

図5 症例5

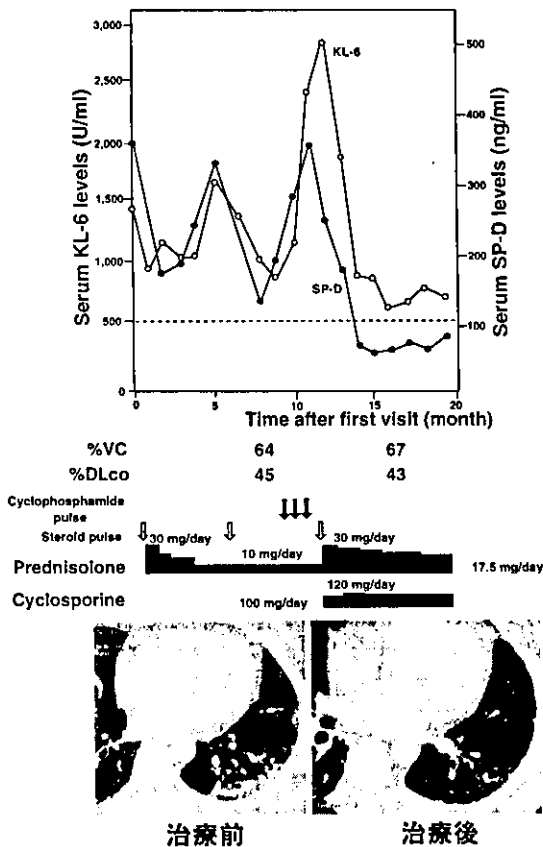


図6 症例6

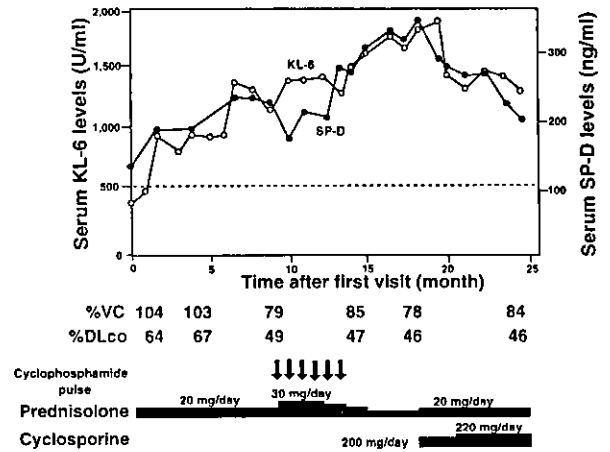


図7 症例7

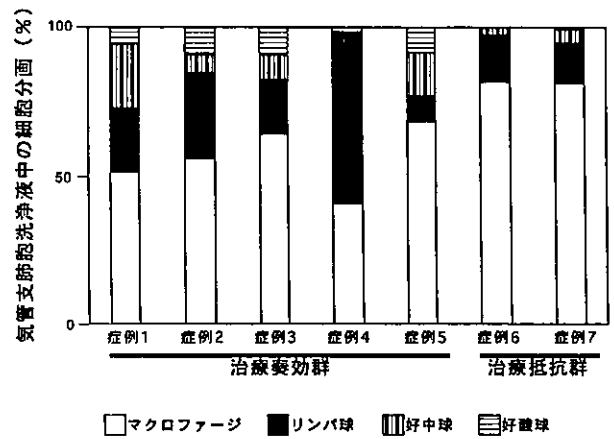


図8 気管支肺胞洗浄液分画 (BALF) と治療効果。

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

分担研究者

川口鎮司 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター講師

協力者

栃本明子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター助手

高木香恵 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター助手

立石睦人 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター講師

原まさ子 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター教授

研究要旨

全身性強皮症は、多臓器の線維化を主症状とする疾患であるが、特に、肺の線維化病変は、その生命予後を考えるうえに、最も重要な合併症と位置づけられている。間質性肺病変を合併することを予測する血清学的指標として、抗 DNA topoisomerase I 抗体があり、この自己抗体陽性患者では、高頻度に間質性肺病変を合併してくる。そのため、肺病変に関しては、無症候性の時期から検索を行ない、早期から診断が可能となってきた。しかしながら、早期においても間質性肺病変を治療することは困難と考えられていた。今回の我々の検討では、早期の活動性を有する強皮症合併間質性肺病変に対して、シクロホスファミドの点滴静注療法が1年間の期間においては有効であった。今後、長期の予後を検討していく方針である。

A. 研究目的

全身性強皮症では半数以上に肺線維症が認められ、間質性の肺病変は、生命予後を決定する重要な内臓病変の一つと考えられている。特に、欧米と比較し、腎病変の頻度が少ない日本人においては、治療の観点から最も重要な合併症と考えられている。未だに強皮症の間質性肺病変に対しての治療法は確立されていないが、近年、有効であったとされる

治療法の報告が欧米からなされている。その一つに、シクロホスファミドを用いた免疫抑制療法がある。日本人に対する評価は、今のところ、施設により一定しておらず、まとまった報告も少ない。そこで、今回我々は、コントロール群はおかずに、活動性のある初回治療の間質性病変を選び、シクロホスファミド点滴静注療法を行なった。1年後までの結果が得られたので報告する。

B. 研究方法

対象は、2000年以降に東京女子医科大学附属青山病院にて入院加療を受けた方で、強皮症と診断され、活動性のある間質性肺病変を有していた症例とした。全例が、過去にシクロホスファミドの点滴静注療法をうけたことの無い症例とした。13例の患者の背景を表1に示す。肺病変の活動性の評価は、自覚症状の悪化、胸部CTでのスリガラス陰影を伴った間質陰影の出現、肺胞洗浄液中のリンパ球または好酸球の増加、血液酸素濃度または呼吸機能検査の悪化、血清KL-6の悪化の5項目のうち少なくとも3項目を満たすものとした。治療は、シクロホスファミドの点滴静注療法(400 mg/m²/month)を6クールと中等量プレドニソロン(30-40 mg/day)の内服併用療法を行なうこととした。プレドニソロンは、投与後、1ヶ月目より週に2.5-5 mgの減量を行ない、10 mg/dayでの維持療法を行なった。評価は、治療開始時、3ヶ月後、6ヶ月後、12ヶ月後にて、自覚症状、CT所見、%VC、血清KL-6のそれぞれの項目を、表2に示すようなスコアで行なった。

C. 研究結果

1) 自覚症状

図1に示すように、治療による自覚症状の改善が認められた。6例において、治療前に自覚症状が乏しく、治療の効果を自覚症状で評価することは困難であった。12カ月の間、悪化した症例はみられなかった。

2) 胸部CT所見

図2に示すように、ほとんどの症例でスリガラス陰影の消失を認めた。代表的はCT所見を図3に示す。スリガラス陰影の消失や、間質陰影の縮小が認められる。症例11では、治療開始12ヶ月で、スリガラス陰影の再出現をみた。

3) %VC(vital capacity)の評価

図4に%VCの継続的な測定の結果を示す。5例で改善、8例が不変であった。悪化例はみられなかった。

4) 血清KL-6

図5に示すように、症例3, 4, 5, 11で上昇を認めた。症例3, 4, 5では治療後12カ月の検査期間では、CTの改善を認め、%VC、自覚症状も悪化無く、治療反応性の症例と考えていた。

5) 総合的な評価

4項目の評価項目の平均を継続的に表した。図6に示すように多くの症例で改善が認められ、12カ月の間では、再発はみられなかった。

6) 安全性の評価

シクロホスファミドの副作用として報告されている出血性膀胱炎や心筋障害は今回のプロトコルでは一例も認められなかった。症例11に、ウイルス性心筋炎(コクサッキーB)を1回目のシクロホスファミド点滴静注後に発症が認められた。リンパ球の低下や骨髄抑

制は無く、因果関係は明かではないが、その後の治療はステロイド単独で行なった。

D. 考案

強皮症に合併した間質性肺病変に対する治療として、*d*-ペニシラミンの有効性が低いことが推定されて以来(1)、コルチコステロイド大量療法やシクロホスファミド免疫抑制療法が試みられている(2-5)。日本人での強皮症合併間質性肺病変にたいする免疫抑制療法の検討は今までのところ報告が少ない。以前我々が検討したシクロホスファミド点滴静注療法群とステロイド大量療法群との比較では、12カ月後に、ステロイド大量療法群で間質性肺病変の再発が高頻度にみられ、シクロホスファミド治療群では、再発がみられなかった。そこで、シクロホスファミドの静注療法をプロスペクティブに検討した。一方、シクロホスファミド単独治療群と、シクロホスファミドとステロイドの併用群の比較検討は我々の施設では行なわれていない。欧米でステロイドの併用が有効であったとする論文(6)があることより、今回の検討では、より治療効果が高い治療法を検討するため、併用治療法を選択した。12カ月でのシクロホスファミドとプレドニソロン中等量内服療法の効果と安全性を検討した。12カ月までの経過では、有効性が認められていると考える。コントロール研究ではないが、治療により、今回行なった4つの指標は改善を示しており、自然経過ではなく、治療効果と考える。血清 KL-6 のみ他の指標と異なり、4例で、悪化を示した。この結果が、近い将来の再発

を予測するのかどうかは、今のところ不明である。今後、さらに、長期の治療効果を検討する方針である。副作用の面では、明かな重篤なものはなく、今回の治療方針であれば、安全性において問題ないと考える。

E. 結論

シクロホスファミド点滴静注療法と中等量ステロイド内服療法は、1年間の観察期間においては、強皮症に合併する活動性間質性肺病変に有効な治療法であり、安全性も高いと考えられる。今後は、更なる長期検討と、再発例における治療効果の検討も行なっていく予定である。

F. 文献

1. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman MH, Barr W, Moreland LW, Medsger TA Jr, Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles M, Seibold JR. 1999. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 42:1194
2. Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, Cipriani P, Sambo P, Conforti ML, Fulminis A, De Luca A, Farina G, Candela M, Generini S, De Francisci

- A, Tirri E, Proietti M, Bombardieri S, Gabrielli A, Tonietti G, Cerinic MM. 2002. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 29:731
3. Davas EM, Peppas C, Maragou M, Alvanou E, Hondros D, Dantis PC. 1999. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 18:455
4. Griffiths B, Miles S, Moss H, Robertson R, Veale D, Emery P. 2002. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 29:2371
5. White B, Moore WC, Wigley FM, Xiao HQ, Wise RA. 2000. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 132:947
6. Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, Skopouli FN, Moutsopoulos HM, Vlachoyiannopoulos PG. 2002. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 29:298

表1. 患者背景

症例	性	年齢	type	罹病期間	自己抗体
1	F	50	D	1年	Topo-I
2	F	73	D	1年	ANA
3	F	54	D	9年	陰性
4	F	55	D	9年	Topo-I, ACA
5	M	64	D	1年	Topo-I
6	F	49	D	7ヶ月	Topo-I
7	F	47	L	7ヶ月	RNP,
8	M	55	D	7ヶ月	RNP,SS-A
9	F	43	D	8ヶ月	ANA
10	F	52	D	10ヶ月	RNP,ACA
11	F	61	D	8ヶ月	ANA
12	F	64	D	8年	Topo-I
13	M	55	L	3年	SS-A,SS-B

D: diffuse SSc, L: limited SSc

表2. 強皮症に併発する間質性肺病変の評価基準

自覚症状	在宅酸素療法の適応	5	%VC	<50	5
	息切れのため外出不能	4		50 \leq , <60	4
	100m以上の連続での平地歩行困難	3		60 \leq , <70	3
	平地歩行はできるが息切れを感じる	2		70 \leq , <80	2
	坂、階段の昇降でのみ息切れを感じる	1		80 \leq , <90	1
	特に息切れを感じない	0		90 \leq	0
CT所見	全肺野に拡がる間質陰影	4	KL-6	8000 \leq	5
	下肺野から中肺野	3		4000 \leq , <8000	4
	下肺野に限局	2		2000 \leq , <4000	3
	横隔膜に接した部分のみ	1		1000 \leq , <2000	2
	間質陰影の消失	0		500 \leq , <1000	1
	スリガラス陰影がある場合	+1		<500	0

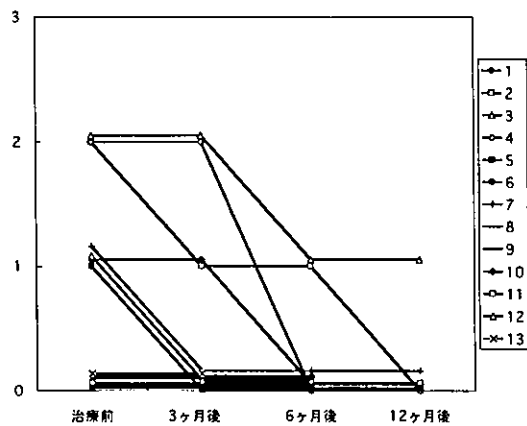


図1. 治療経過での自覚症状の推移

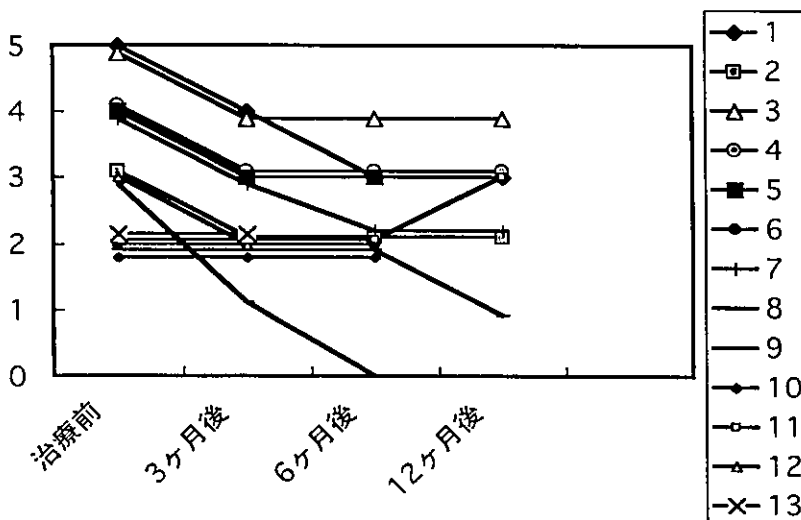


図2. 治療経過での胸部高感度CTの推移

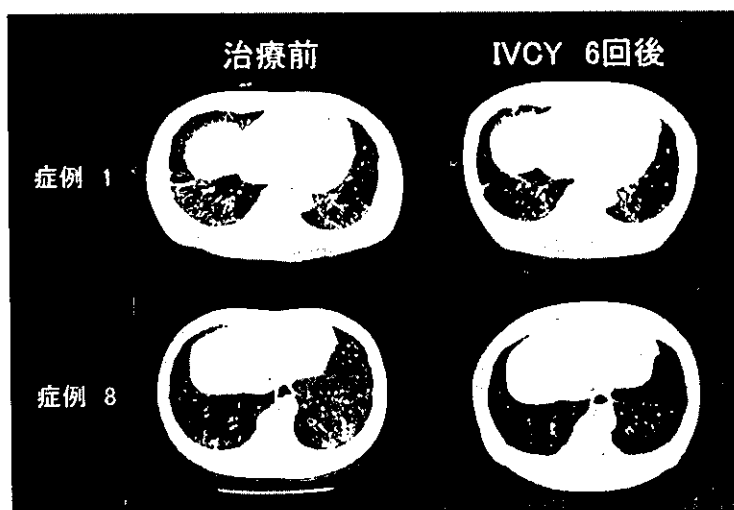


図3. 治療の胸部高感度CTによる評価
症例1および8の治療前後での高感度CTによる評価を行ない、治療前にみられていたすりガラス陰影の消失と胸膜直下の索状影の減少が認められる。

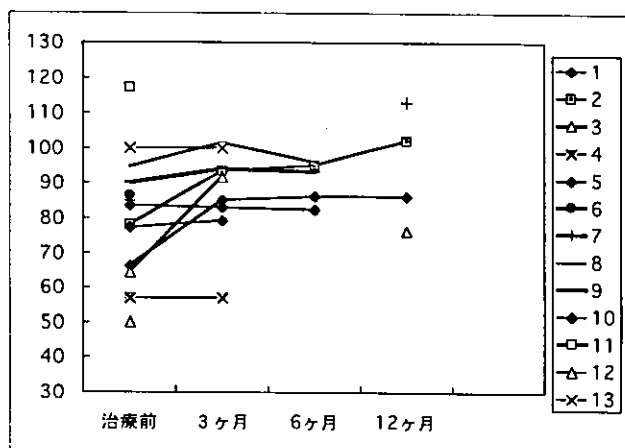


図4. 治療経過での%VCの推移

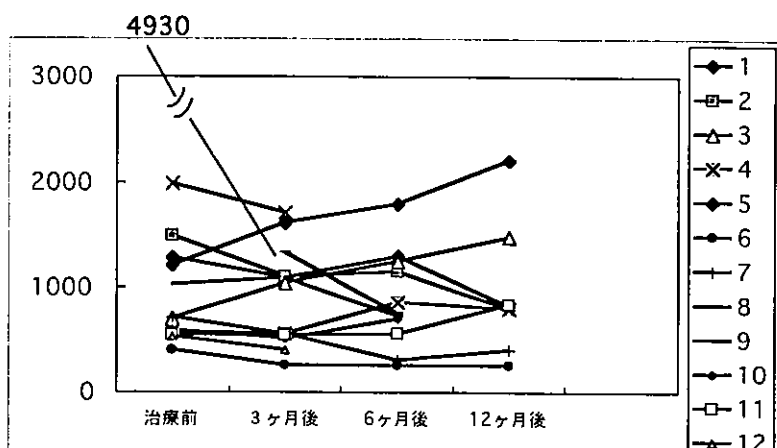


図5. 治療経過での血清KL-6の推移

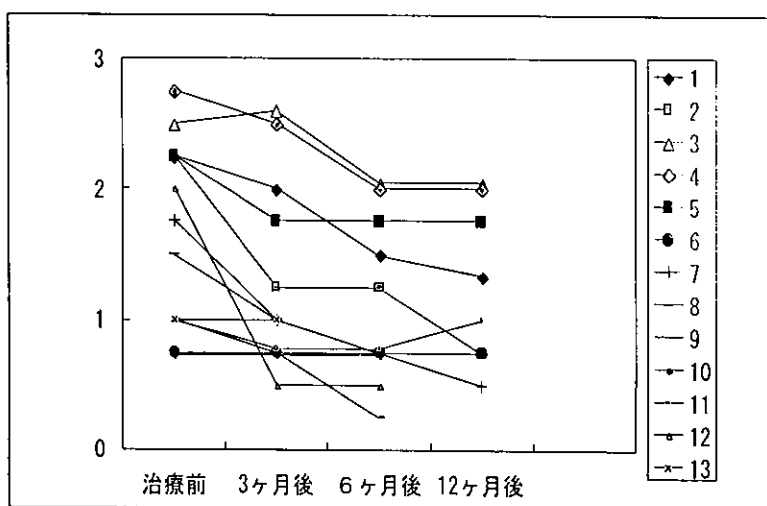


図6. 治療経過での総合評価
治療評価の4項目を平均化し
て各症例の推移を示した。

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

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 白崎文朗 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学講師
早川郁子 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学
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

全身性強皮症には肺高血圧症の合併が約6%に認められる。多くの症例で、種々の治療にかかわらず数年以内に死亡するので、全身性強皮症の予後不良因子の一つと考えられている。勃起不全治療薬クエン酸シルデナフィルは、肺動脈の平滑筋細胞に多く分布しているホスホジエステラーゼ5型を特異的に阻害し cGMP の分解を抑制することにより、大動脈圧に影響を及ぼさずに肺動脈圧のみを低下させる薬剤と考えられている。そこで今回我々は、2例の全身性強皮症女性患者に合併した原発性肺高血圧症に対し、本剤の有効性と安全性に関する検討を行った。その結果、半年後の6分間歩行距離と自覚症状の改善、および収縮期右室圧の低下がみられ、副作用は認めなかった。したがって、クエン酸シルデナフィルは全身性強皮症に伴う肺高血圧症の治療薬として有用であると考えられる。

A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis ; SSc）には、一次性および肺線維症に続発する二次性肺高血圧症（pulmonary hypertension ; PH）の合併が約6%に認められる¹。その頻度は高くないが、多くの症例で、種々の治療にかかわらず、労作時息切れを自覚してから数年以内に死亡するので、全身性強皮症の予後不良因子の一つと考えられている^{1,2}。SScに伴うPHの病因は明確にされていないが、

血管内皮細胞の障害、肺胞低酸素に伴う血管攣縮、エンドセリン1などの血管収縮物質の産生亢進や線維化による血管内腔の狭小化などが関与していると考えられている³。

クエン酸シルデナフィル（シルデナフィル、商品名バイアグラ）はホスホジエステラーゼ5型（phosphodiesterase type 5 ; PDE5）を阻害し cGMP の分解を抑制することにより陰茎血管を拡張するため、勃起不全の治療薬として認可されている（図1）。しかし、

PDE5 は陰茎血管以外に肺血管にも多く分布している⁴、シルデナフィル投与が肺血管を拡張し、PH に有効であることが期待されている。実際、シルデナフィル1回投与により肺血管抵抗の低下や動脈血酸素分圧の増加がみられ、大動脈圧には影響を及ぼさないことが報告されている^{5,6}。また、シルデナフィルを PH 患者に5か月間連日投与した最近の報告では、肺動脈圧の低下と6分間歩行距離の増加がみられたが、有意な副作用は認めない⁷。

そこで今回我々は、2例の SSc 女性患者に合併した原発性 PH に対し、本剤の有効性と安全性に関する検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

金沢大学医学部附属病院皮膚科通院中の、ACR の診断基準を満たす SSc 患者で、表に示す適格基準を満たし、除外基準を満たさない2例に対し、当院倫理委員会の承認を受け、文書による同意を得て本試験を行った。

症例1は56歳女性。13年前 Raynaud現象で初発し、抗セントリオール抗体が陽性。初診時の modified Rodnan total skin thickness score (mTSS) は2点で、右手指の屈曲制限、爪上皮出血点、指尖潰瘍を認めた(図2)。胸部CTでは肺線維症を認めず、呼吸機能検査では%VCは81.2%と正常、%DLcoは33.4%と低下していた。ベラプロストナトリウム1日180mgとワーファリンカリウムを内服していたが、収縮期右室圧は69mmHgで、NYHA心機能分類はIII、すな

わち軽度の身体活動でも息切れが出現する状態であった。

症例2は59歳女性。10年前 Raynaud現象、手指腫脹で初発し、抗核抗体は陰性であった。初診時のmTSSは5点で、手指にチアノーゼ、爪上皮出血点、指尖陥凹性癬痕を、顔面や胸部には毛細血管拡張を認めた(図3)。胸部CTでは軽度の肺線維症を認め、呼吸機能検査では%VCは118.6%と正常、%DLcoは37.7%と低下していた。ベラプロストナトリウム1日180mg、ワーファリンカリウムとカルシウム拮抗剤を内服していたが、収縮期右室圧は90mmHgで、NYHA心機能分類はIIIであった。

2) 薬剤投与方法

シルデナフィル 25mg を朝食後1回内服し、血圧低下、ほてり、頭痛等の血管拡張に伴う副作用がないか確認した。これらの症状がなければ翌日より1日50mgを朝夕食後2回に分けて内服し、6ヶ月間継続した。3か月後の評価日において、推定肺動脈圧の改善がみられない場合は、1日75mg(毎食後内服)まで増量可能とした。なお、本試験開始時にすでに投与されている薬剤は、血管拡張作用のある薬剤も含めてすべて継続としたが、本試験開始後の薬剤追加は緊急時以外不可とした。

3) 評価方法

投与前、投与3か月後、投与6ヶ月後に6分間歩行距離、心ドップラーエコー検査、呼吸機能検査を行い評価した。また投与前と投与6か月後に心臓カテーテル検査を施行し右室圧、肺動脈圧、心拍出量を比較した。また、

投与1, 2, 4週後および2, 3, 4, 5, 6か月後に採血、検尿、胸部レントゲン、心電図検査および血圧と体重測定を行い、副作用の発現がないかを検討した。

C. 研究結果

図4に示すように、6分間歩行距離は症例1では投与前260mから半年後302m、症例2では200mから410mまで延長した。症例1では症例2に比較し、延長した距離は短いですが、身体的負担を自覚的に評価する修正Borgスケールは著明に改善した。

半年後の心臓カテーテル検査は症例1でシルデナフィル内服6時間後に、症例2では2時間後に行った(図5)。収縮期右室圧は症例1では69から62と10%低下、症例2では90から67と26%低下し、平均肺動脈圧は症例1では46から39と15%低下、症例2では58から37と35%低下した。心拍出量は症例1では1.5%、症例2では7.5%増加した。心エコーにおける推定収縮期右室圧でもほぼ同様の結果が得られた。

2症例とも、本剤投与後に有害事象の出現はなく、大動脈圧の変化も認めなかった。

D. 考案

シルデナフィルのPHへの応用は、Altzら⁸が新生児PHのNO吸入療法からの離脱に、またPrasadら⁹が成人の原発性PHの治療に用いたのが最初である。その後、SScに伴う原発性PHやSScの肺線維症に伴って生じた続発性PH対しても試みられ、良好な結果が報告されている^{5, 10, 11}。最近の原発性PH

に対するプラセボを対照とした6週間の2重盲検クロスオーバー試験の結果は、トレッドミルを用いて測定した運動時間、心係数(cardiac index)および自覚症状が有意に改善し、有意差はなかったが収縮期肺動脈圧の低下を認めた¹²。今回我々がシルデナフィルを投与したlimited SScの2例においても、それまでのベラプロストナトリウムやワーファリンカリウムによる治療にPHは抵抗性であったが、本試験開始2週間後には、自覚症状や6分間歩行距離の改善を、半年後の心臓カテーテル検査では平均肺動脈圧の低下と心拍出量の増加を認め、これまでの報告に一致する結果であった。

シルデナフィルを50mg内服した場合、約15分後から肺動脈拡張作用が出現し、45~60分後にはその作用は最大に達し⁵、その半減期は4時間ほどであると考えられている。また、シルデナフィル投与後の肺動脈圧を経時的に観察すると、シルデナフィル25mg投与時に最も肺動脈圧は低下し、50mgや100mgに増量しても、それ以上の肺動脈圧低下はみられなかったと報告されている¹³。したがって、今回の試験では1回25mg、1日2回の内服であったが、シルデナフィルの薬物動態を考えれば、PH増悪時には1回投与量を増加させるのではなく、投与回数を1日3~5回に増やすことが重要であると思われる。実際に、症例1は6ヵ月の試験終了後もシルデナフィルの投与を継続していたが、投与開始9ヵ月目頃より推定収縮期右室圧が上昇したため、シルデナフィルを1日2回内服から1日3回の内服へと増量し、自覚症状

と収縮期右室圧の改善をみている。PH は長期的には進行性であることが多いため、このような増量が必要になる可能性があると思われる。また、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンとの併用が難治性の PH 治療に有効であると最近報告された¹⁴ので、PH 増悪例には今後ボセンタンとの併用も考えられる。

安全性に関しては、頭痛、四肢のしびれ、腹部不快感などが報告されている¹²が、いずれもシルデナフィルを中止するほど重篤なものではなかった。しかし、今後長期間内服時の安全性に関して注意深く検討する必要があると思われる。

E. 結 論

今回の試験の結果、シルデナフィルは SSc に伴う PH に対して、有効で安全な薬剤であることが確認できた。また、本研究班の分担研究員が所属する慶応大学リウマチ内科でも、シルデナフィルを MCTD に伴った原発性 PH に使用し、肺動脈圧の低下と NYHA 心機能分類の改善を認めた経験があるとのコメントを頂いている。今後、シルデナフィルを SSc に伴う PH 治療薬として保険適応を取得するために、他施設共同試験を本研究班で行うべきであると考えられる。

F. 文 献

1.Sacks DG, Okano Y, Steen VD, Curtiss E, Shapiro LS, Medsger TA, Jr. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous

involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996;23:639-42.

- 2.Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, Palevsky HI, Kimmel SE. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003;123:344-50.
- 3.Coghlan JG, Mukerjee D. The heart and pulmonary vasculature in scleroderma: clinical features and pathobiology. *Curr Opin Rheumatol* 2001;13:495-9.
- 4.Rabe KF, Tenor H, Dent G, Schudt C, Nakashima M, Magnussen H. Identification of PDE isozymes in human pulmonary artery and effect of selective PDE inhibitors. *Am J Physiol* 1994;266:L536-43.
- 5.Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002;360:895-900.
- 6.Michelakis E, Tymchak W, Lien D, Webster L, Hashimoto K, Archer S. Oral sildenafil is an effective and specific pulmonary vasodilator in patients with pulmonary arterial hypertension: comparison with inhaled nitric oxide. *Circulation* 2002;105:2398-403.
- 7.Stiebellehner L, Petkov V, Vonbank K et al. Long-term treatment with oral

- sildenafil in addition to continuous IV
epoprostenol in patients with
pulmonary arterial hypertension. Chest
2003;123:1293-5.
8. Atz AM, Wessel DL. Sildenafil
ameliorates effects of inhaled nitric
oxide withdrawal. Anesthesiology
1999;91:307-10.
9. Prasad S, Wilkinson J, Gatzoulis MA.
Sildenafil in primary pulmonary
hypertension. N Engl J Med
2000;343:1342.
10. Watanabe H, Ohashi K, Takeuchi K et
al. Sildenafil for primary and secondary
pulmonary hypertension. Clin
Pharmacol Ther 2002;71:398-402.
11. Rosenkranz S, Diet F, Karasch T,
Weihrauch J, Wassermann K, Erdmann
E. Sildenafil improved pulmonary
hypertension and peripheral blood flow
in a patient with scleroderma-
associated lung fibrosis and the
raynaud phenomenon. Ann Intern Med
2003;139:871-3.
12. Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK,
Raju BS. Clinical efficacy of sildenafil in
primary pulmonary hypertension: a
randomized, placebo-controlled,
double-blind, crossover study. J Am
Coll Cardiol 2004;43:1149-53.
13. Wilkens H, Guth A, Konig J et al. Effect
of inhaled iloprost plus oral sildenafil in
patients with primary pulmonary
hypertension. Circulation
2001;104:1218-22.
14. Hoeper MM, Faulenbach C, Golpon H,
Winkler J, Welte T, Niedermeyer J.
Combination therapy with bosentan
and sildenafil in idiopathic pulmonary
arterial hypertension. Eur Respir J
2004;24:1007-10.

G. 研究発表

1. 論文発表

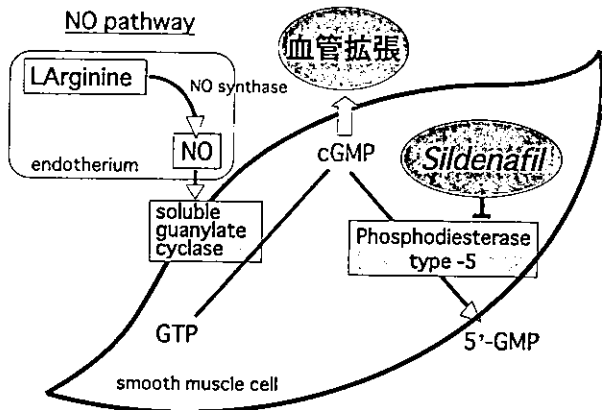
Hayakawa I, Shirasaki F, Hirano T, Oishi
N, Hasegawa M, Sato S, and Takehara K:
Successful Treatment with Sildenafil in
Systemic Sclerosis patients with Isolated
Pulmonary Arterial Hypertension: Two
Case Reports. submitted

2. 学会発表

なし

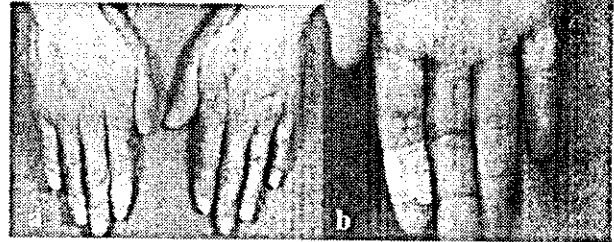
H. 知的所有権の出願・登録状況

なし



Case 2

Chest CT:
Slightly bibasilar infiltration (+)
Pulmonary function test:
%VC 118.6%
%Dlco 37.7%

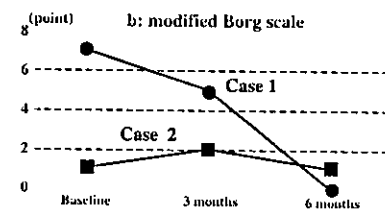
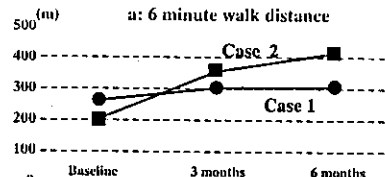


資格基準

1. 全身性強皮症女性例
2. 心ドップラーエコー法の三尖弁逆流速度より推定した肺静脈圧が、2回以上35mmHg以上の症例
3. NYHA心機能分類III度以上の自覚症状を有する症例
4. 年齢20歳以上75歳未満
5. ベラプロスタトナリウム1日120μg内服を3か月以上続けるも、推定肺動脈圧が30mmHg以下に低下しない、あるいは自覚症状の改善がみられない症例
6. 下記に示す十分な臓器機能を有する
白血球3000/μl以上、Hb 8.0g/dl以上、血小板10万/μl以上、GOT正常上限の2倍以内、GPT正常上限の2倍以内、T-Bil 1.5mg/dl以下、Cr 1.5mg/dl以下、PaO₂ 65Torr以上
7. 文章でインフォームドコンセントが得られた症例

除外基準

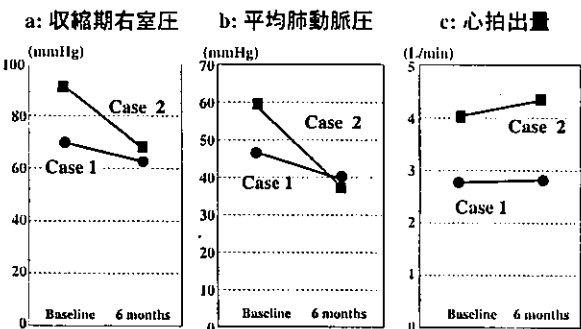
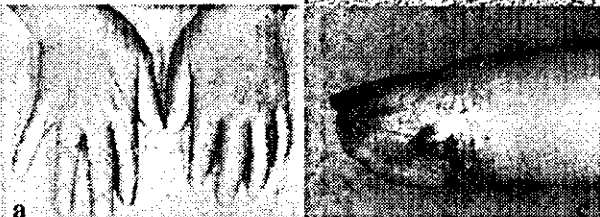
1. 重篤な合併症を有する症例
3ヶ月以内の急性心筋梗塞、コントロール不良の糖尿病、重度の肝機能障害、重症の心不全などを有する症例
2. ニトログリセリン、亜硝酸アルミ、硝酸イソソルビド、二硝酸イソソルビド、一硝酸イソソルビド、ニコランジル、ハイバジール服用中の症例
3. 低血圧（血圧<90/50mmHg）または治療による管理がされていない高血圧（安静時収縮期血圧>170mmHgまたは安静時拡張期血圧>100mmHg）を有する症例
4. 脳梗塞、脳出血や心筋梗塞の既往歴が最近半年以内にある症例
5. 網膜色素変性症を有する症例
6. 重篤な過敏症の既往のある症例
7. 発熱を認め、中等度以上の感染症のある症例
8. 悪性新生物を有する症例
9. 男性および妊婦・授乳婦・妊娠の可能性のある女性
10. その他、担当医師が不適当と判断した症例



modified Borg scale	
0	nothing at all
0.5	very, very slight
1	very slight
2	slight (light)
3	
4	some what severe
5	severe
6	
7	very severe
8	
9	
10	very, very severe

Case 1

Chest CT:
interstitial pneumonia (-)
Pulmonary function test:
%VC 81.2%
%Dlco 33.4%



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

振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。

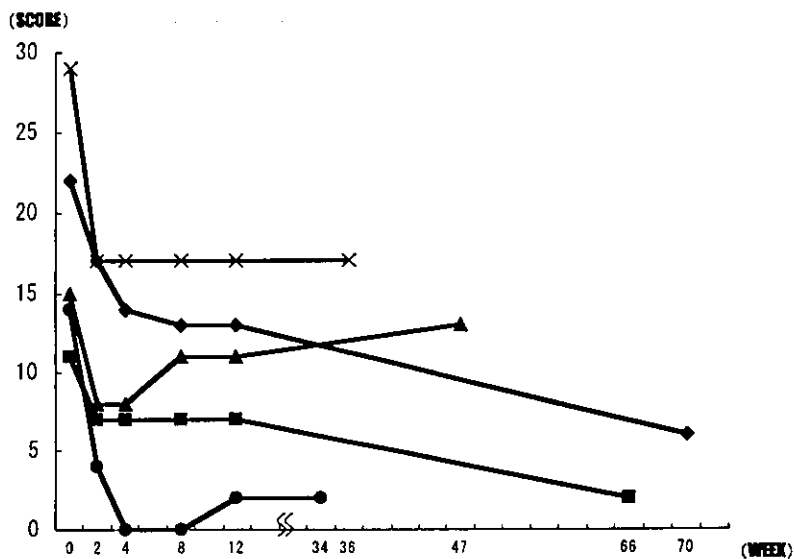


図 1. IVIG 前後の m-Rodnan TSS。IVIG 後 m-Rodnan TSS は IVIG 前と比較して有意に低下し、長期観察にて m-Rodnan TSS の低下が持続することが確認された

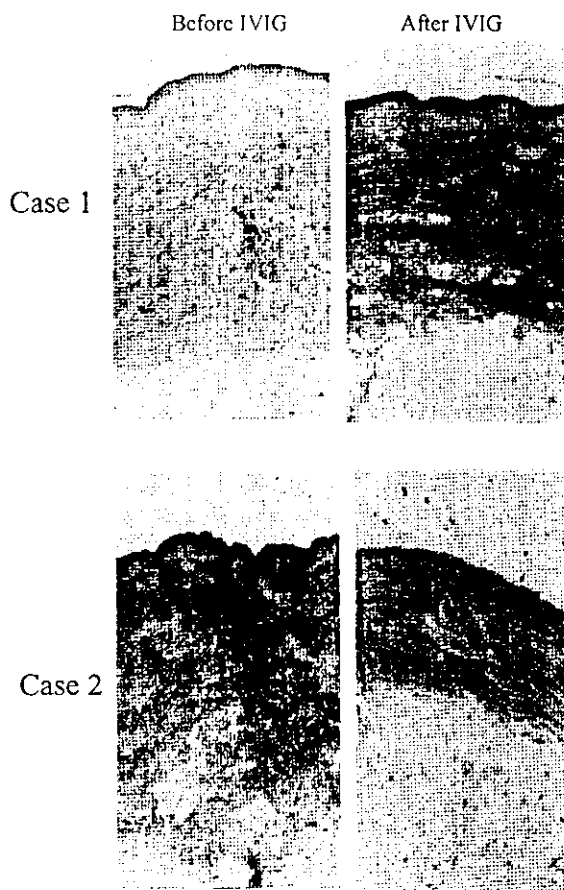


図 2. IVIG 前後の皮膚病組織像。IVIG 後皮膚厚の減少が確認された。

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 $R_{90\text{sec}}$ および $R_{60\text{min}}$ ）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し、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