

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ボセンタン投与の
治療経験

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
協力者	濱口儒人	金沢大学医学部附属病院皮膚科助手
協力者	藤本 学	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
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

全身性強皮症に合併した肺高血圧症に対し、非選択的エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの効果を検討した。ボセンタンを投与した10症例中7例で何らかの自覚症状の改善を認めた。ボセンタン投与前後で推定右室圧は低下し、6分間歩行テストでは平均で約15%、64m歩行距離が延長した。血清BNP値も低下する傾向があったが、ボセンタンは呼吸機能には影響を及ぼさなかった。指尖潰瘍を有していた5症例中3例で、潰瘍新生の抑制がみられた。一方、3例に肝機能障害、1例に血小板減少、1例にこむら返りを認めた。以上より、ボセンタンは全身性強皮症に合併した肺高血圧症の改善、指尖潰瘍の新生抑制に有効である可能性が示唆されたが、長期にわたる有効性や安全性に関してはさらなる評価が必要と考えられた。

A. 研究目的

肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) は、平均肺動脈圧の上昇を認める病態の総称で、右心不全に基づく低酸素血症や静脈内うっ血による症状を呈し、予後不良な疾患である(1)。PAHをきたす基礎疾患の一つに膠原病があり、原発性肺高血圧症と同じ肺動脈性肺高血圧症に分類される(2)。全身性強皮症におけるPAHの合併頻度は2～10%程度であるが、間質性肺炎とならび予後を規定する重要な内臓合併症である(3)。PAHに対する治療として、

従来、ワルファリンや抗血小板薬、経口PGI₂誘導体（ベラプロスト）、Ca拮抗剤などが使われてきたが、十分な効果が得られる症例は少なかった。より重症例に対しては持続静注PGI₂誘導体（エポプロステノール）が用いられているが、患者のQOLを大きく低下させるため、十分な効果が望める経口投与が可能な薬剤の開発が待たれてきた(4)。

エンドセリンは21個のアミノ酸よりなる強力な血管収縮作用を有するペプチドで、柳沢らにより1988年に発見された(5)。ボ

センタンはエンドセリンのET_AおよびET_B両受容体を阻害する経口非選択的エンドセリン受容体拮抗薬で、膠原病性肺高血圧症を含む肺動脈性肺高血圧症に対し有効性であることが知られている(6)。

そこで、本研究では全身性強皮症に合併したPAHに対し、ボセンタンの有効性と安全性について検討した。

B. 研究方法

1) 対象患者

対象患者はSSc 10例(女性7例、男性3例)であり、年齢は57±6歳であった。平均観察期間は5.8±3ヶ月間だった。病型別ではlimited cutaneous SScが7例、diffuse cutaneous SScが3例であった。自己抗体として抗トポイソメラーゼI抗体陽性例が3例、抗セントロメア抗体陽性例が4例、抗U1RNP抗体陽性例が2例、抗セントリオール抗体陽性例が1例だった。全例でレイノー症状を認め、5例に指尖潰瘍を認めた。4例で間質性肺炎を合併していた(表1)。

2) ボセンタンの投与方法

ボセンタンは、少なくとも1ヶ月間は1錠を1日1回(62.5mg)あるいは2回(125mg)投与し、その後、効果や副作用をみながら症例により1日2錠(125mg)または4錠(250mg)へ増量、あるいは初期投与量の継続とした。

3) 評価項目

ボセンタンのPAHに対する評価法として、自覚症状、ドップラー心エコーでの収縮期推定右室圧、6分間歩行距離、血清BNP値、肺呼吸機能検査を用い、内服前後で比較検討した。また、ボセンタンの末梢循環障害に対する効果を検討するため、内服前後でレイノー症状の有無、指尖潰瘍の新生の有無を評価した。ボセンタン投与前の平均収縮期推定右室圧は49±18mmHg、平均6分間歩行距離は415±121m、平均血清BNP値は64.5pg/ml(正常18pg/ml以下)、平均%VCは106.0、平均%DLcoは65.3だった。

C. 研究結果

1) ボセンタンのPAHに対する効果

10例中5例で、ボセンタン投与後に労作時の息切れ・呼吸困難等の自覚症状が改善した。検査所見において、ボセンタン投与により、心エコー上の平均推定右室圧は49mmHgから37mmHgへ有意に低下した。6分間歩行テストでは、投与前の平均歩行距離415mに比べ投与後は479mと、有意差はなかったものの約15%、64m歩行距離は延長した。平均血清BNP値も投与前の64.5pg/mlに比べ投与後は47.8pg/mlと有意差はなかったものの低下する傾向を示した(図1)。一方、検討し得た5症例において、ボセンタン投与前後で%VC、%DLcoに変化はなく、ボセンタンは呼吸機能を改善しなかった。

2) ボセンタンの末梢循環障害に対する効果

ボセンタン投与後、10例中3例で手指の

冷感の軽減、あるいは手のこわばり、むくみ、しびれの軽減といった末梢循環障害の改善と考えられる自覚症状の改善を認めた。レイノー症状の改善（頻度の低下や持続時間の短縮、出現する部位の減少）は10症例中3例にしか認めなかったが、指尖潰瘍を有する5症例中3例で指尖潰瘍の新生が抑制された。

3) ボセンタンの安全性

ボセンタン投与後、経時的に血算、肝機能を測定した。3例で肝機能障害を認め、2例で内服を中止した。残りの1例は減量することなく肝機能異常は軽快した。1例で血小板数が低下し、内服を中止したところ血小板数が回復したため内服を再開した。内服再開後に血小板数低下の再燃はなく内服を継続した。その他、1例でこむら返りを認め、内服を4錠から2錠へ減量したところ症状は消失したため内服を継続した。

D. 考案

全身性強皮症は皮膚のみならず内臓諸臓器にも線維化がおよぶ全身性の疾患であり、様々な臓器が障害される。その中でもPAHは間質性肺炎とならび予後を規定する重要な合併症として知られている。全身性強皮症にPAHが合併する頻度は報告により差があるが2～10%程度とされている(3, 7)。PAH診断後の20ヶ月生存率は20%であり、極めて予後が悪い(8)。一般的に、労作時呼吸困難、胸痛、易疲労感などの自覚症状が病初期に出ることは少なく、ある程度病期が

進行してから出現する。しかし、病期が進行してからの薬物療法は効果が不十分なことが多く、早期に肺高血圧症を診断し治療を開始することが重要である。

ボセンタンはET_A/ET_B非選択的受容体阻害作用を有する経口エンドセリン受容体拮抗薬であり、本邦ではNYHA分類III～IVの肺動脈性肺高血圧症の治療に用いられる。エンドセリンの作用として、血管収縮の他に細胞の増殖や肥大、細胞外マトリックスの産生亢進による線維化が知られており、さらに血管透過性を亢進させることにより炎症の惹起にも関与していることが知られている。ボセンタンはこれらの作用を阻害することにより肺動脈圧を低下させ、肺高血圧症を改善させると考えられている。全身性強皮症に合併した肺高血圧症に対する効果を検討した報告では、長期生存率の向上、臨床症状が悪化するまでの期間の延長、6分間歩行距離の延長、NYHA分類でのクラスの低下が認められた(4)。今回の検討でも、全身性強皮症に合併したPAHに対し、ボセンタンは収縮期推定右室圧を有意に低下させた。さらに、有意差はなかったものの6分間歩行距離は延長し、心機能マーカーの一つである血清BNP値は低下する傾向があった。自覚症状も半数の症例で改善し、ボセンタンは全身性強皮症に合併したPAHに対し有効である可能性が示唆された。

一方、ボセンタンには血管拡張作用があることから末梢循環障害に対する効果が期待されている。全身性強皮症に合併した指尖潰瘍に対する効果を検討した臨床試験で

は、指尖潰瘍の上皮化促進に対しては効果が認められなかったものの、新たな潰瘍の出現が抑制され、ある程度の効果が認められた(9)。レイノー症状や指尖潰瘍の程度を客観的に評価することは難しいが、今回の検討ではレイノー症状の改善は10例中3例にしか認めなかったものの、指尖潰瘍を有する5例中3例で指尖潰瘍の新生が抑制され、一部の症例ではボセンタン投与により末梢循環障害の改善が認められた。しかしながら、肺高血圧症、末梢循環障害のどちらに対してもボセンタンの効果は症例により差があり、本研究での観察期間も比較的短期間であることから、長期にわたる有効性に関してさらなる検討が必要と考えられた。

ボセンタンの副作用として頻度の高いものとして、肝機能異常、頭痛、筋痛および倦怠感が知られており、重大な副作用として貧血と重篤な肝機能障害の報告がある。中でも肝機能異常は10%以上に認められることから、投与中は定期的に肝胆道系酵素を測定することが必要である。また、血小板数減少も報告されている。自験例でも投与した3例に肝機能障害、1例に血小板数減少、1例にこむら返りを認め、投与した半数の5例に何らかの副作用をみとめた。したがって、有効性に加え長期にわたる安全性に関してもさらなる検討が必要と考えられた。

E. 結 論

ボセンタンは強皮症に合併した PAH、末

梢循環障害に対し有効である可能性が示唆されたが、長期にわたる有効性と安全性に関し、さらなる検討が必要と考えられた。

F. 文 献

1. Galie N, Torbicki A, Barst R, Darteville P, Haworth S, Higenbottam T, et al. Guidelines on diagnosis and treatment of pulmonary arterial hypertension. The Task Force on Diagnosis and Treatment of Pulmonary Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2004;25(24):2243-78.
2. Simonneau G, Galie N, Rubin LJ, Langleben D, Seeger W, Domenighetti G, et al. Clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004;43(12 Suppl S):5S-12S.
3. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;35(1):35-42.
4. Oldfield V, Lyseng-Williamson KA. Bosentan: a review of its use in pulmonary arterial hypertension and systemic sclerosis. *Am J Cardiovasc Drugs* 2006;6(3):189-208.
5. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, Tomobe Y, Kobayashi M, Mitsui Y, et al. A novel potent vasoconstrictor peptide produced by vascular endothelial cells. *Nature* 1988;332(6163):411-5.
6. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie

N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.

7. 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(1):75-83.

8. MacGregor AJ, Canavan R, Knight C, Denton CP, Davar J, Coghlan J, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: risk factors for progression and consequences for survival. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(4):453-9.

9. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004;50(12):3985-93.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第57回日本皮膚科学会中部支部学術大会

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 患者背景

Code No	Sex	年齢 (years)	観察期間 (months)	病型	特異抗体	収縮期 推定右室圧 (mmHg)	6分間 歩行テスト (m)	血清 BNP 値 (pg/ml)
1	F	50	2	Diffuse SSc	Anti-topo I	54	342	38.2
2	F	49	8	Limited SSc	Anticentromere	40	N.D.	26.5
3	M	60	9	Limited SSc	Anti-U1 RNP	46	N.D.	100.2
4	F	58	6	Limited SSc	Anticentriole	50	299	73.7
5	M	54	4	Limited SSc	Anti-U1 RNP	31	596	30.9
6	F	52	8	Limited SSc	Anticentromere	43	N.D.	51.1
7	F	67	4	Limited SSc	Anticentromere	46	403	69.3
8	M	59	8	Diffuse SSc	Anti-topo I	35	526	13.7
9	F	60	3	Diffuse SSc	Anti-topo I	92	322	177.3
10	F	57	5	Limited SSc	Anticentromere	31	608	54.0

SSc, systemic sclerosis; topo I, topoisomerase I; BNP, brain natriuretic peptide.

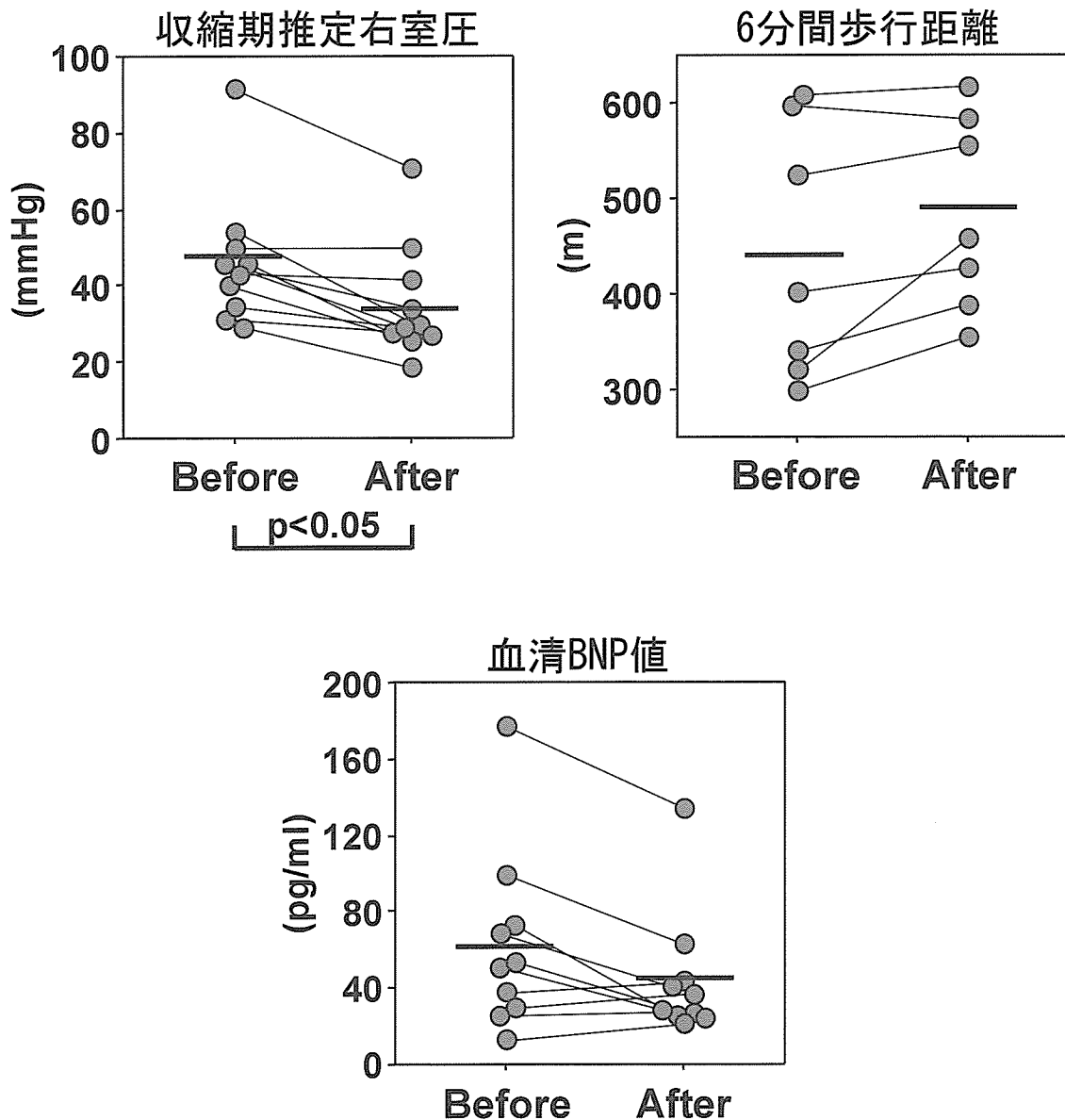


図1: ボセンタン投与前後での収縮期推定右室圧、6分間歩行距離、血清BNP値の推移。収縮期推定右室圧はカラードップラー心エコーにより測定した。

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

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

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 臨床免疫学講師
協力者	近藤裕也	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	坪井洋人	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	石井 亘	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	真村瑞子	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	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻 臨床免疫学講師
協力者	伊藤 聡	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻 臨床免疫学講師
協力者	堤 明人	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻 臨床免疫学助教授
協力者	住田孝之	筑波大学大学院人間総合科学研究科先端応用医学専攻 臨床免疫学教授

研究要旨

難治性皮膚潰瘍，組織壊死を呈した強皮症2例，悪性関節リウマチ1例に対してボセンタンを使用し，強皮症1例において皮膚潰瘍，組織壊死の改善が得られた。文献的には，強皮症ではボセンタンによる指尖潰瘍の予防効果が確認され，難治性指尖潰瘍の改善および治癒例も報告されているが，その他の膠原病類縁疾患に合併した皮膚潰瘍ではボセンタンによる治療効果についての報告は無い。強皮症における皮膚潰瘍，壊疽についてはボセンタンが有効な治療となりうる可能性がある。

A. 研究目的

エンドセリンは強力な血管収縮作用など種々の生体由来のペプチドであり，エンド

セリン受容体拮抗薬であるボセンタンは肺高血圧症の治療薬として本邦においては2005年6月に厚生労働省より正式に認可され，臨床応用されている。最

近の研究においてエンドセリンが膠原病類縁疾患における種々の病態で過剰発現していることが確認され、エンドセリン受容体拮抗薬を治療に応用する試みがなされている。特に強皮症における難治性指尖潰瘍に対するボセンタンの予防および改善の報告が散見されている。これらに基づき膠原病における難治性皮膚潰瘍症例に対するボセンタンの効果について、本院で経験した3症例をもとに検討した。

B. 研究方法

膠原病類縁疾患に起因したと考えられる皮膚潰瘍、壊疽を有する患者で（強皮症2例、悪性関節リウマチ1例）、既存の皮膚潰瘍治療を施行したにも関わらず改善が得られなかった患者に対してボセンタンを投与し、その治療効果を検討した。

C. 研究結果

【症例1】65歳 女性

基礎疾患：強皮症

現病歴：2001年ごろから両手足末梢のしびれ・浮腫が出現した。

2003年3月両下腿のしびれ・浮腫・右拇趾の潰瘍が出現し、徐々に増悪した。血管造影で両足関節以遠の血流途絶が認め、本院に入院した。抗セントロメア抗体陽性・皮膚硬化・両側肺線維症から強皮症と診断された。両下腿壊死に関しては保存的に改善が得られず、両下腿切断術を施行された。

2006年2月4日に左第2・第3指が暗赤色となり、疼痛が増強した。抗血小板剤の内服とlipo-PGE₁製剤の点滴を近医で継続したが、左第2・3指は黒く変色した。2006年2月16日左第2・3指壊死に対する加療目的で当科に入院した。

血管造影所見：左手の血管造影においては、入院時に黒色化していた左第2指・第3指の血流は中手骨中部レベルで完全に消失している。その他の指については、血流は保たれているが、部分的に血管の狭小化が認められる（図1）。

入院後経過：入院後、lipo-PGE₁製剤の点滴投与を継続するとともに、ヘパリンの持続静注も開始した。血流の改善は得られず、また血管造影所見とあわせ

て保存的加療は困難と考え、左第2指・3指および右第2指の切断術を施行した。

術後、残存していた指に軽度の血流障害の所見が認められたため、PGE₁製剤の持続静注を開始するとともにボセンタンを1日62.5mgから開始し、125mgまで増量して経過を観察した。ボセンタン開始にも関わらず、左第4指のDIP関節周囲の皮膚は黒色壊死した（写真1）。しかしその後は手指の壊死に進行は認められなかったため、PGE₁製剤の持続静注を中止し、ベラプロストナトリウムの内服に変更した。ボセンタン、ベラプロストナトリウムを継続したところ黒色化部分の下部は上皮化して上部の黒色部は脱落した（写真2）。

ボセンタン開始以降は、その他の部位には末梢循環不全に伴う皮膚壊疽は認められず経過した。本症例においては過去に末梢循環障害による皮膚組織壊死を繰り返していたが、ボセンタン投与後は既存の皮膚組織壊死部の改善が得られ、更に新たな皮膚組織壊死の出現も見られていないことから、ボセンタンによる治療効果が得られていると考えた。

【症例2】76歳 女性

基礎疾患：強皮症

現病歴：1992年頃から冬季に手指にRaynaud現象が出現した。1996年6月頃から咳嗽が出現した。同年10月に近医に入院し、強皮症と診断された（詳細不明）。

2006年春より足指尖部に潰瘍出現したが、自然軽快した。同年5月初旬に右第3指の指先に潰瘍が出現した。近医に入院し、lipo-PGE₁製剤を連日投与されたが、症状の変化は認めなかった。6月26日潰瘍治療のため当科に入院した。

身体所見：右第3指に、周囲に壊死を伴う指尖潰瘍を認めた（写真3）。

入院後経過：入院後、PGE₁製剤の持続静注を開始するとともに、ボセンタンを1日62.5mgから開始し、125mgまで増量した。潰瘍は徐々に縮小したため、PGE₁製剤を中止し、ベラプロストナトリウムの内服に変更したが、潰瘍の悪化は認められなかった。

ボセンタンを開始してから約2ヶ月、125mgに増

量後、約1ヶ月が経過した9月中旬から肝胆道系酵素の上昇傾向が認められ、9月19日の時点でAST 40IU/l、ALT 19IU/l、ALP 4122U/lと著明に上昇したため、同日でボセンタン、ペラプロストナトリウムともに中止した。2剤を中止後、肝胆道系酵素は徐々に低下し、最終的にはほぼ正常化した。ボセンタンを中止した後も、潰瘍は徐々に改善し、上皮化は進行した(写真4)。

ボセンタン投与後に指尖潰瘍の改善が得られたもののボセンタン中止後も悪化は見られないことから、本症例においてボセンタンの効果を評価するのは困難であった。

【症例3】31歳 女性

基礎疾患：悪性関節リウマチ

現病歴：幼少時に若年性関節リウマチと診断された。アスピリン内服を開始し、症状は軽快したため、1985年(10歳)から内服を中断した(詳細不明)。

2001年(26歳)頃から両下腿から足関節にかけて発赤・色素沈着・圧痛が出現した。2005年5月頃から左足関節外側に皮膚潰瘍出現し、同年6月10日に当科に入院した。

身体所見：左足関節外側に5cm大の皮膚潰瘍を認め、周囲にも小潰瘍が散在していた。非潰瘍部の皮膚には色素沈着を認めた(写真5)。

入院後経過：皮膚の病理所見、補体低値、RAHAの上昇などから、悪性関節リウマチと診断した。入院後、皮膚潰瘍に対しては、lipo-PGE₁製剤の投与を開始するとともに、プレドニゾロン15mg(体重あたり約0.5mg)およびメトトレキサートの内服を開始した。炎症所見の改善が得られたため、プレドニゾロン10mgまで減量して経過を観察したが、皮膚潰瘍はむしろ悪化したため、lipo-PGE₁製剤からPGE₁製剤の持続静注に変更し、更にインフリキシマブの投与も開始した。しかし免疫抑制に伴う易感染性のためCVカテーテル感染による敗血症を繰り返し、また潰瘍部の感染による皮膚潰瘍の悪化も見られたため、インフリキシマブ、PGE₁製剤の投与を中止した。2006年3月からボセンタン1日31.25mgを開始し、最終的に93.75mgまで増量した。

ボセンタン開始後も既存の皮膚潰瘍には改善は認められず、更に両足に新たな皮膚潰瘍も出現した。ボセンタン投与による潰瘍の明らかな改善効果は得られなかった(写真6)。

D. 考察

今回我々は膠原病類縁疾患に合併した難治性皮膚潰瘍、皮膚組織壊死症例3例に対してボセンタンを投与し、その効果を検討した。3例のうち強皮症で末梢循環障害に起因した皮膚壊死を来した症例において治療効果が得られたと考えた。

強皮症の指尖潰瘍は、末梢血管の病的収縮と線維性狭窄による循環障害が原因と考えられている。再発性であり、強い疼痛、感染の合併、壊死の進行により切断を余儀なくされる場合もあるため、QOLに著しい影響をもたらす。治療としてはCa拮抗薬、ACE阻害剤、プロスタグランジン製剤などの血管拡張薬、交感神経節ブロックなどが行われるが、難治性であったり、再発を繰り返す症例が存在する。指尖潰瘍に対するボセンタンの有効性についてはいくつかの報告で検討されているが、前向き検討を行ったものとしては、RAPIDS-1 study (Randomized, Placebo-Controlled Study on the Prevention of Ischemic Digital Ulcers secondary to systemic sclerosis)がある。この試験では指尖潰瘍の既往を有する強皮症の症例122例(ボセンタン群：79例、プラセボ群：43例)について、指尖潰瘍に対するボセンタンの効果を検討している。ボセンタン群では最初の4週間はボセンタン1日125mgを投与され、続く12週間はボセンタン1日250mgに増量された。結果は、ボセンタン群ではプラセボ群に比して新たな指尖潰瘍の発生は有意に少なく、特に試験開始時点で指尖潰瘍を有していたハイリスク群においてはその傾向が顕著であり、ボセンタンの強皮症の指尖潰瘍に対する予防効果が示されたことになる(図)。既存の潰瘍の治療経過については、ボセンタン群とプラセボ群に有意な差は認められず、ボセンタンの治療効果については有効性が示されなかった(1)。この他に多数例においてボセンタンの効果を検討した報告はないが、症例報告レベルでボセンタンによ

る指尖潰瘍の改善例が散見される (2, 3, 4, 5)。強皮症の指尖潰瘍以外の膠原病に関連した皮膚潰瘍、皮膚壊疽についてボセンタンの効果を検討した報告は、検索しえた範囲では認められなかった。

エンドセリンは強力な血管収縮作用など種々の生理活性を有する生体由来のペプチドであり、循環動態の恒常性維持や電解質の調節などの役割を有している。エンドセリンの過剰発現は組織の線維化、リモデリングといった膠原病でも認められるような病的プロセスに結びついているとされている (6)。いくつかの臨床研究において、強皮症では健常人と比較して血中エンドセリン濃度が上昇していることが確認されており、特にびまん性皮膚硬化を呈する症例がより高値であるとされ (7)、肺高血圧を有する症例や肺線維症を合併した症例の気管支肺胞洗浄液中でエンドセリンの高値が認められている (8, 9)。血中エンドセリン濃度の上昇は血管障害を反映しているのみである可能性はあるが、先に触れたボセンタンの指尖潰瘍に対する有効性や強皮症の二次性肺高血圧症に対する治療成績を考慮すると、エンドセリンが強皮症の病態自体に関与している可能性が示唆される。

E. 結論

今回我々は膠原病類縁疾患に合併した難治性皮膚潰瘍、皮膚組織壊死症例 3 例に対してボセンタンを投与し、強皮症で末梢循環障害に起因した皮膚壊死を来した 1 例において治療効果が得られたと考えた。文献的には、強皮症における指尖潰瘍に対するボセンタンの予防効果が示されており、軽快症例も報告されている。最近の研究からはエンドセリンが強皮症の病態自体に関与していることが示唆されており、指尖潰瘍や肺高血圧症を含めた各病態に対してボセンタンが有効である可能性があり、今後更に検討していく必要があると考えられた。

F. 文献

1. J. H. Korn, M. Mayes, M. Matucci Cerinic, M. Rainisio, J. Pope, E. Hachulla, E. Rich, P. Carpentier, J. Molitor, J. R. Seibold, V. Hsu, L. Guillevin, S. Chatterjee, H. H. Peter, J. Coppock, A. Herrick, P. A. Merkel, R. Simms, C. P. Denton, D. Furst, N. Nguyen, M. Gaitonde, and Carol Black, for the RAPIDS-1 Study Group. 2004. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 50:3985.
2. M. Humbert, and J. Cabane. 2003. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary artery hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology.* 42:191.
3. M. Ramos-Casals, P. Brito-Zeron, N. Nardi, G. Claver, G. Risco, F. -D. Parraga, S. Fernandez, M. Julia, and J. Font. 2004. Successful treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in four patients with systemic sclerosis. *Rheumatology.* 43:1454.
4. Michael J. Snyder, Mary R. Jacobs, Rafael G. Grau, David S. Wilkes, and Kenneth S. Knox. 2005. Resolution of severe digital ulceration during a course of bosentan therapy. *Ann Intern Med.* 142:802
5. J. Dunne, J. Dutz, K. Shojania, B. NG, and S. Van Eeden. 2006. Treatment of severe Raynaud's phenomenon with bosentan in a patient with systemic sclerosis. *Rheumatology* 45:911.
6. Maureen D. Mayes. 2003. Endothelin and endothelin receptor antagonists in systemic rheumatic disease. *Arthritis Rheum.* 48:1190.
7. Yamane K., Miyauchi T., Suzuki N., Yuhara T., Akama T., Suzuki H., and Kashiwagi H. 1992. Significance of plasma endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J. Rheumatol.* 21:1838.
8. Vancheeswaran R., Magoulas T., Efrat G., Wheeler-Jones C., Olsen I., Penny R., and Black C. M. 1994. Circulating endothelin-1 levels in patients with systemic sclerosis. *J.*

Rheumatol. 21:1838.

9. Reichenberger F., Schauer J., Kellner K., Sack U., Stiehl P., and Winkler J. 2001. Different expression of endothelin in the bronchoalveolar lavage in patients with pulmonary disease. *Lung.* 179:163.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第2回千葉・つくば 膠原病肺高血圧症研究会
2006年10月21日

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし



画像： 症例1の左手血管造影. 入院時に黒色化していた左第2指・第3指の血流は中手骨中部レベルで完全に消失している.



写真1： 症例1. 左第2指・3指切断術後. ボセンタン投与にも関わらず, 残存した第4指PIP関節部に血流障害による黒色壊死が出現した.

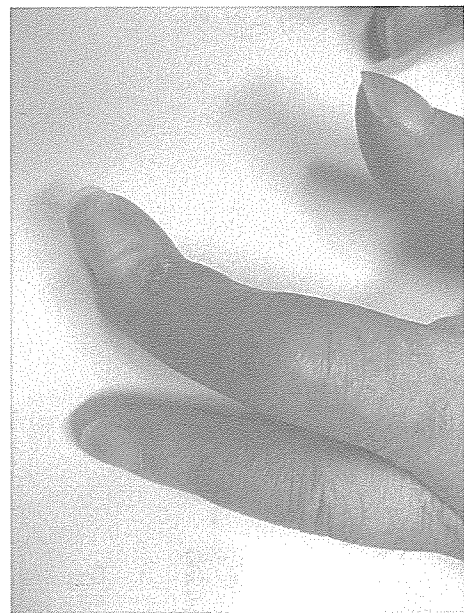


写真2： 症例1. ボセンタン投与の継続により壊死の進行は認められず, 第4指の黒色壊死部は脱落し, 下部は上皮化した.



写真3： 症例2. 入院時, 右第3指に周囲に壊死を伴う指尖潰瘍を認めた.



写真4： 症例2. 指尖潰瘍はボセンタンを中止した後も徐々に改善し, 上皮化は進行した.

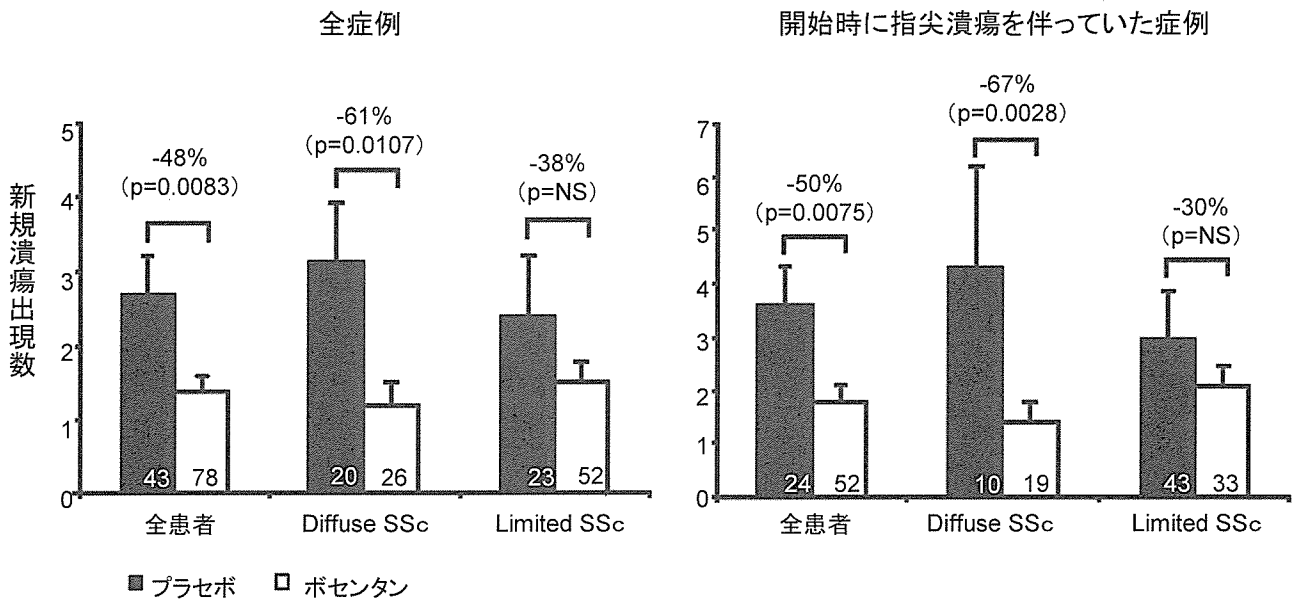


写真5： 症例3. 左足関節外顆に5cm大の皮膚潰瘍を認め、周囲にも小潰瘍が散在していた。非潰瘍部の皮膚には色素沈着を認めた。



写真6： 症例3. ボセンタンを含めた各種治療を施行したが、右足関節外顆周囲から下腿にかけて皮膚潰瘍が出現し、徐々に増悪した。

図



図： 強皮症122例における指尖潰瘍に対するbosentanの治療効果についての検討

J. H. Korn et al.

Digital Ulcers in Systemic Sclerosis -Prevention by Treatment With Bosentan, an Oral Endothelin Receptor Antagonist .

Arthritis & Rheumatism 2004 ; 50 : 3985-3993

より改変

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

強皮症の末梢循環障害に対するスタチン療法の長期効果

分担研究者	桑名正隆	慶應義塾大学医学部内科助教授
協力者	岡崎有佳	慶應義塾大学医学部総合医科学研究センター 特別研究助手
協力者	鎗木淳一	東京電力病院内科科長

研究要旨

近年、我々は強皮症患者に骨髄由来の循環血管内皮前駆細胞（CEP）の減少と成熟障害が存在し、それを介した血管修復不全が強皮症に特有な末梢血管病変を誘導するという新たな概念を提唱した。昨年度はスタチン系薬剤を強皮症患者に 12 週間投与する前向き試験を行い、アトルバスタチン投与が CEP を動員することでレイノー現象をはじめとした末梢循環障害を軽減することを報告した。本年度は強皮症に対するスタチン系薬剤の長期臨床有用性を検討するため、12 ヶ月間の前向きオープン試験を行った。強皮症 8 例にアトルバスタチン 10mg を 1 年間投与したところ、3、12 ヶ月後にレイノー状態スコア、血管傷害マーカーが有意に改善し、手指潰瘍新規発症数も減少した。一方、CEP の増加は 1 ヶ月後がピークでその後は徐々に減少した。スタチン系薬剤の強皮症による末梢循環障害に対する長期に渡る有効性が確認されたが、そのメカニズムとして血管内皮保護など CEP 動員以外の機序の関与も考えられた。

A. 研究目的

強皮症では皮膚および内臓諸臓器の線維化に加えてレイノー現象、指尖潰瘍などの末梢循環障害を高率に認める。強皮症に伴う血管病変は病理学的に小動脈レベル以下の動脈における内腔狭窄と血管数減少の 2 つの特徴を有する。従来、成人における傷害血管の修復や血管新生は近傍の成熟血管内皮細胞の増殖と移動により誘導されると考えられてきた。近年、成人におけるこの過程に骨髄由来の循環血管内皮前駆細胞（CEP）が重要な役割を果たすことが明らかにされた¹⁾。我々は CEP を定量化するアッセイ系を確立し、強皮症患者末梢血中で CEP の減少と成熟障害が存

在することを報告し²⁾、CEP 異常による血管修復不全が強皮症に特有な末梢血管病変を誘導するという新たな病態概念を提唱した。この概念に基づき、CEP 数の増加あるいは分化能改善が強皮症の末梢循環障害に対する新たな治療戦略となる可能性を考えた。昨年度、スタチン系薬剤アトルバスタチンを強皮症患者に 12 週間投与するオープン試験を行い、CEP の増加とともに末梢循環障害の改善がみられることを報告した³⁾。そこで、本年度は強皮症血管病変に対するアトルバスタチンの長期有効性を確認するため、12 ヶ月間の前向きオープン試験を実施したので、その結果を報告する。

B. 研究方法

1. 対象

アメリカリウマチ学会 (ACR) の分類基準⁴⁾を満たす成人強皮症患者 8 例を対象とした。強皮症の病型、罹病期間は問わなかったが、長期に渡る血清総コレステロール低値による悪影響の可能性を除外できなかったため、血清総コレステロール値が 200mg/dl 以上の症例に限定した。また、強皮症に対して疾患修飾作用を有する可能性がある薬剤 (副腎皮質ステロイド、D-ペニシラミン、ブシラミン、シクロフォスファミド、ボセンタン) および血管拡張作用を有する薬剤 (Ca 拮抗薬、プロスタグランジン製剤、ビタミン E、血小板凝集抑制薬など) を過去 6 ヶ月以内に追加または容量を変更した例は除外した。全ての患者に対して研究内容を説明し、文書による同意を得た。

2. 試験プロトコール

偽薬投与群を設定しないオープン前向き試験とした。強皮症患者にアトルバスタチン (商品名リピトール) 10mg 朝 1 回を 12 ヶ月間投与した。投与開始日、投与期間中 (1、3、12 ヶ月) に以下の検討を行った。①末梢血 20ml あたりの CEP 数、②血漿中血管新生因子 (VEGF、bFGF)、③血清中血管内皮障害マーカー (可溶性 VCAM-1、E-selectin)、④アンケート調査によるレイノー状態スコア (Raynaud condition score: RCS) および HAQ、VAS スケール (レイノー現象、疼痛、患者による全般評価、医師による全般評価)、AIMS2 スケール (tension、mood)、⑤血清肝機能 (AST、ALT、ALP) および CK 値。筋痛、脱力、皮疹などアトルバスタチンと関連する可能性のある自覚症状の出現、あるいは総コレステロール値が 140mg/dl 未満となった時点で投与を中止することとした。なお、本研究計画は慶應義塾大学医

学部倫理委員会での承認を受けた。

3. CEP の定量²⁾

末梢血 20ml より単核球を分離し、MACS ビーズ (Miltenyi Biotech, Bergisch Gladbach, Germany) を用いて CD34⁺細胞を enrich した。CD34、VEGFR2、CD133 に対するモノクローナル抗体を用いて CD34⁺細胞分画を三重染色した。CD34⁺VEGFR2⁺CD133⁺細胞の割合をフローサイトメトリーにより求め、FlowCount マイクロビーズ (Beckman-Coulter, Hialeah, FL, USA) を用いて定量化した。CEP 数は末梢血 20ml あたりの絶対数で表した。

4. 循環液性因子濃度の測定

血漿中の VEGF、可溶性 VCAM-1、可溶性 E-selectin、血清中の bFGF は市販の ELISA キット (R&D Systems, Minneapolis, MN または Bender MedSystems, Burlingame, CA, USA) により測定した。

4. 統計学的解析

投与前値に対するパラメータの変化は paired t-test を用いて検定した。

C. 研究結果

エントリーした 8 例の強皮症患者 (うち 5 例が diffuse 型) 全例で投与期間中に筋症状、皮疹、肝機能障害、CK 上昇などアトルバスタチンとの関連が疑われる有害事象は観察されず、脱落例はなかった。図 1 にアトルバスタチン投与前後の CEP 数と RCS の推移を示す。CEP はアトルバスタチン投与 1 ヶ月後に有意に増加したが、その後は徐々に減少した。一方、RCS はアトルバスタチン開始後に徐々に低下し、3、12 ヶ月目には投与前値に比べて有意に改善した。VAS スケールによるレイノー現象、患者による全般評価、医師による全般評価も 3、12 ヶ月後に有意に改善したが、VAS

による疼痛スケール、HAQ-DI、スキンスコアに有意な変化はなかった。アトルバスタチン開始後にAIMS2のtension、moodスケールともに改善傾向を示し、moodスケールの12ヶ月後の変化は統計学的に有意であった。

エントリー8例中3例で過去1年間に手指潰瘍の既往があったことから、それら症例における新規潰瘍発生頻度をアトルバスタチン開始前後1年間で比較した。その結果、投与前には3.7/年/患者であった手指潰瘍発生数が1.0/年/患者に減少していた。

末梢血中の血管新生因子の推移を調べると、VEGF、bFGFはアトルバスタチン開始後に減少し、12ヶ月後には投与前に比べて有意に減少した。また、血管内皮傷害マーカーである可溶性VCAM-1、E-セレクトインもアトルバスタチン投与により有意に減少した。

D. 考案

今回の12ヶ月間の前向きオープン試験は基本的に昨年度の3ヶ月間の短期臨床試験の成績を再現し、さらにその効果が長期に渡って持続することを示す成績であった。アトルバスタチン投与は強皮症患者におけるRCSを改善し、血管病変を反映して上昇していた末梢血中の血管新生因子や血管内皮傷害マーカーを減少させる効果が実証された。さらに、検討症例数は少ないものの、アトルバスタチンが手指潰瘍の発生数を予防する可能性も示された。アトルバスタチンをはじめとしたスタチン系薬剤は高脂血症治療薬として広く用いられ、その高い安全性が知られている。今回の臨床試験でも有害事象を認めなかった。したがって、スタチン系薬剤は強皮症の末梢循環障害に対して長期に渡って有効性と安全性の高い治療と考えられる。

強皮症患者では骨髄でのCEPの分化、放出障害の存在が想定されている。スタチン系薬剤はCEPの幹細胞レベルでの分化、増殖を促進する作用が報告されており⁵⁾、CEPの質的異常が存在する強皮症においてもある程度の効果を発揮することが示された。ただし、アトルバスタチンによるCEP動員作用は1ヶ月目がピークで、その後は服用を継続していたにもかかわらずCEP数は減少した。一方、RCSを含めた臨床効果は1ヶ月目には明らかでなく、その後顕著となり、多くの指標が12ヶ月時点で最も改善していた。その理由として、動員されたCEPによりまず血管内皮が修復され、遅れて機能的改善がみられる可能性が想定される。一方、スタチン系薬剤はRho、Rasシグナルを修飾することでコレステロール産生抑制を介さない様々な効果(多面性作用;pleiotropic effect)を有する。それらの中には一酸化窒素(NO)産生増強による血管内皮保護作用、血管内皮細胞における炎症性サイトカインや接着分子の発現抑制、線維化抑制などが含まれ⁶⁾、CEP動員に加えてこれらの機序が複合的に働く可能性が考えられる。

スタチン系薬剤の種類や最適な投与量など検討すべき課題は残されているが、今後スタチン系薬剤を積極的に強皮症患者に使用していくべきと考えられる。

E. 結論

スタチン系薬剤は強皮症の末梢血管病変に対して有効であった。

F. 文献

1. Bhattacharya V, McSweeney PA, Shi Q, et al. Enhanced endothelialization and microvessel formation in polyester grafts seeded with CD34⁺

- bone marrow cells. *Blood* 2000; 95: 581-5.
2. Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 603-10.
 3. Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, et al. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 1946-51.
 4. Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-90.
 5. Dimmeler S, Aicher A, Vasa M, et al. HMG-CoA reductase inhibitors (statins) increase endothelial progenitor cells via the PI3-kinase/Akt pathway. *J Clin Invest* 2001; 108: 391-7.
 6. Kuwana M. Potential benefit of statins for vascular disease in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 2006; 18: 594-600.

G. 研究発表

1. 論文発表

Kuwana M, Kaburaki J, Okazaki Y, Yasuoka H, Kawakami Y, and Ikeda Y. Increase in circulating endothelial precursors by atorvastatin in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2006; 54(6):

1946-1951.

Kuwana M. Potential benefit of statins for vascular disease in systemic sclerosis. *Curr. Opinion Rheumatol.* 2006; 18(5): 594-600.

2. 学会発表

古屋善章、岡崎有佳、佐藤伸一、竹原和彦、桑名正隆: 強皮症に対するシクロホスファミド静注療法は血管内皮前駆細胞を動員する. 第50回日本リウマチ学会総会 (長崎). 2006. 4.

桑名正隆: 全身性強皮症における末梢循環障害の病態と新たな治療アプローチ. 第38回日本結合組織学会学術集会 (前橋). 2006. 5.

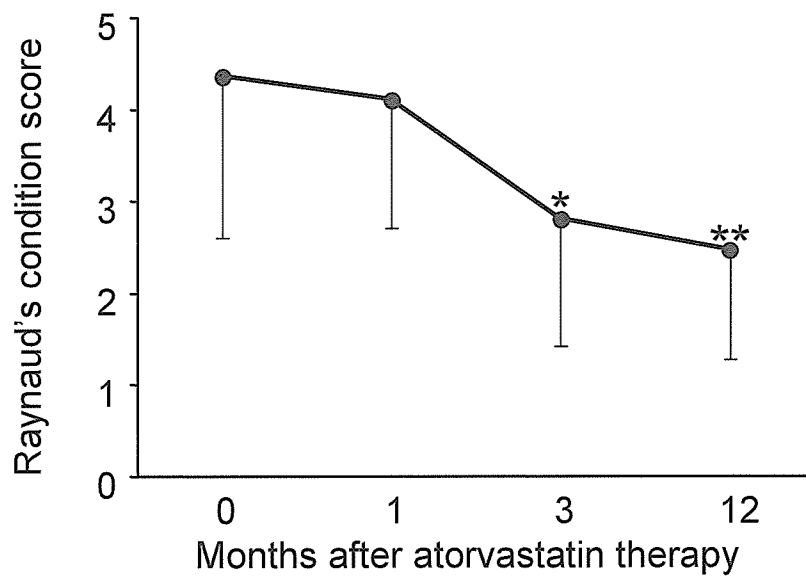
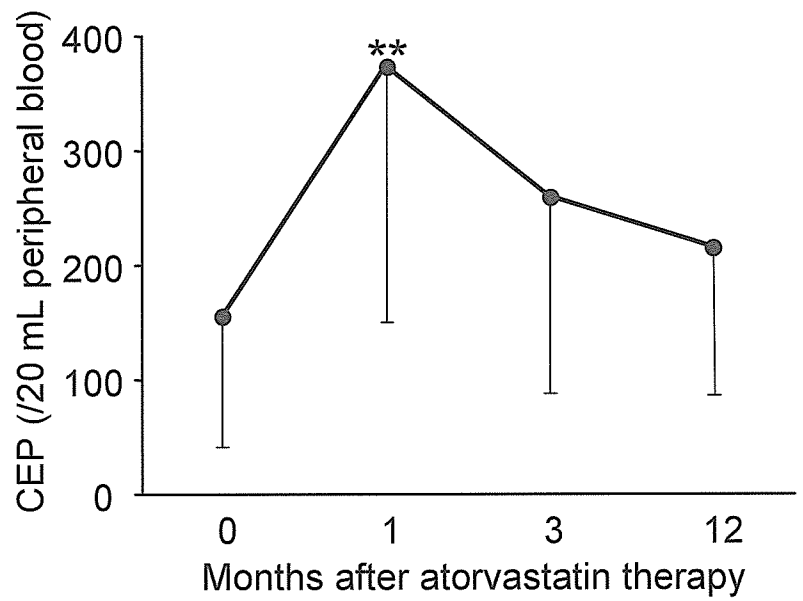
桑名正隆: 末梢血単球を用いた血管再生療法. 第27回日本炎症・再生医学会 (東京). 2006. 7.

古屋善章、桑名正隆: 強皮症と脈管形成不全 -強皮症の新たな治療戦略をめざして-. 第17回日本リウマチ学会関東支部学術集会 (東京). 2006. 12.

Kuwana M: Circulating endothelial progenitors as a therapeutic target for scleroderma vascular disease. The 9th International Workshop for Scleroderma Research (Boston). 2006. 8.

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし



*P < 0.05 and **P < 0.01 compared with the baseline

☒1

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

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

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
協力者 田中住明 北里大学医学部膠原病・感染内科学講師
協力者 近藤啓文 北里研究所メディカルセンター病院

研究要旨

全身性強皮症の重症消化管病変、特に重症度分類 Grade 3 以上の重症腸管病変を合併した 17 症例中 8 症例は経口から十分な栄養摂取が困難になり在宅中心静脈栄養法 (TPN) を導入した。腸管蠕動促進薬や抗菌薬の併用投与を行ったが 13C 脂肪酸吸収呼吸気試験による 22 か月後の腸管機能は平均%低下を示した。TPN は平均 4.5 年施行された。現在まで 3 症例生存平均 76.3 か月 (6.1 年) 継続している。長期 TPN の問題としてポート感染、栄養管理上経口摂取量の低下に伴い栄養状態の維持が困難になる。腸管内ガスの貯留による嚥下困難や骨密度が低下 (平均 YAM74%) するなどの問題が生じている。

A. 研究目的

全身性強皮症 (SSc) は高頻度に消化管障害を合併する。しかし下部消化管合併症の頻度は上部消化管低い。2004 年の厚生労働省研究班の各施設の 561 例の強皮症患者において下部消化管重症度分類 Grade 3 以上すなわち抗菌薬の服用や偽性腸閉塞などがある患者は 7.54% と少ない。しかし患者の下部消化管障害は QOL を著しく低下させる。しかし現在でも治療は腸管蠕動促進薬や抗菌薬による腸内細菌叢の制御である。長期的にこの保存療法で栄養吸収機能などが改善を持続するか明らかではない。また在宅中心静脈栄養法 (TPN) を適応した患者は低残渣食の経口摂取と薬剤治療の併用を行っているが長期管理が可能か全身的な問題はないか検討することを目的とした。

B. 方法

1983 年から 2005 年の間北里大学病院膠原病感染内科に入院した厚生労働省全身性強皮症研究班 2004 年強皮症重症度分類 Grade 3 以上の患者 17 名においてその臨床経過を解析した。また 13C 脂肪酸吸収呼吸気試験による脂肪酸吸収能を指標とする吸収能の測定をおこなった。

C. 結果

重症度 Grade 3 以上の 17 名中 8 症例は最終的の HPN の導入が必要であった。強皮症発症、腹部症状出現後平均 5.4 年の保存療法を行い偽性腸閉塞に対する禁食、超蠕動促進薬 (オクトレオチド 50%、メトクロパミド 50%、ジノプロスト 100%) 抗菌薬 (カナマイシンなど) 88% の症例で使用したが TPN の導入をおこなった。TPN は

完全皮下埋め込み型カテーテル(ポート式)を用い TPN 導入 1 年後平均体重 36.7 ± 3.5 Kg から 42.7 ± 3.5 Kg (BMI $16 \pm 3.2\%$ から $19.7 \pm 4.2\%$) に上昇するがそれ以上の増加は観察されていない。カテーテル合併症は 18260 回のカテーテル使用に対して感染 18 回 (0.1%) でもっとも多く Staph. aureus や Staph. epidermidis の感染が多く 2 症例は繰り返す感染や膿瘍形成のためポートの抜去が必要であった。ポート刺入部の静脈血栓性閉塞は 2 回認められた。死因は 2 症例心不全で死亡した。肺結核 1 例、悪性腫瘍 1 例であった。現在 3 症例が生存し外来で TPN の導入をおこない加療している。平均生存期間 76.3 か月 (平均 6.1 年) TPN を継続している。3 症例とも TPN は夜間のみ輸液量 1000ml、約 900Kcal の補充を行い低残渣食約 500Kcal の補充を目標としている。ビタミン等も補充し、脂肪製剤も 1 か月に 1 度補充した。3 症例とも Diffuse Scleroderma であるが TPN 導入後 SSc の病態の悪化はなかった。しかし体重の増加は導入 1 年後より変化はなかった。血液検査上総タンパク、アルブミン、電解質異常は認められなかった。DEXA による骨密度を腰椎、大腿骨頭を測定した平均 YAM74%と低下し、最大 YAM58%に低下していた症例も認められた。

D. 考察

SSc 患者の重症消化管病変は患者の QOL を著しく低下させる。米国からの報告ではとくに吸収不良症候群や再発を繰り返す偽性腸閉塞、10%の体重減少は予後不良に因子であり 9 年以内に 85%が死亡したと報告されている。本院 165 症例のなかで

下部消化管障害を有する SSc の生命予後について COX hazard 解析を行ったが hazard rate 1.3 であり心筋障害の hazard rate は 4.3 と比較し大きな差は無かった。しかし過去に TPN を導入した患者は死亡まで 43 か月 (3.6 年) と短命であった。心不全や感染症を頻発し予後不良であった。患者はある程度自己管理能力があり清潔操作、輸注ポンプの操作などが可能であることが必須である。使い捨て注射器タイプのヘパリン生食を用いること低残渣食や摂取水分量の指導を守れることなどが長期維持につながる。しかし根本的な腸管病変は徐々に進行し腸管蠕動促進薬は徐々に効果が低下する。抗菌薬の服用も早期に効果は認められるが長期に効果は減弱する。経口摂取による栄養吸収が低下しカロリー摂取量の低下が認められる。13C 脂肪酸吸収呼吸試験でも Grade3 以上の症例の吸収能は徐々に低下し 20 か月で 20%以上低下し消化管の線維化が進み吸収予備能力は低下すると考えられる。

骨粗鬆症が極度に進展している症例が特に TPN 導入例や腸管吸収不良が確認されている症例にみとめられた。特に DEXA により腰椎や大腿骨では平均 YAM74%と低下しとくに YAM58%と極度に低下を示していた症例が存在した。Ca 摂取量不足や吸収不良では Vitamin D 吸収が障害されており Ca 吸収障害も関与している可能性がある。PSL 投与例は 1 例であり 10mg と少量である点からステロイドによるものだけとは考えにくい。しかしピフォスフォネート製剤は食道炎の副作用があり消化管合併症のある SSc 症例は適応が困難である。輸液中のカルシウム量等を考慮する必要がある。