%)	37(23%)
ANA(-)	1	4	5(19%)	11(7%)
計	8名	18名	26名	160名

表5. 肺・食道病変

職業関連 (+) (-)	男		計	女
	(+)	(-)		
	8名	18名	26名	160名
肺	3(38%)	5(28%)	8(31%)	67/156(43%)
食道	6(75%)	9(50%)	15(58%)	78/144(54%)

表6. 死亡例の死亡時年齢(死因)

男 4/26例 (15%)、59±6歳
 67歳^a、52歳(肺癌)、62歳(肺線維症)、
 55歳(胸膜中皮腫) ^a請物業

女 13/160例 (8.1%)、63±17歳
 62歳、69歳、74歳(肺癌)、49歳、75歳(肺線維症)、
 15歳、66歳(心不全)、61歳(PN型血管炎)、
 56歳(ANCA関連血管炎)、62歳(B細胞リンパ腫)、
 69歳(乳癌)、64歳(卵巣癌)、91歳(血管肉腫)