

表2 活動制限の訴えの多い項目

項目	平均得点
①缶ジュースのふた開け	1.24
②ペットボトルのふたを開け	0.78
③ビンのふた開け	0.78
④牛乳パックのふた開け	0.75
⑤スナック菓子の袋を開ける	0.73
⑥足の爪切り	0.69
⑦針に糸を通す	0.67
⑧棚の上の2キロ位の物を降ろす	0.63
⑨近所の商店街に買い物に行く	0.62
⑩缶詰の缶切り	0.59

表3 デバイス適応群およびコントロール群の手指筋力の平均値の比較

		デバイス適応群 (n=19)	コントロール群 (n=18)
性別(女:男)		16例:3例	14例:4例
年齢		53歳	47歳
罹患期間		8.9年	5.1年
m-TSS		18点	13点
握力	右	13.5kg	26.3kg
	左	11.8kg	24.1kg
ピンチ力	側腹つまみ	右	4.2kg
		左	4.2kg
	指腹つまみ	右	2.7kg
		左	2.8kg
			7.2kg
			6.7kg
			4.8kg
			4.6kg

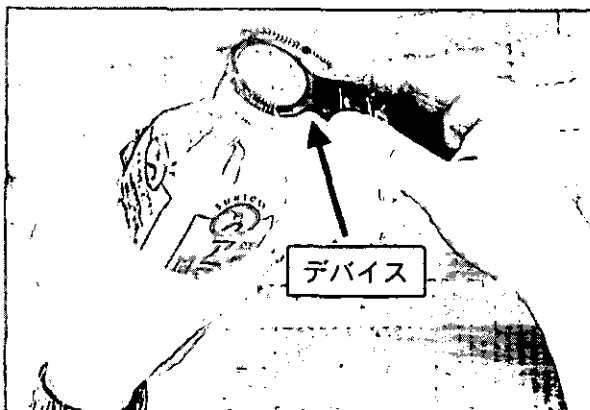


図1 ペットボトルオープナー使用場面

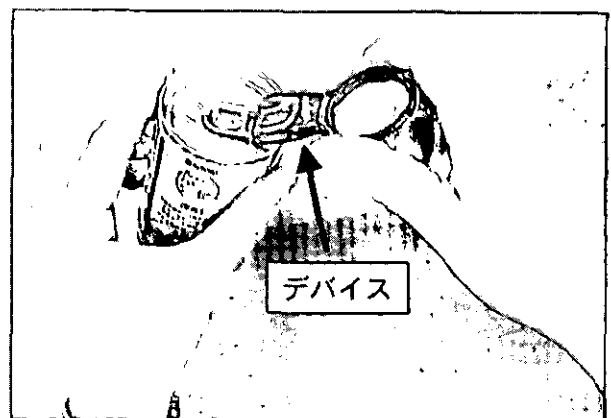


図2 プルトップを開けるデバイスとしての使用場面

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

強皮症患者における関節可動域と
Health Assessment Questionnaire (HAQ) との関連

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
協力者	橋本姿恵	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学医員
協力者	遠藤雪恵	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学助手
協力者	山中正義	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学助手
協力者	清水 昌	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学医員
協力者	安部正敏	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師
協力者	根岸 泉	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師

研究要旨

今回、私達は強皮症患者を対象に四肢の大関節可動域を調べ、臨床所見および QOL の障害程度との相関を検討した。関節可動域低下は、皮膚硬化および手指の潰瘍、癬痕、短縮、屈曲拘縮および呼吸機能と相関し、Health Assessment Questionnaire (HAQ) の解析から、関節可動域低下が高度な患者ほど HAQ-DI (Disability Index) が高値で、日常生活に支障を来していた。大関節の重症度指針案は SSc 臨床所見と整合性があり、評価基準として適切なものであると考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) では、しばしば、皮膚および関節軟部組織の線維性硬化病変による関節可動域の低下をきたし、さらに末梢循環障害による指尖潰瘍や手指の短縮のため QOL は著しく障害される。Health Assessment Questionnaire (HAQ) とは患者自身に行うアンケートで、着衣と身繕いなどの 8 つのカテゴリーを設け、各カテゴリーの最高値をカテゴリーの index とし、その平均値を HAQ-DI (Functional

Disability Index) とするものである。SSc 患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価する目的で用いられ、これまでに HAQ-DI は、皮膚硬化の程度、心病変、腎病変、手指拘縮、腱摩擦音の有無などと相関し、特に生命予後と強く相関し、皮膚硬化 (total skin thickness score: TSS) とも平行して変動することが示されてきた。

今回私達は、SSc 患者において、暫定的に関節可動域の重症度指針を決めて測定をおこない、手指や肺病変との相関、TSS および

HAQ-DI との関連を検討したので報告する。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象は群馬大学附属病院皮膚科に外来通院している SSc 患者 75 例(男 9 例, 女 66 例), 平均年齢は 58.3 ± 12.5 歳, 平均罹病期間は 16.7 ± 11.3 年, 病型別では limited cutaneous type 38 例, diffuse cutaneous type 37 例であった。各自己抗体の陽性例は抗トポイソメラーゼ I 抗体 (抗 topo-I 抗体) 33 例, 抗セントロメア抗体 13 例, 抗 RNP 抗体 11 例 (抗 topo-I との重複陽性例 2 例), 陰性例 20 例であった。

2) 関節可動域測定法および関節重症度判定基準案

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(1), 手, 肘, 膝の左右の各関節可動域を測定した。関節重症度判定方法は左右の手首, 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, 各関節のポイント数を合計して重症度を決定した。なお, 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とした (表 1)。

3) HAQ

HAQ は厚生労働省強皮症研究班のものを使用した。着衣と身繕い, 起立, 食事, 歩行, 衛生, 動作, 握力, その他の 8 つのカテゴリーに分類した, 20 項目について質問し, 「簡単に 1 人でできる」は 0 点, 「何とか 1 人でできる」は 1 点, 「人に手伝ってもらえばできる」は 2 点, 「全くできない」は 3 点とした。8 つのカテゴリーそれぞれでの最高値をそのカテ

ゴリーの index とし, それらの平均値を HAQ-DI (Functional Disability Index) とした。

C. 研究結果

1) 病型による関節重症度

limited cutaneous type と diffuse cutaneous type の 2 群間では後者で有意に関節重症度のポイントは高値であった ($p < 0.005$)。

2) 各抗体陽性群間による関節重症度

抗 topo-I 抗体陽性群では抗セントロメア抗体陽性群および抗体陰性群と比較し有意に関節重症度のポイントは高値であった (いずれも $p < 0.05$, 図 1)。さらに, さらに抗 topo-I 抗体値と関節重症度ポイントでは (33 例), 正の相関があった ($r = 0.67$)。

3) 手指の臨床症状の有無と関節重症度

指尖潰瘍, 指尖癬痕, 手指短縮, 屈曲拘縮の有無の 2 群間で関節重症度ポイントを検討すると, いずれも, 症状を有している群で関節重症度が高値であった (潰瘍 $p < 0.05$, 図 2, 癬痕 $p < 0.005$, 図 3, 短縮 $p < 0.0001$, 図 4, 拘縮 $p < 0.0001$, 図 5)。

4) 肺病変と関節重症度

胸部単純レントゲン写真, または胸部 CT における肺線維症の有無を関節重症度ポイントでは有意差はなかった。

呼吸機能検査では, %VC, %DLco とともに関節重症度ポイントと負の相関を示した (%VC : $r = 0.44$, 図 6, %DLco : $r = 0.34$, 図 7)。

5) TSS と関節重症度

TSS と関節重症度ポイントでは正の相関を示した ($r = 0.57$)。さらに関節重症度分類案に従った関節重症度と TSS 分布をみると, mild と moderate との両群間において有意差

はなかったが、その他の各群間では統計学的に有意差があった (normal vs mild $p < 0.05$, normal vs moderate $p < 0.0005$, normal vs severe $p < 0.001$, mild vs severe $p < 0.001$, moderate vs severe $p < 0.05$, 図 8).

6) HAQ と関節重症度

それぞれのカテゴリについて、関節重症度での HAQ index 平均値はいずれのカテゴリにおいても severe の群で高値であった (図 9). mild, moderate, severe の群では食事、握力、着衣など手の運動にかかわる動作で高値となる傾向で、normal ではいずれも 0 であった。関節重症度が重症になるにしたがい HAQ-DI の平均値も高値となり、各群間において統計学的に有意差があった (いずれの群間も $p < 0.01$, 図 10). また、関節重症度と HAQ-DI は統計学的に正の相関があった ($r = 0.7331$).

D. 考 案

SSc では手指の屈曲拘縮が高度になると指が手掌につかなくなる。これは、皮膚や腱など関節周囲の結合組織に線維化を来たすためである。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、Medsger らが提唱した強皮症重症度指針でも、FTP を関節・腱の重症度としている (2)。関節可動域の低下は手指のみならず、手、肘、膝関節にも生じるが、過去に FTP や SSc の他の臨床所見と大関節の重症度との相関を示した報告は見られず、また、大関節の重症度評価法は汎用されているものがない。今回私達は SS 患者の臨床所見や QOL の障害程度と関節可動域低下との関連を明確にする目的で、暫定的に関節可動域制限の重症度をポイント

化し、さらに normal, mild, moderate, severe の 4 群に分けて比較検討した。関節重症度ポイントは手指の潰瘍、瘻痕、短縮、屈曲拘縮を来たした患者群で高値となった。また、FTP、TSS とは正の相関を示し、重症度の 4 群間比較においても有意差が明らかであった (FTP との相関関係については平成 15 年度 SSc 重症度指針・治療指針案にて報告)。肺病変に関しては、肺線維症の有無では、関節重症度ポイントに有意差がなかった。しかし、呼吸機能検査にて肺病変の重症度を加味した場合には相関があり、肺病変の重症度と関節重症度は関連性があると考えられた。HAQ の各カテゴリの解析では、関節重症度が高い患者群では、食事、握力、着衣など手の運動にかかわる動作の HAQ index が高値となり、日常生活のさまざまな場面に支障を来たしていることが示唆された。これまでに、SSc 患者における HAQ-DI は TSS と相関することが示されているが、今回の検討で大関節重症度とも相関することが明らかとなった。

E. 結 語

大関節の重症度指針案は SSc 臨床所見と整合性があり、評価基準として適切なものであると考えられた。SSc においては、手指の潰瘍形成予防のほか、低下した関節可動域を回復し、より自立した日常生活を送れるよう、リハビリテーションにも力を入れていく必要があると思われた。今後、本邦例での多数例の検討が期待される。

F. 文 献

1. 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

2. 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. Zacharaie. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J Rheumatol. 26: 2159.

G. 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）

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1. 大関節の評価 (関節重症度判定基準案)

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

参考: 関節正常可動域 手160° 肘150° 膝130°

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

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.

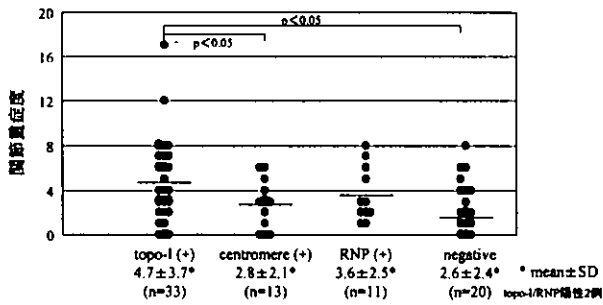


図 1：各抗体陽性群間による関節重症度ポイント

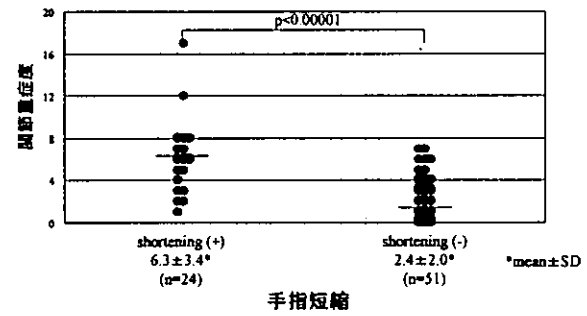


図 4：手指短縮の有無と関節重症度ポイント

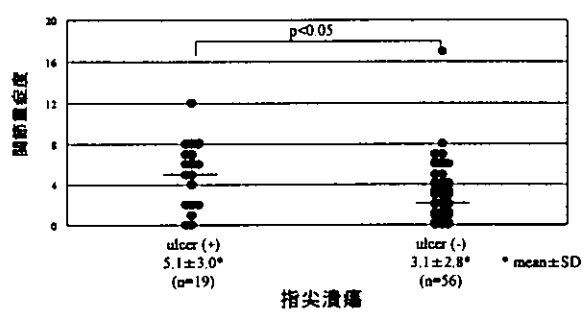


図 2：指尖潰瘍の有無と関節重症度ポイント

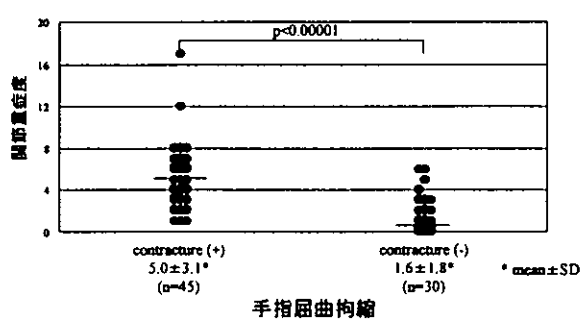


図 5：手指屈曲拘縮の有無と関節重症度ポイント

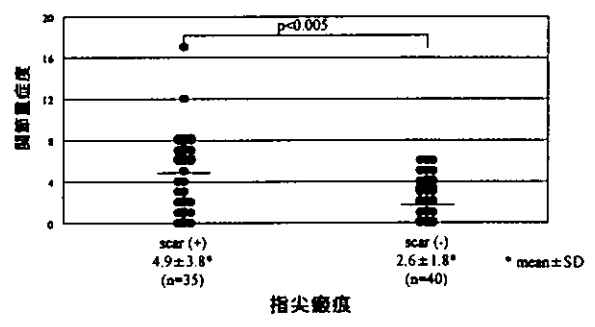


図 3：指尖瘢痕の有無と関節重症度ポイント

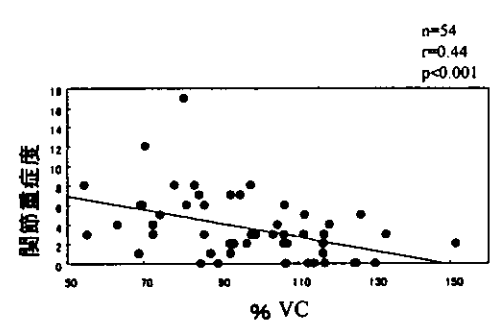


図 6：%VC 値と関節重症度ポイントとの相関

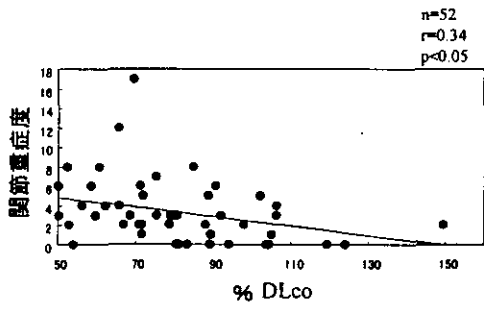


図 7: %DLco 値と関節重症度ポイントとの相関

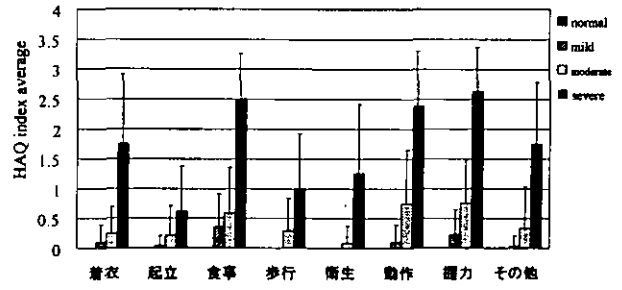


図 9: 関節重症度分類案による HAQ カテゴリー別平均値

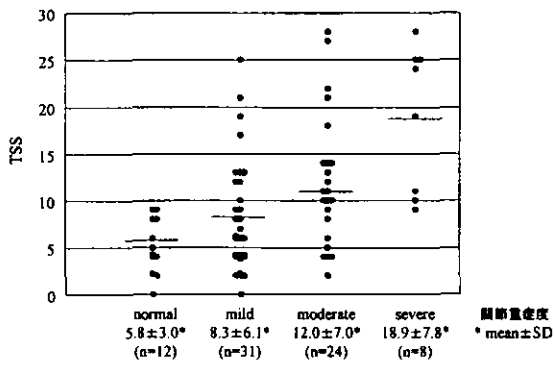


図 8: 関節重症度分類案による TSS 分布

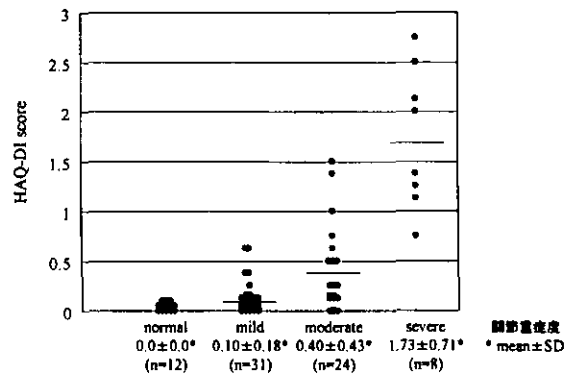


図 10: 関節重症度分類案による HAQ-DI 分布

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

全身性強皮症の皮膚硬化に対する紫外線療法の定量的
echography による評価

研究協力者 大塚 勤 獨協医科大学皮膚科学講座助教授
協力者 橋壁道雄 獨協医科大学皮膚科学講座
協力者 山崎雙次 獨協医科大学皮膚科学講座教授
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)の皮膚硬化に対して行った紫外線療法の効果を定量的 echography を用いて検討した。Dermal echo intensity および dermal thickness を紫外線療法の前後で測定した。紫外線療法後の dermal echo intensity(33.51 ± 9.34)は治療前と比較して有意に上昇した(21.23 ± 6.00) ($P < 0.01$)。一方、治療後の dermal thickness(1.20 ± 0.20)は、治療前と比較して有意に低下した(1.38 ± 0.18) ($P < 0.05$)。以上の変化は、浮腫性疾患患者の治療後には echo intensity が有意に上昇したことから、fibrosis が改善したためではなく、浮腫が改善したためであると考えられた。従って、SSc における真皮の浮腫性変化を評価するのに定量的 echography は有用な方法である。

A. 研究目的

紫外線療法は異形リンパ球性疾患における新しい治療法である¹。この方法は、進行した皮膚T細胞リンパ腫の標準的な治療法であり、他の自己免疫疾患であり天疱瘡や全身性強皮症(SSc)の治療法として試みられて

いる¹。多施設におけるSScの検討では、紫外線療法は D-penicillamine と比較して優れていた²。しかし、SSc における紫外線療法の効果については定量的検討はない。本研究では、その効果を定量的 echography を用いて検討した。

B. 研究方法

1) 対象

13例のSSc患者(男性1例、女性12例、年齢26-73歳、平均52.3歳)について検討した。13例全員アメリカリウマチ学会の診断基準を満たしていた³⁾。6例がlimited type、7例がdiffuse typeであった。発症年齢は平均44.2歳(20-72歳)であった。

2) 紫外線療法

紫外線療法の総照射量は平均 $6.6\text{J}/\text{cm}^2$ ($3.5 - 9.8\text{J}/\text{cm}^2$)であった。

3) echography

用いたechographyはDermaScanC(20MHz, B mode, mechanical scan, depth 10mm, resolution 0.06 x 0.13mm, Cortex Technology, Denmark)であった。Echo intensityは高い方から白、黄色、オレンジ、赤、青、緑および黒で表された(図1)。真皮は黄色または赤で表され、皮下脂肪織は緑または黒で表された⁴⁾。真皮全体のecho intensityの平均をその皮検者のecho intensityとした。Dermal thicknessは左右の真皮厚の平均とした。

4) 統計的検討

Mann-Whitney's U testを用いて有意差検定を行った。

C. 研究結果

1) 全身性強皮症患者における紫外線療法によるechography上の変化

あるdiffuse typeのSSc患者において内服紫外線療法を十日間行った(総照射量 $106.0\text{J}/\text{cm}^3$) (図2)。その結果、echo intensityは28.52から37.43に上昇した。一方、dermal thicknessは1.42mmから1.21mmに低下した。他のlimited typeのSSc患者において外用紫外線療法を5日間行った(総照射量 $4.3\text{J}/\text{cm}^3$) (図3)。その結果、echo intensityは23.19から37.39に上昇した。一方、dermal thicknessは1.13mmから0.95mmに低下した。

2) 全身性強皮症患者における紫外線療法の効果

13例の全身性強皮症患者において紫外線療法を4日から64日施行した(総照射量 $3.5-106.0\text{J}/\text{cm}^3$, 平均 $18.1\text{J}/\text{cm}^3$)。その結果、echo intensityは 21.23 ± 6.00 から 33.51 ± 9.34 へ有意に上昇した($P < 0.01$)(Figure 4)。一方、dermal thicknessは $1.38 \pm 0.18\text{mm}$ から $1.20 \pm 0.20\text{mm}$ に有意に低下した($P < 0.05$)(Figure 5)。

D. 考案

現在までSScにおける皮膚硬化の評価方法としてはつまみ上げ法⁵、cutometerを用いた方法⁶、Deramserenによる皮膚硬化の判定法⁷などがある。しかし、これらの方法はいずれも再現性に乏しい。近年、橋壁は皮膚硬化の評価方法として定量的 echography が有用であることを報告した⁸。紫外線療法は臨床的に有用であることが示されている⁹⁻¹¹。今回の我々の結果は、皮膚 echography が、紫外線療法の効果判定に有用であることを示した。

E. 結論

全身性強皮症における皮膚硬化は臨床的に紫外線療法で改善するが、皮膚 echography を用いてその効果を定量的に判定することができる。

F. 文献

1. Edelson RL (1989) Photopheresis: a new therapeutic concept. *Yale J Biol Med* 62: 565-77.
2. Wigley FM (1992) Treatment of systemic sclerosis. *Curr Opin Rheum* 4: 878-86.
3. Subcommittee for SSc criteria of the American Rheumatism Association (1980) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (SSc). *Arthritis Rheum* 23: 581-90.
4. 金子 栄,岩崎泰政,江木素子,山本昇壮:高解像度超音波診断装置による汎発性強皮症の皮膚硬化評価法の検討。臨皮 52: 393-396, 1998.
5. 前田 学,鹿野由希紀子,森 俊二:全身性強皮症の診察に際しての 2,3 の問題-皮膚症状の見方と重症度の推定法- 皮膚臨床 32; 1847-1852, 1990.
6. Ishikawa T, Ishikawa O, Miyachi Y (1995) Measurement of skin elastic properties with a new suction device (1): Relationship to age, sex and the degree of obesity in normal individuals. *J Dermatol* 22: 713-717
7. 前田 学,森 俊二,竹原和彦,相馬良直,石橋康正:全身性強皮症患者の皮膚硬化判定に対する皮膚硬度計(デルマセレン®)の有用性について,厚生省特定疾患強皮症調査研究班 平成 5 年度研究報告書:193-202,1993.
8. 橋壁道雄:全身性強皮症における皮膚エコーの有用性の検討。日皮会誌 112;

1585-1591, 2002.

9. Rook AH. Photopheresis in the treatment of autoimmune disease: the experience with pemphigus vulgaris and systemic sclerosis: Ann NY Acad Sci, New York, 1991, 211-216.
10. Di Spaltro FX, Cottrill C, Cahill C, Degnan E, Mulford GJ, Scarborough D, Franks AJ, Klainer AS, Bisaccia E (1993) Extracorporeal photochemotherapy in progressive systemic sclerosis. Int J Dermatol 32: 417-421.
11. Holbrook MR, Powell RJ (1997) Is there a future for in the treatment of the rheumatological diseases? Ann Rheum Dis 56: 339-340.

G.研究発表

1. 論文発表

Tsutomu Ohtsuka, Soji Yamazaki. The presence of parvovirus B19 DNA in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol, in press.

2. 学会発表

なし

H.知的所有権の出願・登録状況

なし

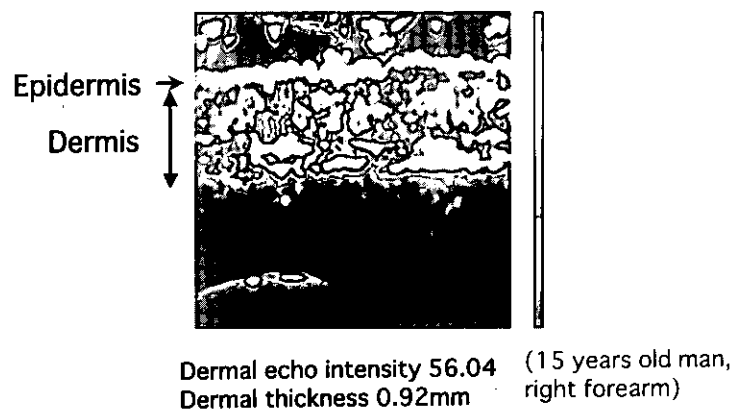


Fig 1. Echography in a normal subject

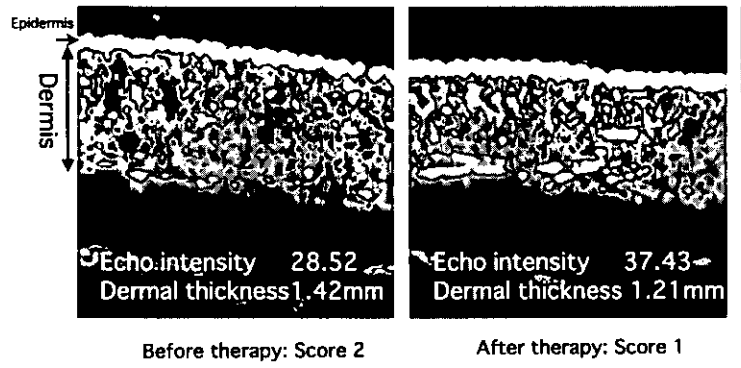


Figure 2. Echo intensity and dermal thickness before and after oral photochemotherapy in a 26-years-old female diffuse systemic sclerosis on the dorsal aspect of right forearm

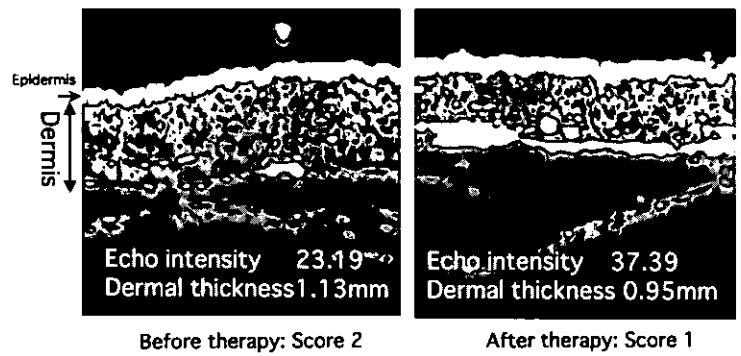


Figure 3. Echo intensity and dermal thickness before and after extracorporeal photochemotherapy in a 42-years-old female limited systemic sclerosis on the dorsal aspect of right hand

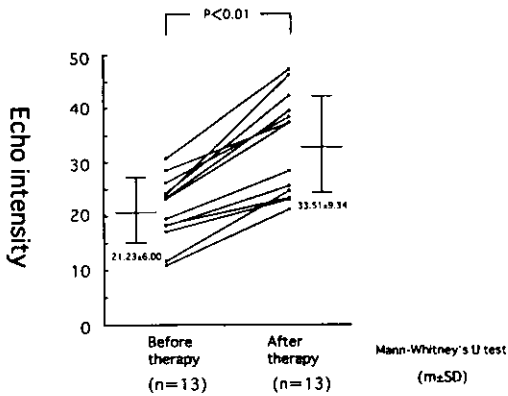


Figure 4. Echo intensity before and after photochemotherapy

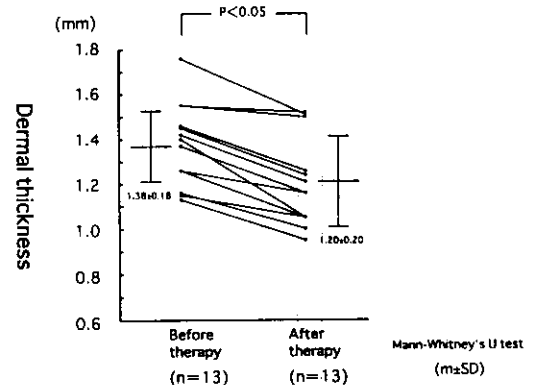


Figure 5. Dermal thickness before and after photochemotherapy

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顕微鏡的多発血管炎の1例

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
協力者 田中摂子 群馬大学医学部附属病院皮膚科
協力者 清水 晶 群馬大学医学部附属病院皮膚科
協力者 土屋朋子 群馬大学医学部附属病院皮膚科
協力者 遠藤雪恵 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学助手
協力者 永井弥生 群馬大学医学部附属病院皮膚科講師
協力者 田村敦志 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学助教授

研究要旨

77歳，女性。1978年より全身性強皮症の診断で通院加療していた。1998年より顕微鏡的血尿が出現し，2000年にMPO-ANCA陽性が判明。2003年3月，両側下腿に紫斑が出現し，腎機能が急速に悪化した。下腿の紫斑の生検組織像で真皮細小血管に壊死性血管炎があり，顕微鏡的多発血管炎と診断。ステロイドパルス療法後，プレドニゾロン，シクロホスファミド，ヘパリンを併用し，皮疹，腎機能は改善した。

A. はじめに

全身性強皮症（systemic sclerosis：以下SScと略す）では，ときに血清中にMPO-ANCAが検出され^{1)~3)}，顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis：以下MPAと略す）を合併することがある。今回我々は，SScの経過中にMPAを発症した1例を経験したので報告する。

B. 症例

症例：77歳，女性。
家族歴：特記すべきことなし。
既往歴：70歳より高血圧症，76歳より無症候性の原発性胆汁性肝硬変に罹患。
現病歴：1977年にレイノー症状，1978年に労作時呼吸困難が出現し，当科を初診した。強指症，近位皮膚硬化，肺線維症，前腕皮膚生検で膠原線維の膨化がありSScと診断した。

以後定期的に外来通院していた。1998年より時々顕微鏡的血尿が出現し，2000年8月にMPO-ANCAを測定したところ，263EUと高値であった。2002年5月には，640EU以上と上昇したが，腎機能障害はなく，経過観察をしていた。2003年3月，両側下腿の紫斑，肉眼的血尿，蛋白尿及び血清クレアチニンの急激な上昇が出現したため，精査加療目的で2003年4月11日入院した。

入院時身体所見：身長140.7cm，体重42kg，体温37.2℃，血圧150/60mmHg，脈拍70/分，整。意識清明，眼瞼結膜に貧血あり，眼球結膜に黄疸なし。心音はⅢ音聴取。両側下肺野にfine cracklesを聴取。腹部所見，神経学的所見に異常なし。両側下腿にpitting edemaがあり，米粒大までの軽度の浸潤を触れる紫斑が多発していた（図1）。両側指背から前腕，及び顔面には皮膚硬化があったが，躯幹の皮

膚硬化はなかった。Total skin thickness scoreは13点で、舌小帯の短縮、爪上皮の延長、手指の短縮及び屈曲拘縮、仮面様顔貌、全身に色素沈着・色素脱失を認めた。

入院時検査所見

血算ではHt 22.8% , Hb 7.3g/dl , RBC 239 万/mm³と、貧血状態であった。血清生化学的検査結果は、BUN 48 mg/dl, Cr 2.2 mg/dl, K 5.1mEq/lと腎機能低下及び高カリウム血症を示唆していた。CRP 1.3mg/dlと軽度上昇。抗核抗体 2560 倍 (homogeneous & speckled pattern), 抗 Sm 抗体 30.4 index, 抗 Scl-70 抗体 188.7 index, 抗ミトコンドリア抗体 178.6 index, RF 145 IU/ml, MPO-ANCA 3100EU, KL-6 554U/mlと上昇していた。尿検査では、尿蛋白 0.91g/日, 尿沈渣で赤血球 150/HPFであった。クレアチニン・クリアランスは 8.8ml/minと著明に低下していた。胸部 X 線ではCTR66%と心拡大があり、C-P angleは鈍で、両側下肺野に網状影があった。胸部 CTでは、両側下葉の網状影, 心拡大と両側胸膜の軽度肥厚がみられた。

病理組織学的所見

下腿の紫斑より皮膚生検を行った。表皮に著変なく、真皮上層から中層にかけて細小血管周囲に細胞浸潤があった(図2)。拡大像では、軽度の赤血球の血管外漏出があり、血管周囲の細胞浸潤の主体は好中球と単核球で一部核塵を認めた。また、血管壁にはフィブリノイド変性がみられた。免疫蛍光染色(直接法)でIgM, C₃が真皮全層の血管壁に陽性であった。

治療及び経過(図3)

以上の所見よりSScに合併したMPAと診断した。

入院後、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン 1000mg/日, 3日間)を実施し、引き続きプレドニゾン 50mg/日, シクロホスファミド 50mg/日とヘパリン 9000 単位/日を投与した。治療開始後、紫斑は消褪し、腎機能も徐々に改善した。また、これに伴いMPO-ANCAも低下した。5月中旬、シクロホスファミドによると思われる汎血球減少が生じたため、同剤を減量した。しかし、更に増悪したため同剤を中止した。また、6月初旬に貧血と腹部の圧痛・硬結が出現。緊急腹部CTで腸腰筋内に血腫を確認し、ヘパリンを中止した。その後、症状の増悪はなく、プレドニゾンを漸減し、現在 10mg/日で経過観察中である。

C. 考案

自験例は急速進行性腎炎、紫斑の出現、組織学的に皮膚の細小血管で壊死性血管炎が存在し、MPO-ANCA陽性であることよりSScに合併したMPAと診断した。

SSc患者におけるMPO-ANCA陽性の頻度は、Endoら¹⁾は6%, Akimotoら²⁾は9.1%, Lockeら³⁾は2.5%と報告している。近藤らはMPO-ANCA陽性SSc患者群の臨床的特徴として、①平均発症年齢49.7±10.5歳, ②全例女性, ③平均罹患期間7.8±2.4年, ④悪性高血圧や高レニン血症を伴わない急速進行性腎不全及び肺出血を合併する, ⑤発熱などの前駆症状やANCAの出現と並行して多彩な自己抗体の出現を伴う, などを挙げている⁴⁾。

MPO-ANCA高値例では、本症例のように非活動期でも抗体価が高値を持続する例や、抗体価の上昇を認めながら疾患の再燃がみられない例もある^{5), 6)}。自験例のMPA発症までの経過(図4)を振り返ってみると、MPO-ANCA陽性を確認したのは、SScと診断されてから22年目であった。MPO-ANCAがいつから陽性であったかは不明だが、MPO-ANCAがその後上昇した時期に一致して抗Sm抗体, 抗SS-A抗体が陽性化した。自験例では、無症候性ではあるがMPO-ANCAが高値であったため、注意深く経過を観察していた。このため、血管炎症状の出現後、迅速に強力な治療を実施でき、救命しえた。MPO-ANCAが陽性であっても、血管炎症状を呈する例はむしろ少ないという報告もあるが²⁾、ひとたび血管炎を生じた場合は腎不全や肺出血により、生命予後に関わる可能性があり注意が必要である。

D. 文献

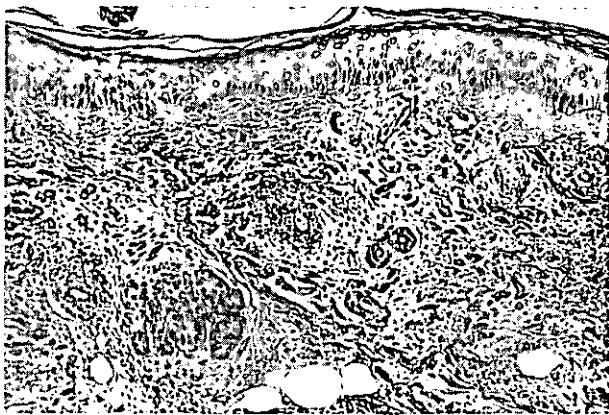
- 1) Endo H, et al : J Rheumatol 21 : 864, 1994
- 2) Akimoto S, et al : Br J Dermatol 134 : 407, 1996
- 3) Locke IC, et al : J Rheumatol 24 : 86, 1997
- 4) 近藤啓文, 他 : 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成4年度研究報告書 : 158, 1992
- 5) Petterson E, Heigl Z : Clin Nephrol 37 : 219, 1992
- 6) Ricouard CG, et al : Clin Nephrol 39 : 125, 1993

E. 発表

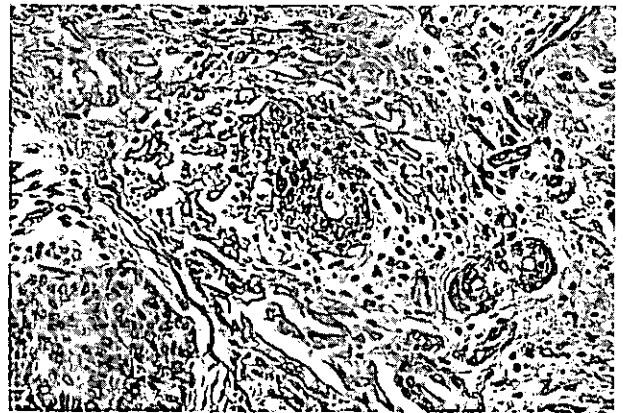
なし



図1：両側下腿に米粒大までの軽度の浸潤を触れる紫斑が多発していた。



a



b

図2：下腿の紫斑の生検組織像。

a：弱拡大像；表皮に著変なく，真皮上層から中層にかけて細小血管周囲に細胞浸潤がみられた。

b：強拡大像；軽度の赤血球の血管外漏出があり，血管周囲の細胞浸潤の主体は好中球と単核球で一部核塵を認めた。

ソル・メドロール
1g
PSL50mg 40mg 30mg 25 20 15 10mg
EDX50mg
紫斑 ソボヘパリン9000単位

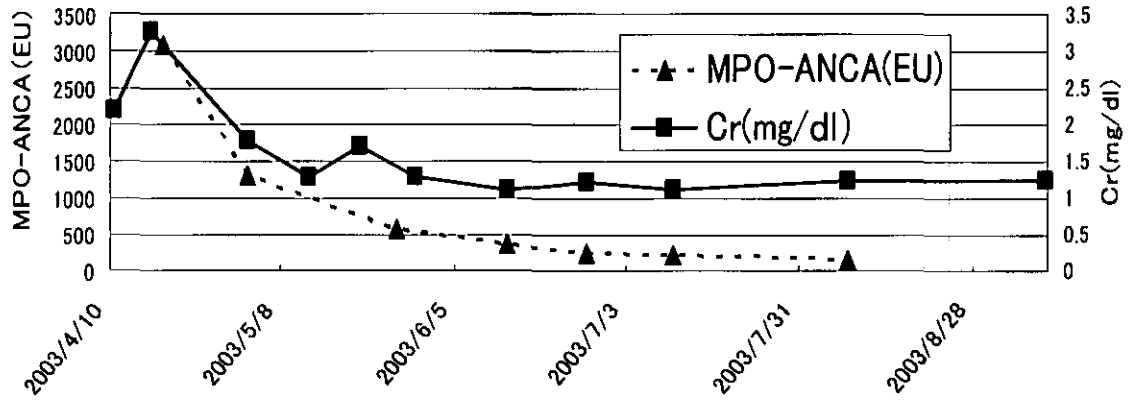
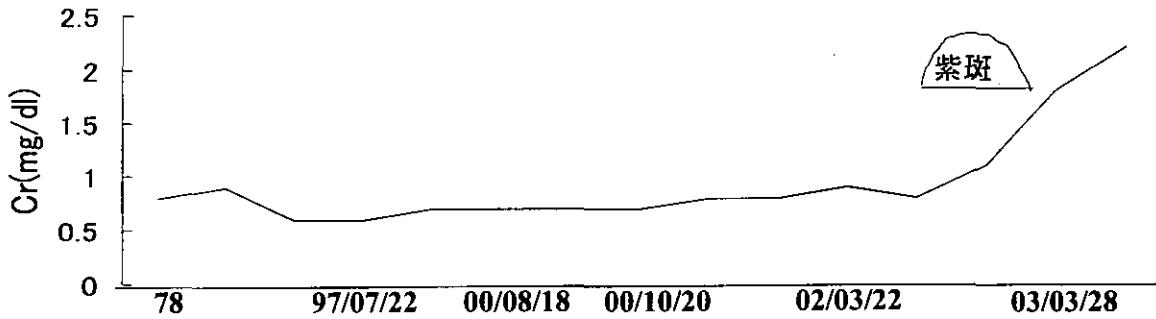


図3：入院後の治療および経過



P-ANCA (EU)	263		640以上		640以上	
抗核抗体(倍)	HSP	HSP	HSP	HSP	HSP	HSP
	2560	1280	2560	2560	2560	2560
Sm抗体(index)	—	—	26.6	30.4	30.4	30.4
SS-A抗体(index)	—	—	31.9	15.8	15.8	15.8
Scl-70抗体(index)	123.0	125.0	253.5	188.7	188.7	188.7
尿検査(定性)						
蛋白	—	—	—	—	100	300
潜血	—	+	±	—	±	3+ 3+

図4：MPA発症までの検査値の推移

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

ステロイド投与が奏功した全身性強皮症の1例

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	内田敬久	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	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	小林めぐみ	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
協力者	井上優子	横浜市立大学医学部内科学
協力者	大野美香子	横浜市立大学医学部内科学
協力者	横田俊平	横浜市立大学大学院医学研究科発生育成小児医療学教授

A.はじめに

全身性強皮症に対する副腎皮質ステロイド治療の適応については現在の所意見の一致をみておらず、一般的見解としてはステロイド治療は無効あるいは一時的に有効であっても最終的な病態の改善あるいは予後の改善にはつながらないため適応はないとするものが多い。数種の膠原病専門医向けのTextBookをみてもその様な傾向にある。しかし、適応症例を十分吟味し選択したならステロイド投与が望ましい症例は少なくないと考えており、今回我々は皮膚硬化が急速に進行する例に対しては、病態を把握した後速やかにステロイド治療にはいるべきだったと思われた症例を経験し、竹原らが推奨するステロイドの使用基準が大変有効であったので報告する。

B.症例

症例：35歳、女性。
主訴：手指のむくみと前腕の光沢ある皮膚
家族歴：母と妹に花粉症
既往歴：花粉症（平成元年～）
職業：運送業
現病歴：H12年7月に冷房のきいた部屋でレイノー現象が出現した。9月に手指の腫脹、膝関節痛が出現し、徐々に悪化。朝のこわばりがみられ近医で関節リウマチ（以下RAと略）が疑われしばらくフォローアップされていたが、改善なくH13年4月に当院小児科を初診。多関節腫脹・疼痛、朝のこわばり、リウマチ因子陽性にてRAの診断でPSLを10mg、MTXを週1回6mg、投与開始され症状の改善がみられていました。その後、ス

テロイド減量中に前腕から手指に皮膚硬化が出現し、強皮症が疑われ H13 年 10 月当科紹介となった。

現症（当科初診時）：四肢遠位部～末端にかけて色素沈着を伴う浮腫性硬化した皮膚を認め、胸腹部、上背部では色素沈着を伴った軽い皮膚硬化を認めた（図 1）。爪囲紅斑はめだたず、爪上皮の延長は軽度みられた。舌小帯の短縮はみられなかった。このころの Total Skin Score(以下 TSS と略す)は 34 であった。

血液検査（初診時）：血算、生化学検査では異常を認めず、抗核抗体 1280 倍 (Homo&Speckled)、抗トポイソメラーゼ I 抗体が 4 倍であった。

皮膚病理組織像（前腕伸側）：真皮のごく上層をのぞきほぼ全層に膠原線維の増生・膨化と周辺組織を圧排する所見がみられた。

経過（図 3）：全身性強皮症が疑われた当科紹介時の皮膚所見や病理所見は前述の通りだが、胸部 CT や呼吸機能検査では異常がなかったので積極的な治療はせず外来フォローとし、MTX も中止の方向とされた。しかし、その後は皮膚硬化が徐々に進行し、皮膚硬化と併存する関節痛も相まって徐々に ADL の低下を認めた。H14 年 3 月頃には洗濯物を干すのに肩をあげようとしたり膝を曲げようとするとうるさく感じるようになり、4 月には腰と膝関節が曲げづらくなり仰向けに寝ることができなくなってきた。6 月には手指のむくみがさらに強くなり、また Raynaud 現象も多くなってきた。8 月には以前より突っばって曲げづらかった手指が拘縮しのばしづらくなってきた。検査データ上も CRP、血沈、IgG の上昇がみられるようになり、入院の精査の上、ステロイド投与を再開する方針とした。

入院時身体所見：入院時全身の皮膚硬化や色素沈着が進行し、手指の屈曲拘縮が目立ち、37 度程度の微熱と、体重減少を伴っていた。この時点での TSS は 64 であった（図 2）。

当科初診時と入院時の検査所見比較：ヘモグロビンが低下し鉄欠乏性貧血のパターンをとっていた。TP、Alb の低下、CK、アルドラーゼの軽度上昇、CRP、血沈の上昇、IgG の上昇、抗 Topo I 抗体の 4 から 16 への上昇もみられた。ANCA をはじめその他自己抗体は陰性であった。

生理機能画像検査結果（入院時）：呼吸機能検査、胸部 CT で異常をなく、心エコーで軽度心嚢水貯留、腹部エコーでは軽度脾腫、上部内視鏡では逆流性食道炎を認めた。

入院後経過（図 3）：入院精査にて、心嚢水を軽度認める以外間質性肺炎等認められなかったため、皮膚硬化の改善のためにステロイド投与を開始した。始めにソルメドロール 1g/日を 3 日間のパルス療法を施行した。病態としてはステロイドは必要だがパルス療法が必要かまでの判断には苦慮したが、ステロイドの再開が遅きに失った感があったこととその後のステロイド量を低めに抑えたいと考えたためまずパルス療法を選択した。1 回目のパルスが終わり PSL30mg で維持していた 2 週間には TSS が 41 と改善し、本人の満足度がかなりよかったため更なる改善を目的として 2 度目のパルスを施行し、その後 30mg で維持し 20mg までは 2 週毎に 10%減量し、以後徐々に減量し現在 PSL10mg を投与中である。H15 年 11 月時点での TSS は 26 である。手指の屈曲拘縮は残存しているが、日常生活に不自由は感じていない。

C. 考案

強皮症に対する副腎皮質ステロイド治療の適応については現在の所、意見の一致をみておらず、リウマチ膠原病の専門家の中ですらほとんど適応

がないとする意見から多くの適応症例があるという意見まで様々である。しかし、一般的見解としては、ステロイド治療は無効あるいは一時的に有効であっても最終的な病態の改善あるいは予後の改善にはつながらないため適応はないとするものが多い様に思われる。欧米では大量のステロイドは強皮症腎を誘発するので使うべきでないとの意見もある。

しかし、我々は使用基準をもうけ慎重に適応症例を選択したならステロイド投与が望ましい症例はあると考えており、特に本例の様に短期間のうちに皮膚硬化が進んでしまうような急速進行性の症例では皮膚硬化の改善を目的としたステロイド治療は積極的に行われるべきと思われた¹⁾²⁾。その際にはステロイド使用基準が必要と思われるが、竹原らの基準は症例の集積もあり大変参考になった³⁾。それによると5つのポイントが上げられ2項目を満たせば適応を考慮すべきとあるが、今回の症例でも多くの点で一致していた。

本症例では、やむなくステロイドパルスを選択したが、ステロイドの再開をもう少しはやめに決めていたなら、PSL30mg で十分効果が得られていたであろうと考えている。全身性強皮症ではステロイドの適応にならないケースがほとんどではあるが、速やかにステロイド治療にはいった方がよいと思われた症例を経験し、強皮症のステロイド治療の適応を考える意味で貴重と思われたので報告した。遠からず皮膚硬化に対する治療ガイドラインが作成され、習熟した専門家の中で、より完成度の高い治療法のマニュアルづくりが進むことが期待される。

D.文献

- 1) 上杉恭弘, 相場節也, 榊原章浩, 田上八朗: ステロイドパルス療法が奏効し, 免疫組織学的にも改善が確認された進行性全身硬化症の検討. 臨床皮膚 49 637-640, 1995
- 2) 可知久代, 松原勝利, 前田学, 森 俊二, 北島康雄: パルス療法が有効であった全身性強皮症男児例. 西日本皮膚科 57235-240, 1995
- 3) 竹原和彦: 強皮症—診断と治療のガイドライン— 日皮会誌 109, 1808-1817, 1999

E.発表

なし

当科初診時現症(1113.10.17)

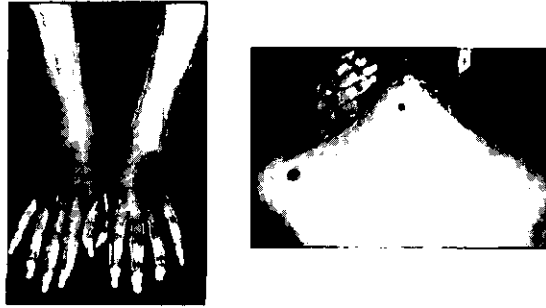


図1. 四肢遠位部～末端にかけて色素沈着を伴う浮腫性硬化した皮膚を認め、胸腹部、上背部では色素沈着を伴った軽い皮膚硬化を認めた。

当科入院時現症



図2. 全身の皮膚硬化や色素沈着が進行し、手指の屈曲拘縮が目立つ。

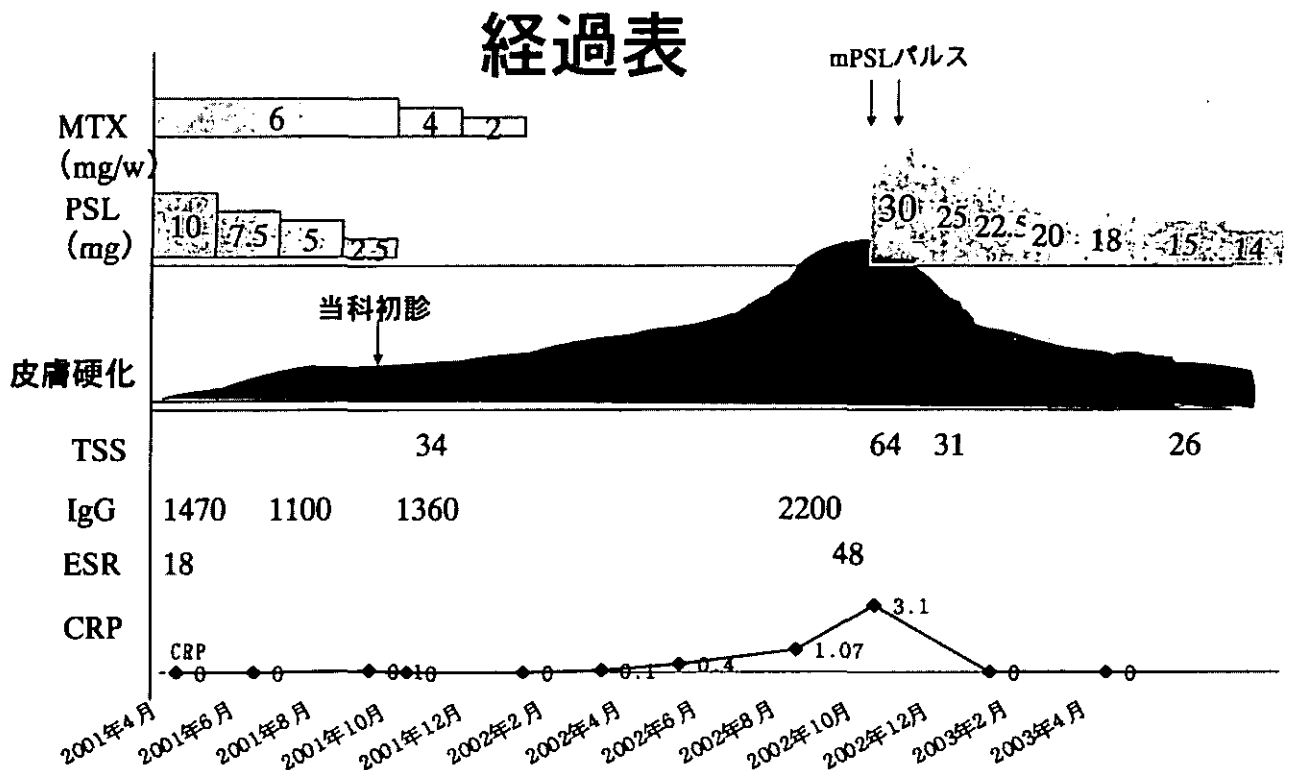


図3. 当院小児科時からの経過の概要