

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指針・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	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	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

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

A. 重症度指針案

1999年に、Medsgersらにより報告された全身性強皮症の重症度指針<sup>1</sup>を参考に本邦における心病変に対する重症度指針案を作成した（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指針に沿った治療方針を作成した(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. 各臓器での重症度分類による東京女子医大症例での評価

東京女子医科大学附属青山病院の入院時の身体所見をもとに、各臓器での重症度分類を試みてみた。表4に示すように、皮膚の分類を除き、Moderateを中心に分散した。皮膚の評価としての、total skin scoreは、評価者による分散が大きいたことが示唆された。

## D. 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, Leitzl 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. 心病変の重症度指針

	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. 重症度指針に沿った治療方針

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

列1	Normal	Mild	Moderate	Severe	Very severe
1. 全身一般	49(40.8)	48(40)	15(12.5)	8(6.7)	0(0)
2. 血管	11(9.2)	85(70.8)	20(16.7)	3(2.5)	1(0.8)
3. 皮膚	0(0)	51(42.5)	21(17.5)	30(25)	18(15)
4. 関節 (N = 22)	8(36.4)	11(50)	3(13.6)	0(0)	
5. 消化管					
上部	30(25)	43(35.8)	24(20)	23(19.2)	0(0)
下部	80(66.7)	22(18.3)	2(1.7)	16(13.3)	0(0)
6. 肺					
間質性病変	46(38.3)	61(50.8)	11(9.2)	1(0.8)	1(0.8)
肺高血圧症	109(90.8)	8(6.7)	2(1.7)	1(0.8)	0(0)
7. 心	98(81.7)	15(12.5)	5(4.2)	2(1.7)	0(0)
8. 腎	111(92.5)	0(0)	5(4.2)	3(2.5)	1(0.8)

表 4. 各臓器別重症度分類の当施設での評価  
東京女子医大青山病院に精査加療目的で入院した 120 名の強皮症患者を対象にした。  
関節所見のみ、外来通院中の 22 名を対象とした。

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	東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学講師
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	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
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	東京大学大学院医学系研究科皮膚科学助手
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学付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
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、重症度指針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, 指尖陥凹状癬痕 (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 gangrene 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 gangrene 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当科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. 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、東京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）。東京大学皮膚科通院中の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。

## E. 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.Zachariaie. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J. Rheumatol.* 26: 2159.

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

なし。

### 2. 学会発表

なし。

## G. 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): Raynard's requiring vasodilators

2 (Moderate): Digital pitting scars

3 (Severe): Digital tip ulcerations

4 (Endstage): Digital gangrene

### 表2. 臓器別重症度 (血管)

0 (Normal): Normal

1 (Mild): Raynaud's phenomenon

2 (Moderate): Digital pitting ulcers

3 (Severe): Other skin ulcerations

4 (Very severe): Digital ganegrene

### 表3. 治療指針

- 1 (Mild): Raynaud's phenomenonに対しては
- a) Ca blocker: diltiazem (ヘルベッサ-), nifedipine (アダラート), nicardipine (ペルジピン)
  - b) Beraprost sodium (トルナー, プロサイリン)
  - c) Sarpogrelate hydrochloride (アンプラーグ)
  - d) Limaprost alfadex (ハ°ルモン, フ°ロレナル)
  - e) ACE inhibitor (ARB) : losartan (ニューロタン), カプトリル
  - f) tocophenol nicotinate(エ°ラニコチネート, エ°ラN)
- 2 (Moderate): Digital pitting ulcers
- 3 (Severe): Other skin ulcerations
- 4 (Very severe): Digital gangrene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%)



表 5. 昨年度提案された重症度分類の試案を、東京大学医学部附属病院皮膚科通院中の汎発性強皮症患者に適用した場合のスコアの分布

一般の重症度

0: 38% 1: 30% 2: 23% 3: 9% 4: 0%

皮膚

0: 24/100 (24%) 1: 65/100 (65%) 2: 8/100 (8%)  
3: 3/100 (3%) 4: 0 (0%)

肺

0: 73/131 (56%) 1: 22/131 (17%) 2: 18/131 (14%)  
3: 9/131 (7%) 4: 9/131 (7%)

消化管

上部消化管

0: 0/99 (0%) 1: 13/99 (13%) 2: 40/99 (40%)  
3: 46/99 (46%) 4: 0/99 (0%)

下部消化管

0: 54/99 (54%) 1: 41/99 (41%) 2: 1/99 (1%)  
3: 2/99 (2%) 4: 1/99 (1%)

腎臓

0: 106/131 (81%) 1: 19/131 (15%) 2: 6/131 (5%)  
3: 0/131 (0%) 4: 0/131 (0%)

心臓

0: 100/131 (76%) 1: 18/131 (14%) 2: 7/131 (5%)  
3: 4/131 (3%) 4: 0/131 (0%)

関節

0: 32/56 (57%) 1: 7/56 (13%) 2: 13/56 (23%)  
3: 4/56 (7%)

血管

0: 7/153 (5%) 1: 107/153 (69%) 2: 17/153 (11%)  
3: 20/153 (13%) 4: 2/153 (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

全身性強皮症の関節病変に対する重症度指針・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	佐々木哲夫	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	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	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
主任研究員	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指針・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. 重症度指針案

1. 手指関節の重症度指針案

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

つ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指針でも、FTP を Normal 0-0.9cm, Mild 1.0-1.9cm, Moderate 2.0-3.9cm, Severe 4.0-4.9cm, Endstage 5.0cm 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 評価表の結果を見てみると (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. 大関節の重症度指針案

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 (2), 手首, 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首関節で, 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 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. 関節の重症度指針案

以上より, 関節病変に対する重症度指針案を表 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. ス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

- 左右の手首、肘、膝(肘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
  - 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。

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

図1

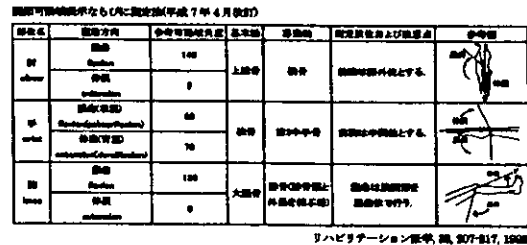


図1: 関節可動域の測定法

図2

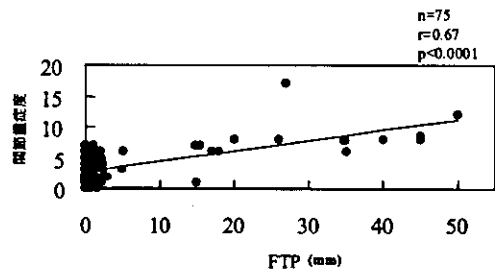


図2: 関節重症度とFTPとの相関

図3

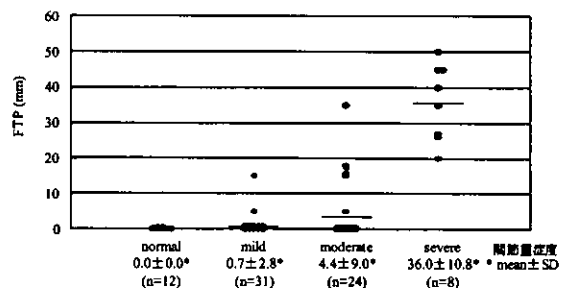
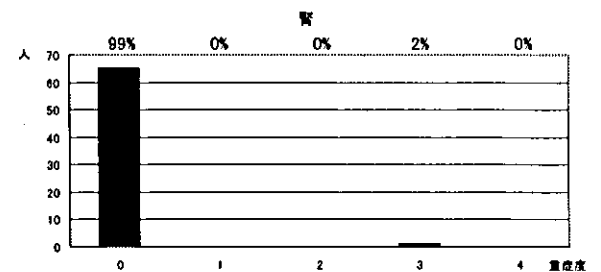
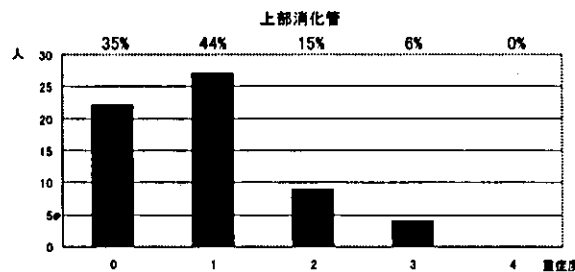
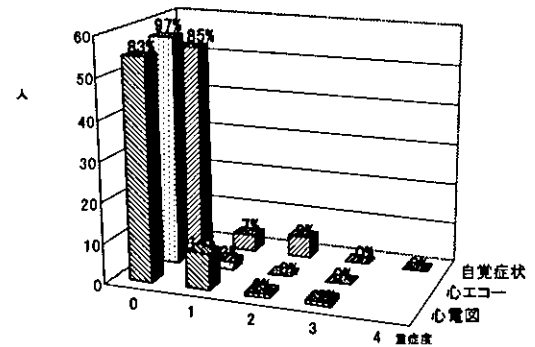
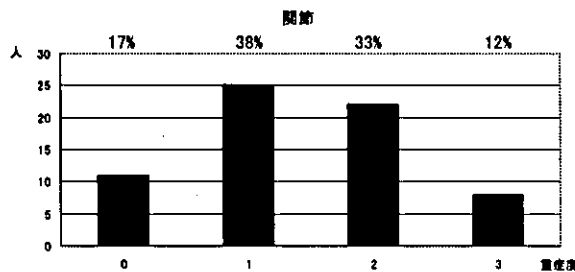
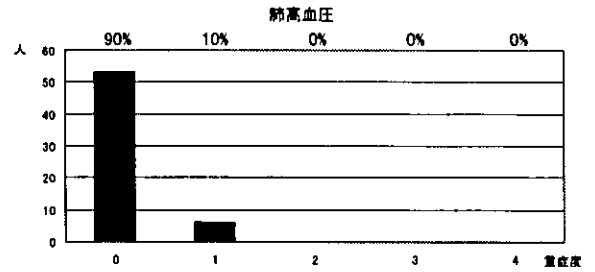
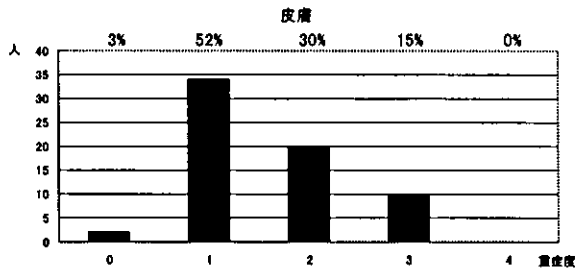
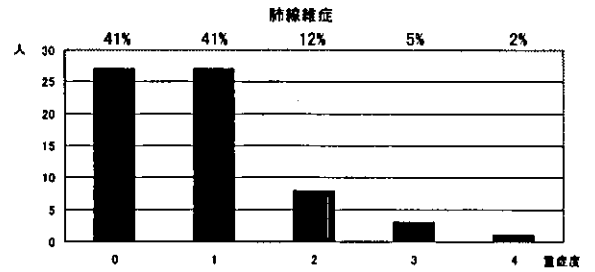
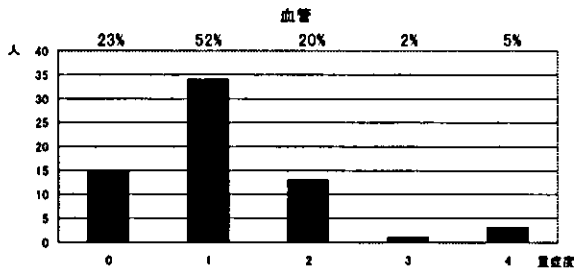
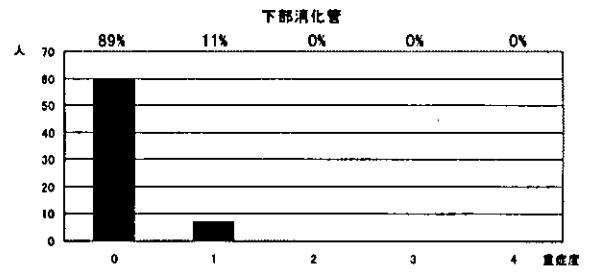
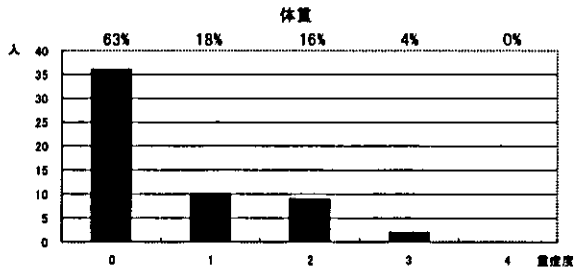


図3: 関節重症度分類案によるFTP分布

群馬大学皮膚科 強皮症重症度分布 H16.5.21



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

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

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	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	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

昨年度提案された本邦全身性強皮症のすべての臓器についての重症度分類の試案を名古屋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. 重症度分類の分布の検討

昨年度提案された全身性強皮症（SSc）のすべての臓器についての重症度分類の試案を、名古屋大学皮膚科通院中の必要な検査が施行された

65名のSSc患者に適用し、そのスコア分布について検討した（表1）。皮膚症状に関してSevereやVery severeに分布する患者が存在せず、今回の調査期間内においては皮膚硬化の極めて

重症な例は存在しなかったことがわかる。それと関連してか、関節症状に関しては Moderate 以上に属するものが見当たらなかった。なお、今回関節リウマチの合併が明らかな症例は除外している。腎病変、下部消化管病変、肺高血圧症については Moderate 以上に分布する患者数は 2 名ずつと少なく、元来頻度が少ない臓器病変なので、大きな患者分布の偏りは名古屋大学通院中の SSc 患者にもないと考えられた。

#### B. 文 献

なし

#### C. 研究発表

##### 1. 論文発表

なし

##### 2. 学会発表

なし

#### D. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1. 名古屋大学病院皮膚科65症例の臓器別重症度分類による患者分布

	全身	血管	皮膚	関節	消化管 (上部)	消化管 (下部)	肺 (間質性肺病変)	肺 (肺高血圧症)	心	腎
0	45 69%	2 3%	4 6%	59 91%	29 45%	52 80%	29 45%	62 95%	59 91%	59 91%
1	15 23%	55 85%	51 78%	6 9%	8 12%	11 17%	26 40%	1 2%	2 3%	4 6%
2	4 6%	4 6%	10 15%	0 0%	25 38%	0 0%	9 14%	2 3%	2 3%	1 2%
3	1 2%	1 2%	0 0%	0 0%	3 5%	2 3%	1 2%	0 0%	1 2%	1 2%
4	0 0%	3 5%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	0 0%	1 2%	0 0%



## 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

全身性強皮症におけるサイトカインの経時的解析

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  
協力者 松下貴史 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生  
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  
協力者 濱口儒人 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学  
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（systemic sclerosis; SSc）は発症後数年以内に皮膚硬化や内臓病変が進行するものの、それ以降は活動性が低下し、皮膚硬化も自然に改善することが明らかにされてきた。これまで SSc におけるサイトカインの検討は数多く報告されているが、すべて初診時など 1 時点での解析で、上記の自然経過との関連性を検討した報告はない。今回我々は、SSc 患者の保存血清中のサイトカイン濃度を経時的に測定した。SSc の自然経過と一致して、スキン・スコアは病初期の  $23 \pm 7$  から 6 年経過時には  $11 \pm 8$  に低下した。同様に、TGF- $\beta$ 、IL-4、IL-6、IL-10、MCP-1 の濃度は経過とともに低下した。対照的に、IL-12 の濃度は経過とともに上昇した。さらに、原病死した 5 例では IL-12 濃度が生存例と比較して有意に低値であった。このように自然経過により皮膚硬化が軽快するのと並行して、Th2 サイトカインである IL-4、IL-6、IL-10 の低下および Th1 サイトカインである IL-12 の上昇が認められた。以上より、経時的な IL-12 の測定は疾患活動性や予後を反映する指標となりうることを示された。

A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）は皮膚硬化が肘・膝関節より末梢に留まる Limited cutaneous SSc と肘・膝関節を超えて近位皮膚硬化をみとめる Diffuse cutaneous SSc (dSSc) の 2 つの病型に分類される。皮膚硬化が高度である dSSc は発症後数年以内に皮膚硬化や内臓病変が進行するものの、それ以降は活動性が低下し、皮膚

硬化も自然に改善することが近年明らかにされてきた(1)。

SSc の病因は解明されていないものの、その発症に免疫異常が重要であることがわかっている。Naive T 細胞は適切な刺激により Th1 ないし Th2 に分化し、前者は IFN- $\gamma$ 、IL-2 を、後者は IL-4、5、6、10 を産生する。SSc 患者皮膚には CD4 陽性 T 細胞の浸潤を認め、サイトカイン産生を介して線維化

に寄与しているものと考えられている(2)。

これまで SSc の患者血清中では IL-4、6、10、13 等の Th2 サイトカインが上昇していると報告されている(3-5)。しかしながら、SSc の患者血清中で Th1 サイトカインである IL-12 が上昇しているとの報告もあり(6)、SSc において Th1、Th2 いずれが優位であるかははっきりと解っていない。また、これらのサイトカインの解析はすべて 1 時点での解析であり前述した自然経過との関連性を検討した報告はない。そこで、今回 dSSc 患者血清を用いて ELISA にてサイトカインの経時的解析を行った。

## B. 研究方法

### 1) 対象患者

対象は dSSc 患者 26 例で当科初診までの罹病期間は 3 年以内の早期例の症例に限った。初診時年齢は  $48 \pm 20$  歳であった。罹病期間は  $2.1 \pm 1.0$  年であった。これらの患者は  $4.9 \pm 1.9$  (2.0-8.0) 年間フォローアップされた。自己抗体は抗トポイソメラーゼ I 抗体 20 例、抗 RNA ポリメラーゼ抗体 4 例、抗セントロメア抗体 2 例であった。またコントロールとして健常人 15 例の血清を使用した。初診時 5 例の dSSc 患者で少量のステロイド(プレドニゾン 5-20 mg/日)が投与されており、経過中さらに 18 例に少量のステロイドが投与された。また、初診時 8 例の dSSc 患者で少量の D-ペニシラミン (100-300 mg/日)が投与されており、経過中にさらに 5 例に少量の D-ペニシラミンが投与された。初診時、および経過中に他の免疫抑制剤にて治

療された患者はいなかった。

### 2) ELISA

血清サイトカイン濃度を ELISA キットを用いて測定した。

### 3) 皮膚でのサイトカインの発現

発症 3 年以内と発症 6 年以上の dSSc 患者および健常人の皮膚より mRNA を抽出し、各サイトカインの mRNA の発現量を real time RT-PCR にて測定した。

## C. 研究結果

### 1) Th2 サイトカインの経時的変化。

発症 3 年以内の dSSc 患者血清を初診時、2 年経過時、4 年経過時、6 年経過時で解析した。最初に、modified Rodnan TSS の経時的変化を図 1 に示す。初診時の modified Rodnan TSS は 2 年経過時には 35%減少し ( $p < 0.0005$ )、4 年経過時には 48%減少 ( $p < 0.0001$ )、6 年経過時に 52%減少した ( $p < 0.0005$ )。dSSc 患者血清 IL-6、IL-10 濃度は初診時、健常人よりも 9~12 倍上昇していたが (それぞれ  $p < 0.05$ 、 $p < 0.01$ : 図 2)、経過と伴に減少した。dSSc 患者血清 IL-4 濃度は初診時、健常人と同レベルであったが、4 年および 6 年経過時には健常人よりも低値となった ( $p < 0.05$ : 図 2)。dSSc 患者血清 MCP-1 濃度は全経過で健常人より有意に上昇しており ( $p < 0.0001$ : 図 2)、血清 MCP-1 濃度は経過と伴に減少する傾向であった。よって、dcSSc において Th2 サイトカインは皮膚硬化の改善と伴に減少することが示さ

れた。

## 2) Th1 サイトカインの経時的変化。

Th2 サイトカインとは対照的に dSSc 患者血清 IL-12 濃度は初診時、健常人よりも有意に低値であった ( $p < 0.0005$ : 図 3)。しかし、経過と共に dSSc 患者血清 IL-12 濃度は徐々に上昇し、4年経過時には 7.8 倍、6年経過時には 15.3 倍に上昇した (それぞれ  $p < 0.05$ ,  $p < 0.0005$ : 図 3)。個々の経過中の血清 IL-12 濃度の最大値を抽出し生存例と原病死した症例で解析したところ、生存例で有意に高値であった ( $p < 0.05$ : 図 4)。dSSc 患者血清 IL-2 濃度は経過と共に減少する傾向にあった (図 3)。よって、血清 IL-12 濃度は皮膚硬化の改善に伴い上昇し、経過中に血清 IL-12 濃度の上昇が認められない症例は予後不良であることが示された。

## 3) その他のサイトカインの経時的変化。

血清 TGF- $\beta$ 1 濃度は全経過中で健常人と比べ有意に上昇しており、経過と共に減少する傾向にあった (図 3)。血清 TNF- $\alpha$  濃度に傾向は認めなかった (図 3)。

## 4) 代表例での経時的変化

皮膚硬化および血清 IL-10,12 濃度の代表例での経時的変化を示す (図 5)。症例 1 は罹病期間 3 年の dSSc 患者で初診後 3 年経過時まで血清 IL-10 濃度の上昇を認めていたが皮膚硬化の改善と共に血清 IL-10 濃度が減少し、それと交叉するように血清 IL-12 濃度が上昇した。同様の傾向が症例 2, 3 (症例 2

は罹病期間 2 年、症例 3 は罹病期間 1 年の dSSc 患者) でも認めた。一方、症例 4 (罹病期間 0.2 年の dSSc 患者) では皮膚硬化の改善なく、また血清 IL-12 濃度の上昇も認めなかった。よって、個々の症例でも血清 IL-12 濃度は皮膚硬化と血清 IL-10 濃度の減少に伴い上昇することが示された。

## 5) dSSc 患者皮膚でのサイトカイン mRNA 発現量。

dSSc 患者皮膚の early-stage と late-stage での各サイトカイン mRNA を real-time RT-PCR にて定量した。IL-12p35 mRNA は発症 3 年以内の early-stage の dSSc 患者では検出されなかったが、発症 6 年以上経過した late-stage の dSSc 患者で検出された。TGF- $\beta$ 1 と MCP-1 mRNA は early-stage の dSSc 患者で高発現されており、late-stage ではともに発現が低下していた。よって、SSc 患者皮膚局所においても経過とともに TGF- $\beta$ 1 と MCP-1 の発現減弱、IL-12 の発現亢進を認めた。

## D. 考 案

一般に early-stage に上昇していた Th2 サイトカインは経過中、皮膚硬化の改善とともに減少する傾向にあった。IL-4 は SSc 患者由来線維芽細胞を刺激し膠原線維の産生を増強する(7)。また、IL-6 も SSc 患者由来線維芽細胞において用量依存性に膠原線維の産生を増強する。さらに early-stage の SSc 患者血清中の IL-6 の上昇が報告されている(5)。一方、IL-10 は in vitro で膠原線維の