

強皮症の心筋病変の診断に「心筋^{99m}Tc標識ピロリン酸シンチ」が有用であった一例

分担研究者 遠藤平仁 北里大学医学部内科講師

協力者 西正 大 北里大学医学部内科助手

協力者 田中住明 北里大学医学部内科講師

協力者 近藤啓文 北里大学医学部内科教授

研究要旨

66歳女性:手指皮膚硬化、間質性肺炎、消化管蠕動低下より強皮症と診断。不整脈、心機能の悪化を認め心筋シンチタリウムによる心尖部の欠損および心筋^{99m}Tc標識ピロリン酸シンチで心尖部の集積を認め心筋損傷をみとめた。同部を生検し心筋の線維化とともに炎症細胞の浸潤を認めた。強皮症の心筋病変の診断に心筋^{99m}Tc標識ピロリン酸シンチが有用であった。

A. はじめに

強皮症の心筋病変は生命予後に関与する重篤な合併症である。心筋障害の診断に心筋シンチが応用されるが心筋^{99m}Tc標識ピロリン酸シンチは心筋障害を反映し診断に応用されている。強皮症の心筋障害の診断において有用であった一例を報告する。

B. 症例

(症例)66歳、女性。(主訴)労作時呼吸困難。(現病歴)60歳時、某病院で、間質性肺炎を指摘された。63歳時、労作時呼吸困難が増悪し、同病院循環器内科に入院。心不全と、血清CK492IU/lが認められ、心臓カテーテル検査を施行された。冠動脈造影は正常であったが、左室壁運動の低下と、肺高血圧(平均肺動脈圧27mmHg)

g)が認められた。2ヵ月後、精査目的で当院に紹介された。手指硬化、肺線維症、消化管蠕動障害、抗核抗体、抗U1-RNP抗体陽性を認め、強皮症と診断。また、肺血流シンチで区域性的血流障害を認めず、肺動脈性肺高血圧の合併と診断した。ベラプロスト・ナトリウム120μgを投与した。しかし、血清CKは、300IU/l程度が持続し、不整脈の悪化、心機能低下を認めた。66歳時、労作時呼吸困難が再び増悪し、入院した。

(入院時現症)心音でII音肺動脈成分の亢進とIII音を認め、呼吸音で両側下部に、微小捻発音を聴取。四肢にレイノー現象、指端部に潰瘍瘢痕を認めた。スキンスコアは7点であった。(入院

時検査所見) TP 9.6 g/dl、ガンマグロブリン 3.6 g/dl、GOT 50 IU/l、CK 492 IU/l、尿酸 8.1 mg/dl、トロポニン T 0.07 ng/dl、RF 75 IU/ml、BNP 552.6 pg/dl と高値。抗核抗体 (5120 倍以上)、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 U1-RNP 抗体、抗 Sm 抗体が陽性でした。胸部 X 線では、著明な心拡大、肺動脈径拡大、肺線維症 (両側肺底部に軽度) を認めた。心電図では、心房細動、不完全右脚ブロックパターンを認め、いずれも肺動脈性肺高血圧症に矛盾しない所見であった。

(心筋シンチグラフィの分析) 本症例では、発症時より肺動脈性肺高血圧症の他に、心筋障害の存在が疑われていた。このため、タリウムとピロリン酸を用いた心筋シンチグラフィを、初診時から今回の入院まで、3 回施行していた。

タリウム・シンチでは、心尖部への取り込みが欠損しており、ピロリン酸・シンチでは、タリウムが欠損している心尖部に、ピロリン酸が集積している。Fig 2

「タリウム欠損」は「心筋の血流障害」を示し、「ピロリン酸集積」は「急性期の心筋壊死」を示すものである。本症例では、発症より 3 年間で 3 回、ほぼ同様の結果が得られており、「何らかの心筋障害が継続的に存在している」ことが考えられた。このため、心筋生検を施行するに至った。

(右心カテーテル検査の結果) 平均肺動脈圧 30 mmHg、肺動脈楔入圧 12 mmHg で、肺動脈性肺高血圧が存在した。混合静脈血酸素分圧は 57.8 % と極めて低値であった。

(心筋生検の結果) HE 染色で「心筋線維の脱落」と「血管周囲への細胞浸潤」を認め、マッソン染色では「心筋線維の脱落した部位の線維化」を認めた。

Fig. 2

(結語) ①肺動脈性肺高血圧症と心筋の線維化が同時に存在した強皮症を経験した。②心筋線維の脱落と線維化が心筋生検により証明された。③本症例の心筋病変の診断において、心筋 ^{99m}Tc 標識ピロリン酸シンチは有効な手段であった。

考察

強皮症の心筋病変は約 20% の症例に認められ心筋の脱落、線維化のために重篤な不整脈、心不全を合併する予後不良な内臓合併症である¹⁾。心筋障害の診断のための検査としてはタリウム心筋シンチが用いられ集積の欠損が心筋障害の所見として繁用されている¹⁾。欠損所見は心筋の脱落、炎症病変、線維化病変の鑑別はできない。近年 ^{99m}Tc 標識ピロリン酸シンチは心筋障害の特に新しい障害病巣に集積され心筋障害の診断に有用であると報告されている²⁾。本症例は心尖部の心筋障害部位に ^{99m}Tc 標識ピロリン酸シンチの集積があり同部位を心筋生検することにより心筋の壊死

脱落とともにリンパ球の浸潤を認め
た。心筋線維化病巣は非可逆的な病変
であり根本的な治療は不可能である。
しかし炎症細胞の浸潤がみられる病
巣は比較的新しくステロイド薬や免
疫抑制薬の投与により進行が抑制し
うる可能性がある。^{99m}Tc 標識ピロ
リン酸シンチの集積は積極的な抗炎
症療法適応の判定基準になると考え
られた。

C. 文献

1. Deswal, A et.al: Cardiac Involvement in Scleroderma : Rheum. Dis. Clin North Am, 22, 4, 841-860, 1996
2. Maruyama, Y. et al: New method of estimating myocardial infarct size using technetium-99m pyrophosphate and thallium-201 dual photon emission computed tomography imaging Jpn Circ J. 63, 155-150, 1999

学会発表

第 19 回日本臨床リウマチ学会、強皮
症の心筋病変の診断に「心筋^{99m}Tc
標識ピロリン酸シンチ」が有用であっ
た一例

11 月、2004

D. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

E. 知的所有権の出願・登録状況 なし

Fig. 1

心筋シンチ

タリウム (201TlCl)

ピロリン酸 (PYP)



Fig. 2 心筋生検 病理組織像



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

小児全身性強皮症における臨床的特徴

分担研究者	佐藤伸一	長崎大学大学院医薬学総合研究科皮膚病態学教授
協力者	村田真希	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学医員
協力者	小村一浩	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学医員
協力者	白崎文朗	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
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
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

当科を受診した小児発症の全身性強皮症 (juvenile systemic sclerosis; jSSc) の臨床的特徴について検討した。jSSc は 5 例全例が diffuse cutaneous SSc (dSSc) であり、成人発症の全身性強皮症 (adult systemic sclerosis; aSSc) の 179 例中 72 例 (40%) に比べ有意に高頻度であった。dSSc において、modified Rodnan total skin thickness score が jSSc では aSSc よりも有意に上昇していた (21 点 vs. 10 点、 $P < 0.05$)。さらに、jSSc は抗 topoisomerase I (topo I) 抗体陽性率が 100% であり、aSSc の 20% に対して有意に高頻度であった。Topo I 抗体が全例で陽性の jSSc を topo I 抗体陽性の aSSc と比較した場合、jSSc で肺線維症の発症頻度が有意に低率であった。以上より、jSSc は高い topo I 抗体陽性率、強い皮膚硬化、低い肺線維症発症率という aSSc とは異なる臨床的特徴が示唆された。

A. 研究目的

Systemic sclerosis (SSc) の予後と重症度は皮膚、臓器病変によって決定され、死亡率は皮膚、腎臓、心臓、肺病変に依存する。いくつかの臨床的特徴や検査結果も SSc の重症度や予後の予測に使用される。皮膚硬化が強いほど内臓病変が強くなり高率に生じ (1)、女性と比べて男性の方が死亡率が高いとされる (2, 3)。さらに強皮症に特異的な自己抗体の種類によって重症度が異なる。SSc 患者

の 25% が陽性である抗 topoisomerase I (topo I) 抗体陽性例では、びまん性皮膚硬化、肺線維症が高率にみられる。一方、抗セントロメア抗体陽性例では皮膚硬化は限局性で臓器病変も少ないといわれている (4)。したがって、これらの示標は SSc 患者を評価し、転帰を予測するのに重要である。

16 歳未満発症の SSc (juvenile SSc; jSSc) は非常に稀である (5)。女性に多く、腎不全、

重度の心病変、limited cutaneous SSc (ISSc) などが少ないという報告 (6-9) がある一方、成人発症の全身性強皮症 (adult SSc; aSSc) と臨床的特徴が類似し、死亡率も比較的高いという報告もある (7)。このように、jSSc の臨床的特徴はまだ確立されていない。そこで、今回われわれは日本人の SSc 患者において、jSSc 患者を aSSc 患者と比較することで臨床的・検査学的・臓器病変における特徴を検討した。

B. 研究方法

対象患者は 184 名 (女性 157 名、男性 27 名) であり、全例が American College of Rheumatology (10) を満たしていた。LeRoy らの分類 (11) によれば、ISSc が 107 例 (女性 98 名、男性 9 名)、diffuse cutaneous SSc (dSSc) が 77 例 (女性 59 名、男性 18 名) であった。年齢は 2-77 歳にわたり平均は 52 歳であった。16 歳未満の発症を jSSc、16 歳以上の発症を aSSc と分類した場合、jSSc が 5 名 (2.7%) (女性 2 名、男性 3 名)、aSSc が 179 例 (女性 155 名、男性 24 名) であった。罹病期間は jSSc が 2.4 ± 1.6 年、aSSc が 6.9 ± 8.8 年であった。

C. 研究結果

JSSc 患者は 5 例全例が dSSc に分類され、いずれも topo I 抗体が陽性であった。発症年齢は平均 7.4 歳で、全例が低容量のステロイドを投与されていた (プレドニゾロン 0.3-1.2mg/kg/日、表 1)。早期に発症するほど modified Rodnan total skin thickness

score (TSS) が高度な傾向が認められた。

JSSc 患者と aSSc 患者の臨床的・検査学的特徴を比較したところ (表 2)、jSSc 患者では aSSc 患者に比べて有意に高率に dSSc の症例が認められた (100% vs. 40%, $P < 0.05$)。指尖部虫喰状癬痕も jSSc 患者では aSSc 患者よりも高頻度に認められ (100% vs. 35%, $P < 0.05$)、さらに jSSc 患者において TSS が aSSc 患者よりも有意に上昇していた (22 ± 7 vs. 10 ± 9 , $P < 0.05$, 図 1A)。臓器病変においては有意差を認めなかったが、aSSc 患者の topo I 抗体陽性率 29% に対し、jSSc 患者では全例が topo I 抗体陽性であり、有意に陽性率が高いことが示された ($P < 0.05$, 表 2)。

JSSc 患者が全例 topo I 抗体陽性であるため、jSSc 患者と topo I 抗体陽性の aSSc 患者とを比較したところ、jSSc 患者に TSS が高い傾向を認めるも有意差は認められなかった (22 ± 7 vs. 16 ± 19 , 図 1B)。Topo I 抗体陽性の aSSc 患者では 88% の肺線維症発症例を認めたが、jSSc 患者は全例 topo I 抗体陽性であるにも関わらず、肺線維症は 20% にしか認められず、有意に低頻度であった ($P < 0.05$, 表 3)。しかし、指尖部虫喰状癬痕や各臓器病変との間に有意差は認められなかった。検査所見では赤沈の亢進が jSSc 患者では aSSc 患者よりも有意に低率であった (0% vs. 40%, $P < 0.05$)。

D. 考察

JSSc 患者は aSSc 患者と比較して皮膚硬化が強く、その上、早期に発症すればするほ

ど皮膚硬化の程度は強い傾向が認められた。皮膚硬化が jSSc 患者に強いことは以前より報告されており (6, 7)、これらの結果からも jSSc 患者は皮膚硬化が強いことを示唆している。

今回の研究では、aSSc 患者においては 29% が topo I 抗体陽性であったが、jSSc 患者では全例が topo I 抗体陽性であった。Topo I 抗体は皮膚硬化の程度と相関する (4, 12) ことがいわれており、jSSc 患者の皮膚硬化が高度であることと相関する。これまでの報告 (5, 7, 9) でも、jSSc 患者では topo I 抗体陽性率が 27-43% と高く、他の強皮症に特異的な自己抗体は稀である。このように、jSSc では皮膚硬化が高度で、topo I 抗体が jSSc における主要な自己抗体であることが示唆される。

JSSc 患者は全例が topo I 抗体陽性であるが、肺線維症の合併症は 20% しか認めず、初診時に肺線維症を認めなかった場合、経過期間中に新たな発症を認めなかった。Almazaorらの報告でも jSSc 患者における肺線維症の発症率は 20% と低率であった (7)。肺線維症が低頻度であることは、理由は不明であるが赤沈の亢進が低頻度であることと何らかの関連が示唆される。これらの結果は topo I 抗体陽性例においても jSSc 患者と aSSc 患者は臨床的特徴が異なることを反映しているかもしれない。

JSSc は肺病変だけでなく、腎病変、心病変も発症頻度が低いといわれており (9)、今回の日本人の jSSc における研究においても腎不全患者は認めず、心病変の発症頻度は

aSSc とほぼ同率であった。腎病変においては、日本人 (<5%) は欧米人 (~20%) に比べ発症頻度が一般に低い。今回腎不全の発症を認めなかったのは、小児発症によって腎不全の発症頻度が低いのか、人種による違いであるのかは不明である。さらに、jSSc は死亡率が比較的高いという報告もあれば、9年間の経過観察で皮膚硬化以外に重症な臓器病変を認めなかったという報告もある。このことから、これらの臨床的特徴の違いには人種差も関与していることがいえる。

他の膠原病においても小児患者における臨床的特徴や検査結果についての報告がなされている。小児皮膚筋炎においては典型的な紅斑をみとめるが筋炎は弱く、悪性疾患や間質性肺炎の合併頻度は低いとされている。一方、小児全身性エリテマトーデスでは成人より重症であるといわれている (13)。膠原病における小児と成人の違いは解明されていないが、免疫反応の年齢における変化が関与していると思われる。それゆえに、小児患者の臨床的、検査特徴は、臨床的に用いるのみならず膠原病のメカニズムの解明にも重要であると考えられる。

E. 文献

1. Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000;43:2437-44.
2. Mayes MD, Lacey JV, Jr., Beebe-Dimmer J, Gillespie BW, Cooper B, Laing TJ, et al. Prevalence, incidence,

- survival, and disease characteristics of systemic sclerosis in a large US population. *Arthritis Rheum* 2003;48:2246-55.
3. Silman AJ. Scleroderma-demographics and survival. *J Rheumatol Suppl* 1997;48:58-61.
 4. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, Tojo T, Homma M. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994;37:75-83.
 5. Vancheeswaran R, Black CM, David J, Hasson N, Harper J, Atherton D, et al. Childhood-onset scleroderma: is it different from adult-onset disease. *Arthritis Rheum* 1996;39:1041-9.
 6. Kass H, Hanson V, Patrick J. Scleroderma in childhood. *J Pediatr* 1966;68:243-56.
 7. Suarez-Almazor ME, Catoggio LJ, Maldonado-Cocco JA, Cuttica R, Garcia-Morteo O. Juvenile progressive systemic sclerosis: clinical and serologic findings. *Arthritis Rheum* 1985;28:699-702.
 8. Kornreich HK, King KK, Bernstein BH, Singsen BH, Hanson V. Scleroderma in childhood. *Arthritis Rheum* 1977;20:343-50.
 9. Martinez-Cordero E, Fonseca MC, Aquilar Leon DE, Padilla A. Juvenile systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1993;20:405-7.
 10. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980;23:581-90.
 11. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Jr., et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15:202-5.
 12. Steen V. D-penicillamine treatment in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1991;18:1435-7.
 13. Falcini F. Vascular and connective tissue diseases in the paediatric world. *Lupus* 2004;13:77-84.

F. 研究発表

1. 論文発表

Journal of Rheumatology に投稿中

2. 学会発表

日皮学会第 399 回北陸地方会にて発表

G. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. JSSc の臨床的特徴

症例	性別	発症年齢 (年)	罹病期間 (年)	経過観察		臓器病変	自己抗体	治療	皮膚硬化の転帰
				期間 (年)	TSS				
1	男	0	2.5	9	24	食道	Topo I	PSL 0.36mg/kg/day	改善
2	女	5	2	1	27	食道	Topo I	PSL 1.2mg/kg/day	改善
3	男	8	5	2	27	肺	Topo I	PSL 0.35mg/kg/day	不変
4	女	9	0.5	5.5	19	食道	Topo I	PSL 0.36mg/kg/day	改善
5	男	15	2	5	11	食道	Topo I	PSL 0.3mg/kg/day	改善

Topo I : 抗 topoisomerase I 抗体

PSL : Prednisolone

表 2. JSSc 患者と aSSc 患者における臨床的・検査学的特徴

	JSSc (n=5)	aSSc (n=179)
性別, 男性:女性	3:2	24:155
臨床的特徴		
dSSc	100*	40
指尖部虫喰状瘡痕	100*	35
食道狭窄	60	45
関節炎	20	26
臓器病変		
肺	20	43
心	20	16
腎臓	0	1.7
食道	75	67
関節	20	29
筋肉	20	14
検査学的所見		
CRP の上昇	0	15
ESR の上昇	0	31
IgG の上昇	20	36
抗 topoisomerase I 抗体の陽性	100*	29
抗セントロメア抗体の陽性	0	40

表中の数字は特に示さない限り%を表す。

CRP = C-reactive protein; ESR = erythrocyte sedimentation rates.

*p<0.05 (JSSc vs. aSSc)

表3. jSSc患者と抗topoisomerase I抗体陽性のaSSc患者における臨床的・検査学的特徴

	JSSc (n=5)	Topo I 抗体陽性 aSSc (n=52)
性別、男性：女性	3:2	8:44
臨床的特徴		
指尖部虫喰状瘡痕	100	58
食道狭窄	60	65
関節炎	20	29
臓器病変		
肺	20*	88
心	20	26
腎臓	0	5
食道	75	71
関節	20	29
筋肉	20	14
検査学的所見		
CRPの上昇	0	24
ESRの上昇	0*	40
IgGの上昇	20	47

表中の数字は特に示さない限り%を表す。

* $p < 0.05$ vs. (JSSc vs. topo I 抗体陽性 aSSc)

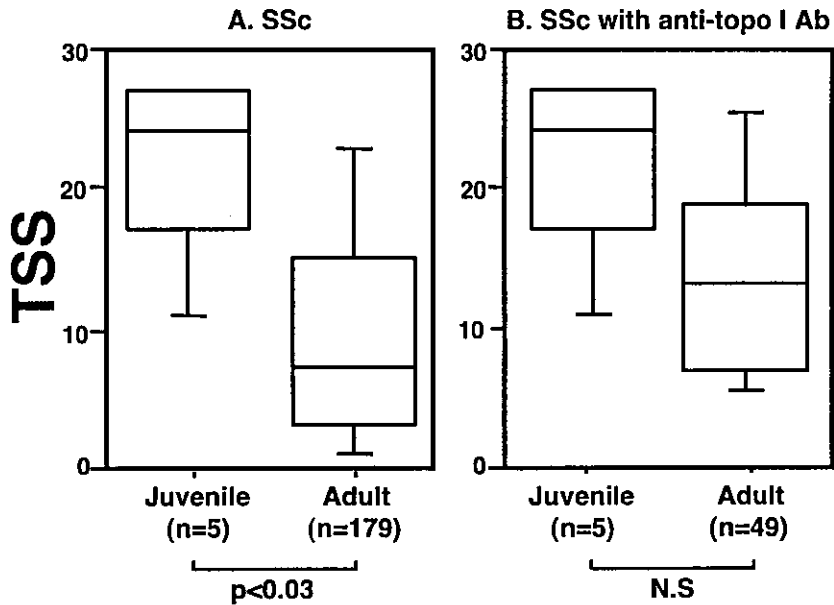


図1. aSSc患者(A)、抗topo isomerase I抗体陽性aSSc患者(B)とjSSc患者とのModified Rodnan total skin thickness score (TSS)の比較。箱の内部の実線が中央値、箱の境界がそれぞれ25点と75点、ひげの部分が(10点~25点)と(90点~75点)を示している。

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

Generalized morphea 様の特徴的な軀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

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環境免疫病態皮膚科学
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 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

研究要旨

Generalized morphea(以下 GM) 様の特徴的な軀幹の皮膚硬化を呈する全身性強皮症(SSc) 6 例の治療経過観察期間が平均 10(7~17)年を超えたので臨床的に比較検討して報告した。全例女性で、四肢の皮膚硬化は軽度であり、食道病変は5例、Raynaud 現象は3例、肺線維症は軽度のものでみられたのみで、内臓病変、血管病変も軽症であった。血清抗核抗体は抗セントロメア抗体2例、speckled 1例(抗 SS-A 抗体以外特異抗体陰性)、陰性3例であった。血清筋酵素上昇が全例でみられ、2例は CK 値が 1000 U/l を超え、軽度の筋炎を伴っていた。皮膚の痛み(時に痒みも)の訴えが特徴的で、胸腹などの GM 様皮疹の特徴的部位、紅色調や線状を呈する症例、喘息、鼻炎などアレルギー性疾患合併3例、nodular scleroderma を呈する1例などを考慮すると、GM 様皮疹の成因には下着などの外的刺激によるケプネル現象の関与が考えられた。軽度の末梢血好酸球増多が5例(うち2例は IgE も高値)でみられた。シェーグレン症候群の合併が5例(疑いも含む)、うち原発性胆汁性肝硬変、橋本病を合併するものがそれぞれ1例あった。皮膚筋炎、sclerodermatomyositis、好酸球性筋膜炎、好酸球増多筋痛症候群、線維筋痛症の所見はなく、除外された。筋炎を伴う2例がステロイド内服、他の1例がステロイドとペニシラミン内服(本例は腺癌のリンパ節転移が発見され現在精査中)を行っているほかは対症療法的治療を行い、GM 様硬化斑は一部でやや軽減し、SSc としての悪化はみられていない(1例は84歳で骨折し入院中に死亡)。様々なタイプの炎症を伴う SSc を仮に炎症型 SSc と呼ぶとすれば、今回の6症例は炎症型 SSc の一表現型とも考えられる。

A. はじめに

Generalized morphea-like systemic

sclerosis (以下 GM-like SSc と略す) は山蔭、石川らの提唱以来、多くは職業性外因暴露歴を伴う重症型の SSc の一型として報告されることが多い(1)。一方、GM-like SSc に近いと思われる特徴的な躯幹の皮膚硬化を呈する SSc 女性で、職業歴がなく SSc としては軽症型ながら軽度の筋炎などを伴うことの多い患者群を我々は 95 年(2)、97 年(3)に学会報告した。その 6 例の観察期間が平均 10(7~17)年を超え、軽症型、炎症型の一つのタイプと考えここに報告する。

B. 症例

症例 1 : 56 歳女

初診 : 平成 6 年 1 月 7 日

家族歴 : 特記事項なし。

既往歴 : 45 歳頃から喘息様の咳あり。

現病歴 : 47 歳から Raynaud 現象と腹部皮疹、55 歳から眼・口腔乾燥症状、56 歳から手指・手関節痛あり。

現症 : 手指・手背皮膚硬化と躯幹の境界明瞭な色素沈着を伴う硬化斑。特に胸背部は痛痒性で、胸部にはケロイド様小結節が線状に配列して存在した(図 1)。

検査成績 : 末梢血好酸球 8.7~11.4%。血清抗核抗体 160 倍(speckled)陽性。経過中抗 SS-A 抗体陽性化。他の特異抗体陰性。 α -HBD 191 U/l と軽度上昇。IgE 正常。食道蠕動運動低下あり。肺線維症なし。乾燥性角結膜炎あり。

組織所見 : 下腹部の生検では、真皮中下層に膠原線維の顕著な膨化増生を、前腕伸側の生検では真皮深層の膠原線維の軽度の増生を認めた(図 2)。

治療と経過 : nodular scleroderma を伴う SSc と診断。ビタミン E, トラニラスト内服、へ

パリノイド外用で加療。躯幹の色素増強が淡くなった以外は症状持続している。

症例 2 : 56 歳女

初診 : 平成 6 年 5 月 18 日

家族歴 : 娘が Hodgkin 病。

既往歴 : 33 歳からアレルギー性鼻炎、35 歳から喘息、50 歳から肝障害で加療。

現病歴 : 55 歳から躯幹に痛痒い皮疹が出現し拡大してきた。

現症 : 胸腹部の発赤・色素沈着を伴う境界明瞭な硬化斑、舌小帯短縮、毛細血管拡張、手の軽度浮腫性硬化(図 3)、手掌紅斑を認めた。口腔乾燥あり。

検査成績 : 末梢血好酸球 9%。抗ミトコンドリア抗体陽性、抗核抗体、抗 Jo-1 抗体陰性。IgE 865 U/ml。CK 358 U/l、ALD 10.6 U/l と高値。ALP、 γ -GTP、GOT、GPT、LDH、TC、IgG、IgM 高値。食道蠕動運動低下あり。肺線維症なし。

組織所見 : 胸部の生検では真皮下層に著明な膠原線維の膨化増生を認めたが、前腕伸側では膠原線維の膨化は認めたが明らかな増生はみられなかった(図 4)。肝生検は原発性胆汁性肝硬変 (PBC) stage 2。

治療と経過 : 合併する PBC により皮膚は全体に萎縮性であったが、強指症と舌小帯短縮はあり、SSc と考えた。ビタミン E, トラニラスト、ウルソデスオキシコール酸、テオフィリン、塩酸プロカテロール内服、へパリノイド外用で加療し、症状は持続している。

症例 3 : 67 歳女(詳細は文献(4)に既報)

初診 : 昭和 62 年 10 月 6 日

既往歴 : 62 歳より喘息といわれ 3 年ほど加療し軽快。

現病歴：66歳より Raynaud 現象。初診の4ヶ月前に皮膚硬化を自覚した。

現症：手指と手背皮膚には硬化腫脹が認められた。胸腹部には円形の正常皮膚を残し、境界明瞭な色素沈着を伴う硬化がみられた(図5)。両足・下腿ではびまん性の皮膚硬化が認められた。

検査成績：末梢血好酸球 23%。血清 IgE 1200 U/ml。抗セントロメア抗体陽性、他の特異自己抗体陰性。α-HBD 軽度高値。肺線維症軽度、食道蠕動運動低下あり。

組織所見：腹部では真皮中下層の膠原線維の増生膨化が明らかであった(図6)。前腕伸側の生検では既報(4)の如く eosinophilic cellulitis の所見が認められた。

治療と経過：経過中に神経科でうつ病の診断を受け加療。SSc 症状は対症療法で悪化なし。平成16年11月、大腿骨骨折で某病院に入院し死亡(84歳、死因の詳細は不明)。

症例4：45歳女

初診：平成9年1月29日

家族歴：母は腎癌で死亡。

既往歴：左乳腺症、子宮筋腫で手術。

現病歴：41歳時腹部の軽度有痛性皮疹と Raynaud 現象出現。

現症：胸腹部に境界明瞭な色素増強を伴う硬化斑がみられ、線状を呈する部分もあった。

強指症(図7)、舌小帯短縮もみられた。

検査成績：末梢血好酸球は経過中 6.6~8.5%と上昇。血清 IgG 2420 mg/dl と高値。経過中に CK 1971 U/l、ALD 21.2 U/l まで上昇。抗核抗体陰性。肺線維症なし。食道軽度拡張。筋電図は筋原性変化あり。軽度のびまん性表層性角膜炎あり、rose-bengal テスト陽性であるが、Schirmer テストでは 30 mm 以上。

組織所見：右胸の生検では真皮中下層の膠原線維の膨化増生が顕著であった。左前腕伸側では真皮下層の膠原線維の軽度の増生がみられた(図8)。

治療と経過：合併する筋炎に対して平成9年8月からプレドニゾロン 20mg/日開始した。漸減すると再燃することを繰り返し、平成17年1月現在も 10 mg/日程度内服中である。平成10年頃からうつ症状を訴えたが、神経科受診は本人が希望せず、同症状に対して薬物療法はしていない。線状の色素増強を伴う皮膚硬化斑は平成13年7月頃に鼠径部に新生しており、下着などによるケブネル現象の可能性も考えられた。

症例5：58歳女

初診：平成8年11月20日

家族歴：父母がともに高血圧、心筋梗塞。

既往歴：高血圧で内服加療中。

現病歴：50歳頃から腹部から始まり各所に痛性皮疹出現。甲状腺機能低下症、うつ病のため1年半前から甲状腺ホルモン製剤、抗うつ薬内服中。

現症：乳首周囲や臍下など一部に正常皮膚を残すがほぼ紅皮症様状態で軽度ながら皮膚硬化を伴っていた。肌着が触れると皮膚がチクチクすると訴えた。強指症、舌小帯短縮あり(図9)。

検査成績：末梢血好酸球は経過中に 8.0~20.0%と上昇。血清 CK 297 U/l、ALD 4.9 U/l と軽度高値。サイロイドテスト、マイクロゾームテスト、抗セントロメア抗体陽性。肺線維症なし。食道逆流あり。Schirmer テスト左 6 mm、rose bengal テスト陰性。

組織所見：右側腹部の生検では真皮中下層の膠原線維の増生が明らかであった。左前腕伸

側では真皮下層の膠原線維の増生がみられた(図10)。

治療と経過:全身皮膚の痛みが持続したため、平成9年7月からプレドニゾロン20mg/日を開始した。同症状の軽減あり漸減し、平成17年1月現在4mg/日内服中。なお、平成17年1月、左腋窩リンパ節生検にて腺癌の転移が発見され、原発は肺か膵臓が疑われ、なお検査中である。

症例6:52歳女

初診:平成9年8月5日

家族歴・既往歴:特記事項なし。

現病歴:50歳時、腹部、下肢屈側に皮疹が出現し、徐々に胸部にも拡大し、痛痒さも伴うため受診した。

現症:ピリピリ感と色素増強を伴った境界明瞭な硬化斑が胸、腹部、腰部、下肢に存在し、強指症(図11)、舌小帯短縮も認められた。検査成績:末梢血液、尿検査正常。血清CKは経過中に1892U/lと上昇。抗核抗体陰性。肺線維症なし。両眼ともSchirmerテスト低下。

組織所見:腹部では真皮中層の膠原線維の増生膨化を、左前腕伸側では真皮深層に軽度の膠原線維増生を認めた(図12)。

治療と経過:合併する筋炎に対して平成9年10月からプレドニゾロン20mg/日開始。以後10mg/日まで漸減していたが、再燃したため、平成13年10月には入院して40mg/日に増量した。以後漸減し、平成17年現在15mg/日で維持中である。この間、皮膚の痛みは一進一退で持続性である。

C. 考案

今回の6例は躯幹にGM様の特徴的な皮膚

硬化を伴うが四肢の皮膚硬化は軽度である点、内臓病変と血管病変が軽度である点が特徴である。これまで提唱され報告されてきたGM-like SScはより重症型のSScの一型とされることが多い(1)。もともとSScは単一な疾患というよりも、いくつかの異種を総称して呼称していると考えられ、今回の6例は従来のGM-like SScに類似点も多いが重症度や職業歴など異なる点もあり、別の一型として考えたい。3例(症例2,4,6)において血清抗核抗体が陰性であった事実は、本型がSScのなかでは少なくとも典型とは言えず、特殊な一型と考える理由の一つでもある。久保ら(5)は彼らの教室の斑状強皮症様皮疹を伴った汎発性強皮症15例中8例が抗核抗体陰性と報告している。うち一例の女性例の臨床写真は今回の自験例と酷似している。

今回の6例に共通するのは皮疹の分布も含めた臨床所見、組織所見だけでなく、皮膚の自覚症状としてのピリピリ、ひりひり、ちくちくという訴えである。従来のGM-like SScでは皮膚硬化部の痒みの記載はあるが痛みの記載はされていない。筋酵素値の上昇が多少ともみられたので筋炎、筋膜炎の痛みとも考えられるが、下着がすれただけでも起こるといふ訴えからするとより表層の皮膚そのものの痛みと考えるのが妥当と思われる。6例全例女性であり、皮膚硬化部位が境界明瞭で色素沈着を伴ったのが共通所見で、紅色を帯びる例(特に症例5)、所により線状を呈する例(症例4)、nodular scleroderma(6)を伴う例(症例1)のあることを考慮すると、その特徴的な皮膚症状の成因として、SSc患者に生じた下着などの圧迫刺激や搔破による一種のケブネル現象(7)が考えられる。すなわち、症例2では喘息とアレルギー性鼻炎、PBCを伴

ったこと、症例1と3では喘息(様)症状の既往があること、症例3では eosinophilic cellulitis を伴ったことが、それぞれケブネル現象の誘発因子となり、SSc 個体において GM 様硬化斑を生じさせたものと考えられる。SSc、皮膚筋炎はケブネル現象が一般的にみられる疾患とされている(7)。症例4と6では、皮膚筋炎の典型的皮疹はないが軽度の筋炎を伴う SSc である点が、さらにケブネル現象を起こしやすくして GM 様硬化斑を生じさせたものと考えられる。今回の症例のような皮膚の痛みと痒みの発生機序の詳細は不明であるが、両方の感覚に関与することが知られているサブスタンス P を初めとする神経ペプチドの SSc における異常の有無の検討も今後の課題であろう。

末梢血液好酸球増多が5例で、うち2名が血清 IgE も高値であったが、両者とも高値の症例2は気管支喘息、症例3は eosinophilic cellulitis(Wells 症候群)(5)をそれぞれ合併していた。症例1は明らかなアレルギーの既往はなく、45歳頃から喘息様の咳があるとのことであるが、初診以降の胸部レ線と呼吸機能検査に異常はなく、初診から約3年間10%前後が持続したが、最近1年間は正常である。症例4は6.5~8.5%の軽度増加であり、筋炎に対してステロイド内服開始後は低下している。症例5は初診後約半年間高値(20%まで)が続き、症例4と同様にステロイド内服後低下している。この例は広範囲に紅皮症様を呈した皮疹との関連とペニシラミン投与後に上昇したので薬剤性の可能性とが考えられる。いずれの症例も好酸球性筋膜炎や好酸球増多筋痛症候群(eosinophilia-myalgia syndrome)の所見はなく、鑑別できる。

SSc における神経症状はまれとされている。

125名のSSc患者のうち7名(5.6%)が神経学的異常を有していたという報告(8)がある(手根管症候群4、三叉神経痛、多発性単神経炎、末梢神経障害各1)。Mayo Clinic の536名のCREST患者のうち7名に原因不明の末梢神経障害を認め、対照よりは高率との報告(9)もあり、そのうち多発性単神経障害が6名でみられたが、対照には見出されていない。その神経生検では壊死性血管炎を示唆する所見も得られており、その著者らはそれを多発性単神経障害の原因と考えている。別の報告では、しびれや知覚異常を伴う14名のSSc患者に神経生理学的検査で高率に末梢神経障害を認めている(10)。

SSc 患者の痛みやうつ症状に関する報告も散見される。54名のSSc患者の50%近くが軽度の、17%は中等から重症のうつ状態という米国の報告(11)、50名のSSc患者の46%に軽症から重症のうつ症状がみられたという本邦からの報告(12)などである。Mayo Clinic の142名のSSc患者のうち63%が少なくとも軽度の痛みを、50%が多少とも軽度のうつ症状を訴え、痛みとうつ症状がSSc患者のQOLに有意な影響を及ぼしているとする報告(13)もある。今回の6例でも、症例5は当科受診1年半前からうつ病と診断され抗うつ薬を内服している。症例3は当科通院中に神経科にてうつ病の診断で加療されている。症例4は当科通院中にうつ症状を訴えている。

痛みとうつ症状がある点では線維筋痛症との関連も問題となるが、今回の6例はいずれも圧痛よりも皮膚の表面的な痛みと表現している点が異なる。いずれにしても、SSc の諸症状の結果としての反応性うつ状態というよりも、うつ病になりやすい素因をSSc患者の一部は有している可能性も否定できないと考

えられる。うつ病(14)、精神症状を呈する線維筋痛症(15)ともに、ゲノム医学のアプローチから疾患関連候補遺伝子の多型が明らかにされつつあり、SSc 患者のあるサブタイプにおいてもそれらと共通の遺伝子多型の関与が明らかにされる可能性も考えられる。

平均 10 年という治療経過観察期間が充分か否かは不明であるが、皮膚の表現型が類似していることからまとめて比較検討した今回の 6 例でも他の臨床症状や検査成績には相違点もあり、一様ではないことが浮き彫りになった。しかしながら、病態としてのケブネル現象の関与など共通の機序の存在も示唆された。様々なタイプの炎症を伴う SSc を仮に炎症型 SSc と呼ぶとすれば、今回の 6 症例は炎症型 SSc の一表現型とも考えられる。

D. 文献

- 1) 石川英一、山蔭明生：generalized morphea-like scleroderma. 現代皮膚科学大系 年刊版 '89-B, 中山書店, 東京, 1989, 235-240.
- 2) 佐々木哲雄ほか：特徴的な体幹の皮膚硬化を伴う generalized morphea-like scleroderma の 3 例. 日皮会誌 105:495, 1995.
- 3) 佐々木哲雄ほか：特徴的な体幹の皮膚硬化を伴う GM-like PSS 5 例の臨床的検討. 日臨免誌 20:348, 1997.
- 4) 佐々木哲雄ほか：抗セントロメア抗体陽性の GM-like PSS と eosinophilic cellulitis の併発例. 日皮会誌 99:469-476, 1989.
- 5) 久保正英ほか：経過中に斑状強皮症様局面を生じた汎発性強皮症の 2 例. 皮膚臨床 40:1657-1659, 1998.
- 6) Sasaki T, et al: Nodular scleroderma in systemic sclerosis under D-penicillamine therapy. J Dermatol 19:968-971, 1992.
- 7) 植木宏明：Koebner 現象から何を学べるか. その誘発と病態. 皮膚病診療 23:247-253, 2001.
- 8) Lee P, et al: Neurological manifestation in systemic sclerosis (scleroderma). J Rheumatol 11:480-483, 1984.
- 9) Dyck PJ, et al: A case-control and nerve biopsy study of CREST multiple mononeuropathy. Neurology 49:1641-1645, 1997.
- 10) Poncelet AN, Connolly MK: Peripheral neuropathy in scleroderma. Muscle Nerve 28:330-335, 2003.
- 11) Roca RP, et al: Depressive symptoms associated with scleroderma. Arthritis Rheum 39:1035-1040, 1996.
- 12) Matsuura E, et al: Frequency and analysis of factors closely associated with the development of depressive symptoms in patients with scleroderma. J Rheumatol 30:1782-1787, 2003.
- 13) Benrud-Larson LM, et al: The impact of pain and symptoms of depression in scleroderma. Pain 95:267-275, 2002.
- 14) Inoue K, et al: Positive association between T-182C polymorphism in the norepinephrine transporter gene and susceptibility to major depressive disorder in a Japanese population. Neuropsychobiology 50:301-304, 2004.
- 15) Offenbaecher M, et al: Possible association of fibromyalgia with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Arthritis Rheum

42:2482-2488, 1999.

E. 発表

1)論文発表

なし

2)学会発表

なし

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

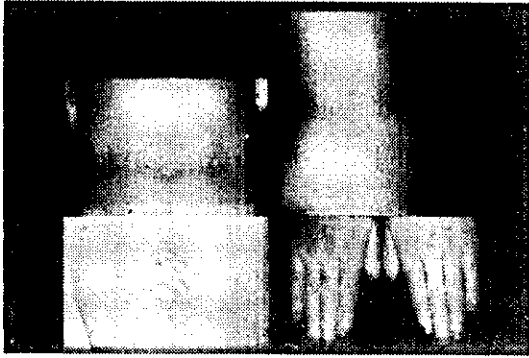


図1 症例1の初診時現症

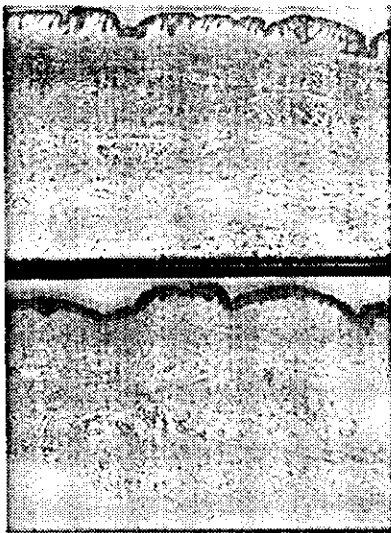


図2 症例1の組織所見 上:右側下腹部、
下:右前腕伸側

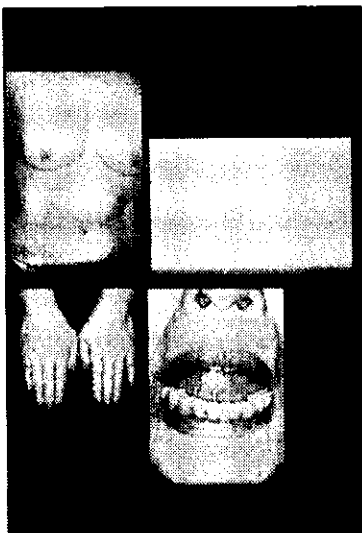


図3 症例2の初診時現症

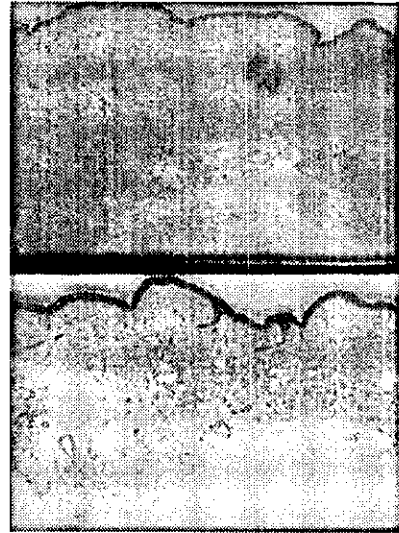


図4 症例2の組織所見 上:前胸部、下:
左前腕伸側

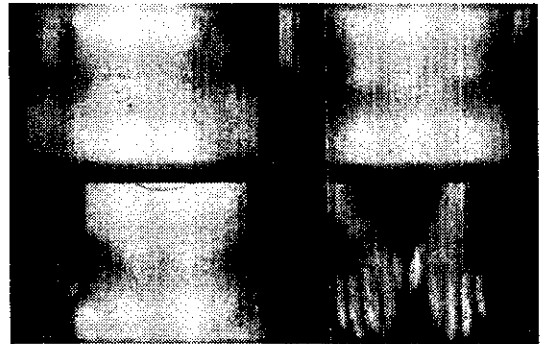


図5 症例3の初診時現症

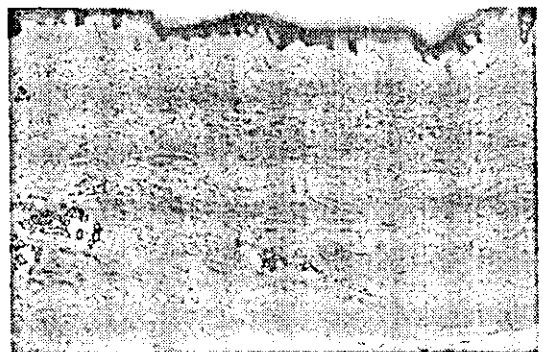


図6 症例3の組織所見(腹部)

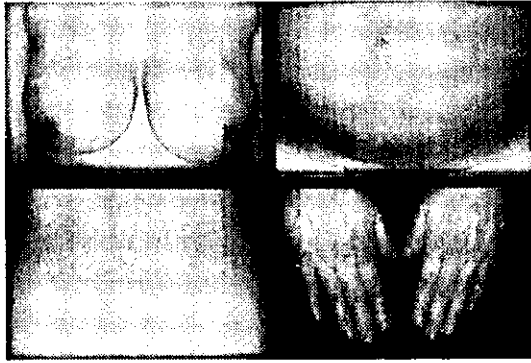


図7 症例4の初診時現症

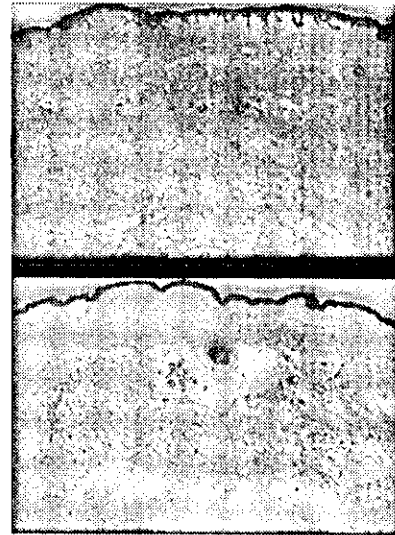


図10 症例5の組織所見 上：右側胸部、
下：左前腕伸側

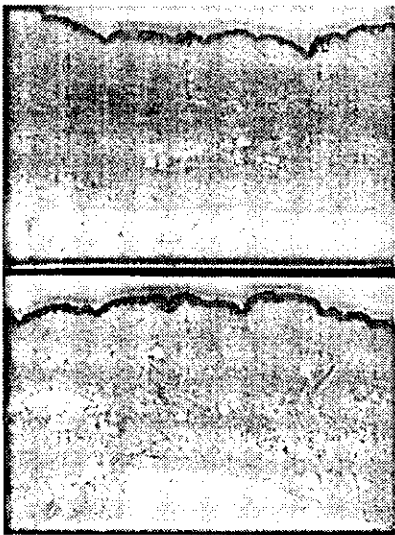


図8 症例4の組織所見 上：右胸部、下：
左前腕伸側

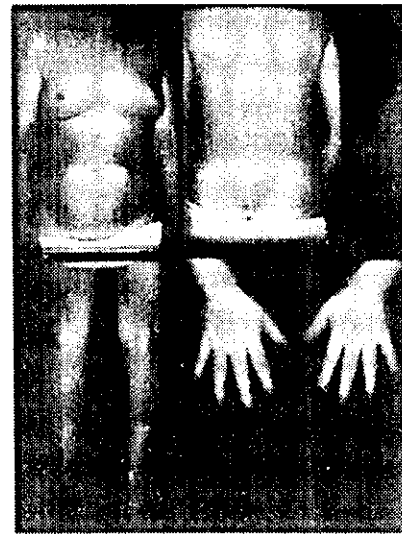


図11 症例6の初診時現症

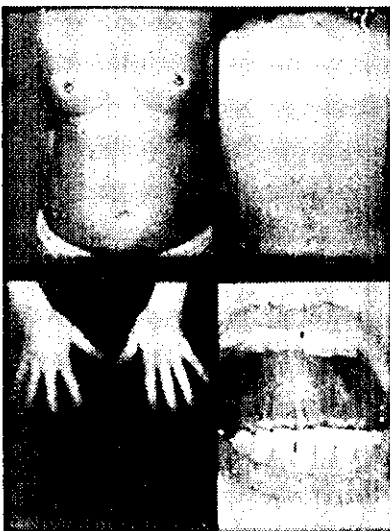


図9 症例5の初診時現症

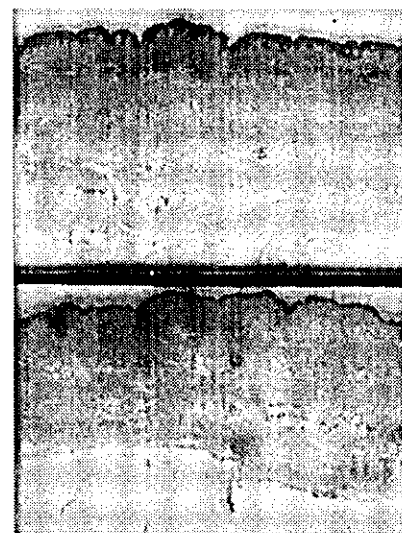


図12 症例6の組織所見 上：腹部、下：
左前腕伸側

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

強皮症様の皮膚硬化を来した好酸球性筋膜炎の2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
研究協力者	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	松島陽一郎	群馬大学医学部附属病院感覚器 ・運動機能系皮膚科助手
協力者	岩崎智子	群馬大学医学部附属病院感覚器 ・運動機能系皮膚科医師
協力者	永井弥生	群馬大学医学部附属病院感覚器 ・運動機能系皮膚科講師
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

好酸球性筋膜炎は筋膜を病変の主座とする比較的稀な炎症性線維化疾患で、強皮症類似の皮膚および皮下の硬化を来す。今回私たちは、斑状強皮症様の皮疹を呈した症例および全身性強皮症様の皮疹を呈した症例を提示し、本症と強皮症との鑑別点を検討した。また、本症は副腎皮質ステロイド剤に対する反応が良好であるとされるが、自験例はいずれも広範な皮膚硬化が残存した。過去の報告例を副腎皮質ステロイド剤の全身投与に対する反応により治癒、軽快、難治の3群に分けて臨床像、検査所見、治療について検討したところ、難治例に斑状または線状強皮症様の皮疹を呈する症例が多く、統計学的な有意差はなかったが12歳以下の学童、罹患部位の広い症例および抗核抗体陽性者が多い傾向にあった。

A. 研究目的

好酸球性筋膜炎は筋膜を病変の主座とする炎症性線維化疾患である。臨床的に強皮症類似の皮膚および皮下の硬化を主徴とするが、高率に末梢血好酸球増多を伴うこと、びまん性の筋膜炎や筋膜の肥厚をきたすこと、レイノー現象や全身性強皮症にみられる内臓病変を欠くことなどから独立した疾患概念として提唱された^{1,2)}。本症は強皮症の重要な鑑別疾患の一つであるが、非定型例が多い³⁾、強皮症においても時に末梢血中の好酸球増多がみ

られる⁴⁾、両者の終末像が組織学的に類似しているなどの理由で鑑別は必ずしも容易ではない。今回私たちは斑状強皮症様の皮膚硬化を呈した症例および全身性強皮症様の皮疹を呈した症例を提示し、鑑別点を考察した。また、本症は副腎皮質ステロイド剤に対する反応が良好なことが特徴の一つに挙げられているが、自験例はステロイド治療後も広範な皮膚硬化が残存した。そこで、過去の報告例を副腎皮質ステロイド剤に対する反応別に治癒、軽快、難治の3群に分けて臨床像、検査所見、

治療内容 について検討した。

B. 症例報告

症例 1

患者：29 歳，女性

主 訴：四肢・軀幹の皮膚硬化

現病歴：2000 年 10 月，会社の運動会のリレー競走に参加した後より右手背と右大腿に浮腫性の腫脹と硬化性病変が出現した。近医において末梢血中の好酸球増多($521/\text{mm}^3$)，IgM 値の上昇(432mg/dl)，病理組織学的に筋膜の肥厚と好酸球を含む細胞浸潤がみられたことから好酸球性筋膜炎と診断され，プレドニゾン 20mg を投与された。内服開始後，皮疹は速やかに軽快したが，プレドニゾンの減量や休薬により再燃・増悪を繰り返した。硬化性病変が徐々に全身に拡大したため，2004 年 8 月 26 日に当科を紹介され受診した。レイノー現象，呼吸困難，嚥下困難の既往はなかった。

現 症：前胸部に光沢を伴う小児頭大の硬化性病変がみられる (図 1-a)。同様の皮疹は，右臀部・両下肢にも多発していた (図 1-b)。

また，右胸部では不規則網状の淡紅色紅斑がみられた (図 1-c)。爪上皮の変化はなかった。

検査所見：表 1 に示す。

病理組織所見：真皮下層および脂肪小葉間の結合組織が増生し，膠原線維の膨化がみられた。さらに深層では，筋膜は著明に肥厚していた。組織内に好酸球浸潤はみられなかった。

経 過：特徴的な臨床経過，組織所見，発症時に末梢血および組織中の好酸球の増多がみられたこと，好酸球性筋膜炎ではときに斑状・線状強皮症様の皮疹を伴うことから斑状強皮症様の皮疹を伴った好酸球性筋膜炎と診断し，プレドニゾン 20mg の投与を開始し

た。治療開始後 3 ヶ月経過するが，皮膚の硬化は残存している。

症例 2

患者：68 歳，女性

主 訴：四肢の浮腫

現病歴：2002 年 11 月より特に誘因なく両前腕から手背の浮腫が出現した。前医で精査を行ったが浮腫の原因となるような心・腎機能障害および甲状腺機能障害はなかった。浮腫は徐々に悪化し下肢にも出現したため当科を紹介された。初診時，両前腕から手背にかけて軽度の浮腫があり手指は屈曲拘縮していた

(図 2-a)。大腿の遠位 2/3 に著明な浮腫と皮下の硬結がみられた (図 2-b)。末梢血中の好酸球増多($1070/\text{mm}^3$)，高ガンマグロブリン血症(2.3g/dl)，下肢 MRI にて筋膜の肥厚がみられ (図 2-c)，好酸球性筋膜炎の診断でプレドニゾン 30mg の投与を開始した。治療開始後，浮腫は速やかに消退し 16kg の体重減少がみられたが，その後に両手背から前腕にかけて皮膚硬化が出現した。プレドニゾンを 10mg に漸減後は前医で経過観察されていたが，皮膚硬化は四肢に拡大し下腿に光沢を伴う帯状の硬化局面が出現した。2004 年 9 月 1 日全身性強皮症を疑われて当科に再度紹介された。

現 症：前腕および下腿の皮膚は著明に硬化し，下腿では光沢を伴う帯状の硬化局面がみられた (図 2-c, d)。手指および手関節の拘縮がみられた。爪上皮の変化はなかった。

検査所見：表 1 に示す。

病理組織所見：真皮上層の血管周囲にわずかに単核球の浸潤があり，真皮のほぼ全層で膠原線維の膨化・均質化がみられた。さらに深層では，皮下脂肪組織の小葉間結合組織およ