

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18年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 竹原 和彦

平成19年(2007年)3月

# 【目 次】

## 班員名簿

### I. 総括研究報告

強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 .....	1
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）	
分担研究者 石川 治, 猪子英俊, 佐藤伸一, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 桑名正隆, 後藤大輔, 長谷川稔, 高橋裕樹	

### II. 分担研究報告

#### 一般研究報告

1. シクロホスファミド静注およびステロイド内服併用療法による間質性肺病変合併強皮症の 2年間の治療成績 .....	7
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)	
協力者 栃本明子、高木香恵、立石睦人、原まさ子	
2. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症に対するボセンタン投与の治療経験 .....	14
分担研究者 長谷川稔(金沢大学医学部附属病院皮膚科)	
協力者 濱口儒人, 藤本 学	
主任研究者 竹原和彦	
3. 膠原病合併難治性皮膚潰瘍に対しボセンタンを使用した3例 .....	20
分担研究者 後藤大輔（筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻臨床免疫学）	
協力者 近藤裕也, 坪井洋人, 石井 亘, 真村瑞子, 松本 功, 伊藤 聡, 堤 明人, 住田孝之	
4. 強皮症の末梢循環障害に対するスタチン療法の長期効果 .....	27
分担研究者 桑名正隆（慶應義塾大学医学部内科）	
協力者 岡崎有佳, 鍋木淳一	
5. 重症腸管病変を合併した全身性強皮症の長期管理と問題点 .....	32
分担研究者 遠藤平仁（北里大学医学部膠原病・感染内科）	
協力者 田中佳明, 近藤啓文	
6. 強皮症患者における可溶性CD1dとNKT細胞反応性の解析 .....	37
分担研究者 後藤大輔（筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻 臨床免疫学）	
協力者 松本 功、伊藤 聡、堤 明人、住田孝之	

7. BAFF アンタゴニストによる強皮症モデルマウスの治療 .....	46
分担研究者 長谷川稔 (金沢大学医学部附属病院皮膚科)	
協力者 松下貴史, 藤本 学	
分担研究者 佐藤伸一	
主任研究者 竹原和彦	
8. Tight-skin (TSK) マウスに対する抗 CD40L 抗体療法 .....	57
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)	
分担研究者 長谷川稔	
協力者 藤本 学, 小村一浩	
主任研究者 竹原和彦	
9. TGF- $\beta$ で誘導されるモデルマウスの線維化は抗 CTGF 抗体で抑制される .....	65
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)	
協力者 伊川友香, 近藤美幾, 中條園子, 白崎文朗, 黄 宝星, 藤本 学	
10. 15-リポキシゲナーゼ(15-LOX) 遺伝子導入細胞移植による線維化病変制御に関する検討 .....	71
分担研究者 遠藤平仁 (北里大学医学部膠原病・感染内科)	
協力者 北里英郎, 角谷孝浩	
11. プレオマイシン誘導性皮膚硬化は創傷治癒を遅延させる：創傷治癒遅延モデルの検討 .....	76
研究協力者 山本 俊幸 (東京医科大学皮膚科)	
12. 全身性強皮症における血清中ストレス蛋白 Hsp70 の臨床的意義 .....	78
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)	
協力者 小川文秀, 清水和宏, 原 肇秀, 室井栄治	
13. 全身性強皮症における抗 Peroxiredoxin I 抗体の陽性頻度とその臨床的意義について .....	85
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)	
協力者 岩田洋平, 小川文秀	
14. 汎発性強皮症における血清中可溶性 CD26 濃度について .....	93
研究協力者 矢澤徳仁 (東京大学大学院医学系研究科皮膚科学)	
協力者 玉城善史郎, 久保正英, 蘆田龍一, 多田弥生, 富田 学, 玉置邦彦	
15. 全身性強皮症患者における血清 IL-17 値と臨床症状の検討 .....	101
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)	
分担研究者 長谷川稔	
協力者 村田真希, 藤本 学	

16. 全身性強皮症における B 細胞機能分子多型の検討 ..... 106  
 研究協力者 土屋尚之 (筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻社会健康医学分野)  
 分担研究者 長谷川稔, 佐藤伸一  
 主任研究者 竹原和彦  
 協力者 江原幸和、徳永勝士、松下正毅、宮城 徹, 岡 孝紀, 柏瀬貢一,  
 佐竹正博, 藤本 学
17. ゲノムワイドなマイクロサテライトによる強皮症感受性遺伝子マッピング..... 112  
 分担研究者 猪子英俊 (東海大学医学部基礎医学系分子生命科学)
18. 皮膚線維化における TGF- $\beta$ 、CTGF と c-Myc、Miz1 との関連..... 119  
 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)  
 協力者 藤本 学, 近藤美幾
19. 汎発性強皮症皮膚線維芽細胞における p38 MAPK のリン酸化及び活性化について..... 127  
 分担研究者 尹 浩信 (熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学)  
 協力者 山根謙一、玉置邦彦
20. ヒト皮膚線維芽細胞における MEA ( *N*-methylethanolamine ) の  
 細胞外基質関連遺伝子制御機構 ..... 132  
 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)  
 協力者 山中正義  
 主任研究者 竹原和彦
21. Transgenic dual reporter mouse を用いたマトリックス合成と分解の包括的解析 ..... 141  
 研究協力者 稲垣 豊 (東海大学医学部基盤診療学系)  
 協力者 東山礼一  
 主任研究者 竹原和彦
22. 抗癌剤グリベック<sup>®</sup>の強皮症における抗線維化作用および c-Abl の発現と活性に対する  
 影響についての検討 ..... 147  
 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)  
 協力者 石田 済、Swati Bhattacharyya, Minghua Wu,  
 Monique Hinchcliff, Yasuji Mori, John Varga
23. 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体 ELISA の有用性の検討 ..... 158  
 分担研究者 桑名正隆 (慶應義塾大学医学部内科)  
 主任研究者 竹原和彦  
 分担研究者 石川 治, 尹 浩信, 遠藤平仁, 川口鎮司, 後藤大輔, 佐藤伸一, 高橋裕樹  
 研究協力者 佐々木哲雄, 室 慶直, 矢澤徳仁  
 協力者 佐藤隆司, 高橋一夫, 三崎義堅, 三森経世

24. 強皮症患者における抗 CCP 抗体の臨床的意義	163
研究協力者 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)	
協力者 森田有紀子、杉浦一充、富田 靖	
主任研究者 竹原和彦	
25. 全身性強皮症合併間質性肺炎における血清 KL-6 と SP-D の相違点	171
研究協力者 安井正英 (金沢大学大学院医学系研究科細胞移植学)	
分担研究者 長谷川稔	
主任研究者 竹原和彦	
26. 強皮症に伴う間質性肺炎に対するシクロフォスファミドパルス療法前後の 間質性肺炎マーカーの変動	179
分担研究者 長谷川稔 (金沢大学医学部附属病院皮膚科)	
協力者 田中千洋、藤本 学	
研究協力者 安井正英	
主任研究者 竹原和彦	
27. 強皮症における血小板由来マイクロパーティクル (platelet-derived microparticle, PDMP) と臨床症状の関連	188
研究協力者 山崎雅英 (金沢大学大学院医学系研究科血液内科)	
分担研究者 長谷川稔	
主任研究者 竹原和彦	
28. 全身性強皮症における高感度 CRP の測定経験	196
研究協力者 大塚 勤 (獨協医大越谷病院皮膚科)	
29. 発症早期に重症下部消化管病変を呈する強皮症の特徴	201
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)	
分担研究者 桑名正隆	
協力者 西間木江美、栃本明子、原まさ子、佐藤隆司	
30. 当科における全身性強皮症死亡例の検討	206
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)	
協力者 永井弥生、山中正義、橋本姿恵	
31. 心筋障害に伴う拡張能および交感神経障害	211
研究協力者 中嶋憲一 (金沢大学附属病院核医学診療科)	
32. 全身性強皮症の骨量減少に関する検討	218
分担研究者 高橋裕樹 (札幌医科大学医学部第一内科)	
協力者 山本元久、鈴木知佐子、嗟峨賢次	

33. 全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み ..... 224  
 研究協力者 麦井直樹（金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部）  
 分担研究者 長谷川稔  
 協力者 藤本 学，生田宗博，沢崎詩織  
 主任研究者 竹原和彦
34. 抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の1例 ..... 233  
 分担研究者 尹 浩信（熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学）  
 協力者 牧野貴充，丸尾圭志
35. 抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性全身性強皮症3例の臨床的検討 ..... 237  
 研究協力者 佐々木哲雄（国際医療福祉大学熱海病院皮膚科）  
 協力者 池澤義郎，高橋一夫，内田敬久，山口由衣，安嶋 桂、  
 近藤 恵
36. 抗Th/To抗体陽性強皮症5例の臨床検討 ..... 242  
 研究協力者 佐々木哲雄（国際医療福祉大学熱海病院皮膚科）  
 協力者 池澤義郎，高橋一夫，内田敬久，山口由衣，近藤 恵，  
 佐藤隆司  
 分担研究者 桑名正隆
37. 重症肺高血圧症を合併した全身性強皮症の剖検例 ..... 245  
 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）  
 協力者 永井弥生，山中正義，橋本姿恵
38. 多施設強皮症早期重症例の長期経過観察—中間報告— ..... 250  
 分担研究者 長谷川稔（金沢大学医学部附属病院皮膚科）  
 分担研究者 佐藤伸一，石川 治，尹 浩信，遠藤平仁，川口鎮司，  
 桑名正隆，後藤大輔，高橋裕樹  
 研究協力者 佐々木哲雄，室 慶直，矢澤徳仁  
 主任研究者 竹原和彦

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発班

### 班 員 名 簿

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
主任研究者	竹原 和彦	金沢大学大学院医学系研究科血管新生・結合組織代謝学 (皮膚科学)	教 授
分担研究者	猪子 英俊	東海大学医学部基礎医学系分子生命科学	教 授
	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学	教 授
	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
	尹 浩信	熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学	教 授
	遠藤 平仁	北里大学医学部膠原病・感染内科	助教授
	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科学教室リウマチ内科	助教授
	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
	後藤 大輔	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学	講 師
	長谷川 稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科	講 師
	高橋 裕樹	札幌医科大学第一内科	講 師
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
	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
	稲垣 豊	東海大学医学部基盤診療学系	助教授
	大塚 勤	獨協医科大学越谷病院皮膚科	助教授
	土屋 尚之	筑波大学大学院人間総合科学研究科社会環境医学専攻社会健康医学分野	助教授
	山本 俊幸	福島県立医科大学皮膚科	教 授
	中嶋 憲一	金沢大学医学部附属病院核医学診療科	講 師
	安井 正英	金沢大学医学部附属病院呼吸器内科 (第三内科)	講 師
	矢澤 徳仁	東京大学医学部皮膚科	講 師
	山崎 雅英	金沢大学医学部附属病院血液内科 (第三内科)	助 手
	麦井 直樹	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部	作業療法士

# I. 総括研究報告



# 厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

## 総括研究報告書

### 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発

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
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	猪子 英俊	東海大学医学部基礎医学系分子生命科学教授
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	尹 浩信	熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学教授
分担研究者	遠藤 平仁	北里大学医学部膠原病・感染内科学助教授
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	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部内科学教室リウマチ内科助教授
分担研究者	後藤 大輔	筑波大学大学院人間総合科学研究科臨床免疫学講師
分担研究者	長谷川 稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	高橋 裕樹	札幌医科大学第一内科講師

#### A. 研究目的

強皮症は、その病名の示すごとく、「皮膚硬化」を主徴とし、更には肺、消化管、心、腎などの全身諸臓器に線維化をきたす全身疾患である。

本症の線維化の機構については、①免疫学的側面、②コラーゲン代謝、③サイトカイン異常、④血管障害、⑤遺伝的背景、⑥環境要因の関与などが想定されるものの、これらの異常がどのように関連しているのか、明確な一元的仮説は確立していない。また、治療に関しても、さまざまな対症療法薬の進歩はみられるものの、ターゲットを特定の分子に絞った根治的治療法の確立には至っていない。

本研究では、強皮症のエキスパートを集約するとともに、基礎研究領域よりもゲノム研究者を含む数名のエキスパートを加え、幅広い見地よりの研究チ

ームを構成し、難治性疾患である本症の病因的解明と根治的治療法の確立に努めることを計画した。

#### 1. 研究及び基礎的治療研究

昨年までに得られた結果をもとに、病因研究としての基礎研究の一部においては、すでに治療のターゲットとなる分子を想定して実験が重ねられた。

#### (1) 免疫担当細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

我々は、これまで自己免疫疾患においてあまり注目されていなかったB細胞異常について、ヒト患者ではCD19の発現の亢進、モデルマウスであるTSKマウスにおいてCD19のリン酸化の異常を見い出した。また、昨年は抗CD20抗体によるB細胞除去療法がTSKマウスの皮膚硬化や自己免疫を抑制することを報告した。本年度は、B細胞の生存に必要な分

子である BAFF のアンタゴニスト、B細胞とT細胞や線維芽細胞との相互作用に重要な CD40 ligand の作用をブロックすることで、線維化の抑制が可能かどうかを検討した。

また、強皮症患者では血清中で IL-10 が増加しており、皮膚硬化の程度とよく相関する。このため、強皮症患者において IL-10 の遺伝子多型がみられるかどうかを解析した。

### (2) 病変部由来線維芽細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

最近、マウスの肺や腎臓の線維化モデルにおいて、c-Ab1 のリン酸化阻害作用のある抗癌剤グリベックの抗線維化作用が報告されている。そこで、強皮症培養線維芽細胞およびブレオマイシン皮膚線維化マウスモデルにおいて、グリベックを投与した際の線維化への影響を検討した。また、強皮症由来皮膚とブレオマイシン皮膚線維化マウス皮膚における c-Ab1 活性を検討した。

### (3) 強皮症動物モデルの確立と基礎的治療研究への応用

これまでに、竹原らは DNA 免疫法を用いて抗 CTGF 抗体の作成に成功した。そこで、班研究で開発した TGF- $\beta$  で誘導される強皮症モデルマウスにおいて、新規に作成した抗 CTGF 抗体の投与が皮膚硬化を抑制できるかどうかを検討した。

## 2. 臨床研究

### (1) 重症型の全身性強皮症の長期経過を解析するための多施設共同研究

強皮症の臨床研究において、現在、我が国で最も必要と考えられるのは、エキスパートによって、十分な検討が加えられた詳細な臨床データの長期的な蓄積である。しかしながら、本症は比較的まれな疾患であり、diffuse SSc に分類される重症例の多数例のデータを集積するためには、単独の施設ではな

く、症例数の豊富なエキスパート施設よりのデータを10年以上に及んで蓄積し、予後を左右する因子や治療成績などを解析することが必要と考えられる。

我々は、2002年度より、主任研究者及び分担研究者9施設より、毎年、初診かつ早期の diffuse SSc の症例を詳しいデータシートとともに事務局に登録し、さらに毎年のデータを蓄積するプロジェクトを行っている。重症例の長期的予後を左右する因子、日本人における自然経過、日本人重症例の臨床像の欧米人との比較、治療による予後の差、治療薬の効果と副作用、合併症の頻度と予後に対する影響などさまざまな方向より検討を続けることとした。

なお、本研究班の期間終了後も次期の班、あるいは強皮症研究会議でデータベースの蓄積を継続し、最低でも20年に及ぶ長期的プロジェクトとして継続していく予定である。

### (2) 臓器別病変に対する既存の治療法の応用と評価

本年度は肺高血圧症、早期肺線維症、血管障害の3つに焦点を当て、各施設での臨床データを班全体として集計し、検討する。

## **B. 研究方法と成果**

### 1. 病因研究

#### (1) 免疫担当細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

これまでの本研究班で見い出されたB細胞の活性化の知見をもとに、本年度はB細胞の生存に必要な分子である BAFF のアンタゴニストを強皮症のモデルである TSK マウスに投与したところ、皮膚硬化が有意に改善した(竹原)。また、そのメカニズムについても明らかにした。さらに、B細胞とT細胞や線維芽細胞との相互作用に重要な CD40 ligand のブロッキング抗体の投与(佐藤)が、TSK マウスの皮膚硬化に効果的であることとその分子学的機序を明

らかにした。これらの成果より、BAFF や CD40 ligand が強皮症治療のターゲットとなることが示された。

また、強皮症患者では IL-10 のプロモーター領域の遺伝子多型がみられ、皮膚硬化の程度と相関がみられたことから、このサイトカインが強皮症の皮膚硬化に関与している可能性が示唆された（土屋）。

### (2)病変部由来線維芽細胞の活性化の機構の解明と基礎的治療研究

病変部由来線維芽細胞は、これまでの研究で主として TGF- $\beta$  と CTGF の二つのサイトカインの刺激によって活性化されていることが示されてきたが、本年度は、*in vitro* や *in vivo* における種々の基礎的治療研究が達成された。

c-Abl のリン酸化阻害作用のある抗癌剤グリベックが、強皮症培養線維芽細胞における I 型コラーゲンの発現を抑制した。また、ブレオマイシン皮膚線維化モデルと強皮症由来皮膚において c-Abl 活性を示唆するリン酸化の亢進がみられた。このことから、グリベックが強皮症治療に有用である可能性が示唆された（竹原）。

更に、強皮症病変部由来皮膚線維芽細胞では p38 MAPK が恒常的にリン酸化、活性化していることが示され、線維化における p38 MAPK の関与が明らかとなった（尹）。

### (3)強皮症動物モデルの確立と基礎的治療研究への応用

①TGF- $\beta$  皮下注入によるマウス線維化モデルにおける抑制薬の開発を目指し、DNA 免疫法による抗ヒト CTGF モノクローナル抗体を 7 種類作成した。これらの抗体の投与は皮膚の線維化を有意に抑制したことから、抗 CTGF 抗体治療が強皮症の治療に有用である可能性が示された（竹原）。

②ブレオマイシン誘導性肺線維症において、15-リポキシゲナーゼ遺伝子導入細胞をマウスに投与すると、

肺線維症の出現が抑制され、15-リポキシゲナーゼ誘導治療が新たな抗線維化治療となる可能性が示された（遠藤）。

### 臨床研究

#### (1)重症型の全身性强皮症の長期経過を解析するための多施設共同研究

9 施設より 5 年間で計 120 例の登録があり、詳細なデータの蓄積が開始された。副腎皮質ホルモンを投与された症例群では、投与されていない症例群よりも、皮膚硬化や日常生活機能が有意に改善する傾向がみられている。今後、さらに症例を集積して、長期の経過追跡を行う予定である。

#### (2)臓器別治療法の確立

##### ① 肺線維症

早期肺線維症に対するシクロフォスファミドパルス療法の有用性が報告され、長期予後も良好であることが確認された（川口）。また、間質性肺炎マーカーである KL-6, SP-D, SP-A の測定が、本治療の有効性の評価に有用であることが明らかとなった（竹原、長谷川）。

##### ② 肺高血圧症

致命的とされてきた肺高血圧症に対する新規治療薬であるエンドセリンレセプター阻害薬のボセンタンの有効性と安全性について金沢大及び筑波大より報告された（竹原、長谷川、後藤）。

##### ③ 血管病変

循環血管内皮前駆細胞 (CEP) の減少がこれまでの班研究で報告されてきたが、CEP を誘導するスタチン療法が末梢循環障害に対して有効であることが、長期投与試験により確認された（桑名）。

## C. 今後の展望

本研究の成果に基づき

### ① 大量免疫グロブリン静注療法の臨床試験（日本ベ

ネシス社)。

② びまん皮膚硬化型全身性強皮症特異抗体である抗 RNA ポリメラーゼ抗体測定法の確立と普及。

③ 膠原病合併肺高血圧症に対するシルデナフィルの臨床試験遂行。

などが進行しており、これらを本研究班メンバーが中心となりサポート、推進していく予定である。

更に、抗 TGF- $\beta$  I レセプター阻害薬 A-83-01 及び抗ヒト CTGF モノクロナール抗体の効果とそのメカニズムを早急に動物モデルで検証し、臨床応用へ発展させたい。

#### D. 健康危険情報

なし

## Ⅱ. 分担研究報告

## 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

# シクロホスファミド静注およびステロイド内服併用療法による 間質性肺病変合併強皮症の2年間の治療成績

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
協力者	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
協力者	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
協力者	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、肺動脈性肺高血圧症とならび、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 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。2006年に、プラセボを用いた、RCT 研究にて、シクロホスファミドの内服あるいは静注療法が、プラセボ群に比較して、呼吸機能を改善したとする報告が米国と英国から続けて出された。昨年の本研究報告書にて1年間のシクロホスファミド点滴静注療法が、強皮症に合併した間質性肺病変に有効であることを我々は報告した。今回の検討では、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2年間の期間においても有用性が高いことが示され、長期に効果が認められることが明らかとなった。

### A. 研究目的

強皮症患者の半数以上に間質性肺病変 (interstitial lung disease, ILD) が認められ、ILD は、肺高血圧症とならんで、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、2006年に、米国、英国より、プラセボをコントロールとした1年間のシクロホスファミドの治療成績が発表された(1、2)。早期での治療効果はプラセボと比較し、有意に高かった。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、昨年に引き続き、我々は、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い、2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受けたことの無い症例とした。14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の2項目を満たし、それ以外に、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3項目のうち少なくとも1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/m<sup>2</sup>/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、24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) 24ヶ月の治療経過

14例のうち、1例で、シクロホスファミド投与1ヶ月後にウイルス性心筋炎(コクサッキーBウイルス)を併発したため、治療を中止した。2例にて、ILDの再燃がみられた。

### 2) 自覚症状

図1に示すように、12ヶ月目までは全例で、自覚症状の改善があったが、24ヶ月目までに、症例4、5にて自覚症状の悪化がみられた。

### 3) 胸部CT所見

図2に示すように、治療により、全例で、スリガラス陰影の改善がみられたが、24ヶ月の間に、症例4、5を含む、5症例にて間質陰影の悪化が認められた。

### 4) %VC(vital capacity)の評価

図3に%VCの継時的な測定の結果を示します。24ヶ月の間に、症例4、5で悪化を示した。

### 5) 血清KL-6

図4に示すように、再発が認められた症例5では、治療後6ヶ月ごからKL-6の上昇が生じていた。一方、もう1例の再発例である、症例4では、治療前と治療後において大きな変化はみとめなかった。その他の症例は、治療前値と比較して、24ヶ月後に上昇を示した症例はなかった。

## 5) 総合評価

4項目の評価項目の平均を継時的に表した。図5に示すように、再発と判断した2症例を除き、治療前と比較して改善がみられた。

## 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ールでは1例も認められなかった。シクロホスファミド投与後1ヶ月後に、ウイルス性心筋炎を合併した症例が1例有り、免疫抑制効果の強いシクロホスファミドとの因果関係はあると思われた。しかしながら、この症例においても、骨髄抑制や肝障害は認められず、治療中止後は、心筋炎は軽快した。

## D. 考案

我々の提唱するシクロホスファミド静注療法（月に1度を2-6回、400 mg/m<sup>2</sup>）と中等量の経口プレドニゾロン（30-40 mg/日）は、強皮症に伴う間質性肺病変に24ヶ月間有効であった。12ヶ月以降に、2例（15%）で再発が認められたことより、シクロホスファミドの長期使用あるいは、他剤への変更を今後検討する。強皮症に合併した間質性肺病変に対しての治療として、d-ペニシラミンの有効性が低いことが推定されて以来（3）、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（1、2、4-7）。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前向きに検討した。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（8）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。

## 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、2年間の観察期間においても、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た。しかしながら、再発する症例があり、再発を早期に予測し、再発症例に対する治療法も検討して行く必要があると考える。

## F. 文献

1. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 354:2655-2666, 2006



2. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 54:3962-3970, 2006
3. 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
4. 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
5. 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
6. 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
7. 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
8. 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 , CENP
5	M	64	D	1年	Topo-I
6	F	49	D	7ヶ月	Topo-I
7	F	47	L	7ヶ月	U1-RNP
8	F	67	D	10ヶ月	ANA
9	F	43	D	8ヶ月	ANA
10	F	52	D	10ヶ月	U1-RNP, CENP
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
14	M	55	D	7ヶ月	U1-RNP, SS-A

D=Diffuse cutaneous SSc, L=Limited cutaneous 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		%VC	
息切れのため外出不能	5	<50	5
100m以上の連続での平地歩行困難	4	50≦, <60	4
平地歩行はできるが息切れを感じる	3	60≦, <70	3
坂、階段の昇降でのみ息切れを感じる	2	70≦, <80	2
乾性咳嗽症状がある	1	80≦, <90	1
特に息切れを感じない	0	90≦	0
CT所見		KL-6	
全肺野に拡がる間質陰影	4	2500≦	5
下肺野から中肺野	3	2000≦, <2500	4
下肺野に限局	2	1500≦, <2000	3
横隔膜に接した部分のみ	1	1000≦, <1500	2
間質陰影の消失	0	500≦, <1000	1
スリガラス陰影がある場合	+1	<500	0

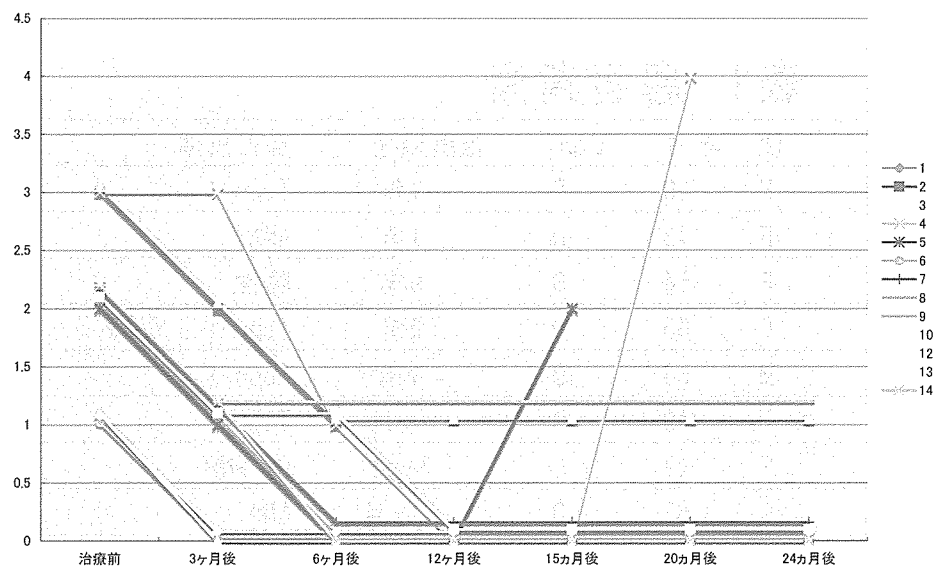


図1 自覚症状 治療経過での自覚症状の推移

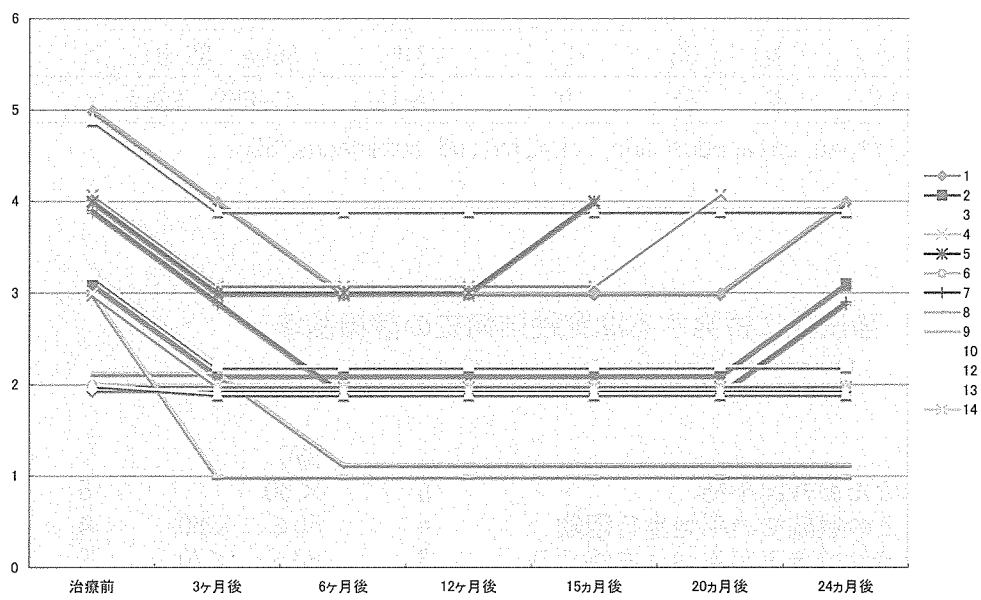


図2 CT所見 治療経過での胸部高感度CTの推移

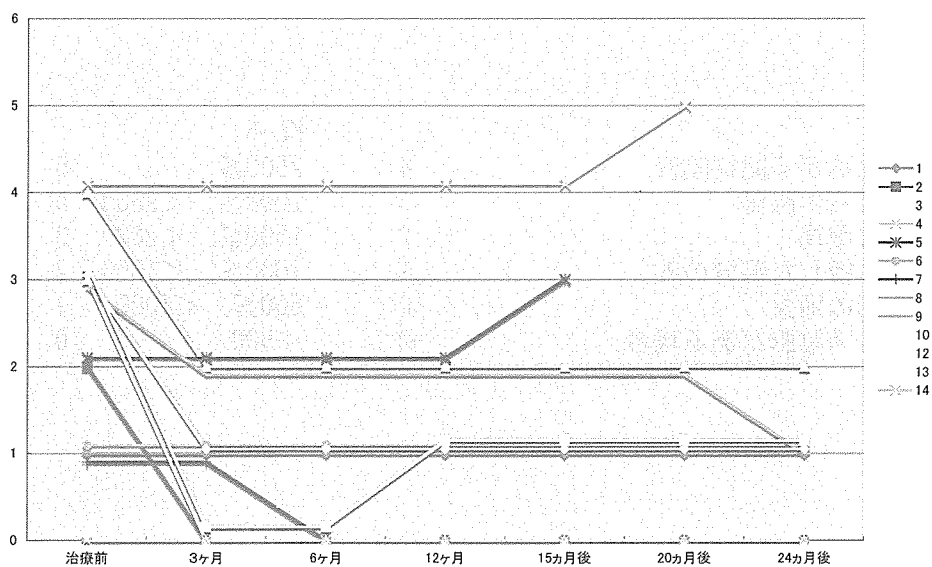


図3 %FVC 治療経過での%VCの推移

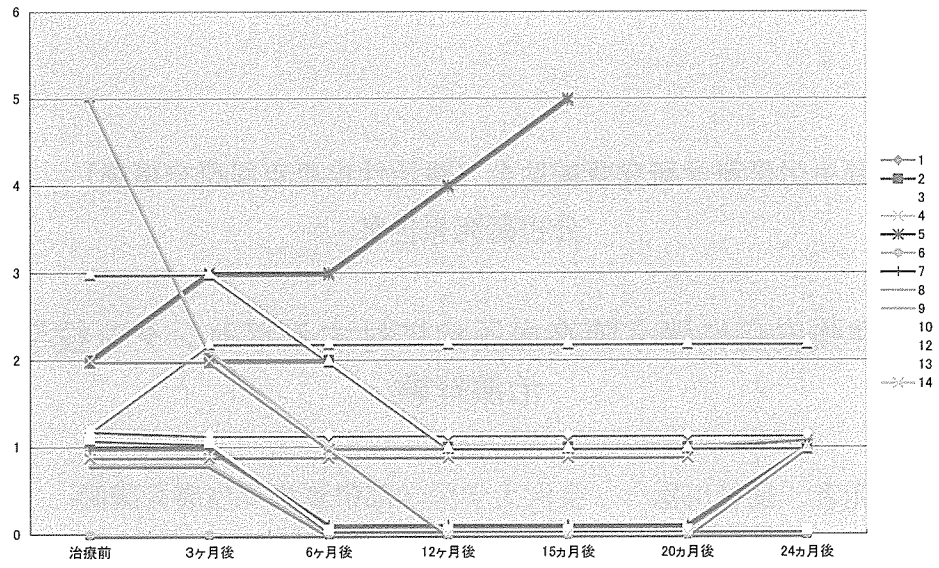


図4 KL-6 治療経過での血清KL-6の推移

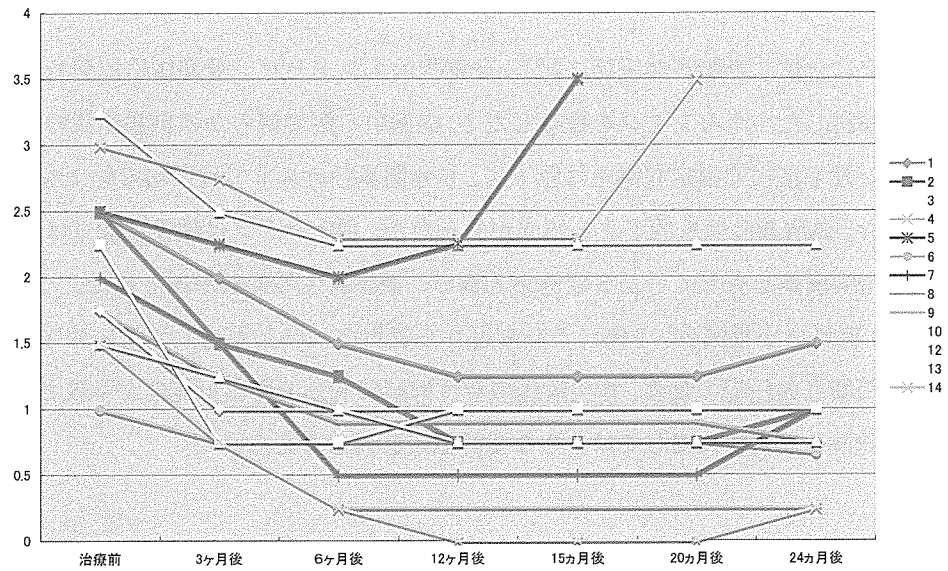


図5 総合評価 治療経過での総合評価  
治療評価の4項目を平均化して各症例の推移を示した。