

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16年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹原 和彦

平成17年（2005年）3月

# 【目 次】

## 班員名簿

### 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. 全身性強皮症の皮膚病変に対する重症度分類・治療指針案 .....	7
分担研究者 佐藤伸一 (長崎大学皮膚科)	
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	
2. 全身性強皮症の肺病変に対する重症度分類・治療指針案 .....	13
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	
3. 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 .....	20
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	
4. 全身性強皮症の腎病変に対する重症度分類・治療指針案 .....	26
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	

5. 全身性強皮症の心病変に対する重症度分類・治療指針案 .....30  
 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
6. 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 .....34  
 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
7. 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 .....39  
 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
8. 名古屋大学医学部皮膚科通院中の強皮症患者における重症度分類の分布について ..... 43  
 分担研究者 室 慶直（名古屋大学皮膚科）  
 分担研究者 佐藤伸一，石川 治，桑名正隆，尹 浩信，遠藤平仁，川口鎮司，佐々木哲雄，  
 後藤大輔，藤本 学  
 主任研究者 竹原和彦

## B. 一般研究報告

1. 全身性強皮症におけるサイトカインの経時的解析 .....47  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 協力者 松下貴史，長谷川 稔，濱口儒人  
 主任研究者 竹原和彦
2. 強皮症において血清 MCP-3/CCL7 値は皮膚硬化、肺線維症の重症度と相関する .....54  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 協力者 築場広一  
 主任研究者 竹原和彦
3. 強皮症患者における CD1d アイソフォームと NKT 細胞反応性の解析 .....60  
 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

4. 全身性強皮症におけるNK細胞の機能と活性化……………68  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 協力者 堀川真由香，長谷川 稔，松下貴史，西島千博  
 主任研究者 竹原和彦
5. Fas, FasL 欠損マウスを用いた、ブレオマイシン誘導性皮膚硬化モデルの検討……………74  
 研究協力者 山本俊幸（東京医科歯科大学皮膚科）  
 主任研究者 竹原和彦
6. Tight-skin mouse における、抗 CD20 抗体による B 細胞除去療法の有用性の検討……………80  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 協力者 長谷川 稔，Thomas F.Tedder  
 主任研究者 竹原和彦
7. 全身性強皮症における血清中可溶性 CTLA-4 値の上昇……………87  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 分担研究者 藤本 学  
 協力者 長谷川 稔  
 主任研究者 竹原和彦
8. 抗 RNA ポリメラーゼ III (RNAPIII) 抗体 ELISA の有用性の検討…………… 95  
 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 田中庸子，岡野 裕
9. 全身性強皮症における抗 KRMP1 抗体…………… 100  
 分担研究者 室 慶直（名古屋大学皮膚科）  
 協力者 富田 靖
10. 全身性強皮症における抗 lipoprotein lipase 抗体…………… 104  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 協力者 小寺雅也  
 主任研究者 竹原和彦
11. 全身性強皮症における抗 MMP-3 抗体…………… 113  
 分担研究者 佐藤伸一（長崎大学皮膚科）  
 協力者 西島千博，松下貴史，長谷川 稔  
 主任研究者 竹原和彦
12. 異なった疾患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価の乖離と臨床的意義…………… 123  
 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

13. 全身性強皮症における B 細胞機能分子多型の検討 ..... 133  
 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, 人見祐基, 徳永勝士  
 分担研究者 藤本 学, 佐藤伸一  
 主任研究者 竹原和彦
14. 全身性強皮症における parvovirus B19 component gene 構成の変化について ..... 141  
 研究協力者 大塚 勤 (獨協医科大学皮膚科)  
 協力者 山崎雙次
15. TGF- $\beta$  シグナルの抑制型 Smad による調節機構 ..... 148  
 分担研究者 宮園浩平 (東京大学分子病理学)  
 主任研究者 竹原和彦
16. 汎発性強皮症線維芽細胞における Smad3 のリン酸化と  
 Smad3、Sp1、p300/CBP の相互作用 ..... 153  
 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, 神人正寿, 玉置邦彦
17. 限局性強皮症病変部および健常部由来培養皮膚線維芽細胞における Smad2/3 リン酸化と Smad7  
 および CTGF 発現量の検討 ..... 161  
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
 協力者 橋本姿恵, 安部正敏, 横山洋子
18. 強皮症線維芽細胞における  $\alpha$  smooth muscle actin (SMA) 発現亢進の機序について ..... 167  
 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. 強皮症皮膚線維芽細胞におけるヒト  $\alpha 2(I)$  collagen 遺伝子の発現および TGF- $\beta$  signaling の活性化  
 に対する FK506 の作用 ..... 176  
 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
20. 強皮症 (SSc) 線維芽細胞における IL-1  $\alpha$  転写調節因子の解析 ..... 185  
 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
21. コラーゲンの産生を抑制する Fli-1 は汎発性強皮症皮膚において減少している ..... 190  
 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

22. Sphingosine kinase のコラーゲン遺伝子発現に与える影響について…………… 196  
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
 協力者 山中正義  
 主任研究者 竹原和彦
23. エストロゲンの I 型コラーゲン代謝に及ぼす影響について…………… 203  
 分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
 研究者 曲 陸丹, 安部正敏, 横山洋子
24. Hepatocyte Growth Factor の I 型コラーゲン代謝に対する作用…………… 209  
 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
25. MMP-13 発現細胞の分化誘導による臓器線維症の治療戦略…………… 216  
 研究協力者 稲垣 豊 (東海大学基盤診療学系)  
 協力者 東山礼一, 岡崎 勲  
 主任研究者 竹原和彦
26. 強皮症に対するスタチン療法の循環血管内皮前駆細胞に対する効果…………… 221  
 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 岡崎良佳, 鏑木淳一
27. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症に対するクエン酸シルデナフィルの有効性の検討…………… 226  
 分担研究者 佐藤伸一 (長崎大学皮膚科)  
 協力者 白崎文朗, 早川郁子, 長谷川 稔  
 主任研究者 竹原和彦
28. 肺高血圧症に対してシルデナフィルが有効であった混合性結合組織病の一例…………… 232  
 分担研究者 桑名正隆 (慶應義塾大学先端医科学)
29. 強皮症に合併する間質性肺病変に対するシクロホスファミド(CY)静注療法の  
 治療効果の検討…………… 235  
 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 栃本明子, 高木香恵, 立石睦人, 原まさ子
30. 強皮症合併間質性肺炎に対するシクロフォスファミドパルス療法の効果予測因子…………… 242  
 研究協力者 安井正英 (金沢大学細胞移植学)  
 協力者 長谷川 稔  
 分担研究者 佐藤伸一  
 主任研究者 竹原和彦

31. 汎発性強皮症における免疫グロブリン大量療法について ..... 251  
 分担研究者 尹 浩信 (東京大学皮膚科)  
 協力者 三村佳弘, 矢澤徳仁, 神人正寿, 浅野義英, 山根謙一, 玉置邦彦
32. シクロホスファミドパルス療法を施行した間質性肺炎合併強皮症の1例 ..... 255  
 分担研究者 室 慶直 (名古屋大学皮膚科)  
 協力者 村瀬由美, 黒田 潤, 富田 靖
33. 全身性強皮症における消化管通過障害の核医学的機能評価 ..... 258  
 研究協力者 中嶋憲一 (金沢大学核医学)  
 協力者 河野匡哉
34. <sup>13</sup>C 標識脂肪酸吸収呼吸試験を用いた全身性強皮症腸管病変の定量的評価 ..... 264  
 分担研究者 遠藤平仁 (北里大学内科)  
 協力者 吉田 秀, 近藤啓文
35. 日本人強皮症における HAQ の経時的変化の解析 ..... 268  
 分担研究者 桑名正隆 (慶應義塾大学先端医科学)  
 分担研究者 佐藤伸一, 石川 治, 尹 浩信, 近藤啓文, 川口鎮司, 三崎義堅,  
 後藤大輔  
 協力者 安田 泉, 藤咲 淳  
 主任研究者 竹原和彦
36. 全身性強皮症患者の関節可動域制限に対するリハビリテーション ..... 274  
 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 長谷川 稔, 生田宗博, 田村芽衣子, 沢崎詩織  
 主任研究者 竹原和彦
37. 全身性強皮症皮膚毛細血管拡張の経過とその臨床的意義の検討 ..... 284  
 分担研究者 藤本 学 (東京大学皮膚科)  
 分担研究者 尹 浩信  
 協力者 玉置邦彦
38. 強皮症の心筋病変の診断に「心筋 <sup>99m</sup>Tc 標識ピロリ酸シンチ」が有用であった一例 ..... 290  
 分担研究者 遠藤平仁 (北里大学内科)  
 協力者 西 正大, 田中住明, 近藤啓文
39. 小児全身性強皮症における臨床的特徴 ..... 293  
 分担研究者 佐藤伸一 (長崎大学皮膚科)  
 協力者 村田真希, 小村一浩, 白崎文朗, 長谷川 稔  
 主任研究者 竹原和彦

40. Generalized morphea 様の特徴的な躯幹の皮膚硬化を呈する軽症型全身性強皮症  
(炎症型 SSc の一表現型か?) —— 6 例の 10 年間の治療経過観察 ..... 299  
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, 内田敬久, 高橋一夫
41. 強皮症様の皮膚硬化を来した好酸球性筋膜炎の 2 例 ..... 308  
分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
協力者 遠藤雪恵, 松島陽一郎, 岩崎智子, 永井弥生, 田村敦志
42. 全身性強皮症と鑑別を要した Acrogeria の 1 例 ..... 316  
分担研究者 石川 治 (群馬大学皮膚科)  
協力者 橋本姿恵, 安部正敏, 和田 望, 横山洋子
43. 前腕の浮腫性硬化が急速に進行した全身性強皮症の 1 例 ..... 322  
分担研究者 室 慶直 (名古屋大学皮膚科)  
協力者 廣田真弓実, 富田 靖
44. 重症癆を伴った強皮症の 2 例 ..... 325  
分担研究者 室 慶直 (名古屋大学皮膚科)  
協力者 杉浦一充, 杉山亜希子, 富田 靖
45. Morphea 様皮疹で初発した全身性強皮症の臨床的特徴 ..... 327  
分担研究者 藤本 学 (東京大学皮膚科)  
分担研究者 尹 浩信  
協力者 玉置邦彦

### Ⅲ. 重症度分類・治療指針試案 (2004)

### Ⅳ. 研究成果の刊行に関する一覧表



強皮症に関する調査研究班（強皮症における病因解明と根治的治療法の開発）

班員名簿

区分	氏名	所属等	職名
主任研究者	竹原 和彦	金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学 (皮膚科学)	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
	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学	教授
	佐藤 伸一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学	教授
	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科	教授
	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
	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科	講師
	遠藤 平仁	北里大学医学部内科	講師
	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
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所細胞組織情報研究部門	専任講師
	藤本 学	東京大学医学部附属病院皮膚科	助手
	後藤 大輔	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講師
研究協力者	稲垣 豊	東海大学医学部地域・環境保健系地域保健学	助教授
	大塚 勤	獨協医科大学皮膚科学	助教授
	土屋 尚之	東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学教室	助教授
	中嶋 憲一	金沢大学医学部附属病院核医学診療科	講師
	安井 正英	金沢大学医学部附属病院呼吸器内科（第三内科）	講師
	山崎 雅英	金沢大学医学部附属病院血液内科（第三内科）	助手
	山本 俊幸	東京医科歯科大学附属病院皮膚科	講師
	麦井 直樹	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部	作業療法士

# 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	佐藤伸一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学教授
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	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	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	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科細胞組織 情報研究部門専任講師
分担研究者	藤本 学	東京大学医学部附属病院皮膚科助手
分担研究者	後藤大輔	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学助手

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り、その成因は未だ不明の点が多く、根治的治療法の確立はみていない。本研究班においては

- 1) 免疫異常、血管障害、サイトカイン及びコラーゲン代謝異常の3つを関連づける一元的病因仮説の完成。
- 2) 臓器別の重症度分類及び重症度に応じた治療指針案の作成。
- 3) 強皮症疾患モデルマウスの確立とそれを用いた新規治療薬のスク

リーニング。

- 4) 致命的病態である活動性間質性肺炎及び肺高血圧症の既存薬による治療法の確立。
- 5) 日本人における本症の臨床経過の海外データとの違いを明らかにするために、早期重症例の経時的臨床データの多施設共同データベースを設け、データの今後10年以上にわたる集積の開始。
- 6) 本症の重症度に検出される抗RNAポリメラーゼ抗体測定法の確立と普及。
- 7) 患者啓発のためのリーフレットやインターネットによる情報公開、E-mailによる患者相談、強皮症専

門医ネットワークの整備など患者サービスの充実、を主たる活動とした。

## B. 研究方法

8) 一元的病因仮説の完成を目指して幅広く基礎領域からも研究者を集め、更には新たに見いだされた B 細胞異常に関しては、遺伝子解析の基礎研究も研究協力者として班研究に参加した。

9) 臓器別の重症度分類及び治療指針案については、各臓器ごとにエキスパートを担当者とし、3年間で計5回の検討会を繰り返して最終試案とした。

10) サイトカイン注入による皮膚線維化モデルの確立を目指し、自然発症強皮症モデルマウスである TSK マウスについてもヒトの強皮症との類似性を検討した。

11) 活動性間質性肺炎に対しては、シクロフォスファミドパルス療法の有効性を、肺高血圧症に対しては、クエン酸シルディナフィルの有効性を複数（内科及び皮膚科）の施設で検討した。

12) 発症早期重症例のデータを金沢大学皮膚科内事務局にて年度ごとに集計した。

13) 抗 RNA ポリメラーゼ抗体測定 ELISA キットの確立を目指し

た。

14) 患者啓発のためのリーフレットを作成し、医療機関及び患者個人に無料配布した。更にインターネットのホームページにて情報公開し、e-mail による患者相談を受け付けた。

(倫理面への配慮)

遺伝子研究、患者データ集積、実験的治療などの遂行については各施設の倫理委員会で承認を得た後、患者への十分なインフォームドコンセントの元に行なった。

## C. 研究結果及び考察

1) 病因仮説について得られた主たる研究を列挙する。

- ・本症における B 細胞異常 (CD19 の発現の亢進, ナイーブ B 細胞の活性化) を世界に先駆けて見いだした (佐藤班員)。

- ・ B 細胞機能調節分子である CD 19 のプロモーター領域の -4999G >T 多型が本症感受性に関連することを見いだした (土屋研究協力者)。

- ・ 強皮症における血管内皮前駆細胞の減少と分化障害を見いだした (桑名班員)。

- ・ 本症の線維化における TGF- $\beta$

と CTGF の作用機序について明らかにし、2段階皮膚線維化仮説を J Rheumatology 誌に総説として発表した(竹原主任研究者)。

・本症由来の培養皮膚細胞線維芽細胞における TGF- $\beta$  レセプターの発現亢進及び Smad シグナルの異常を明らかにした(尹班員)。

・本症の Th1/Th2 バランスは初期には Th2 が優位で、進行期へは Th1 が優位になるが、Th1 が優位にならない例では予後不良であることが示された(竹原主任研究者)。

2) 臓器別の重症度分類及び重症度に応じた治療指針案を作成し、リーフレットとして広く関係者に配付し、インターネットのホームページでも公開した(班全体プロジェクト)。

3) 3つの強皮症疾患モデルが確立された。

・サイトカイン(TGF- $\beta$  及び CTGF) 注入皮膚硬化モデルマウスの確立(竹原主任研究者)。

・自然発症 TSK マウスにおける CD19 のシグナル伝達異常(佐藤班員)。

・プレオマイシン注入皮膚硬化マウスにおける TGF- $\beta$  シグナルの異常(山本研究協力員)。

4) 活動性間質性肺炎に対してはシクロフォスファミドパルス療法が、肺高血圧症に対してはクエン酸シル

ディナフィル内服療法が有用であることが、皮膚科、内科の複数の施設より報告された(竹原主任研究者、川口班員、桑名班員)。

5) 重症型の全身性強皮症の長期経過を解析するため、多施設共同9施設より初年度31例、次年度29例、3年次33例の登録があり、詳細なデータの蓄積が開始された(班全体プロジェクト)。

6) 抗 RNA ポリメラーゼ抗体測定キットが完成し、その特異度、感度について十分に検討され、米国では我が国に先駆けて市販された(桑名班員)。

7) 患者啓発のためのリーフレット「強皮症がわかる」が2004年3月完成し、広く患者に配付されている。また強皮症研究会議との合同で年間約300件のe-mailによる患者相談に応じ、全国にネットワークされている専門医へ紹介するシステムを整備した(班全体プロジェクト)。

## D. 評価

### 1) 達成度について

一元的病因仮説の完成については未だ不十分なものの、B細胞異常や血管内皮前駆細胞異常など、これまでに全く知られなかった側面も明らかにされた。問題として3年以内での達成には更なる時間を要し、限界

があったが、次期研究班において達成しうる段階まで到達した。その他の項目についてもほぼ予定通り目標を達成しえた。特に難治性疾患である活動性間質性肺炎及び肺高血圧症に対しては既存の治療薬により、有効な治療が見いだされた。新規治療薬のスクリーニングについては *in vitro* の段階で留まったものもあったが、抗 CD20 抗体による TSK マウスの線維化の抑制については良好な結果が得られた。

#### 2) 研究成果の学術的、国際的、社会的意義について

学術的、国際的意義を裏付けるデータとして 2004 年 Pub Med line で “Systemic Sclerosis” を Keyword として検索すると世界中より 340 件の論文がヒットし、そのうち本研究班で行われたものが 33 編（うち主任研究者によるもの 17 編）であり、我が国の研究班の成果は世界をリードしていると言える。また、桑名班員の特許による抗 RNA ポリメラーゼ抗体判定 ELISA キットが米国で市販されたことも我が国の研究が海外に対しても社会的意義を与えたことを意味している。

更に本研究班では、患者に対する直接的な啓発、相談などをリーフレット作成、インターネットのホームページでの情報公開、年間約 100 件

の患者相談と専門医の紹介など、直接的に社会に向けての活動を重ねてきた。

#### 3) 今後の展望について

抗 RNA ポリメラーゼ抗体測定の実験的検証に向けて、日本人のデータ解析を行なうことが急務である。また、活動性間質性肺炎や肺高血圧症に対する治療についても可能な限り、海外の組織とタイアップし、EBM の質を高めていきたい。その他、根本的治療薬の開発に向けて更なる努力が必要とされる。

#### 4) 研究内容の効率性について

稀少疾患であり、進行が比較的緩徐な疾患であることを考慮すると 3 年間ではほぼ予定の効率が得られたと評価される。

### E. 結論

一元的病因論の完成及び根治的治療法の確立という 2 大テーマは残されたが、3 年間という期間で目的としたプロジェクトはほぼ達成され、それ以外にも班員より多くの新知見が得られたことは評価していただきたい。また、本研究班では患者に対する社会的活動にも十分力を注ぎ、成果を得たと考えている。

### F. 研究発表

#### 1) 国内

口頭発表 302 件  
 原著論文 63 件  
 その他（総説，著書など） 183 件

口頭発表 28 件  
 原著論文 167 件  
 その他（総説，著書など） 19 件

### 主な国内論文発表

1. 小村一浩、築場広一、長谷川稔、佐藤伸一、竹原和彦、安井正英、全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対するシクロホスファミドパルス療法。日皮会誌：2004。印刷中
2. 長谷川 稔，佐藤伸一，竹原和彦，強皮症の発症とサイトカイン。臨床免疫：37(6).633-638. 2002

### 主な国内学会発表

1. 小村一浩，築場広一，長谷川 稔，佐藤伸一，竹原和彦，安井正英。全身性強皮症に合併した間質性肺炎に対するシクロホスファミドパルス療法。第 103 回日本皮膚科学会総会。2004 年 4 月
2. 早川郁子，平野貴士，大石直人，越後岳士，白崎文朗，長谷川 稔，佐藤伸一，山崎雅英，竹原和彦，全身性強皮症に伴う原発性肺高血圧症に対してクエン酸シルデナフィル(バイアグラ錠<sup>®</sup>)を投与した 2 例。第 55 回日本皮膚科学会中部支部学術大会。2004 年 9 月

## 2) 海外

### 主な海外論文発表

1. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, Ikeda Y. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. Lancet. 14; 364(9434). 603-610.2004.
2. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis: expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. Arthritis Rheum. 50(6). 1919-1927. 2004.
3. Takehara K. Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. Clin Exp Rheumatol. 3(Sup). S87-S89. 2004.
4. Asano Y, Ihn H, Yamane K, Kubo M, Tamaki K. Impaired Smad7-Smurf-mediated negative regulation

- of TGF- $\beta$  signaling in scleroderma fibroblasts. J Clin Invest. 113. 253-264. 2003
5. Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M, Komura K, Hamaguchi Y, Kaburagi Y, Nabaoka T, Takehara K, Tedder TF, Sato S. CD 19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. J Clin Invest. 109(11). 1453-1462. 2002.
- lymphocyte function and systemic autoimmunity. International Investigative Dermatology 2003. April 2003.
3. Sato S. Scleroderma: Diagnosis and Treatment. The 13th Korea-Japan Joint Meeting of Dermatology. Oct. 2003.
  4. Sato S. B lymphocyte abnormalities in scleroderma. 20th World Congress of Dermatology. July. 2002.
  5. Takehara K. Two step fibrosis hypothesis by TGF- $\beta$  and CTGF in scleroderma. 20th World Congress of Dermatology. July. 2002.

#### 主な海外発表

1. Nishijima C, Sato S, Hasegawa M, Takehara K. Autoantibody against matrix metalloproteinase-3 in patients with systemic sclerosis. American College of Rheumatology / Association of Rheumatology Health Professionals (ACR 68th /ARHP 39th) Annual Scientific Meeting. Oct. 2004.
2. Sato S. Scleroderma:altered B

#### **G. 知的所有権の出願・取得状況**

- |                         |     |
|-------------------------|-----|
| 1. 特許取得                 | 1 件 |
| (RNA ポリメラーゼ ELISA・桑名班員) |     |
| 2. 実用新案登録               | 0 件 |
| 3. その他                  | 0 件 |



## 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

全身性強皮症の皮膚病変に対する重症度分類・治療指針案

分担研究者	佐藤伸一	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 皮膚病態学教授
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	桑名正隆	慶応義塾大学医学部先端医科学研究所 細胞組織情報研究部門専任講師
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	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科運動形態外科学講 座皮膚結合組織病態学分野助教授
分担研究者	後藤大輔	筑波大学臨床医学系内科助手
分担研究者	藤本 学	東京大学医学部皮膚科助手
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

昨年度作成した、本邦全身性強皮症の皮膚病変に対する重症度指針・治療指針の試案について、班会議の討論に基づき訂正した。さらに、昨年度提案されたすべての臓器についての重症度分類の試案を金沢大学皮膚科通院中の全身性強皮症患者に適用し、そのスコア分布についても検討した。

A. 重症度分類案

1. Medsger らによる皮膚の重症度指針とその分布

過去に全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）の重症度指針は Medsger らによって提唱されている (1)。Medsger らによる皮膚の重症度は、皮膚硬化を半定量化する指標であ

る modified Rodnan total skin thickness score (TSS)によって分類される。その重症度指針と、Medsger らの SSc579 例の分布を表 1 に示す。

2. Medsger らによる皮膚の重症度指針に基づく、本邦 SSc 患者における分布

この Medsger らによる重症度指針を、当科 151 例の本邦 SSc 患者に適用した結果を表 2 に示す。Medsger らによる皮膚の重症度指針を用いると、本邦 SSc 患者では 1 (Mild)が多くなり、3 (Severe)、4 (Very severe)が少なくなるという結果であった。そこで、Medsger らによる皮膚の重症度指針では、1 (Mild)と 2 (Moderate)では TSS は 15 の幅で刻まれていたが、これを 10 の幅に変更し、本邦 SSc 患者の分布を解析した。その結果を表 3 に示す。この基準では 3 (Severe)、4 (Very severe)には十分に患者数が分布しているが、これでもまだ 1 (Mild)が多い。しかし、1 (Mild)をこれ以上細かく区切ることは意味がないと考え、この分類を本邦の皮膚病変の重症度指針案とした。

### 3. 皮膚病変に対する重症度指針案

以上より、皮膚病変に対する重症度指針案を表 5 のように提案する (ただし、Endstage は Very severe に置き換えた)。

## B. 治療指針案

### 1.ステロイド治療

・適応

- 1) diffuse cutaneous SSc の早期例：皮膚硬化出現 6 年以内\*
- 2) 触診にて、浮腫性硬化が主体
- 3) 急速な皮膚硬化の進行：数ヶ月～1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行

上記 3 項目のうち、2 項目以上を満たせばステロイド治療を考慮する。

・初期量：プレドニゾン 20～30 mg/日

・投与方法：初期量を 2～4 週続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後 2 週～数ヶ月ごとに約 10%ずつゆっくり減量し、5 mg 程度の維持量とする。

・注 1：プレドニゾン 20 mg/日では皮膚硬化の改善が少ないと考えられる場合以外は、プレドニゾン 20 mg/日より開始し、反応が悪い場合にプレドニゾン 30 mg/日への増量を考慮する。

・注 2：TSS が 30 以上の症例 (特に、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例など) ではステロイドパルス療法を考慮しても良い。

・注 3：欧米ではプレドニゾン投与は少量であっても、強皮症腎クリーゼを誘発しうる可能性が指摘されている。本邦では強皮症腎クリーゼの頻度は欧米に比べて著しく少ないが、プレドニゾン投与に際しては、強皮症腎クリーゼの誘発に注意する。

\*皮膚硬化出現 6 年以内とした理由： TSS が 40 以上という重症の皮膚硬化は、発症 3 年以内でその 80%が出現し、発症 6 年以内でその 90%が出現すると報告されている (2)。発症 3 年から 6 年の間でも 10%の患者で重症の皮膚硬化が生じることから、発症 6 年以内と設定した。

### 2.その他の治療

上記の適応基準を満たしていても、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の

適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなど\*\*の他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。

\*\*過去に皮膚硬化に有効であったとする報告がある (3-5)。

### C. 重症度分類の分布の検討

昨年度提案されたすべての臓器についての重症度分類の試案を、金沢大学皮膚科通院中の SSc 患者に適用し、そのスコア分布についても検討した (表 5)。元来頻度の少ない腎病変、下部消化管病変、肺高血圧は Severe や Very severe に分布する患者数は少なかったものの、金沢大学通院中の SSc 患者で見ると、患者分布には不適切な偏りはないと考えられた。

### 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. Zachariae. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J. Rheumatol.* 26:2159.
2. Steen, V. D., and T. A. Medsger, Jr. 2000. Severe organ involvement in

systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 43:2437.

3. Clements, P. J., P. A. Lachenbruch, M. Sterz, G. Danovitch, R. Hawkins, A. Ippoliti, and H. E. Paulus. 1993. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum.* 36:75.
4. Filaci, G., M. Cutolo, M. Scudeletti, C. Castagneto, L. Derchi, R. Gianrossi, F. Ropolo, P. Zentilin, A. Sulli, G. Murdaca, M. Ghio, F. Indiveri, and F. Puppato. 1999. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 38:992.
5. Akesson, A., A. Scheja, A. Lundin, and F. A. Wollheim. 1994. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 37:729.

### E. 研究発表

1. 論文発表  
なし。
2. 学会発表  
なし