

図4 呼吸機能の比較

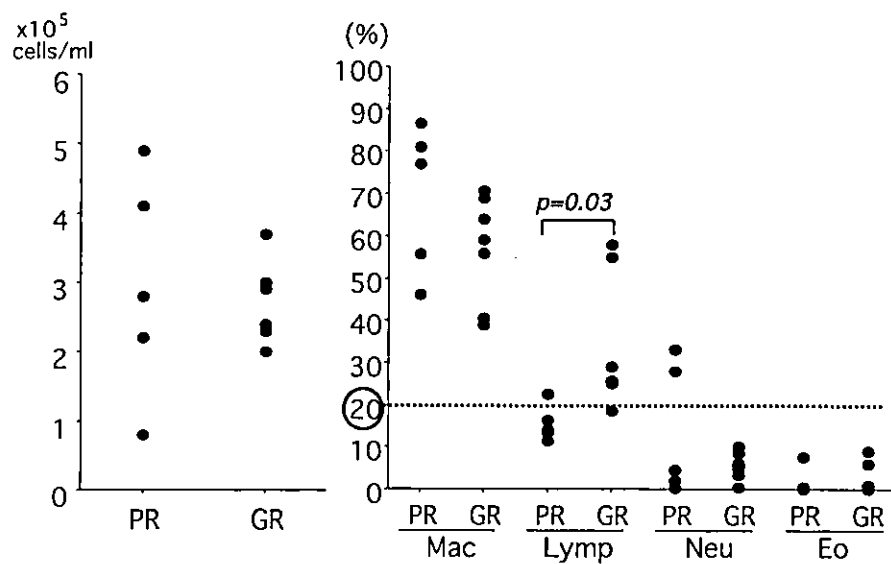


図5 BALF(fraction3)細胞分画の比較

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

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

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
協力者 三村佳弘 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生
協力者 矢澤徳仁 東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学助手
協力者 神人正寿 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生
協力者 浅野善英 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生
協力者 山根謙一 東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学助手
協力者 玉置邦彦 東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学教授

研究要旨

皮膚筋炎／多発性筋炎や全身性エリテマトーデスにおける免疫グロブリン大量療法（IVIG）の有効性が報告されている。今回、diffuse type の強皮症患者 5 例において IVIG の有効性を検討した。IVIG にて total skin thickness score の有意な低下が確認され、さらに組織学的検討にて皮膚厚の減少が認められた。以上の結果より、IVIG は強皮症患者の皮膚硬化に対して有効であると考えられた。

A. はじめに

汎発性強皮症（systemic sclerosis; SSc）は皮膚および内蔵諸臓器の線維化が病変の主体である（1,2）。近年皮膚筋炎／多発性筋炎や全身性エリテマトーデスにおける免疫グロブリン大量療法（IVIG）の有効性が報告されている。我々は、汎発性強皮症患者に IVIG を行なったので、IVIG 汎発性強皮症における

有用性について検討を行なった。

B. 対象と方法

対象 東京大学医学部附属病院皮膚科入院した、皮膚硬化が体幹に及ぶ diffuse cutaneous SSc の 5 例に対して IVIG を行なった。なお重篤な心障害、重篤な腎障害、IgA 欠損、妊

娠または可能性のある症例は除外した。

投与方法 静注用ヒト免疫グロブリン製剤 1 日 1 回 400mg/kg/day、5 日間連日点滴静注にて投与した。

観察・検査項目 性別、年齢、体重、modified Rodnan total skin thickness score (m-Rodnan TSS)、抗核抗体、皮膚症状 (Raynaud 症状、皮膚潰瘍)、関節症状 (腱摩擦音、関節炎、関節拘縮)、内臓病変 (消化管障害、肺線維症、腎障害、心障害)、health assessment questionnaire - function disability index (HAQ-DI)、皮膚組織病理学的検討を行なった。

C. 結果と考察

IVIG2 週間後 m-Rodnan TSS は投与前と比較して有意に低下し、長期観察にて m-Rodnan TSS の低下が持続することが確認された (図 1)。HAQ-DI は IVIG 前後で変化はなかった。同意の得られた 2 例において IVIG 前後の皮膚病理学的検討を行ない、IVIG 後に皮膚厚の減少が確認された (図 2)。呼吸機能に変化は認めなかった。皮膚潰瘍の改善が 1 例で認められた。副作用として、悪心が 1 例に、頭痛が 1 例に出現したが、経過観察にて改善した。

以上の結果、IVIG は汎発性強皮症患者の皮膚硬化に有効であると考えられた。

海外では IVIG は汎発性強皮症患者の皮膚硬化に有効であると既に報告され (3-5)、また tsk マウスにおいても皮膚硬化に有効であると報告されているが (6)、本研究により

IVIG は日本人でも同様の結果が得られることが確認された。

D. 文献

1. Ihn H. 2002. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- β and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 14: 681-685.
2. Ihn H. 2002. The role of TGF- β signaling in the pathogenesis of fibrosis in scleroderma. *Arch Immunol Ther Exp* 50: 325-331.
3. Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, Lorber M, Rotman P, Fabrizzi F, Shoenfeld Y. 2000. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin - a preliminary report. *Clin Rheumatol* 19: 207-211.
4. Amital H, Rewald E, Levy Y, Bar-Dayana Y, Manthorpe R, Engervall P, Sherer Y, Langevitz P, Shoenfeld Y. 2003. Fibrosis regression induced by intravenous immunoglobulin treatment. *Ann Rheum Dis* 62: 175-177.
5. Levy Y, Amital H, Langevitz P, Nacci F, Righi A, Conforti L, Generini S, Matucci-Cerinic M, Shoenfeld Y. 2004. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum* 50: 1005-1007.
6. Blank M, Levy Y, Amital H, Shoenfeld Y, Pines M, Genina O. 2002. The role of intravenous immunoglobulin therapy in mediating skin fibrosis in tight skin mice. *Arthritis Rheum* 46: 1689-1690.

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。

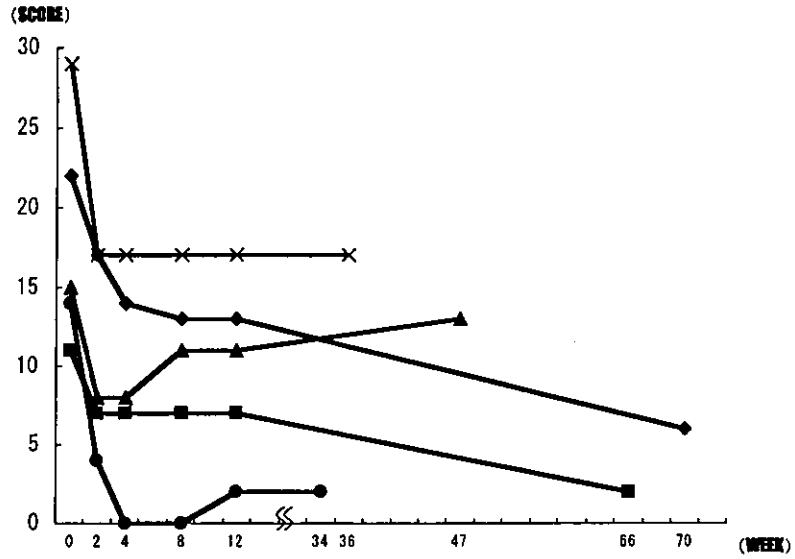


図 1. IVIG 前後の m-Rodnan TSS。IVIG 後 m-Rodnan TSS は IVIG 前と比較して有意に低下し、長期観察にて m-Rodnan TSS の低下が持続することが確認された

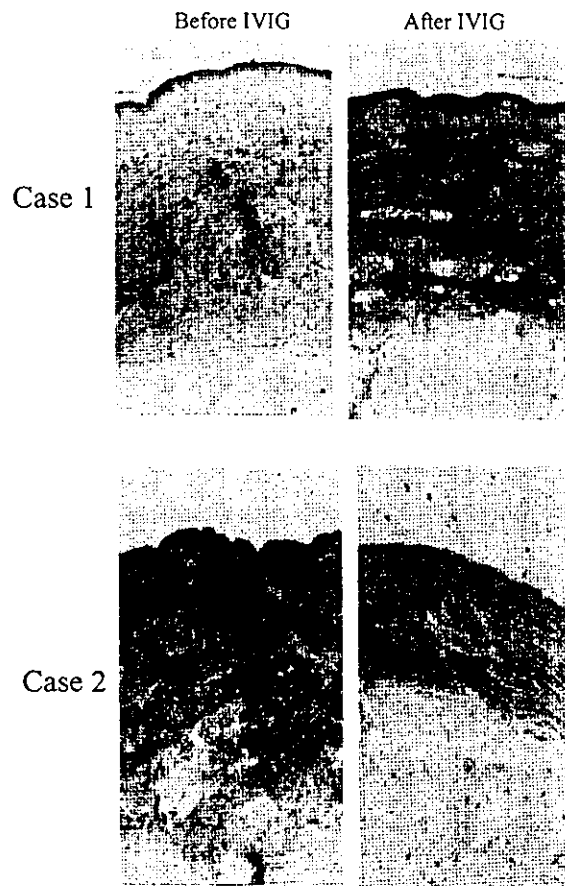


図 2. IVIG 前後の皮膚病組織像。IVIG 後皮膚厚の減少が確認された。

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

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
協力者 村瀬由美 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学医員
協力者 黒田 潤 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学医員
協力者 富田 靖 名古屋大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授

研究要旨

52歳男性。50歳時、間質性肺炎にて内科入院、ステロイド治療中カリニ肺炎を合併したが小康状態となり退院した。その1年後皮膚硬化・筋力低下が出現し強皮症と診断された。呼吸器症状も悪化したため、3週間隔でシクロホスファミドパルス療法全6クール施行。アザチオプリン、プレドニゾン内服も併用し、動脈血液ガス、筋原性酵素、SP-D値、%VC、自覚症状に改善が得られた。経過中、出血性膀胱炎、感染症合併などの副作用はなかった。

A. はじめに

強皮症に合併する間質性肺炎は、強皮症患者の最も多い死因のひとつである。しかし現在有効といえる治療法は確立されておらず、また大量ステロイド療法の有効性についても否定的な成績がほとんどである。我々は、間質性肺炎を合併した強皮症の1例に対し、シクロホスファミドパルス療法を行い、改善がみられたので報告する。

B. 症例

患者：52歳男性

初診：2004年1月8日

既往歴・家族歴：特記すべきことなし

現病歴：

2002年の夏頃より労作時呼吸困難の自覚があり、同年10月呼吸器内科にて間質性肺炎と診断され入院した。その時点で皮膚硬化は明らかではなかった。ステロイド・シクロスポリンによる治療中、カリニ肺炎を合併したが間質性肺炎は改善し、退院した。1年後の2003年10月頃より皮膚硬化、筋力低下が出現し、当科にてdiffuse typeの強皮症と診断した。2003年12月頃より呼吸器症状が増悪し、2004年1月14日当科入院となった。

入院時現症：

手指の浮腫性硬化、爪上皮内出血点、両前腕の皮膚硬化と色素沈着、前胸部の皮膚硬化を認めた。（図1）

胸部聴診上、両下肺野にわずかに fine

crackleあり。

Total skin thickness score : 16 点

入院時臨床検査所見 :

WBC 11400/ μ l, Hb 13.5g/dl, Plt 28.6×10^4 / μ l, Na 135mEq/l, K 4.6 mEq/l, Cl 98 mEq/l, TP 7.6g/dl, Alb 4.1g/dl, AST 46 IU/l, ALT 29 IU/l, LDH 461 IU/l, CK 741 IU/l, BUN 16mg/dl, Cre 0.8mg/dl, CRP 2.2mg/dl, ESR 14.2mm/h

KL-6 2390 U/ml, SP-D 165ng/ml, ALD 9.5 IU/l, ミカトピリン 277ng/ml

免疫血清学的検査 :

抗核抗体(-)、抗細胞質抗体(+)、抗 Scl-70 抗体(-)、抗セントロメア抗体(-)、抗 Jo-1 抗体(-)、抗 U1-RNP 抗体(-)、抗 SS-A 抗体 (+)、抗 SS-B 抗体(-)、RA(+)、RAHA(+)、抗カルジオリピン β 2GPI 抗体(-)、抗カルジオリピン抗体 IgG(-)、ループス抗凝固因子 (-)、MPO-ANCA(-)

動脈血液ガス : pH 7.385, pCO₂ 44.1mmHg, pO₂ 77.3mmHg

尿検査 : 異常なし

心電図 : 異常なし

心エコー : 異常なし

胸部 HRCT : 両側中下肺野にびまん性に網状陰影・すりガラス様陰影を認めた。(図 2)

肺機能検査 : %VC 60%, DLCO 53.4%

治療および経過 :

入院後、プレドニン 30mg、ネオール 175mg とカリニ肺炎の予防目的にバクタ 1錠を内服しながら、エンドキサンプルスを 3 週間隔で 3 クール施行した。血液ガス・筋原性酵素・KL-6・SP-D 値に改善傾向がみられ、一旦パルス療法は終了した。プレドニン・ネオールを漸減開始したが筋炎コントロールが不十分であったため、ネオールからイムランに変

更した。再度間質性肺炎が悪化したため、2004 年 4 月 23 日よりエンドキサンプルスを再開し、3 週間隔で 3 クール行い、この間、プレドニン 17.5mg とイムラン 100mg、バクタ 1錠の内服も併用した。全 6 クール終了後、血液ガスデータ、SP-D 値、筋原性酵素値、%VC 値、皮膚硬化症状、自覚症状に改善がみられ(図 3)、2004 年 6 月 18 日退院となった。エンドキサンプルスによる副作用は、パルス施行時の hydration による軽度の浮腫のみで、重篤なものはなかった。退院後半年の時点で、KL-6 値と筋原性酵素値に悪化はなく、CT 上大きな変化もみられていない。

C. 考察

今回、間質性肺炎が先行し、筋炎を合併した diffuse 型の強皮症に対し、ステロイド中等量の内服に加え、エンドキサンプルス療法 6 クールを施行したところ、SP-D・pO₂・%VC・筋原性酵素値・皮膚硬化症状・自覚症状の改善を得ることができた。

近年、強皮症の間質性肺炎についてエンドキサンプルス療法が行われ始め、奏効したという報告も散見されるようになった^{1) 2)}。今回の症例では、間質性肺炎に対し内科にてステロイド療法を行った際、期待通りの効果が得られなかったため、欧米で特発性間質性肺炎に対して最も有効であるとされるエンドキサンプルス療法を選択した。結果、重症度分類・治療指針試案(2004)によると入院時 3 の severe であったものが、6 クール終了時点では 2 の moderate に改善した。エンドキサンプルス療法は今後の強皮症治療においてその効果が期待される。

D. 文献

- 1) Pakas I, et al: J Rheumatol 29:98-304, 2002
- 2) Giacomelli R, et al: J Rheumatol 29: 731-736, 2002

E. 発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 第28回皮膚脈管・膠原病研究会

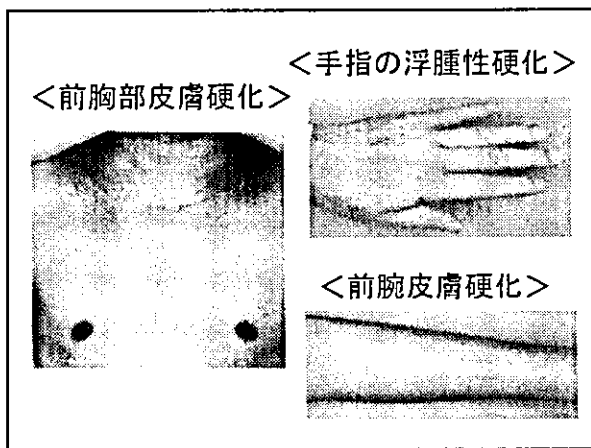


図1：入院時の皮膚症状
前胸部の皮膚硬化、手指の浮腫性硬化・爪上皮内出血点、両前腕の皮膚硬化と色素沈着を認めた。

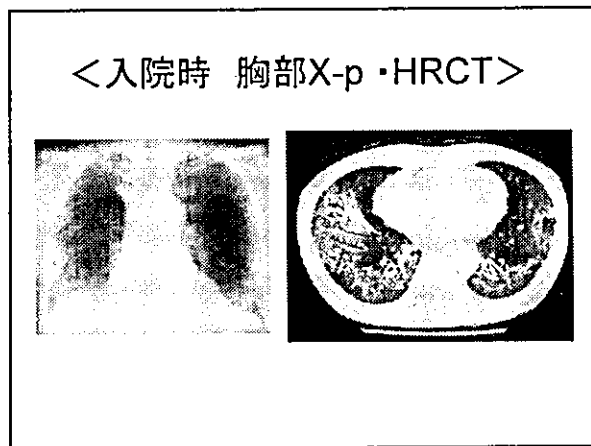


図2：入院時の胸部単純写真とHRCT画像
両側中下肺野にびまん性に網状陰影・すりガラス陰影を認めた。

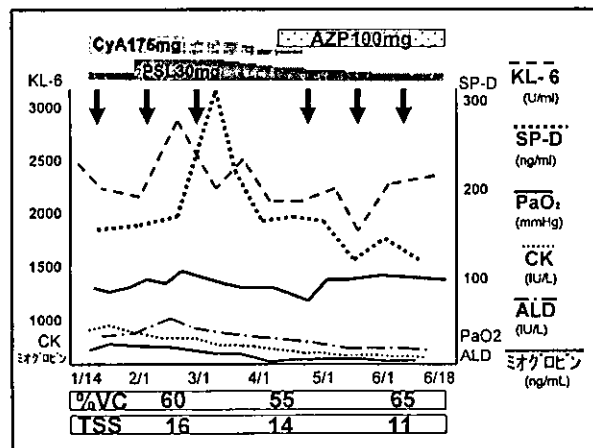


図3：入院後経過
矢印はエンドキサンパルス施行日を示す。3クール終了時点で、間質性肺炎マーカー値は一旦悪化した。6クール終了時にはKL-6以外は改善した。筋炎マーカー値とTSSはいずれも改善傾向であった。

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

全身性強皮症における消化管通過障害の核医学的機能評価

研究協力者 中嶋憲一 金沢大学附属病院核医学診療科講師
協力者 河野匡哉 金沢大学大学院バイオトレーサ診療学

研究要旨

全身性強皮症の患者において、定量的に消化管運動機能を評価するため、食道シンチグラフィと胃排出シンチグラフィを施行した。通過異常は食道内および胃内の残存率（それぞれ R_{90sec} および R_{60min} ）で評価可能でありその異常の出現頻度は、胃よりも食道の方が高かった。このため早期の検出や合併症の検討には食道シンチグラフィが有用である。一方、胃排出時間は、食道通過の異常とともに、消化器症状を有し皮膚症状が高度の症例で異常を示すことが明らかとなった。

A. はじめに

全身性強皮症における消化器病変は比較的頻度の高い合併症であり、自覚症状の有無だけでなく他覚的な消化管機能異常の的確な診断が求められている。食道シンチグラフィは、生理的な食物の通過を判定できる機能診断法として、本分担研究でもその有用性を報告してきた(1)。本研究では、さらに胃排出試験を組み合わせ、食道および胃排出の通過の異常の頻度と同時に、SSc 重症度との関連、食道と胃の機能障害の関係について検討を行った。

B. 研究対象と方法

1) 対象は全身性強皮症 58 症例（50±16 歳，7-80 歳）であり、当院皮膚科において皮膚病変および全身検索が行われて全身性強皮症と診断された症例である。Diffuse cutaneous SSc (dSSc)35 例および limited

cutaneous type (lSSc) 23 例が含まれる。また対照は消化器病変の可能性が否定された患者で食道シンチグラフィでは 16 症例，胃排出シンチグラフィでは 6 症例である。Total skin score (TSS) は Rodnan の基準に従って算出した。SSc 患者の TSS は平均 8.6 ± 9.1 (0-31 の範囲) であった。

食道シンチグラフィは、Tc-99m DTPA 約 10-20MBq を用い、Racol (大塚製薬，経腸栄養剤 1kcal/ml) を 1 回当たり 7-10ml，合図と共に一回で嚥下した。その後 30 秒より 15 秒ごとに空飲みを繰り返す，一時的な貯留の可能性を避けるようにした。データ収集は 64x64 画素で 0.5 秒/フレームで 192 フレームのデータを動態収集した。体位は臥位および座位で 2 回繰り返した。解析は動画像による確認の後，condensed image を作成した。また，食道全体に関心領域を設定し，通過時の時間放射能曲線を得た。この曲線より，今

回は 90 秒後の貯留 R90 を指標として用いた (図 1)。

胃排出検査は、上記の検査に引き続いて、Tc-99m DTPA を混じた Racol 200ml を飲み、その直後 (約 3 分)、10 分、20 分、30 分、45 分、60 分、90 分に、256x256 画素で、2 分間、左前斜位立位で撮像した。この間、患者は安静に座位または立位を保ち臥位にならないようにした。解析は、胃に関心領域を設定してカウントを求め、Tc-99m の減衰補正を施行した。この曲線より、60 分、90 分の残存率 (R60, R90) および指数関数近似により半減期を求めた (図 2)。

C. 研究成果

SSc の病型 (ISSc, dSSc) と食道通過時間および胃排出時間の関係を表 1 に示した。食道の残存率は立位よりも臥位の方が多くなり、対照者ではそれぞれ R90=3.4%±2.7%, 9.8%±5.0% となった。立位、臥位ともに、ISSc, dSSc の順に R90 は増加し、dSSc では有意に残存率が高値であった。一方、胃排出に関しては有意差を認めなかった。

皮膚スコア TSS との関連を見るために、TSS 9 以下と 10 以上の 2 群に分けると、SSc では対照群に比して有意に高値であったが、今回の対象では TSS の高い群、低い群間での有意差は認めなかった (表 2)。また、胃排出時間については有意差を認めなかった。

そこで、胸焼けなどの食道症状の有無により 2 群に分けて検討すると、表 3 に示すように、自覚症状のある群では、立位の R90、臥位の R90 ともに有意に高値であった (それぞ

れ、 $P=0.0036, 0.0014$)。胃排出の残存率 R60 は、自覚症状のない群 $28.0\% \pm 4.2\%$ 、ある群 $39.8\% \pm 4.2\%$ であり、有症状群で高値となった ($p=0.057$)。

D. 考察

SSc において消化管病変の合併頻度は高く、食道病変の頻度はびまん型では高く、また限局型でも稀ではない。食道病変の評価法としては、X線造影により蠕動低下や下部の拡張をみることもできるが機能的な定量評価は容易ではない。また、内視鏡的に粘膜の状態を観察することにより胃食道逆流に伴う食道炎の有無を評価できる。24 時間食道内 pH モニタリングでは酸逆流の頻度や程度を評価できる。さらに食道内圧検査では低下が認められることもよく知られている。これらの検査法に比して、食道シンチグラフィの特徴は、まず、生理的な食物の摂取により行われるため、被験者の負担が少なく容易に施行できることにある (2)。さらに RI の特徴を活かして通過時間や食道内の残存部位と蠕動の様子、さらにはその定量的評価が容易であるという利点を有している。SSc では正常者に比して食道通過の異常が生じることは以前より報告がある (2)。しかしながら、病型や重症度との関連についての報告は比較的少ないため、筆者らはこの点に着目して食道シンチグラフィの有用性を検討してきた (3,4)。今回の検討でも、SSc の特に dSSc 群や TSS 高値の群では異常が高頻度であることが示された。

SSc において胃排出時間の延長が生じることは以前より報告があるが (2)、その頻度や食

物通過シンチグラフィの役割は確立されていない。今回の検討でも、平均値で見ると、群間の有意差は得られなかった。しかしながら、dSScで有意に食物通過が遅延している症例に注目すると、いずれもTSSが高値でかつ食道症状を有する症例であり、個別の検査としてはその異常が病態をよく反映しているといえるかもしれない。消化器症状の有無に着目すると胃排出時間の平均値に差が見られる傾向があることもこの点を裏付けている。この点に関しては、症例を増すことによりさらに検討を要する。

食道シンチグラフィ、胃排出シンチグラフィとともに、患者の負担が少なく、被曝線量も非吸収のTc-99m製剤で0.024mSv/MBqと少ないため安全に施行できる検査である(5)。方法の標準化とともに普及が望まれる方法である。

E. 結論

全身性強皮症の患者において食道シンチグラフィと胃排出シンチグラフィを施行した。食道シンチグラフィの異常出現頻度は胃排出シンチグラフィに比較して高く、早期の検出や合併症の検討に有用である。一方、胃排出時間は、消化器症状を有する症例で異常を示すことがわかり、重症度や病態との関連について今後さらに検討が必要となる。

F. 文献

1. 中嶋憲一, 河野匡哉. 全身性強皮症における食道機能異常の定量的評価. 特定疾患対策

研究事業「強皮症における病院解明と根治的治療法の開発」平成14年度総括・分担研究報告書 p.195-200

2. Mariani G, Boni G Barreca M, et al. Radionuclide gastroesophageal motor studies. J Nucl Med 2004; 45:1004-1028

3. Kinuya K, Nakajima K, Kinuya S, Michigishi T, Tonami N, Takehara K. Esophageal hypomotility in systemic sclerosis: close relationship with pulmonary involvement. Ann Nucl Med. 2001; 15:97-101.

4. Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, Sato S, Takehara K, Tonami N. The diagnostic value of oesophageal transit scintigraphy for evaluating the severity of oesophageal complications in systemic sclerosis. Nucl Med Commun. 2004; 25:375-81.

5. 米国核医学会によるSociety of Nuclear Medicine Procedure Guideline for Gastric Emptying and Motility 1.0

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima K, Kawano M, Kinuya K, Sato S, Takehara K, Tonami N. The diagnostic value of oesophageal transit scintigraphy for evaluating the severity of oesophageal complications in systemic sclerosis. Nucl Med Commun. 2004; 25: 375-81.

2. 学会発表

河野匡哉、中嶋憲一、利波紀久。固形物による食道シンチグラフィの強皮症患者での検討：液体との比較。核医学 2004; 41: S187 (第44回日本核医学会総会、京都)

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1 SSc 病型と食道および胃排出のパラメータ

		対照	ISSc	dSSc	p
食道	症例数	16	23	35	
	R90 立位 (%)	3.4±2.7	8.3±2.3	11.6±1.8*	0.047
	R90 臥位 (%)	9.8±5.0	22.6±4.2	26.7±3.4*	0.025
胃排出	症例数	6	14	14	
	半減時間 (分)	39.5±7.5	40.4±4.9	43.5±4.9	ns
	R60 (%)	34.0±6.4	32.0±4.2	35.8±4.2	ns

平均±標準誤差, * 対照群に対して有意差あり (p<0.05)

表2 Total skin thickness score (TSS)と食道および胃排出のパラメータ

		対照	TSS<10	TSS≥10	p
食道	症例数	16	27	30	
	R90 立位 (%)	3.4±2.7	9.6±2.1	11.0±2.0*	0.008
	R90 臥位 (%)	9.8±5.0	24.4±3.9*	24.9±3.7*	0.039
胃排出	症例数	6	14	14	
	半減時間 (分)	39.5±7.5	43.0±5.0	41.5±5.2	ns
	R60 (%)	34.0±6.4	34.2±4.3	33.8±4.4	ns

平均±標準誤差, * 対照群に対して有意差あり (p<0.05)

表3 消化器自覚症状と食道および胃排出のパラメータ

		自覚症状なし	自覚症状あり	p
食道	症例数	48	26	
	R90 立位 (%)	6.0±1.5	13.8±2.1*	0.0036
	R90 臥位 (%)	17.4±2.9	29.8±4.0*	0.0014
胃排出	症例数	14	14	
	半減時間 (分)	36.5±5.1	47.4±5.1	ns
	R60 (%)	28.0±4.2	39.8±4.2	ns(0.057)

平均±標準誤差, *群間に有意差あり (p<0.05)

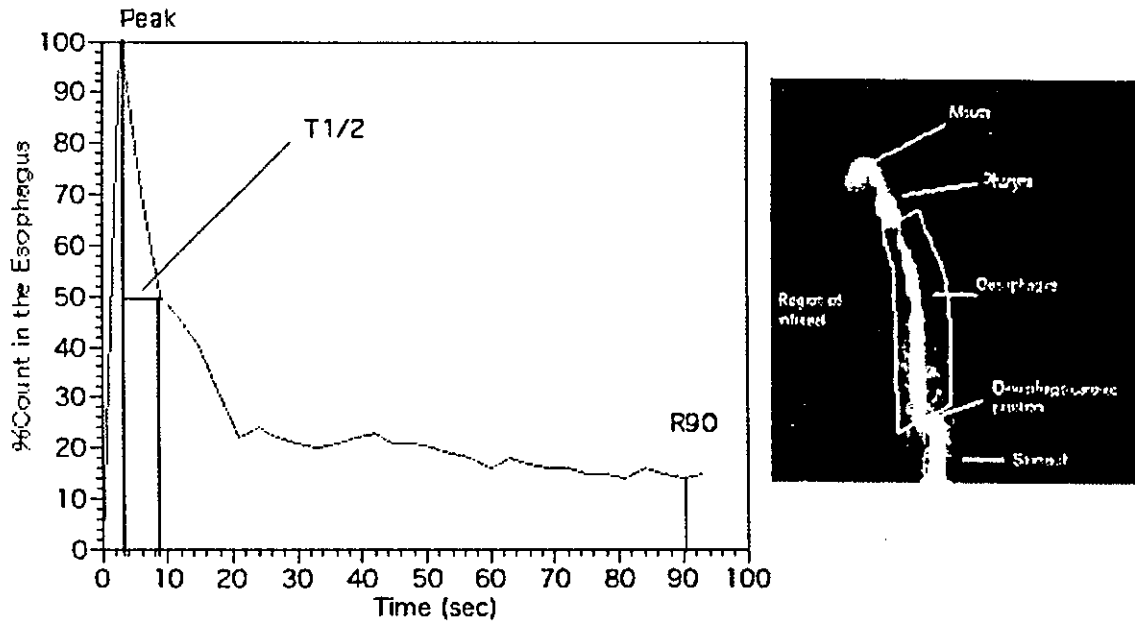


図1 食道の時間放射能曲線と関心領域。
 食道の時間放射能曲線よりピークに達する時間からの半減期と貯留を計算できるが、今回の検討では90秒後の残存率（R90）を用いた。

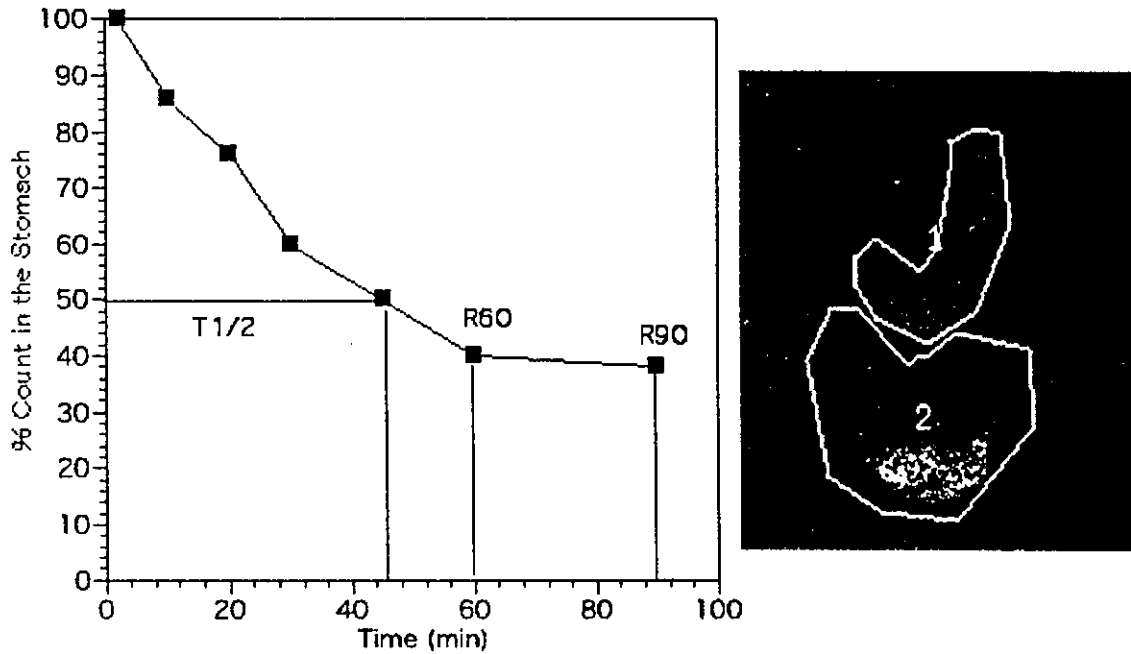


図2 胃排出の時間放射能曲線と関心領域。
 胃（右図1）と胃以外の領域（右図2）に関心領域を設定しカウントを計算する。胃のカウントより半減時間と残存率が計算できるが、今回の検討では指数関数近似後の半減期と60分後の残存率（R60）を胃排出の指標として用いた。

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

¹³C 標識脂肪酸吸収呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の定量的評価

分担研究者 遠藤平仁 北里大学医学部内科講師
協力者 吉田 秀 北里大学医学部内科助手
協力者 近藤啓文 北里大学医学部教授

A.研究要旨

全身性強皮症 21 例の ¹³C 中性脂肪酸吸収呼気試験を用い腸管病変の定量的解析をおこなった。また健常人 20 人より正常値を求めた。8 時間 ¹³CO₂ 累積回収率は強皮症腸管病変の重症度に相関して減少した。またピーク時間が 80 分遅延し消化管蠕動低下を反映していると考えられた。強皮症腸管病変のモニターのための指標として有用であると想定された。

B.研究目的 全身性強皮症 (SSc) は全身の皮膚線維化と末梢循環障害をきたす膠原病の一つである。重篤な臓器病変が合併する。特に消化管病変は約 70% の症例で合併する。腸管病変も約 30 から 40% の症例で合併する。腸管平滑筋萎縮線維化をきたし栄養吸収不良や偽性腸閉塞を繰り返すが、最終的に経口からの栄養摂取が不可能になり在宅中心静脈栄養の導入が必要となる症例が存在する。しかしこの腸管病変をモニターする方法は身体所見、X-P 所見そして脂肪便などであり現在まで定量的に評価する簡易な方法がない。¹³C 混合脂肪酸吸収呼気試験は腸疾患や術後の腸管機能を評価する方法として有効性が報告されている。SSc の腸管病変の定量的解析を目的として ¹³C 混合脂肪酸吸収呼

気試験を行った。

[研究方法] 対象は SSc 21 例 (男/女: 2/19) 平均 51.9±13.8 歳 (25 歳~70 歳) 平均罹病期間 6.3±4.2 年、Diffuse 型 14、Limited 型 7 例及び健常人 20 人に文書により同意を得て試験をおこなった。¹³C 混合脂肪酸吸収呼気試験は検査前日より禁食、消化管機能改善薬等を中止し翌日アサ ¹³C 標識混合脂肪酸カプセル 200mg (クロレラ工業 (株) より提供) を経口投与後 30 毎に 8 時間まで呼気アルミバックに呼気を 200ml 採取した。呼気は ¹³CO₂ の存在比を赤外分光分析装置 UBiT-IR200 (大塚電子) で測定した。バッグ中の ¹³C 存在比の時間経過をプロットし曲線下面積より ¹³C 累積回収率を計測し間接的に小腸からの脂肪酸の吸収機能の判定をした。また消化

管蠕動を反映する吸収ピーク時間を測定した。

〔結果〕健常人 20 例（女性平均年齢 49 ± 18 歳）の 8 時間累積 CO_2 回収率平均 ± 2 標準偏差以上 12% 以上を正常値とした。また 3 時間累積 CO_2 回収率 2.3% 以上を正常値とした。図 1 に SSc は 21 例の結果を 8 時間プロットした。健常人の正常曲線から正常曲線を示した（図 1）。また 3、6、8 時間までの累積呼気回収率を比較したが各時間において SSc では優位に吸収率が低かった（図 2）。8 時間回収率平均 $12 \pm 6.6\%$ （健常人 $21.1 \pm 4.6\%$ ）SSc 21 例中 7 例（33%）が異常値を認めた。また SSc 腸管病変重症度分類試案により 20 症例を分類 1: Normal 17.9, 2: Mild 13.0, 3: Moderate 7.6.4, Severe 9.6% 在宅中心 静脈栄養施行 5: Very severe は 3.6% と極めて低値であった。以上より重症度の進展を脂肪酸吸収呼気試験で把握することが可能であると考えられた。また 3 時間の累積回収率正常値 2.3% 以上とし SSc は 12 例（60%）で定値であった。これはピーク値を呈する時間健常人 111 分に対して SSc は 198.4 分と約 80 分以上の遅れが生じ消化管の蠕動低下を反映していると思定された。またピーク値も $72.3 \pm 18.4\%$ （健常人 $110.9 \pm 18.4\%$ ）と有意に低下していた。以上より SSc の消化管病変による吸収不良を含む重症度の指標としてまた蠕動低下を反映する結果を得られた。〔考察〕SSc は 30~40% の症例で腸管病変を合併

し腸管蠕動低下に伴う偽性腸閉塞や腸内細菌叢過剰増殖に伴う腸管囊腫様腸管気腫、栄養吸収不良を生じ患者の QOL は著しく障害される。しかしこの腸管病変の進展を検査する方法は腹部症状、身体所見及び腹部 XP、CT 所見であり定量性に欠けまた吸収不良は脂肪便定量、RI を使用した検査であり頻回に施行することが困難でありまた煩雑である。安定同位体 ^{13}C 標識中性脂肪酸吸収呼気試験は脾疾患や炎症性腸疾患などに近年応用されている（1-4）。腸管切除術後吸収不良の定量的判定の報告において健常人 3 名、上腸管膜動脈血栓症で小腸大量切除が行われた短腸症候群患者 3 例、胃全摘出後に代用胃として結腸部を挙上置換した回結腸間置法再建患者 3 名の呼気試験が行われた。呼気吸収試験は腸管機能を良く反映し残存小腸 40cm の短腸症候群の患者でも術後 17 年経過した例は脂肪吸収能の回復が認められ代償機転が働いていることが証明された（2）。脂肪酸吸収呼気検査はこのような腸管機能の長期経過を評価しうる有用な検査であることが証明されている。本検査は簡便で容易に繰り返し施行可能であり強皮症の腸管機能及び消化管機能改善薬の効果また長期腸管病変の評価に有用な指標になると考えられる。

〔結論〕SSc 腸管病変は蠕動低下と腸内細菌の過剰増殖により吸収不良症候群を呈する ^{13}C 標識脂肪酸吸収呼気試験は高感度にその病態を定量的に

評価しうる検査法であると考えられる。治療薬の効果や治療方針の決定に非観血的に簡易に施行しうる検査と考えられた。

C. [文献]

- ① 村光男ら： ^{13}C - 呼気検査による消化・吸収機能検査、 ^{13}C - 呼気試験の実際、基礎と実践的応用 P.62 - 69、2001
- ② 中田浩二、羽生信義、川崎成郎、青木照明： ^{13}C 呼気試験脂肪吸収試験と D-xylose 糖吸収試験による消化器外科術後吸収能の評価、*Digestion & Absorption*、24、41 - 45、2001
- ③ 成木行彦、小山博、大塚行彦、 ^{13}C 標識脂肪および脂肪酸を用いた消化吸収呼気試験の有用性について、*消化と吸収*、19、42 - 45、1996
- ④ 梶麻子、中村光男、葛西信彦、 ^{13}C 標識脂肪を用いた消化吸収呼気試験の膵外分泌不全患者に対する膵消化酵素製剤の効果判定の有用性について、*消化と吸収*、22、54 - 58、1999

D. 研究発表

学会発表

- ① 吉田秀、遠藤平仁、近藤啓文：重症腸管病変を合併した全身性強皮症の病態と管理に関する解析：日本リウマチ学会、4月、2004
- ② 遠藤平仁： ^{13}C 脂肪酸吸収呼気試験を用いた全身性強皮症に合併した腸管病変の評価： ^{13}C 医学応用研究会、11月、2004

E. 知的所有権の出願・登録状況 なし

図1 Normal:n=20 標準曲線 SSc:21

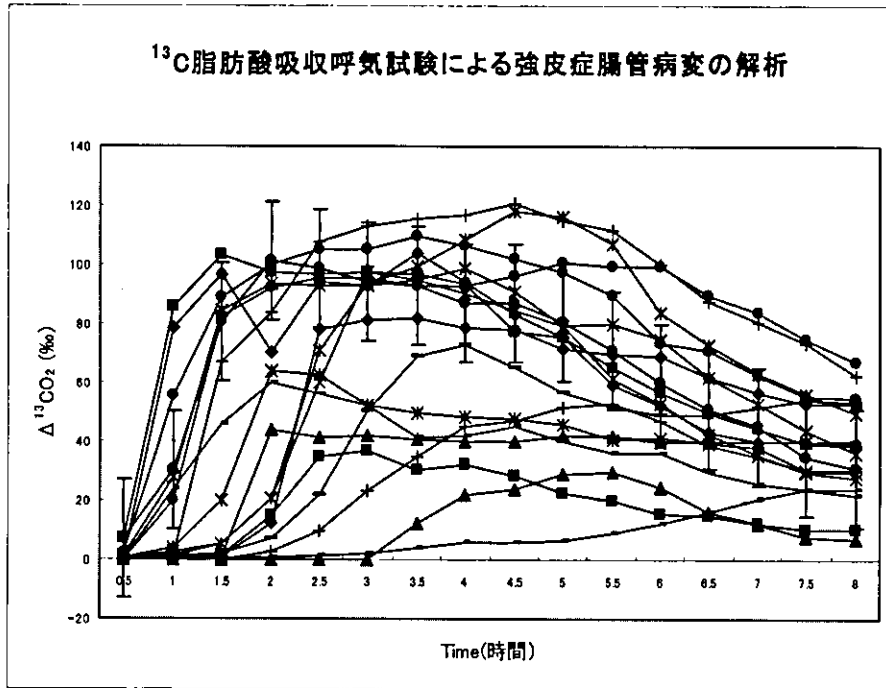
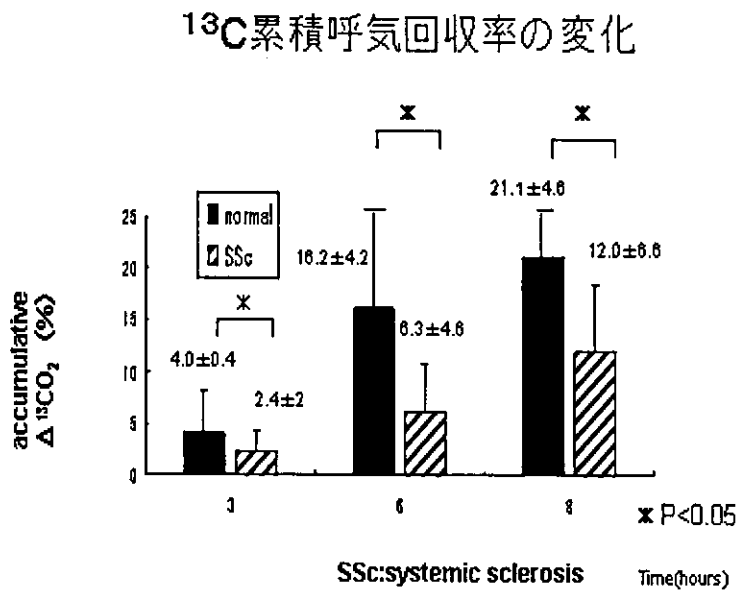


図2



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

日本人強皮症におけるHAQの経時的変化の解析

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
分担研究者	佐藤伸一	長崎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	近藤啓文	北里大学医学部内科教授
分担研究者	川口鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ痛風センター講師
分担研究者	三崎義堅	東京大学医学部附属病院アレルギーリウマチ内科講師
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
協力者	安田 泉	斗南病院リウマチ膠原病科副診療部長
協力者	藤咲 淳	苫小牧市立総合病院院長

研究要旨

強皮症患者における機能障害の程度を評価するためのアンケート調査 HAQ（Health Assessment Questionnaire）の有用性を検討するため 3 年間の経時的変化を調べた。2000 年に実施した第 1 回調査時にエントリーした症例のうち 3 年後の追跡が可能な強皮症 123 例（死亡 9 例）を対象とした。3 年間でスキンスコアは改善したが（12.0→9.0）、HAQ-DI は 0.39 から 0.59 へと悪化し、これら 2 つの指標の推移に相関を認めなかった。3 年後の HAQ-DI 上昇を予測する臨床所見として高年齢、長い初診からの期間、強い手の伸展障害、血沈の高値が抽出された。生命表分析では、HAQ-DI が 1 以上の高度機能障害群は機能障害が軽度の他の 2 群に比べて累積生存率が有意に低かった。以上より、HAQ-DI は機能障害や疾患活動性の評価のみならず、将来の臓器障害の進行や生命予後の予測にも有用であることが確認され、臨床の場に積極的に導入すべきと考えられた。

A. 研究目的

HAQ（Health Assessment Questionnaire）は慢性疾患患者の身体的要素としての機能障害の程度を評価するための患者自身が行うアンケートであり、社会的、精神的あるいは経済的要素の影響が少なく、身体的な機能障害を主に反映する特徴を持つ。HAQ は 8 つのカテゴリー

に分類された日常生活で遭遇する 20 の事柄から構成され、その結果から機能障害の程度を表わす機能障害指数（Functional Disability Index; DI）を求める。HAQ はまず関節リウマチ患者の QOL 評価法としてその有用性が示され、その後他の膠原病にも応用された。強皮症患者では HAQ-DI がスキンスコアや手指の拘縮

と相関し、高値例で生命予後が悪いことが報告され¹²⁾、欧米では強皮症患者を対象とした各種臨床試験の評価項目のひとつとして定着している。そこで、我々は日本人強皮症でも HAQ が活動性指標として有用かを検討するため、2000 年に多施設での調査を実施した³⁾。その結果、日本人強皮症患者でも HAQ-DI で表される機能障害が存在し、HAQ-DI はスキンスコアや手指屈曲拘縮などの疾患重症度を反映する指標とよく相関することを明らかとした。ただし、HAQ の経時的な変化に関する報告は海外でも数少なく、HAQ が本当に強皮症患者の予後や機能障害を予測し得る指標であるかは明らかでない。この点を追究するため、2000 年の調査時にエントリーした患者の 3 年後の追跡調査を行った。

B. 研究方法

1) 対象および調査票

2000 年の調査時にエントリーした 155 例のうち 3 年後の追跡が可能で、臨床情報が回収できた 123 例を対象とした。108 例 (88%) が女性、80 例が diffuse 型、第 1 回調査時年齢は 43.3 ± 12.5 歳であった。2000 年調査時 (第 1 回) のエントリー基準はアメリカリウマチ学会の分類基準⁴⁾を満たし、初診後 10 年以内の症例であった。第 1 回調査から約 2 年半後に参加 9 施設に調査票を送付し、3 年後の転帰 (生存、死亡、不明) および生存例では HAQ および各種臨床情報の調査を依頼した。臨床項目としてスキンスコア、開口、手の伸展、手指屈曲、臓器障害の有無、末梢血検査、血沈、%VC、%DLco、治療内容を収集した。

2) 統計学的解析

2 群間の各種パラメータはカイ二乗検定または Student t-test により比較した。生命表分析

は Kaplan-Meier 法で行い、群間の差は log-rank test で検定した。

C. 研究結果

1) HAQ および他の活動性指標の経時的変化

123 例中 9 例が 3 年間で死亡し、2 回目の HAQ 調査が可能な症例は 114 例であった。死亡例のうち強皮症関連死は 6 例で、死因の内訳は肺病変 3 例、心病変 2 例、消化管病変 1 例であった。

生存例における第 1 回と 2 回目の活動性指標の変化を表 1 に示す。HAQ-DI は有意に増加し、3 年間で機能障害が悪化した。一方、スキンスコアは有意に改善した。手の伸展は悪化し、血沈も増加した。%VC の低下はわずかであったが、%DLco は顕著に悪化した。HAQ のカテゴリー別に比較すると、食事 (P=0.01)、衛生 (P=0.006)、動作 (P=0.0003)、握力 (P=0.0001)、その他 (P=0.002) が有意に上昇し、食事や握力など手指の変形に伴う障害のみならず、衛生、動作、その他などの主に大関節やその周囲の筋力に影響されるカテゴリーの悪化が目された。

2) HAQ 悪化を予測する指標

HAQ-DI の変化が 0.5 未満を不変群、0.5 以上の増加を悪化群、0.5 以上の減少を改善群とすると、82 例 (72%) が不変群、28 (25%) が悪化群であったが、改善群は 4 例 (4%) ときわめて少なかった。3 年後の HAQ の悪化を予測する臨床所見を明らかにするため、悪化群と不変・改善群で第 1 回目調査時の臨床症状を比較した (表 2)。その結果、HAQ の悪化を予測する臨床所見として高年齢、長い初診からの期間、強い手の伸展障害、血沈高値が抽出された。

2) HAQ と生命予後の関連

従来から、高度の機能障害の目安として HAQ-DI ≥ 1 が用いられている。そこで、今回