

1) 初診時における検討:

①初診時の ROM

初診時の dSSc と lSSc, 健常者の各々の ROM を図 4 に示す. dSSc が lSSc より有意に低下していた. ($p<0.0001$). 健常者との比較では dSSc, lSSc とも有意に低下していた ($p<0.0001$).

②ROM と HAQ-DI (活動制限) の関係

ROM と HAQ-DI では ROM が低下している患者ほど活動制限が大きい傾向がみられた ($r=-0.36$) (図 5).

③ROM と皮膚硬化の関係

同様に ROM 低下している患者ほど皮膚硬化が強い傾向がみられた ($r=-0.44$) (図 6). また, 皮膚硬化が強いほど活動制限が大きい傾向がみられた ($r=0.34$).

④ROM と罹病期間の関係

dSSc における ROM と罹病期間との関連性では early, intermediate, late の順で罹病期間が長い患者ほど初診時の ROM が低下していた (表, 図 7).

2) 1年後における検討:

①初診時と1年後の ROM の変化

初診時と1年後の ROM では, 全手指において有意な改善がみられた ($p<0.001$). 図 8 には右中指の結果を示す.

②HAQ-DI の初診時, 1年後の比較

HAQ-DI は改善はみられなかったが, 項目の中の手指機能に関連性の高い食事と握力で有意な改善がみられていた (図 9).

③dSSc における罹病期間別の ROM の1年後の変化 (intermediate, late の患者数は少ないため総和で比較した)

dSSc における罹病期間別の1年後の ROM では, どの期間の症例においても有意な改善であった (図 10).

E. 考察

これまで我々は全身性強皮症に対する作業療法の効果をさまざまな角度より検討してきたが, 今回は症例数を増やし, 初診時の機能障害の程度やその病態との関連性を病型, 皮膚硬化, 罹病期間, 活動制限より再検討した.

日本人の強皮症を対象にした HAQ の結果では eating や gripping といった手指機能に関連した項目に障害が多かった (5). 強皮症の主として手指関節に多くみられる ROM の制限は, 強皮症の日常生活活動 (ADL) に制限をきたし, 生活の質 (QOL) を低下させる大きな要因と考えられている. 今回の初診時の ROM と HAQ-DI には相関がみられ, その仮説を裏付ける結果であった. リハビリテーションにより1年後に継続する ROM の改善は, HAQ-DI でも手指機能に関連性の高い食事と握力で有意な改善がみられていた. この結果は, リハビリテーションが本当の意味で強皮症患者の QOL の改善に役立っていることを証明するものである.

罹病期間との関係では初診時において, dSSc の場合, 罹病期間が長いほど ROM 制限が大きいという結果であった. 一方で, リハビリテーション施行1年後の結果では, どの罹病期間においても ROM の改善がみられており, リハビリテーション早期開始 (6) により, その後の ROM 制限を起こさない予防としての有効性が示唆される結果であった. 今後は早期紹介例とそれ以外の患者で, 改善の程度を調査していく必要がある.

スキンスコアと HAQ-DI, ROM と HAQ-DI のいずれにおいても同等の相関がみられたことより, 皮膚硬化と機能障害, 活動制限の関連性が明確となった. すなわち ROM が皮膚

硬化の指標の1つとなりえるとも考えられた。

F. まとめ

強皮症患者 102 例を対象にストレッチング主体のリハビリテーションを実施した。今回は、①ROM の改善は日常生活の改善に役立っているか。②どの罹病期間の患者でも効果が期待できるか。③皮膚硬化と ROM は関連性がみられるかの 3 点を検討した。1 年後の結果から、手指 ROM の改善は手指機能に関連のある日常生活の改善に役立っていた。また、どの罹病期間の患者でもリハビリテーションは効果がみられた。そして、ROM も皮膚硬化の指標の1つとして活用可能と思われた。

G. 文献

- 1) 麦井直樹, 佐藤伸一, 生田宗博, 西悦子, 沢崎詩織, 竹原和彦: 全身性強皮症の活動制限の特徴および適応するデバイスについて, 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 15 年度総括・分担研究報告書: 245-251, 2004
- 2) 麦井直樹, 生田宗博, 佐藤伸一, 西悦子, 沢崎詩織, 立野勝彦: 全身性強皮症の活動制限の特徴 OT ジャーナル, 38, 1237-1240, 2004
- 3) 麦井直樹, 佐藤伸一, 長谷川稔, 生田宗博,

田村芽衣子, 沢崎詩織, 竹原和彦: 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, 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: 274-283, 2005

4) 麦井直樹: 全身性強皮症における皮膚・呼吸・リハビリテーション, リウマチ・膠原病最新トピックス, 診断と治療社, 東京, 2005, 186-188

5) Kuwana M et al: Evaluation of functional disability using the Health Assessment Questionnaire in Japanese patients with systemic sclerosis, The Journal of Rheumatology 30: 1253-1258, 2003

6) Poole JL: Occupational and physical therapy in systemic sclerosis, Clements PJ (eds): Systemic Sclerosis (second edition), pp261-266, Williams & Wilkins, 2004

H. 研究成果

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

I. 知的所有権の出願・登録状況

なし

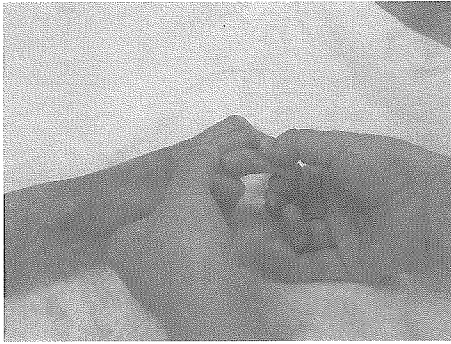


図1 手指ストレッチングプログラム実施場面
右手環指 PIP 関節および DIP 関節を伸展方向に運動中

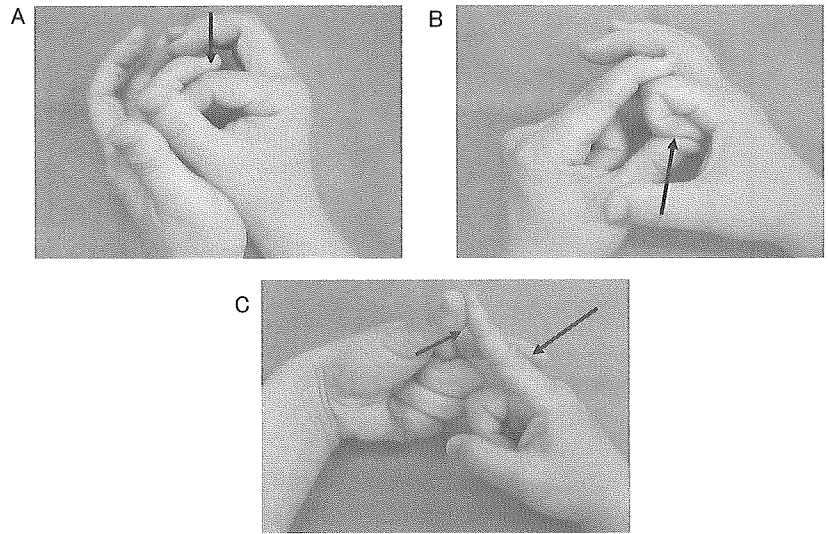


図2 代表的な手指ストレッチング自主トレーニング方法
A : MP 関節屈曲, B : PIP 関節および DIP 関節屈曲,
C : PIP 関節および DIP 関節伸展

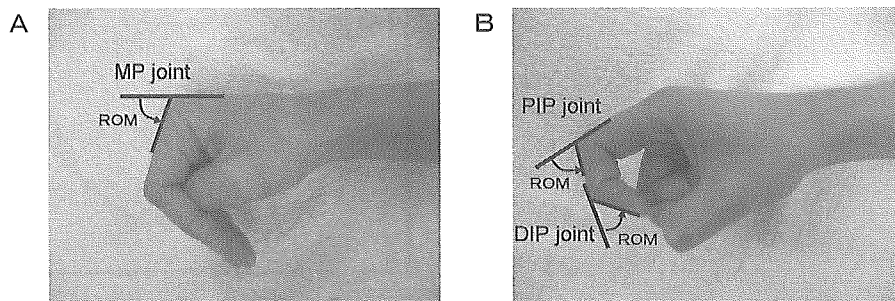


図3 手指関節可動域 (ROM) 測定方法
A : MP 関節屈曲, B : PIP 関節および DIP 関節屈曲

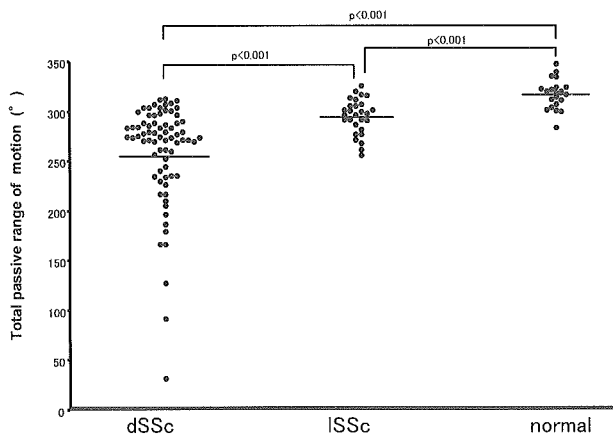


図4 初診時の関節可動域 (右中指の TPM を測定)
強皮症では健常者より関節可動域が有意に低下,
dSSc では ISSc に比べ, 関節可動域が有意に低下

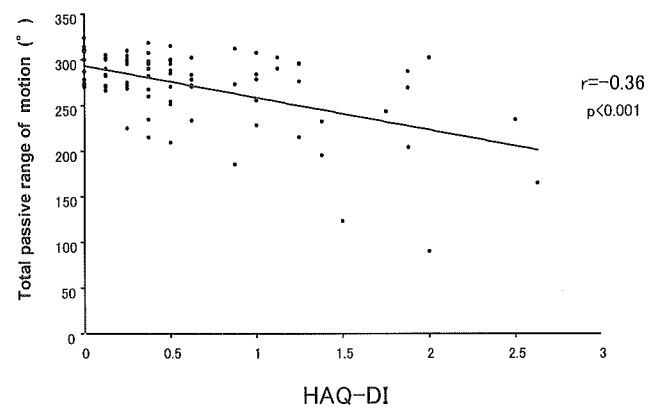


図5 初診時の関節可動域と HAQ-DI の相関
関節可動域が低いほど HAQ-DI のスコアも
高く, 活動制限が顕著

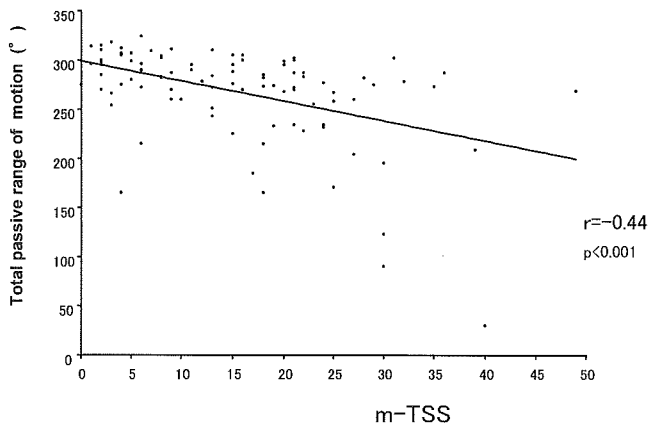


図6 初診時の関節可動域と皮膚硬化の相関
関節可動域が低いほど皮膚硬化が顕著

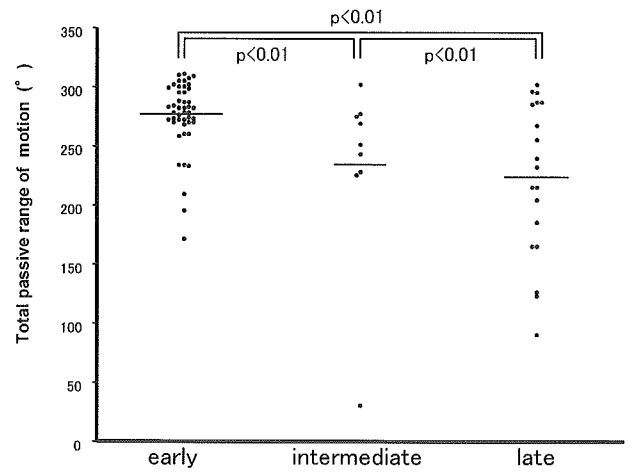


図7 dSScにおける罹病期間別の関節可動域
罹病期間が長いほど、関節可動域は低下

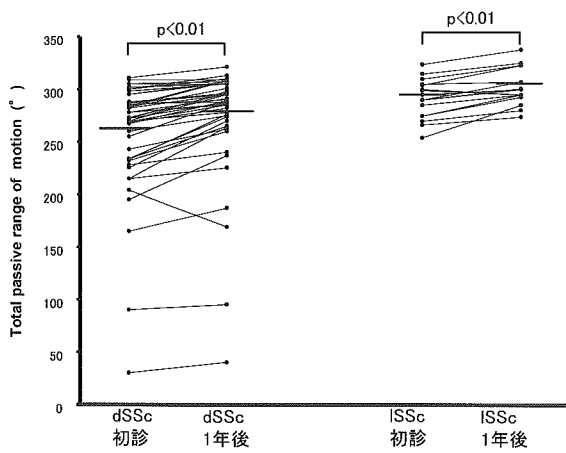


図8 初診時と1年後における関節可動域の変化
dSSc, lSScとも関節可動域は改善

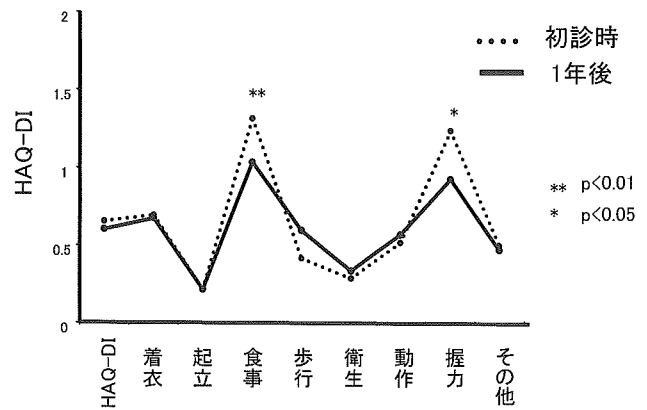


図9 HAQ-DI 初診時, 1年後の比較
HAQ-DIとしては1年後に変化はみられなかったものの、手指機能に関連が深い、食事、握力の項目で改善

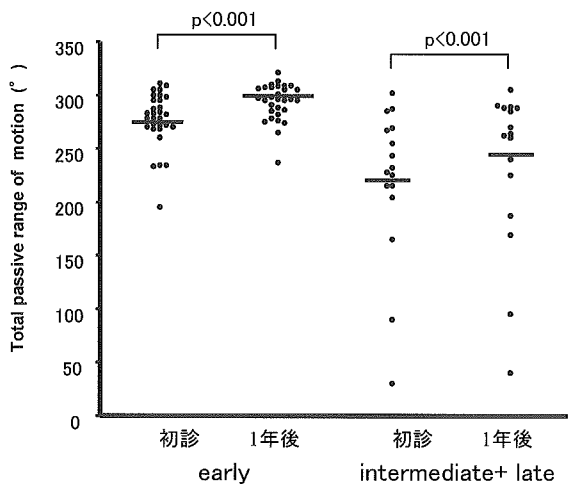


図10 dSScにおける罹病期間別の関節可動域の1年後の変化
どの罹病期間でも関節可動域は1年後に改善した

表 dSSc患者の罹病期間別の分類

	罹病期間	年齢	m-TSS	HAQ-DI
early (n=46)	1.44	49.5	18.5	1.20
Intermediate (n=9)	4.91	47.1	25.1	1.23
late (n=19)	13.6	54.5	19.2	1.20

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原発性胆汁性肝硬変合併例の
長期的臨床検討

研究協力者 矢澤徳仁 東京大学大学院医学系研究科・医学部皮膚科学講師
協力者 浅野善英 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・医学部皮膚科学助手
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 玉城善史郎 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学大学院生
協力者 富田 学 東京大学大学院医学系研究科皮膚科学医員
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

汎発性強皮症患者においてしばしば他の自己免疫疾患の合併がみられ、そのなかでも原発性胆汁性肝硬変（PBC）は合併の頻度の高い疾患の一つである。PBC は単独では肝移植が必要となるなど予後不良の疾患とされているが、強皮症との合併例の場合、肝障害は軽度であることがこれまで報告されている。今回我々は、5 年間以上経過観察できた 75 例の抗セントロメア抗体陽性強皮症患者 75 例において PBC の肝障害について長期的な検討を行った。抗ミトコンドリア抗体陽性かつ ALP の上昇がみられ PBC と考えられた症例は 11 例であった。すべてが無症候性の PBC であった。両者の合併例において、初診時と比較し ALP の値が 30%以上の増悪がみられた症例は 1 例のみであった。以上から、長期的な検討においても合併例では PBC の肝障害は軽度であると考えられた。

A. はじめに

汎発性強皮症（systemic sclerosis; 以下強皮症）は皮膚および内臓諸臓器の線維化が病変の主体であり、その病態形成には、自己免

疫、コラーゲン代謝の異常、血管障害などの関与が指摘されている。強皮症はしばしばシェーグレン症候群、関節リウマチ、橋本病などの他の自己免疫疾患を合併することが知ら

れている。強皮症そのものの肝病変はあまり知られていないが、強皮症患者はしばしば原発性胆汁性肝硬変（以下 PBC）を合併し、その頻度は 8-25%とされている。特に抗セントロメア抗体陽性例の limited type では PBC の合併が高いことが知られている。

PBC は、胆管が慢性炎症で破壊され原因不明の自己免疫疾患で、肝臓内に胆汁がうっ滞し、最終的には肝硬変に至る予後不良の疾患である。男女比は 1:8 では強皮症と同様に中年以降の女性に多い。検査所見では ALP、 γ GTP、IgM、総コレステロール値などの上昇がみられる。抗細胞質抗体である抗ミトコンドリア抗体が高頻度に陽性となることが特徴である。PBC は皮膚そう痒、黄疸、食道静脈瘤などを伴う症候性 PBC と無症候性 PBC に分類されている。症候性では予後不良のことが多く、根治的治療法がないため肝移植などに頼らざるを得ないのが現状である。

このように PBC は予後不良の疾患であるのに対し、強皮症合併例では原発性 PBC と比較して肝障害の程度が比較的軽度と報告されている。これまで長期的予後に対する検討をした報告はなかったが、最近、Rigamonti らは PBC 単独の患者と強皮症を合併した PBC の予後について比較し、強皮症合併例では PBC の肝臓病変の予後がよいと指摘している(1)。そこで今回、本邦における強皮症と PBC の合併例についてその肝機能障害について長期的検討を行った。

B. 研究方法

1) 対象患者

患者は 1990 年から 2000 年に東京大学皮膚科を受診し、かつ 5 年間以上経過観察できた 218 例の強皮症患者のうちで ELISA 法において抗セントロメア抗体陽性であった強皮症患者 75 例である。男：女比は(2:73)であった。平均年齢は 69 歳であった。抗ミトコンドリア抗体の有無は ELISA 法による抗ミトコンドリア M2 抗体もしくは rat の腎臓を基質とした蛍光抗体間接法により判定した。肝機能については ALP の変動を初診時と最新検査時のものと比較検討した。観察期間は 5 年から最長 15 年である。

C. 結果

218 例のうち 75 例が抗セントロメア抗体陽性強皮症であった。このうち抗ミトコンドリア抗体陽性症例は 16 例 (21.3%)、ALP 上昇症例は 18 例 (24.0%) であった(表 1)。また ALP/ γ GTP 上昇は 10 例 (13.3%) ALP/ γ GTP/IgM 上昇 5 例(6.7%) ALP/ γ GTP/IgM/TCho 上昇は 1 例 (1.3%) であった。

PBC の合併を抗ミトコンドリア抗体陽性かつ ALP 上昇とした場合、これに合致する症例は 11 例であった。すべての症例が皮膚そう痒感、黄疸、食道静脈瘤などのみられない無症候性 PBC であった。 γ GTP は 7 例、IgM は 4 例、総コレステロールの上昇は 2 例にみられた。PBC 合併強皮症 11 例の初診時と最新検査時の ALP の比を示す(図 1)。11 例中 10 例で初診時との変化が 1.3 未満であった。残りの 1 例も 1.4 であった。抗ミトコンドリア抗体陰性

で ALP 上昇症例が 4 例みられた。これらの症例では、他の肝機能障害を引き起こすような疾患である B 型肝炎、C 型肝炎、薬剤、右心不全などの可能性は否定的であった。

D. 考案

強皮症はさまざまな自己免疫疾患を合併する。PBC は強皮症患者において合併しやすい自己免疫疾患の一つであり、これまでに合併例では肝機能障害が軽度であることが報告されてきている。今回の検討では本邦における強皮症患者の PBC の肝障害について長期的な検討を行った。最近、Rigamonti らにより 580 例の PBC 患者データベースのうちで、強皮症合併例 43 例の PBC の予後についての検討の報告がなされた。平均観察期間は 3.1 年で、原発性の PBC と比較し、予後がよいことを報告している。今回の本邦の強皮症患者の 5 年以上の観察において、最も鋭敏に上昇してくるとされる ALP の変化について検討を行ったが、やはり上昇がみられず長期的な予後がよいと考えられた。

強皮症と PBC の合併のメカニズムは不明であるが、Fujimoto らは強皮症患者の PBC の合併について検討し、Pyruvate dehydrogenase complex (PDC) の E2 抗原に加え、E1 α のサブユニットに対する自己抗体が高率にみられ、E1 α に対する自己抗体を持つものは ALP の上昇などの肝病変が生じやすいことを指摘している (2)。また病変部に浸潤している T 細胞の違いにも注目されている。Mayo らは合併例では CD8 (+) TCRBV3 (+) を発現する T 細胞が PBC の病変部においてクローナルに増殖している

と報告している (3)。したがって強皮症合併例 PBC では単独の PBC とは異なる病態形成のメカニズムの存在が推測される。抗ミトコンドリア抗体陰性で ALP の上昇がみられた 4 症例があったこともなんらかの関連があるのかもしれない。

これまでに強皮症に合併した多発性筋炎は単独の多発性筋炎と比較して軽症で治療に反応しやすいことが知られている。今回の検討においても合併例では PBC の肝障害の予後がよいと考えられた。2 つの異なる自己免疫疾患が合併することにより、なんらかの免疫学的な interaction が臨床像、予後の影響を及ぼしている可能性が考えられた。

E. 結論

今回は後向き研究による検討であるが、強皮症患者における PBC 合併例では肝病変の予後はよいと考えられた。

F. 文献

- 1). Rigamonti C, Shand LM, Feudjo M, Bunn CC, Black CM, Denton CP, Burroughs AK. Clinical features and prognosis of primary biliary cirrhosis associated with systemic sclerosis. *Gut*. 2005 ; [Epub ahead of print]
- 2). Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Tamaki K, Takehara K. Autoantibodies to pyruvate dehydrogenase complex in patients with systemic sclerosis. Possible role of anti-E1 alpha antibody as a serologic indicator for development of primary

biliary cirrhosis. *Arthritis Rheum.*

1995;38:985-9.

3). Mayo MJ, Jenkins RN, Combes B, Lipsky PE. Association of clonally expanded T cells with the syndrome of primary biliary cirrhosis and limited scleroderma.

Hepatology. 1999;29:1635-42.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし。

2. 学会発表

平成18年1月14日 厚生労働省「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班2005年度班会議・第9回強皮症研究会議で発表した。

F. 知的所有権の出願・登録状況

なし。

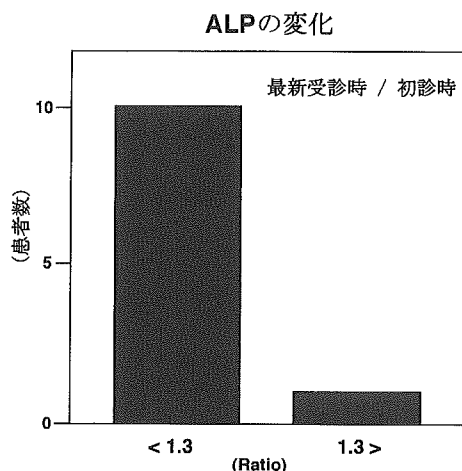


図1:抗セントロメア抗体陽性強皮症患者のうち抗ミトコンドリア抗体陽性かつALPの上昇のみとめられる11例につき、初診時と最新受診時のALP値について比較検討した。値は最新受診時のALP値と初診時ALP値の比を示す。

表1.抗セントロメア抗体陽性強皮症75例における肝障害

症例 (男:女)	75例 (2:73)
抗ミトコンドリア抗体陽性	16例 (21.3%)
ALP上昇	18例 (24.0%)
ALP/γGTP上昇	10例 (13.3%)
ALP/γGTP/IgM上昇	5例 (6.7%)
ALP/γGTP/IgM/TCho上昇	1例 (1.3%)

小児全身性強皮症の 1 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
協力者 青山久美 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学
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 永井弥生 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学講師

研究要旨

全身性強皮症の小児例は稀である。今回、15 歳女児例を報告するとともに、本症例を含め当教室で経験した小児例 3 例につき検討した。さらにこれまでに本邦で報告された小児全身性強皮症 61 例と全身性強皮症成人例とを比較検討したところ、本邦小児例は成人例に比べ男児の割合が多く、病型は diffuse type が高率で、抗 Scl-70 抗体陽性例が多くみられた。肺病変、腎病変の頻度は成人例より低かったが、消化器病変は成人例とほぼ同頻度であり、心病変は成人例よりも高い傾向にあった。海外小児例と比較した場合、本邦小児例が内臓病変を有する頻度はより低い傾向にあった。

A. はじめに

全身性強皮症は、皮膚硬化を主徴とし、肺、食道、腎臓などの内臓諸臓器に線維化をきたす疾患である。本症は中年の女性に好発し、小児例は稀である。今回 15 歳女児の全身性強皮症を経験したので報告する。

B. 症例

患者：15 歳、女児
家族歴・既往歴：特記すべきことなし
現病歴：9 歳頃よりレイノー現象が出現し、13 歳頃から両手指のこわばりを自覚していた。14 歳頃より顔面の腫脹、手指潰瘍が出現したため近医を受診し、抗核抗体陽性を指摘された。膠原病が疑われたため当科を紹介され受診し、精査目的で 2005 年 3 月 25 日入院

した。

現症：顔面は仮面様顔貌で光沢と浮腫を伴っていた（図 1）。両頬部には斑状の毛細血管拡張があり、舌小帯の短縮もみられた。皮膚硬化はほぼ全身に及び、Total Skin Score は 34 点であった。左第 2、3 指、右第 2、3、4 指の指尖部には粟粒大前後の潰瘍があり、両第 3 指 MP 関節上には陥凹性小癬痕がみられた（図 2）。頸部から上背部、両上肢伸側にはびまん性の色素沈着があり点状の色素脱失を混じていた。息切れ、乾性咳等の呼吸器症状はなかったが、胸焼け、便秘、下痢などの消化器症状を訴えていた。

検査所見：抗核抗体は 5120 倍（nucleolar pattern）、その他の生化学的、免疫学的検査に異常はなかった。呼吸機能検査で%VC が

75%、%FEV_{1.0}が95.8%と軽度の拘束性障害があったが、胸部CTでは異常所見はなかった。食道内圧検査で下部食道蠕動波消失、下部食道括約部圧低下があり、食道・胃内視鏡検査で逆流性食道炎がみられた。心電図・心エコー検査は異常なかった。

病理組織所見：前腕伸側より生検を行った。真皮全層の膠原線維の膨化、均質化があり、血管付属器周囲に軽度のリンパ球浸潤がみられた(図3)。

経過：末梢循環障害に対してベラプロストナトリウム、アスピリン、ニコチン酸トコフェロールを、食道病変に対して塩酸ラニチジンの投与を開始した。その後、手指の潰瘍は上皮化し、胸焼けなどの消化器症状も改善し、現在通院加療中である。

C. 考按

小児の全身性強皮症はまれであり、1961年にTuffanelli & Winkelmannは727例中9歳以下の症例は11例(1.5%)と報告した¹⁾。本邦では、石川・田村は1177例中15歳以下は4例(0.3%)²⁾、玉木・竹原は99例中15歳以下は2例(2.0%)³⁾、渡辺らは294例中10歳以下は1例(0.3%)⁴⁾、Murataらは184例中16歳以下は5例(2.7%)⁵⁾との報告がみられる。当教室では228例中3例(1.3%)であった。

当教室で経験した小児全身性強皮症3例のまとめを示す(表1)。初発症状はいずれもレイノー現象であった。性別は3例とも女児で、病型はすべてdiffuse typeであった。抗核抗体は3例で陽性であったが、抗Scl-70抗体、抗RNP抗体、抗SS-A/B抗体は全例陰性であった。3例中2例で消化器病変があったが、肺線維症、腎病変、心病変はいずれの症例で

もみられなかった。

私たちが調べた限り、1967年以降に本邦で報告された15歳以下発症の小児全身性強皮症は61例であった。Tamakiらは1991年に東京都における全身性強皮症の疫学調査を報告しており⁶⁾、この年齢分布が17歳から85歳であったのでこれらを成人例とし、海外小児例⁷⁾も併せて比較した(表2)。

発症年齢の平均は、本邦小児例、海外小児例でほぼ同様であった。成人に比べ本邦、海外ともに小児例のほうが男女比の格差が小さかった。病型は、小児例においてdiffuse typeが多い傾向がみられた。抗核抗体の陽性率は本邦小児例、成人例ともほぼ同様であったが、抗Scl-70抗体は小児例の方が陽性率が高かった。抗セントロメア抗体は、成人では22.4%で陽性であったのに対し、本邦小児例ではすべて陰性、抗RNP抗体は成人の19.5%で陽性であったが、本邦小児例では9.5%のみであった。肺線維症は本邦小児例では23.7%と他に比べ低い頻度であった。消化器病変は本邦小児例は成人例とほぼ同様、海外小児例は成人例より高い頻度でみられた。腎病変は海外小児例が最も多く、本邦小児例で最も少ない頻度であった。心病変は本邦、海外とも成人に比べ小児で高率にみられた。

小児強皮症の予後は比較的良好とされているが^{7,8)}、死因として心不全が報告されている⁹⁾。また、小児では食道機能の低下により成長障害を生じた例もある¹⁰⁾。小児の全身性強皮症は報告例が少なく、一定の見解は得られていないが、長期にわたる経過観察が必要と思われる。

D. 文献

1. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic Sclerosis. *Arch Dermatol.* 1961, 84: 359-71.

2. 石川英一, 田村多絵子. 強皮症の診断基準, 誘引, 地域差についての全国調査. 厚生省特定疾患強皮症調査研究班昭和 57 年度研究報告書 1982. 12-20

3. 玉木 毅, 竹原和彦. 全身性強皮症. 皮膚臨床 1989. 31 : 1068-9

4. 渡辺 彩, 藤本 学, 桑野嘉弘, 山根謙一, 尹 浩信, 玉置邦彦, 清水 潤. 小児に発症した汎発性強皮症・多発性筋炎重複症候群の 1 例. 日小皮会誌 2005. 24 : 31-5

5. Murata M, Sato S, Komura K, Shirasaki F, Hasegawa M, Takehara K. Clinical Characteristics of Juvenile Systemic Sclerosis in Japanese. J Rheumatol 2005. 32: 1850-2

6. Tamaki T, Mori S, Takehara K. Epidemiological study of patients with systemic sclerosis in Tokyo. Arch Dermatol Res 1991. 283: 366-71

7. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, Cuttica RJ, Oliveira SHF, Dent PB, Elborgh R, Falcini F, Ganser G, Girschick H, Hafner R, Joos R, Kuis W, Pelkonen P, Prieur AM, Rostropowicz-Denisiewicz K, Russo R, Savolaonen A, Siamopoulou-Mayridou A,

Zulian F. . Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology* 2000, 39: 556-9.

8. Sato S, Ishida W, Takehara K: A case of juvenile systemic sclerosis with disease onset at six months old. *Clin Rheumatol* 2003, 22: 162-3.

9. 岩田直美, 宮前多佳子, 伊藤秀一, 今川智之, 片倉茂樹, 森 雅亮, 相原雄幸, 横田俊平, 近藤 恵, 佐々木哲雄, 池澤善郎. 小児全身性強皮症 3 症例に対するシクロホスファミド・パルス療法. *リウマチ* 2003. 43:660-6

10. 森貞 直哉, 沖田信夫, 宮川隆之, 朝山光太郎, 白幡 聡. 成長障害を伴った全身性強皮症の 1 女児例. *小児科臨床* 2003. 56 : 343-8

E. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

第 29 回皮膚脈管膠原病研究会

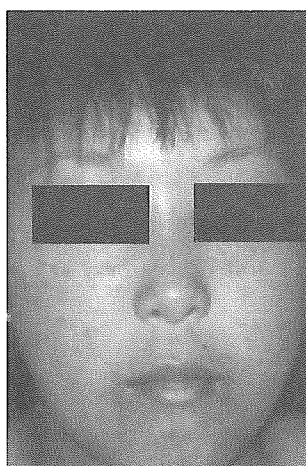


図1 初診時臨床像
仮面様顔貌と頬部の毛細血管拡張。

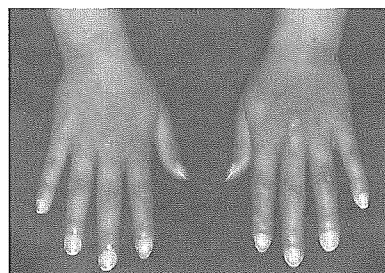


図2 初診時臨床像
指背、指尖の潰瘍がみられる。

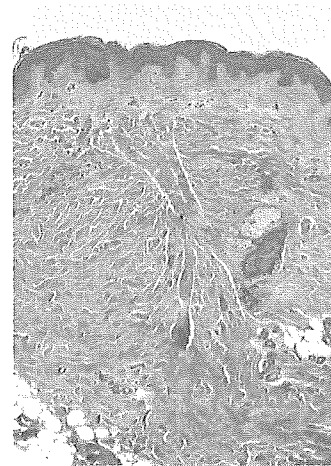


図3 病理組織像(右前腕)
真皮全層のにわたる膠原線維の膨化均質化あり

表 1 当教室で経験した小児全身性強皮症 3 例のまとめ

	症例 1	症例 2	自験例
発症年齢	10	8	9
受診時年齢	31	7	15
初発症状	レイノー現象	レイノー現象	レイノー現象
性別	女	女	女
病型	diffuse type	diffuse type	diffuse type
抗核抗体	+	+	+
抗 Scl-70 抗体	-	-	-
抗セントロメア抗体	-	-	-
抗 RNP 抗体	-	-	-
抗 SS-A 抗体	-	-	-
抗 SS-B 抗体	-	-	-
肺線維症	-	-	-
消化器病変	+	記載なし	+
腎病変	-	-	-
心病変	-	-	-

表 2 小児全身性強皮症の報告例のまとめと成人例との比較

	小児例 (本邦) 計 61 例	小児例 (海外) 計 135 例	成人例 計 357 例
発症年齢	平均 8.3	平均 8.8±3.3	平均 51.9
男女比	16:44	35:100	27:330
病型	L 4/52 (7.7%) D 48/52 (92.3%)	記載なし	Type I 49/248 (19.7%) Type II 115/248 (46.4%) Type III 84/248 (33.9%)
抗核抗体陽性	41/48 (85.4%)	記載なし	204/241 (84.6%)
抗 Scl-70 抗体陽性	21/35 (60.0%)	2/4 (50.0%)	51/152 (33.6%)
抗セントロメア抗体陽性	0/15 (0.0%)	記載なし	32/143 (22.4%)
抗 RNP 抗体陽性	2/21 (9.5%)	記載なし	37/190 (19.5%)
抗 SS-A 抗体陽性	1/11 (9.1%)	記載なし	15/125 (12.0%)
抗 SS-B 抗体陽性	1/11 (9.1%)	記載なし	2/146 (1.4%)
肺線維症	9/38 (23.7%)	68/135 (50.4%)	129/248 (52.0%)
消化器病変	18/37 (48.6%)	88/135 (65.2%)	114/248 (46.0%)
腎病変	1/26 (3.8%)	17/135 (12.6%)	22/248 (8.9%)
心病変	10/34 (29.4%)	60/135 (44.4%)	49/248 (19.8%)

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

偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の1例

研究協力者	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	矢田 佳子	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科
協力者	伊東 祥雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科
協力者	小林 照子	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科講師
協力者	唐澤 英偉	国際医療福祉大学附属熱海病院消化器内科教授

要旨

71歳男性。2004年2月より、手指のしびれと疼痛が出現。レイノー症状、手指硬化、爪上皮点状出血、手指尖の紫紅色斑と小陥凹性癒痕を認めた。抗核抗体640倍陽性speckled、homogeneous pattern。前腕には臨床的に皮膚硬化はないが、病理組織学的に膠原線維の増生と肥厚を認めた。2005年3月に腸閉塞を併発し入院。器質的閉塞はなく、全身性強皮症に伴う偽性腸閉塞と考えた。イレウス管挿入と抗生剤投与にて軽快退院したが、6月に再び腸閉塞を併発し再入院となった。下剤や消化管運動改善薬に抵抗性で、高気圧酸素療法(1.3気圧、60分、計9回)は明らかな効果はなく、腸閉塞症状を繰り返し、なお加療中である。

A. はじめに

全身性強皮症(以下SSc)は種々の内臓病変を伴い、蠕動低下などの小腸病変は、高頻度に認められる¹⁾。偽性腸閉塞は病変がある程度進行してから生じるため、比較的まれであるが、再燃も多く、予後不良な合併症の1つである。今回我々は、腸閉塞症状を繰り返し、治療に難渋している症例を経験したので、若干の考察を加えて報告する。

B. 症例

患者 71歳、男性

初診 2004年2月23日

主訴 手指の紫紅色斑

家族歴 姉2名が全身性強皮症^{2,3)}(長姉は58歳で死亡。次姉は抗血栓薬、プレドニゾン1mg/日の内服にて加療中)。

既往歴 小児期より視力障害あり(全盲)。54歳、腹膜炎疑いにて開腹術(詳細不明)。

現病歴 2004年2月より、手指のしびれと疼痛が出現し、レイノー症状も認めていた。手指の紫紅色斑も出現したため、当科を受診。ニコチン酸トコフェロール内服とビタミンE外用を開始したが、軽快せず、手指尖に潰瘍

を伴うようになった。

現 症 2004年4月の再診時の所見では、手指は浮腫状で、皮膚硬化を認め、右第2指の爪上皮に点状出血斑を伴っていた(図1)。右第2指尖には小陥凹性癬痕、左第3指尖には痂皮を伴う紫紅色斑を認めた(図2)が、前腕に明らかな皮膚硬化はなく、舌小帯の短縮もなかった。

検査所見 血算、生化学検査は異常なく、抗核抗体は640倍陽性(speckled、homogeneous pattern)、抗DNA抗体(RIA)は7.9 IU/mlと弱陽性であったが、抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗RNP抗体は陰性であった。心エコー上、肺高血圧はなく、胸部X線では肺紋理がやや増強していたが、胸部CTでは間質性肺疾患を示唆する所見は見られなかった。

病理組織学的所見 左前腕伸側より皮膚生検を施行した。表皮は軽度萎縮し、真皮上層～中層は萎縮性で、中等度の日光性弾性線維症を認めた。汗腺分泌部より下方に、膠原線維の増生と膠原線維束の肥厚が見られた(図3)。

通院経過 全身性強皮症と診断し、ニコチン酸トコフェロールに加え、塩酸サルボグレラートの内服を開始した。冬季などの症状悪化時にはプロスタグランディン製剤の点滴も併用し、経過は良好だったが、2005年3月3日、腹痛と嘔吐が出現し、3月4日、近医より当院内科に紹介され、入院した。入院時、白血球数 $18300/\mu\text{l}$ 、CRP 0.58 mg/dlと上昇し、腹部膨満と腸蠕動音の低下、腹部X線では、小腸ガスの増加と鏡面形成像を認めた(図4)。

第1回入院経過(図5) 腸閉塞の診断にて、絶食の上、輸液を開始した。イレウス管を挿入し、腸内減圧と内容物吸引を行いつつ、塩酸シプロフロキサシンとパントテン酸の投与を行ったところ、症状は軽快し、イレウス管を抜去した。なお、3月16日のイレウス管造影では腫瘍性病変を含め器質的な閉塞所見を認めなかった。下剤を併用し、排便も見られるようになったため、全粥で経口摂取を開始したが、腸閉塞症状が再燃したため、再度イレウス管を挿入し、セファゾリンナトリウム投与を併用したところ、腹部症状は軽快した。イレウス管を抜去し、流動食より経口摂取を開始したが、症状の再燃はなく、6月7日に退院となった。

退院後は、下剤の内服と低残渣食にて経過を見ていたが、6月21日に嘔吐、腹痛の再燃があり、同日再入院となった。第1回入院時と同様、白血球数とCRPの軽度上昇、腹部X線で小腸ガスの増加と鏡面形成像を認めた。横隔膜下の遊離ガス像はなく、腹部CT検査でも腸管の拡張は著明なものの、腸管壁内に遊離ガス像はなかった。

第2回入院経過(図6) 腸閉塞の再燃と診断し、絶食、イレウス管挿入の上、ファモチジン、ビタミン剤、セファゾリンナトリウムの投与を開始したところ、症状は軽快し、イレウス管を抜去した。飲水から経口摂取を開始したが、アルブミンの低下が著しく、7月6日より中心静脈栄養を開始した。腹部症状の再燃はなく、経腸栄養剤の経口摂取を少量より開始し、下剤を併用しつつ、徐々に経口摂取量を増やしていったが、7月28日には腹痛の

再燃があり、一旦経口摂取は中止した。絶食のみで腹痛は軽快傾向であったため、再度経口摂取を開始し、8月18日には中心静脈栄養を中止した。8月25日よりクエン酸モサプリドとオメプラゾール、10月20日からは大建中湯の内服を開始したが、その後も、経口摂取量を増やすと腸閉塞症状が再燃し、その都度、絶食の上、イレウス管を挿入、抗生剤の投与を併用した。経腸栄養剤以外の食物摂取はほとんどできず、中心静脈栄養も適宜併用した。

11月からは腹部症状も比較的安定し、11月22日より高気圧酸素療法を開始した。1.3気圧の高気圧チャンバーに60分間入ることを一日一回行い、連日で計9回施行した。施行前後のサーモグラフィーを比較したが明らかな変化は見られず、自覚的にも特に効果は明らかではなかった。12月8日からは、エリスロマイシン1日800mgの内服を開始したが、12月21日より腸閉塞症状が再燃し、絶食とイレウス管、抗生剤投与にて軽快した。12月27日に経口摂取を開始したものの、1月12日に再度腹痛が出現し、現在もイレウス管と抗生剤にて治療中である。

C. 考按

SScは、種々の内臓病変を伴うが、その中でも、消化管病変は50~80%と高頻度にみられる病変であり、小腸病変は食道病変に次いで多いといわれている¹⁾。偽性腸閉塞は病変がある程度進行してから生じるため、比較的まれであるが、再燃も多く、予後不良な合併症の1つである。原因は、腸管筋層の線維化による蠕動低下であるとされ⁴⁾、腸管蠕動が

低下することによって、腸管内容の停滞、腸管内細菌叢の異常増殖、消化吸收障害が生じ⁵⁾、これらの症状によってさらに蠕動低下が高度となり、閉塞や狭窄などの機械的通過障害がないにも関わらず、何らかの誘因により、腸閉塞の状態となると考えられている。誘因としては、便秘や食物残渣の多い食物、全身的な消耗状態などが挙げられる。

今回の患者では、開腹術を施行された既往があり、術後の癒着などによる機械的な閉塞も否定はできなかったが、イレウス管造影では腫瘍性病変を含め器質的な閉塞所見を認めず、発症以前より便秘傾向であったことから、SScに伴う偽性腸閉塞と考えた。

SScに伴う偽性腸閉塞は、薬物療法や高気圧酸素療法などの治療を行っても、再燃することが多く、最終的には在宅中心静脈栄養を必要とする症例も散見される⁶⁾。今回の例も、経口摂取量を増やすと腸閉塞症状が再燃するという経過を繰り返しており、クエン酸モサプリドなどの消化管運動改善薬、エリスロマイシン、高気圧酸素療法なども奏功せず、全盲であることから在宅中心静脈栄養の適応も低く、治療に難渋している。

今回の患者や自験既報例⁷⁾も含めて、偽性腸閉塞を伴う全身性強皮症患者は、肺病変や皮膚病変は軽度であることも比較的多いようである。強皮症の腸管運動障害の機序として、ムスカリン受容体を介するコリン性神経伝達を特異的に阻害する血清抗体の存在が指摘されている⁸⁾。シェーグレン症候群（一次性、二次性とも）患者血清でも同様な抗体の存在が認められており、今後の対応抗原エ

ピトープの解析により、消化管運動異常を伴いやすい強皮症・シェーグレン症候群を含めたある種の病型（サブタイプ）の存在が明らかにされるかもしれない。

SScによる小腸病変は高頻度に認められるが、偽性腸閉塞に至った場合は難治化しやすく、症例によっては、在宅中心静脈栄養が導入しにくいものもある。よって、SScの経過中には、便秘、下痢などの腸管蠕動異常の症状に注意し、食事療法や薬物療法などの予防的管理を徹底させ、症状が出現した場合は、早急な治療が重要と考える。

D. 文献

- 1) Poirier TJ, et al : Am J Gastroenterol 58:30-44, 1972
- 2) 佐々木哲雄, 他 : 皮膚 33:25-29, 1991
- 3) Sasaki T, et al: J Dermatol 18:18-24, 1991
- 4) Lock G, et al : Am J Gastroenterol 92:763-771, 1997
- 5) 山本俊幸, 他 : 日皮会誌 104:793-797,

1994

- 6) 石川 守, 他 : リウマチ 39:768-773, 1999
- 7) 辻 淳子, 他 : 西日皮膚 60:130-133, 1998
- 8) Goldblatt F, et al: Gastroenterol 123:1144-1150, 2002

E. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第82回日本皮膚科学会静岡地方会（平成17年6月25日）で一部発表

F. 知的所有権の出願・登録状況

なし

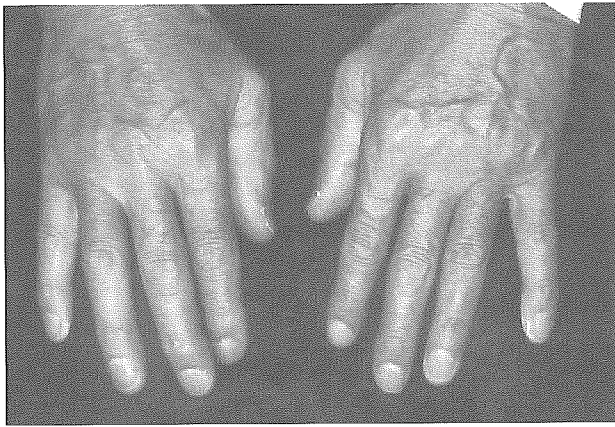


図1 臨床像(手指)

手指は浮腫状で、皮膚硬化を認め、右第2指の爪上皮に点状出血斑を伴う。

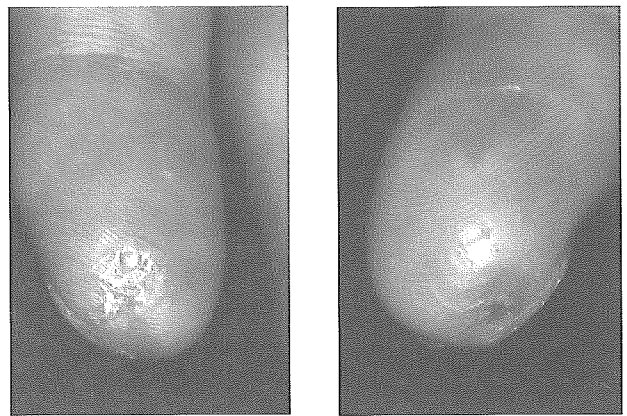


図2 臨床像(右第2指・左第3指)

右第2指尖には小陥凹性癬痕、左第3指尖には痂皮を伴う紫紅色斑を認める。

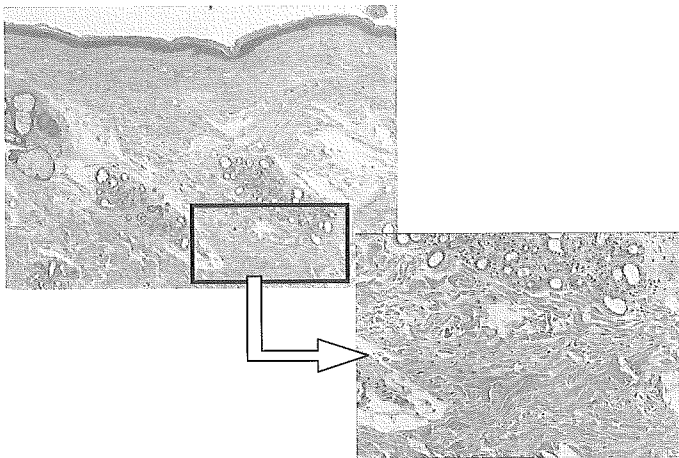


図3 病理組織像(左前腕伸側皮膚)

表皮は軽度萎縮し、真皮上層～中層は萎縮性で、中等度の日光性弾性線維症を認める。汗腺分泌部より下方に、膠原線維の増生と膠原線維束の肥厚が見られる。

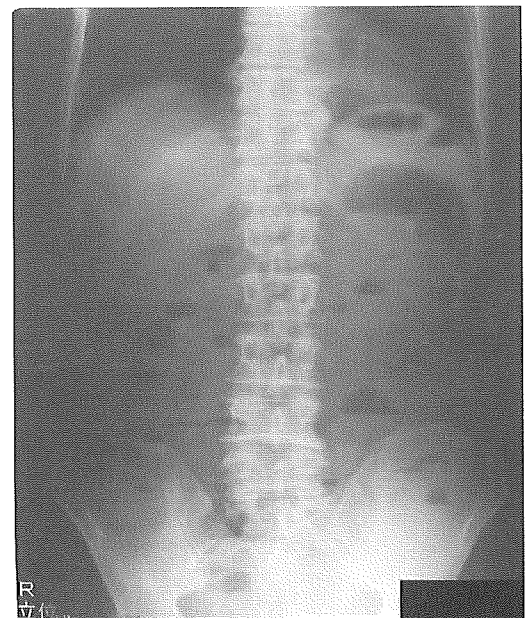


図4 入院時腹部X線像

小腸ガスの増加と鏡面形成像を認める。

エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンによる薬疹を生じた重症肺高血圧症 合併全身性強皮症

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

協力者 永井弥生 群馬大学医学部附属病院皮膚科講師

協力者 山中正義 群馬大学医学部附属病院皮膚科助手

研究要旨

60歳女。33歳時よりレイノー症状が出現、35歳時全身性強皮症 *diffuse cutaneous type* と診断された。5年前より労作時呼吸困難が出現し肺高血圧症と診断、2年前より在宅酸素を導入されていたが、次第に増悪した。ボセンタン内服を開始したところ、10日後より発熱および全身の紅色皮疹が出現、プレドニゾロン30mg投与にて軽快したが漸減中止後再燃し、約1か月間皮疹が遷延した。DLST、パッチテストは陰性、内服テスト陽性であった。ボセンタンによる副作用としては肝機能障害が用量依存性に起こりやすいことが知られているが、薬疹についての詳細な報告は少なく稀な副作用と思われた。

A. はじめに

エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンは原発性肺高血圧症や膠原病に合併する肺高血圧症（PH）に対する治療薬として、本邦では2005年6月に承認されたばかりである。これまで薬疹の詳細な報告をみないが、今回私たちは本剤による薬疹の1例を経験したので報告する。

B. 症例

患者：60歳女性

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：1978年（33歳時）よりレイノー症状が出現、1980年（35歳時）当科で全身性強皮症 *diffuse cutaneous type* と診断された。1998年より逆流性食道炎の加療開始、2000年より労作時呼吸困難が出現し、肺高血圧症と診断され利尿剤やベラプラストナトリウムなどによる治療が開始された。2003年、左4指壊疽のため入院し、デブリードマン、高圧酸素療法、交感神経ブロックなどによる加療を行うも改善せず、同指を切断した。その後労作時呼吸困難は次第に増悪し、在宅酸素療法が開始された。しかし、安静時呼吸困難も出現するようになったため、2005年9月6日当院循環器内科に入院

した。9月6日よりボセンタン1日62.5mgの内服を開始、9月15日より125mgに増量したが、9月16日に38℃台の発熱とともに体幹、四肢に皮疹が出現した。

現症：顔面は仮面様顔貌であり、両頬部には斑状毛細血管拡張が多発していた(図1)。手指は強指症があり、左4指は切断されている。手指尖には痂皮を付す潰瘍がみられた(図2)。腹部、背部、両上肢、大腿に母指頭大までの軽い浸潤を触れる淡紅色斑が播種し、一部癒合していた(図3)。

病理組織像：大腿の紅斑より生検を行った。表皮には著変なく、真皮上層血管周囲に軽度の細胞浸潤、および真皮深層では膠原線維の膨化がみられた。強拡大像では軽度の液状変性があり、血管周囲に浸潤する細胞はリンパ球主体であった(図4)。臨床検査所見：血算は異常なく、生化学的検査ではBUN41mg/ml, クレアチニン1.3mg/mlと軽度の腎機能低下があり、CRP2.2mg/mlと軽度上昇していた。BNP1,519 pg/mlと著明高値であった。抗核抗体640倍(speckled), 抗SS-A抗体140.4 Index, 抗SS-B抗体29.9 Indexと陽性, 抗Scl-70抗体、抗RNP抗体は陰性であった。胸部X-PではCTR60%と心拡大、肺動脈の拡張があり、胸部CTでも両肺動脈の拡張および肺底部の網状影を認めた。心臓カテーテル検査では肺動脈楔入圧23mmHg、肺動脈収縮期圧/拡張期圧95/40 mmHg、平均肺動脈圧60 mmHgと高値であった。

経過：ボセンタンによる薬疹と診断し、内服中止としたが皮疹の増悪、発熱が続いたため、プレドニゾロン(PSL)30mg内服を開始した。その後皮疹の改善をみてPSLを漸減中止したが、同様の皮疹および発熱が再燃した。PSLは投与せず経過をみたところ、約1か月消長を繰り返して自然消褪した。

それまで内服していたFurosemide, Spironolactone, Beraprost sodium等は継続していた。発熱や皮疹の出現時には好酸球増多を伴っていた。

原因薬剤確認試験：薬剤リンパ球刺激試験(DLST)陰性、ワセリンを基材とした5%, 10%, 20%ボセンタンでのパッチテストはいずれも陰性であった。内服試験は6.25 mg 2回内服では陰性であったが、翌日12.5 mgを2回内服したところ、発熱および体幹の紅斑が出現した。

C. 考案

強皮症に伴う肺高血圧症は予後を左右する重要な臓器傷害のひとつである。膠原病合併PAHに関与する病態形成因子として①血管収縮因子の増強、②血管拡張因子の低下、③免疫学的因子が挙げられ、血管収縮因子としてエンドセリン-1(ET-1)が代表的である。PAH患者のET-1の血漿レベルは高値であり、PAHの重症度とも相関し、さらにPAH患者の肺血管にもET-1が発現していることから、その病態形成に重要な役割を持つ。またETレセプターの活性化は血管収縮や血管平滑筋細胞増殖をきたしPAHの病態形成に関与する。ボセンタンはETレセプターを阻害することによりPAHの改善が期待される唯一の経口薬であり、強皮症に合併する肺高血圧症に対しての有効性が示されている¹⁻³⁾。

本剤の副作用の中で比較的頻度の高いものとしては肝機能障害が知られている⁴⁾。これは毛細胆管の胆汁酸塩輸送ポンプが抑制されることにより引き起こされると考えられており⁵⁾、用量依存性に起こりうるが、通常は軽度であり治療継続可能な例も多いとされる。そのほかの副作用としては頭痛、めまい、PAH症状の悪化、咳嗽、紅潮などが