

- et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *New Engl J Med* 1984; 310:142-148
4. Alexander EL, Firestein GS, Weiss JL, et al. Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Inter Med* 1986; 105:661-668
5. Nakajima K, Taki J, Kawano M, et al. Diastolic Dysfunction in Patients with Systemic Sclerosis Detected by Gated Myocardial Perfusion SPECT: An Early Sign of Cardiac Involvement. *J Nucl Med* 2001; 42:183-188
6. Gürtner C, Werner RJ, Krause BJ, Wendt T, Hör G, Holzmann H. Early diagnosis of cardiac involvement in systemic sclerosis by ¹²³I-MIBG neurotransmitter scintigraphy. *Nucl Med Commun* 1998; 19: 849-858
7. Nakajima K, Nishimura T. Inter-institution preference-based variability of ejection fraction and volumes using quantitative gated SPECT with ^{99m}Tc-tetrofosmin: a multicentre study involving 106 hospitals. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2006;33:127-133.
8. Nakajima K, Kawano M, Hasegawa M, Taki J, Fujimoto M, Takehara K, Tonami N.

Myocardial damages in systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT and sympathetic imaging. *Circ J* 2006;70:1481-1487.

G. 研究発表

1. 論文発表

Nakajima K, Kawano M, Hasegawa M, Taki J, Fujimoto M, Takehara K, Tonami N. Myocardial damages in systemic sclerosis detected by gated myocardial perfusion SPECT and sympathetic imaging. *Circ J* 2006;70:1481-1487.

2. 学会発表

1) 第53回米国核医学会 (2006)

Nakajima K, Kawano M, Taki J, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Tonami N. Non-symptomatic myocardial damage detected by gated SPECT and MIBG imaging in patient with systemic sclerosis

[53rd annual meeting of the Society of Nuclear Medicine, San Diego, USA, June3-7, 2006]

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

Table 1

¹²³I MIBG and gated SPECT studies in the control and systemic sclerosis groups

	Control	Systemic Sclerosis	p value
Number of patients	14	23	
Sex M:F	4:10	5:18	n. s.
Age	54.4+/-11.9	54.1+/-11.7	n. s.
¹²³ I MIBG parameters			
Early H/M ratio	2.13+/-0.18	2.02+/-0.22	n. s.
Delayed H/M ratio	2.31+/-0.16	2.04+/-0.29	0.0037
Washout rate (%)	11.1+/-4.3	18.2+/-7.0	0.0015
Gated myocardial perfusion SPECT			
End-diastolic volume (ml)	68.1+/-20.1	62.3+/-21.4	n. s.
Ejection fraction (%)	68.4+/-8.5	73.5+/-9.3	n. s.
Peak filling rate (/s)	2.55+/-0.55	2.76+/-0.66	n. s.
Time to peak filling (ms)	160.4+/-24.7	184.4+/-34.6	0.030
Time to peak filling /RR Interval	0.179+/-0.029	0.214+/-0.056	0.039

Table 2 Contingency tables for mild and severe groups of SSc and control group

a. Abnormal TPF>200 msec

	Normal	Abnormal	Total
Control	14(100%)	0(0%)	14
Mild	6(86%)	1(14%)	7
Severe	9(56%)	7(44%)	16
Total	29(78%)	8(22%)	37
	χ^2	p	
Likelihood ratio	10.962	0.0042	
Pearson	8.707	0.0129	

b. Abnormal TPF/RR>0.23

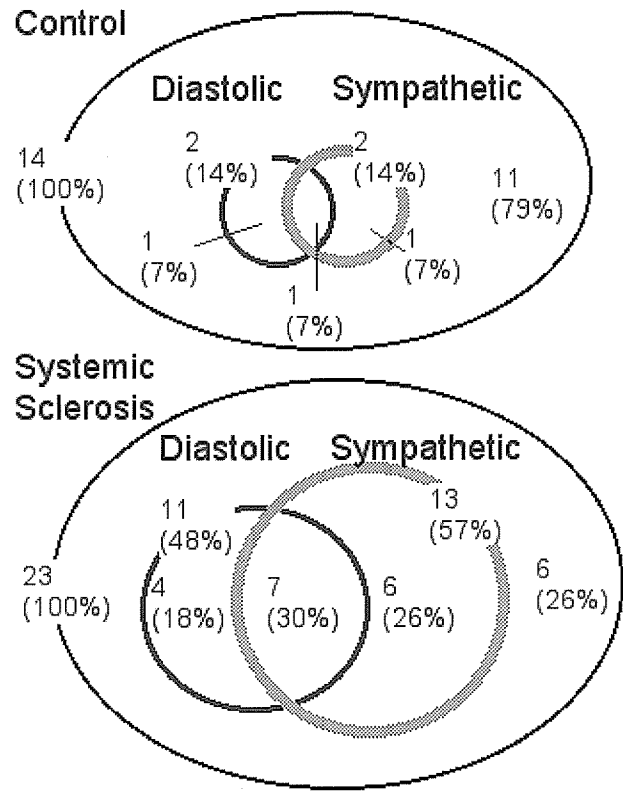
	Normal	Abnormal	Total
Control	13(93%)	1(7%)	14
Mild	7(100%)	0(0%)	7
Severe	8(50%)	8(50%)	16
Total	28(76%)	9(24%)	37
	χ^2	p	
Likelihood ratio	11.669	0.0029	
Pearson	10.225	0.0060	

c. Abnormal delayed H/M ratio<2.00

	Normal	Abnormal	Total
Control	13(93%)	1(7%)	14
Mild	4(57%)	3(43%)	7
Severe	8(50%)	8(50%)	16
Total	25(68%)	12(32%)	37
	χ^2	p	
Likelihood ratio	7.680	0.0215	
Pearson	3.686	0.0353	

d. Abnormal MIBG washout rate>20%

	Normal	Abnormal	Total
Control	14(100%)	0(0%)	14
Mild	5(71%)	2(29%)	7
Severe	10(63%)	6(37%)	16
Total	29(78%)	8(22%)	37
	χ^2	p	
Likelihood ratio	9.088	0.0106	
Pearson	6.442	0.0399	



Likelihood ratio $\chi^2=10.233$, $p=0.0167$
 Pearson $\chi^2=9.728$, $p=0.0210$

Figure 1. Incidence of abnormality for diastolic and sympathetic dysfunction

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

全身性強皮症の骨量減少に関する検討

分担研究者	高橋裕樹	札幌医科大学医学部第一内科講師
協力者	山本元久	札幌医科大学医学部第一内科
協力者	鈴木知佐子	札幌医科大学医学部第一内科
協力者	嵯峨賢次	札幌医科大学医学部皮膚科助教授

研究要旨

骨粗鬆症は脆弱性骨折による機能障害や慢性疼痛のみならず、骨格変形を介して臓器障害を生じ、生命予後にも影響する重篤な骨疾患である。特に膠原病においては病態（慢性炎症・低栄養状態）そのものに加え、治療薬として頻用されるステロイド薬が高度な骨量減少を来すことから、日常診療において十分な配慮が必要である。そこで当科にて診療中の強皮症例を対象に骨量評価、および骨量減少に関する臨床的因子について検討を行った。強皮症30例（平均年齢58.2歳、閉経後21例）における腰椎骨密度は%YAMで $82.6 \pm 2.4\%$ であり、骨量減少例は8例（26.7%）、骨粗鬆症例は5例（16.7%）であった。腰椎骨密度の%年齢別平均値は $100.4 \pm 3.1\%$ であり、同年代の健常人骨密度と同程度であった。腰椎骨密度はステロイド投与群で有意に低値（%年齢別平均値はステロイド投与群で $94.7 \pm 4.7\%$ 、非投与群で $106.5 \pm 3.3\%$ ）であり、また、Body Mass Index（BMI）と有意な正の相関関係を認めた。閉経、罹病期間、病型、自己抗体、臓器障害、骨吸収マーカーとは有意な関連を認めなかった。強皮症の診療においてステロイド使用例、および BMI 低値においては骨粗鬆症の管理において特に慎重な注意を要すると考えられた。

A. 研究目的

骨粗鬆症は骨量の減少と骨質の劣化により骨強度が悪化して骨折のリスクが増加しやすいことが特徴的な骨疾患と定義される。本疾患の主な臨床症候は脆弱性骨折とこれに続発する機能障害や慢性疼痛である。しかしながら、最も頻度の高い椎体骨折は半数以上が無症候性であるが、脊柱の変形や姿勢異常を引き起こし、さらに消化器系・呼吸器系の機能

障害などにより、QOL の著明な低下のみならず、生命予後を悪化させることが明らかになっている。

自己免疫疾患を基盤として発症する慢性炎症性疾患である膠原病においては、炎症性サイトカインそのものが骨吸収を促すとともに、治療において頻用されるステロイド薬が骨形成抑制や二次的な副甲状腺機能・骨吸収亢進を介して、著しい骨量減少を生じることから、

近年膠原病診療において、骨粗鬆症への対応が重視されている。特に関節リウマチや全身性エリテマトーデスにおいては高率に骨粗鬆症が合併し、積極的な予防・治療を行うことが提唱されているが、強皮症(SSc)における骨量の変化に関しては必ずしも十分な注意が払われていない。そこで今回我々は当科で診療中のSSc症例を対象に骨塩定量(BMD)を施行し、骨量減少状態の評価を行うとともに、各種臨床因子との関連を解析した。また、これまでの報告との検討を通して、SSc診療における骨粗鬆症治療についても若干の考察を加えたので報告する。

B. 研究方法

1) 対象患者

札幌医科大学附属病院第一内科・皮膚科にて診療中のSSc30例を対象とした。

全例女性で、30例中閉経後は21例、平均年齢は58.2歳(26-79歳)、平均罹病期間は7.9年、平均BMI (Body Mass Index) は21.8。強皮症の病型はlimited型が18例、diffuse型が12例、SScに伴う臓器病変として食道病変が15例、間質性肺炎が15例に認められ、また関節症状は17例にみられた。自己抗体は抗セントロメア抗体が15例、抗Scl-70抗体が2例、抗RNAポリメラーゼIII抗体が1例で陽性であった。プレドニゾロン(PSL)は主に関節症状、皮膚硬化に対して15例(50%)で使用されており、平均投与量は7.1 mg/日、平均投与期間は5.6年であった。またPSL使用例中7例に骨粗鬆症の治療・予防のため、ビスフォスフォネート製剤が使用されていた。

2) BMDの測定

骨塩定量は二重光子吸収測定法(DXA法)により腰椎(L2-L4)と大腿骨頸部で施行した。測定されたBMDは若年成人平均値(young adult mean:YAM)を基準とした%YAMと、症例と同年代の健常者の平均値を基準とした%年齢別平均値を用いて検討を行った。なお、骨量減少状態の評価は原発性骨粗鬆症診断基準(日本骨代謝学会2000年改訂)に従い、腰椎BMDの%YAMが80%未満を骨量減少、70%未満を骨粗鬆症と診断した。

3) 骨代謝マーカーの測定

骨代謝マーカーのうち、骨吸収状態を反映するとされる尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド(NTX)を測定した。

C. 研究結果

1) SSc症例におけるBMD

SSc症例の腰椎BMD・大腿骨頸部の平均%YAMはそれぞれ $82.6 \pm 2.4\%$ 、 $86.0 \pm 2.2\%$ であり、骨量減少例は8例、骨粗鬆症例は5例であった。ただし、腰椎BMD・大腿骨頸部の%年齢別平均値はそれぞれ $100.4 \pm 3.1\%$ 、 $104.6 \pm 3.4\%$ であり、同世代の健常人と同等、ないしはそれ以上のBMDであった。

2) ステロイド使用の有無と腰椎BMD(図1)

ステロイド使用群と未使用群の腰椎BMDを比較したところ、%年齢別平均値はステロイド投与群で $94.7 \pm 4.7\%$ 、非投与群で $106.5 \pm 3.3\%$ であり、投与群で有意に低下していた。

3) BMIと腰椎BMD (図2)

BMIと腰椎BMDの間には有意な正の相関が認められ ($r=0.50$), BMIが低下しているほど腰椎BMDが低く, 原発性骨粗鬆症と同様の関連が確認された。

4) その他の臨床因子と腰椎BMDの関連

閉経の有無, 罹病期間, 病型 (limited型・diffuse型), 自己抗体 (抗Scl-70抗体, 抗セントロメア抗体, 抗RNAポリメラーゼIII抗体), 臓器障害 (消化管・肺) とは有意な関連を認めなかった。

5) SSc症例における尿中NTX (図3)

今回測定しえた14例の平均尿中NTXは46.5 ± 7.8 nM BCE/nM Crであり, 骨量減少予測のカットオフ値 35 nM BCE/nM Cr を上回っていた。しかしながら, 骨量正常群と, %YAM80%未満の骨量減少・骨粗鬆症群で, 尿中NTXに有意差は認められなかった。また, 尿中NTXと閉経の有無, ステロイド使用の有無, 病型などの臨床因子との間にも関連はなかった。

D. 考 按

自己免疫異常を基盤とした慢性炎症性疾患である膠原病の病態には多彩なサイトカインが関わっていることが明らかにされつつある。特に骨代謝に関しては, 炎症性サイトカインであるTNF α (tumor necrosis factor- α), IL-1 (Interleukin-1) が破骨細胞の分化・活性化により骨吸収性に, またTh1 cytokineであるIFN γ (Interferon- γ) は直接作用としては骨吸収抑制性に作用するものの, その強

力なT細胞活性化作用により, 間接的に骨吸収を促進することなどが明らかになっている (1)。

SScの病態, 特に皮膚硬化に密接に関連しているTGF β (transforming growth factor- β) の骨代謝に対する作用に関しては, 必ずしも一致した見解が得られていない。骨芽細胞に選択的にTGF β を強発現させたマウスでは高回転型の骨粗鬆症が生じる一方, TGF β の局所投与が骨形成を増加させたと報告されている (2)。またTGF β は強力なT細胞増殖抑制, および炎症性サイトカイン産生抑制作用を有しており, これら免疫抑制作用を介して骨量減少に対して抑制的に作用すると想定される。実際, 卵巣摘出による人工的なエストロゲン欠乏状態により惹起される骨粗鬆症モデルマウスにおいて, TGF β の発現誘導が骨量低下を抑制することが報告されている (3)。従って, TGF β の骨代謝に対する影響は, 直接作用・間接作用の総和で解釈しなければならない。

生体内においてはTGF β のみならず, 上述のような複数の因子が関与するためとも想定されるが, SSc症例の骨量測定に関する報告は必ずしも一定していない (4)。La Montegaらはステロイド使用例や腎不全・吸収障害などの重篤な臓器障害合併例を除いたSSc例を健康人と比較し, 有意な腰椎BMD低下を報告した (5)。BMD低下に関連する要因としてSScでの早期閉経を指摘した。Fredianiらもステロイド・免疫抑制剤未使用のSSc例においてBMD低下を報告し, 関連する因子として年齢, BMI, 閉経後期間に加え, SScの病型 (diffuse型)・臓器障害を抽出した (6)。一方, Carboneら (7)

やDa Silvaら (8) はSScでは有意なBMD低下は認められなかったと報告し、また Sampaio-Barrosらも大腿骨頸部では低下しているものの、腰椎BMDは減少傾向のみで、健常人との比較で有意差を認めていない (9)。今回の我々の検討でも、ステロイド使用例に関しては有意なBMD低下を腰椎および大腿骨頸部で認めたが、ステロイド未使用例に関しては%平均別平均値でみる限り、健常人との有意な差はみられなかった。ただし、平均年齢が58.2歳である本研究の対象において、骨減少例が8例、骨粗鬆症例が5例と全体の43%が圧迫骨折のリスク群であり、十分な注意が必要と思われた。

骨粗鬆症、特にステロイド誘発性の場合の治療の主体はビスフォスフォネート製剤である。日本骨代謝学会から提唱されたステロイド性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン (2004年) においても第一選択薬とされている。ただし、本剤は食道に停滞すると食道潰瘍・食道炎を生じる危険性が指摘されており、何らかの原因で食道通過が遅延すると副作用が誘発される危険性がある。従って食道機能低下を合併しやすいSSc症例では使用が制限される。実際当科のSSc症例においてもステロイド使用にも関わらず、ビスフォスフォネート製剤を継続使用できているのは約半数にすぎない。ビスフォスフォネート製剤に関しては2006年から本邦でも週1回型の製剤が利用可能となり、従来の連日服用よりは負担が少なく使用しやすくなっている。また今のところ、エビデンスはないが、ビスフォスフォネート製剤の経静脈的使用や塩酸ラロキシフェ

ンも選択肢として検討される。

なお、今回の解析で骨吸収マーカーである尿中NTXと腰椎BMDの間に有意な相関は認められなかった。尿中NTXは原発性骨粗鬆症においては、既に病態解釈や治療反応性での有用性が確認されているが、日内変動が大きく、採取のタイミングがその結果に大きく影響する可能性がある。ただし、今回の結果は尿中NTX平均値が高かったにもかかわらず、骨量減少の程度とは相関しておらず、Istokらが指摘しているように強皮症の皮膚におけるI型コラーゲン代謝が尿中NTXの結果に影響を与えている可能性が示唆された (9)。今後、SSc症例における骨代謝マーカー、特にコラーゲン代謝関連分子の解釈には慎重を要するものと思われた。

E. 結 論

今回の検討では、SSc患者の骨量減少に影響する要因として、ステロイド使用およびBMI低値が同定されたが、SScに特有の因子は認められなかった。SScにおいては栄養不良や早期閉経がしばしばみられることから、骨粗鬆症に関しての注意が必要と思われるが、ステロイドを使用していないSSc症例に関しても、健常人と同等の骨粗鬆症対策を考慮する必要があると考えられた。

F. 文 献

1. Weitzmann MN, Pacifici R: Estrogen regulation of immune cell bone interactions. *Ann N Y Acad Sci* 1068: 256, 2006.

2. Erlebacher A, Derynck R: Increased expression of TGF-beta 2 in osteoblasts result in an osteoporosis-like phenotype. *J Cell Biol* 132: 195, 2001.
3. Piskurich JF, Wang Y, Linhoff MW, White LC, Ting JP: Identification of distinct regions of 5'flanking DNA that mediate constitutive, IFN-gamma, STAT1, and TGF-beta-regulated expression on the class II transactivator gene. *J Immunol* 160: 233, 1998.
4. Loucks J, Pope JE: Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 34: 678, 2004.
5. La Montagna G, Vatti M, Valentini G, Tirri G: Osteopenia in systemic sclerosis. Evidence of a participating role of earlier menopause. *Clin Rheumatol* 10: 18, 1991.
6. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, Acciai C, Filippou G, Spreafico A, Siagri C, Chellini F, Capperucci C, Filipponi P, Galeazzi M, Marcolongo R: *Clin Exp Rheumatol* 22: 313, 2004.
7. Carbone L, Tylavsky F, Wan J, McKown K, Cheng S: Bone mineral density in scleroderma. *Rheumatology*: 371, 1999.
8. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, Sachetto Z, Samara AM, Marques-Neto JF: Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 23: 180, 2005.
9. Istok R, Czirjak L, Kukac J, Stancikova M, Rovensky: Increased urinary pyridinoline cross-link compounds of collagen on patients with systemic sclerosis and Raynaud's phenomenon. *Rheumatology* 40: 140, 2001.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

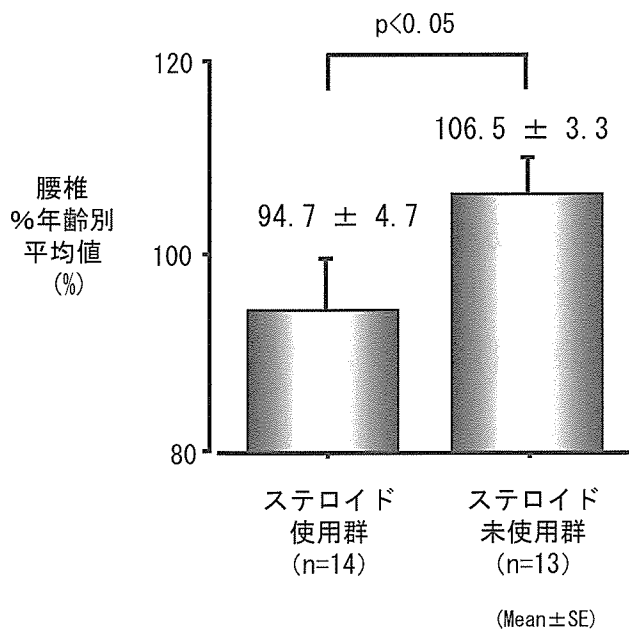


図1 ステロイド使用別の強皮症症例の腰椎骨密度

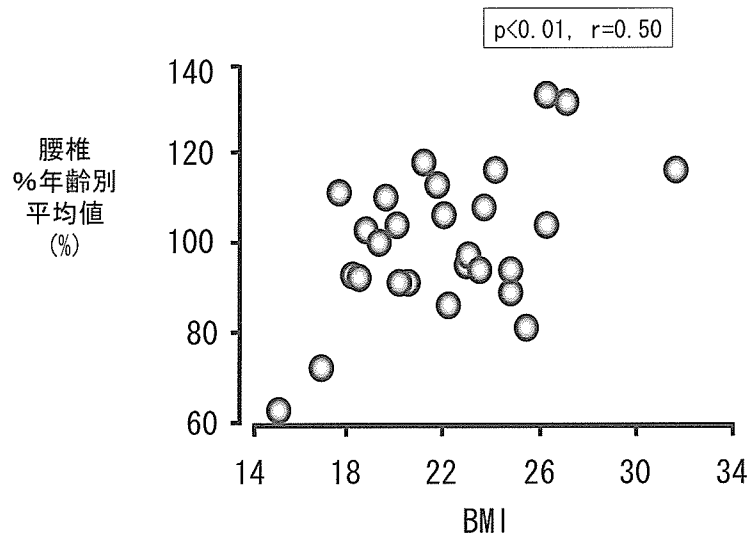


図2 強皮症症例の腰椎骨密度とBMIの相関

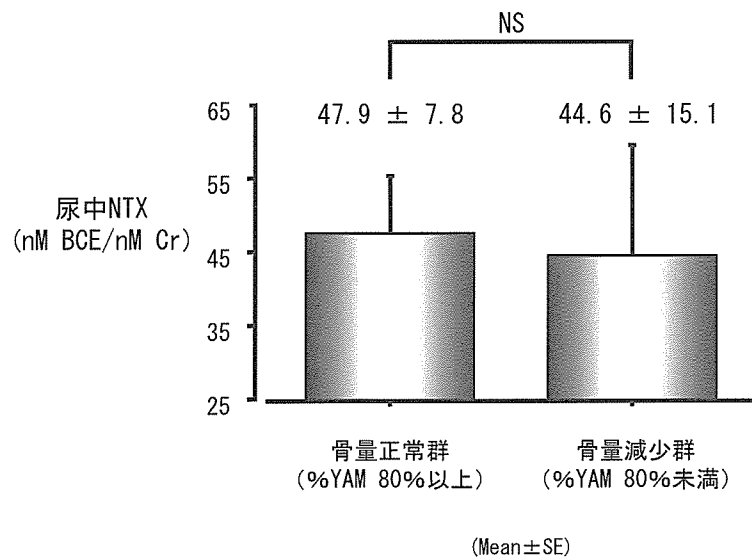


図3 強皮症症例における尿中I型コラーゲン架橋N-テロペプチド (NTX)

平成 18 年度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

全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み

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
分担協力者	長谷川稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科講師
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
協力者	生田宗博	金沢大学医学部リハビリテーション科学領域教授
協力者	沢崎詩織	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
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

全身性強皮症では、皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の活動が低下し仮面様の顔貌になることが知られている。コスメティックな問題、開口制限による食事や口腔ケアに支障を来す場合がある。そこで、表情筋のリハビリテーションの有用性を検討した。実際には表情筋の自動運動を行った。対象者にはプログラムのパンフレット、DVDを渡し、自宅でも10種類の表情筋の運動を行えるように指導した。まだ短期の経過しかみていないため効果ははっきりしないが、プログラムの印象について披検者よりアンケートを採取したところ好印象であった。

A. はじめに

全身性強皮症（以下、強皮症とする）では、手指をはじめとして、時には足や腹部や胸部、そして顔などに皮膚硬化がみられる。皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の活動が低下し仮面様の顔貌になることが知られている。コスメティックな問題以外にも、開口制限など食事や口腔ケアに支障を来す場合があり、生活の質(QOL)を低下させる要因である。そこで、表情筋に対するリハビリテーションを開始し、その有用性を検討した。

硬化がおよぶ強皮症患者5例（全例女性）を対象群とした。調査にあたり全例に同意を得た。平均年齢は 41 ± 25 歳、平均罹病期間 4.2 ± 4.4 年、スキンスコアはModified-Rodnan total skin thickness score（以下、m-TSSとする）にて平均 18.8 ± 13 点であった。またスキンスコアの顔は 1.2 ± 0.5 点 前胸部は 0.6 ± 0.9 点であった。プロフィールの詳細を表1に示す。また評価基準の比較対照として性別をあわせた健常者5例、 27 ± 11 歳をコントロール群とした。

B. 対象

2006年に当院皮膚科からリハビリテーション部作業療法部門に紹介された、顔面に皮膚

C. 方法

1) 表情筋のリハビリテーションプログラム
当院の表情筋のリハビリテーションプログ

ラムはアメリカの作業療法協会の強皮症患者に向けて発刊されたパンフレットの16種類の運動を参考にした^{1,2)}。毎日長続きできるように、よりシンプルに10種類に改変した表情筋の運動を行った(付録)。

2) 効果判定の評価

効果判定の評価は①開口縦幅、②開口横幅、③頸の後屈のactiveROMの3項目とした。実際の測定は対象者に自動運動として口を縦および横に大きく開けるように指示し、前額面の写真を用いて測定した。頸の後屈も同様に矢状面からの写真を用いて測定した。また運動を続けられたか、プログラムを行ってよかったか、表情やつっぱり感に変化がみられたかの3点についてアンケート調査した。アンケートの回答は図1に示すようにvisual analog scaleを用いた。効果判定はプログラム開始後2ヶ月後とした。

3) 表情筋の運動の実際

運動の目的は主に皮膚硬化の強い時期の表情筋の廃用予防であり、表情筋の活動の維持を図ることである。

運動は毎日行う。各運動を3回ずつ繰り返す。具体的注意点は、次の5点とした。

- ①毎日継続する
- ②筋肉はゆっくり、大きめに、大きく動かす
- ③やり過ぎない。がんばり過ぎない。ときには疲れない程度に回数を減らす
- ④正しい顔の筋肉を動かすために初めは鏡でチェックしながら行う
- ⑤何かのついでに行うなど長続きできる工夫を考える

また、自主訓練を自宅でも毎日継続することを動機付けするために、プログラムのパンフレット(付録)、DVDを渡し、直接作業療法士が指導した。

D. 結果

1) 開始時の対象群およびコントロール群の評価結果：

表2に開始時の対象群およびコントロール群の評価結果を示す。開始時の強皮症対象群の開口縦幅は平均 3.8 ± 0.6 cm、開口横幅は平均 5.4 ± 0.3 cm、頸の後屈のactiveROMは平均 51 ± 9.8 度、コントロール群の開口縦幅は平均 5.5 ± 1.0 cm、開口横幅は平均 6.0 ± 0.3 cm、頸の後屈のactiveROMは平均 68 ± 5.4 度であり、開口縦幅および頸の後屈のactiveROMにおいて有意差がみられた。

2) 開始時と2ヶ月後再評価時の比較：

2ヶ月後の開口縦幅は平均 4.1 ± 0.3 cm、開口横幅は平均 5.5 ± 0.6 cm、頸の後屈のactiveROMは平均 55 ± 9.8 度と維持されていたが、有意な改善はみられなかった(表3)。しかしながら症例4では評価項目すべてに改善が得られていたという結果となっているが、この症例は初回入院のdSSc早期例であり、期間中にステロイドによるパルス療法も行われていた。

3) アンケート結果：

アンケート調査結果では運動の持続性はよく、プログラムに関しては概ね好印象であり、効果に関してはよくわからないという回答が多かった(図2)。

E. 考察

これまで我々は強皮症に対するリハビリテーションの効果を手指機能や肺機能の面から検討してきたが^{3,4,5)}、今回は臨床場面でも時々問い合わせのある顔面および口腔機能に対するリハビリテーション効果を検討した。強皮症の顔面および口腔機能は手指機能や肺機能の低下ほど多くは問題とされないが、女

性に多く、長期の経過をたどる疾患である。臨床場面では、コスメティックな問題の相談や、時には口腔内の治療や胃カメラの検査などにも支障を来すと患者から話をきく機会がある。

強皮症にみられる仮面様の顔貌はパーキンソン病などにみられるような中枢性疾患の神経系異常によるものでなく、dSScで皮膚硬化の強い症例でみられやすい⁶⁾。したがってその運動制限は主として皮膚硬化によるものである。したがって、皮膚硬化の改善により運動改善が期待できる。しかし、皮膚硬化の改善が得られるまでの期間に運動不足による廃用性の表情筋の活動の制限が仮面様の顔貌の一要因と考えられる。そこで、今回紹介する表情筋の運動によるリハビリテーションは効果を期待できる可能性がある。

これまでの顔面、口腔に対してのリハビリテーションでは、Melvin J^{1,2)}が顔面の表情をつくる様々な筋肉の自動運動を16種類に分けて紹介している。また、Naylor WPは開口運動を徒手によりストレッチすることや舌圧子による口腔内のストレッチを報告している^{7,8)}。我々の行ったプログラム内容は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvin Jの紹介したプログラムを毎日継続していけるように、より簡便に絞り込み、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れた。

まだ少数例で短期の経過しかみていないため効果は不明だが、アンケート結果からはプログラムの印象や持続性は良好な結果であり、今後はさらに症例数を増やし、長期の経過をみていく必要がある。

また、症例4では開口幅や頸の後屈角度が治療前後ということもあり大きく改善された。評価項目では開口縦幅の他に頸の後屈測定は

健常コントロールとの比較でも有意な差がみられており、これまで用いられていた開口縦幅⁶⁾とは別に、強皮症患者の顔面や前胸部の皮膚硬化の程度の簡便な評価として治療効果判定に有用である可能性が考えられ、さらに検討の必要がある。また、評価項目に関しては他にもよりの確なものを模索していく必要を感じた。

今回対象とした患者の罹病期間は、1年未満の早期例から10年経過した症例までさまざまであったが、今回取り上げた顔面や口腔の問題はニードの高い早期例の女性例ではモチベーションが高くなることが予測され、リハビリテーションの継続性が期待できる。さらに口腔内治療の妨げとなるなどの問題を含めると男性患者も対象となってくる。今回の対象患者の結果では早期例の治療開始時期と重なった症例で開口幅や頸の後屈角度で大きく改善がみられた。すなわち表情筋のリハビリテーションに関しても早期開始し、できる限りの機能維持につなげていくことが重要である。今後は、対象患者を明確として長期の経過を通して表情筋の運動不足を予防していくことがQOLの維持につながると思われる。

F. まとめ

強皮症患者5例を対象に表情筋のリハビリテーションを実施した。2ヶ月間では治療効果は不明だが、プログラムの印象や持続性は良好な結果であった。

G. 文献

1) Melvin JL: Systemic sclerosis. In: Melvin JL, ed. Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and

rehabilitation. Philadelphia: FA Davis, 1989

2) Melvin JL : Caring for four hands and face, AOTA, 1994

3) 麦井直樹, 他 : 全身性強皮症患者の手指拘縮に対するストレッチングの効果 , 総合リハ 29 : 933-936, 2001

4) Mugii N et al : The Efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis The Journal of Rheumatology 33, 1586- 1592, 2006

5) 麦井直樹, 他 : 呼吸器合併症を呈した全身性強皮症のリハビリテーション確立に関する研究 -日常生活動作が改善した2例を通じて-, 平成15年度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」分担研究

報告書, 2004

6) 長谷川稔 : 皮膚症状, 強皮症のすべて : 100-105, 2004

7) Naylor WP : Oral management of the scleroderma patient. J Am Dent Assoc 105:814-817, 1982

8) Naylor WP et al : The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. Oral Surg 57: 508-511, 1984

H. 研究成果

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

第42回日本作業療法学会

I. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表1. 症例のプロフィール

症例	年齢	性別	抗核抗体	罹病期間	mTSS	スキンスコア	
						顔	前胸
1	64	女	RNAポリメラーゼⅢ	1.33	33	2	1
2	35	女	トポイソメラーゼⅠ	10	12	1	0
3	13	女	トポイソメラーゼⅠ	0.67	12	1	0
4	23	女	トポイソメラーゼⅠ	1	33	1	2
5	68	女	トポイソメラーゼⅠ	8	7	1	0
平均	41			4.2	19	1.2	0.6
SD	25			4.4	13	0.5	0.9

表2. 症例のプログラム開始時評価結果

番号	年齢	性別	抗核抗体	罹病期間	mTSS	スキンスコア		測定結果			
						顔	前胸	開口縦幅(cm)	開口横幅(cm)	頸後屈角度	
対象群	1	64	女	RNAポリメラーゼⅢ	1.33	33	2	1	4.2	6.4	47
	2	35	女	トポイソメラーゼⅠ	10	12	1	0	4.2	5.7	58
	3	13	女	トポイソメラーゼⅠ	0.67	12	1	0	3.7	5.1	45
	4	23	女	トポイソメラーゼⅠ	1	33	1	2	2.7	4.8	41
	5	68	女	トポイソメラーゼⅠ	8	7	1	0	4.1	5.2	64
	平均	41			4.2	19	1.2	0.6	3.8	5.4	51
	SD	25			4.4	13	0.5	0.9	0.6	0.3	9.8
健常群	平均	27							*	**	*
	SD	11							5.5	6	68
									1	0.3	5.4

* :p<0.01

** :ns

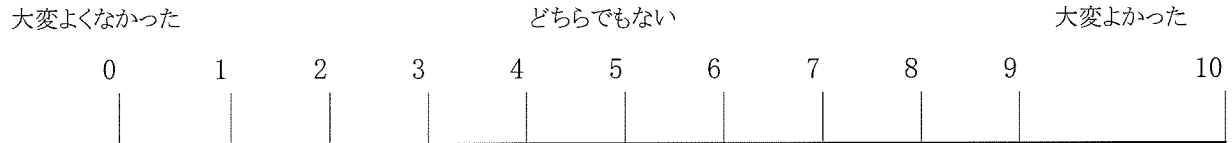
表3. 症例のプログラム2ヶ月経過時評価結果

番号	年齢	性別	抗核抗体	罹病期間	mTSS	スキンスコア		測定結果		開始時 開口縦幅(cm)	終了時 開口縦幅(cm)	開始時 開口横幅(cm)	終了時 開口横幅(cm)	開始時 頸後屈角度(°)	終了時 頸後屈角度(°)
						顔	前胸	開始時	終了時						
1	64	女	RNAポリメラーゼⅢ	1.33	33	2	1	4.2	4.3	6.4	6.4	47	44		
2	35	女	トポイソメラーゼⅠ	10	12	1	0	4.2	4.2	5.7	5.7	58	65		
3	13	女	トポイソメラーゼⅠ	0.67	12	1	0	3.7	4.4	5.1	5	45	46		
4	23	女	トポイソメラーゼⅠ	1	33	1	2	2.7	3.7	4.8	5.3	41	55		
5	68	女	トポイソメラーゼⅠ	8	7	1	0	4.1	3.9	5.2	5.2	64	64		
平均	41			4.2	19	1.2	0.6	3.8	4.1	5.4	5.5	51	55		
SD	25			4.4	13	0.5	0.9	0.6	0.3	0.3	0.6	9.6	98		

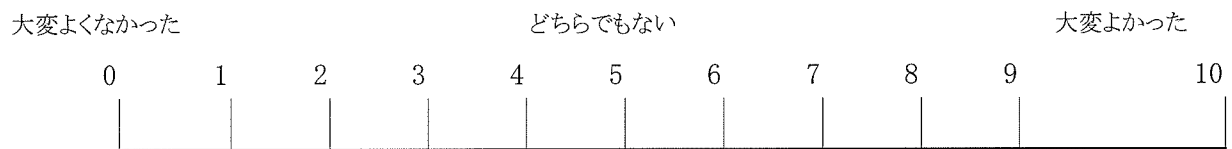
顔にある表情をつくり出す筋肉や口の開閉に関係した箇所のリハビリテーションについての意識調査

顔／口のリハビリをおこなってどうであったかを 10 段階でお答えください。

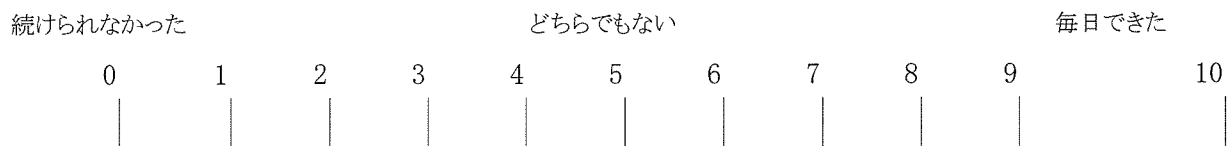
1 : 顔／口のリハビリをおこなってよかったですか。



2 : 顔／口のリハビリをおこなって効果はみられましたか。



3 : 顔／口のリハビリを継続できましたか。



4 : その他御意見をお聞かせください。

()

図1 表情筋のリハビリ用アンケート
Visual analog sucaleによる回答

question	answer
プログラムを行ってよかったですか	60% どちらでもない よかった
効果を感じることができたか	40% どちらでもない よかった
プログラムを継続できたか	60% どちらでもない 継続できた

図2 表情筋のリハビリのアンケート結果

顔面にある表情筋のリハビリテーション

全身性強皮症は手指をはじめとして、時には足や腹部や胸部、そして顔などに皮膚硬化がみられます。手指の皮膚硬化は関節の制限や筋力低下として日常生活活動を制限する場合があります。足の場合は正座やあぐらが困難になったりします。顔の場合は表情がつくりにくかったり、口を開けにくくなったりと、これも毎日の生活では気になる症状と思われれます。すなわち、顔面にもおよぶ皮膚硬化は、生活の質を低下させることになりかねません(全身性強皮症は女性に多い疾患で、皮膚硬化は顔面にもおよぶ。そのような方の場合、表情筋の活動は乏しく、仮面様の顔貌になることが知られている。また開口制限も多くみられ食事、口腔ケアで支障を来す)。

金沢大学病院のリハビリテーション部(作業療法部門)では1998年ころから、手指の運動をはじめとして、全身性強皮症のリハビリテーションを開始いたしました。これまでは

①手指の制限に対し、温熱と運動により関節の拘縮予防と改善を実践してきました。

②どのような生活の諸動作が困難で、どうしたら便利になるかを紹介してきました。

今年からは以前からも数人から問い合わせのありました顔の表情などを豊かにするリハビリテーションを開始することとしました(表情筋に対するリハビリ)。顔や口のリハビリテーションは欧米ではすでに一般的に行われているものであり、アメリカの作業療法協会は全身性強皮症の方へのパンフレットの中に16種類の運動として紹介しています。内容は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動となっています。

これから示します金沢大学の顔のリハビリテーションプログラムはアメリカの作業療法協会の運動を参考に、毎日長続きできるように、よりシンプルに改良してみました。(病院のみでなく、自宅でも行えるように、パンフレットとDVDをお渡しして説明します)

顔のリハビリテーションの目的

このような筋肉を動かすリハビリはすぐに効果がみられるとは限りません。長期に行うことで、顔や口の運動の制限を防止することが1番の目的で、さらに短期間で動かすやすさを実感できればと考えています。

エクササイズをはじめの前に

急にセカセカ行っっては、筋肉をしっかりと動かすことはできません。筋肉はゆっくり、大きく動かしましょう。

毎日根気よく続けましょう。やりすぎ、がんばり過ぎもいけません。疲れない程度に、時には回数を減らしても結構です。

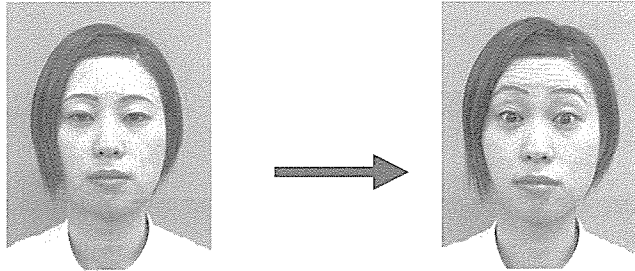
正しい顔の筋肉を動かす方法をマスターするために初めは鏡でチェックしながら行いましょう。

何かのついでに行うで結構です。長続きできる工夫を考えてみて下さい。

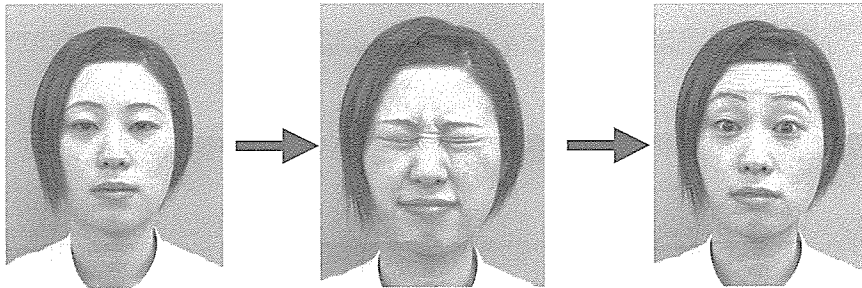
顔にある表情をつくり出す筋肉や
口の開閉に関係した箇所のリハビリテーション

-Facial Exercises-

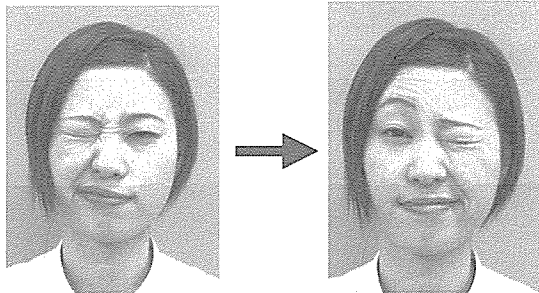
1. 眉毛をできるだけ高くあげましょう。そしてもどしましょう。



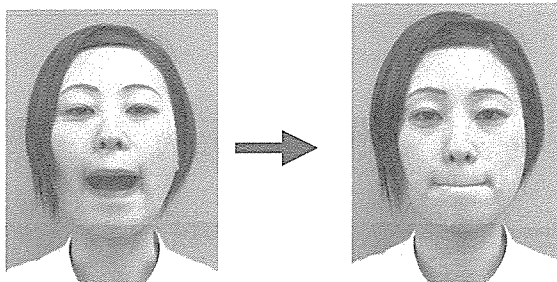
2. 非常に強く目を閉じて下さい。次にゆっくり離して下さい。目を開ける前に、できるだけ眉を高く挙げて下さい



3. 頬の筋肉を使ってなるべく大きめに、きつく、片目ずつウインクして下さい。



4. 唇で歯を覆って下さい。次にできるだけ歯を見せずに大きい口を開けて下さい。そして唇を閉じて強くおしつけて下さい。



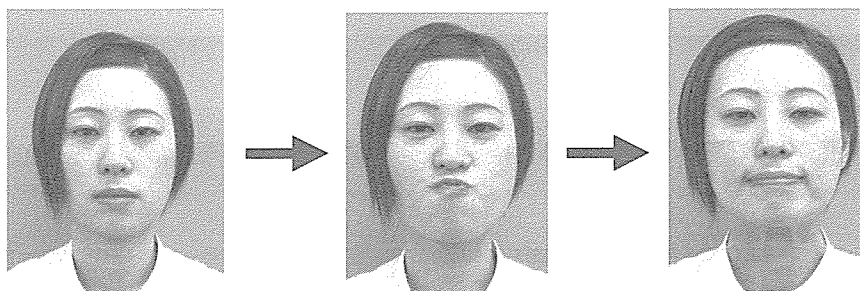
5. 唇をできるだけ大きく広げて、口を開けて下さい。



6. 口を横に広く、できるだけ歯をみせないでにやにや笑いをして下さい。



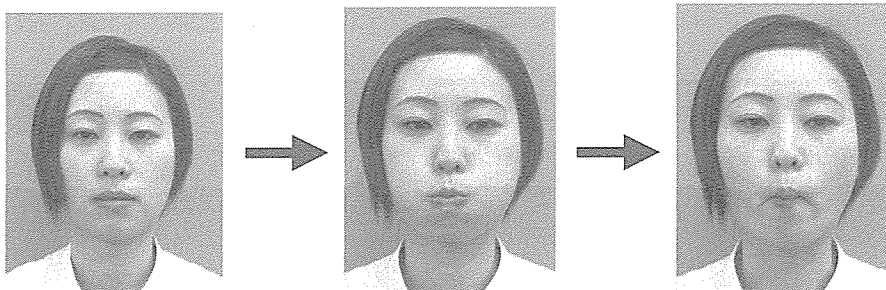
7. 上向きに、下唇を押し出すことによって、顎にしわを寄せて下さい。その後、口をなるべく大きさに「への字」にして首にもしわをよせて下さい。



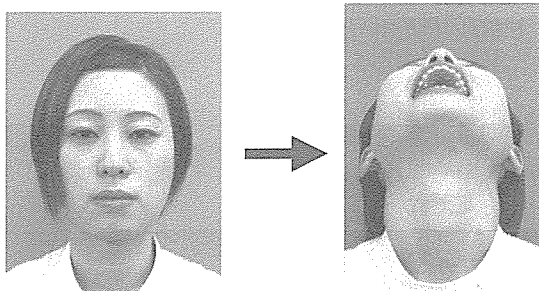
8. 舌をできるだけ突き出して、鼻の方に伸ばして下さい。



9. 口を閉じたままにして下さい。そして、空気を入れ、頬を膨らませて下さい。5秒保持した後、空気を出して下さい。そして内側に頬を吸って下さい。



10. 頭をできるだけ後ろに倒して、口を5回、開けたり、閉じたりして下さい。



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

抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の1例

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
協力者	牧野貴充	熊本大学大学院医学薬学研究部 皮膚機能病態学医員
協力者	丸尾圭志	熊本大学大学院医学薬学研究部 皮膚機能病態学講師

要旨

44歳女性。6年前より Raynaud 症状が出現。受診1ヶ月前より右Ⅲ指尖部に潰瘍が出現し、外用加療にて軽快しないため、当科紹介受診。抗核抗体、抗トポイソメラーゼⅠ抗体、抗セントロメア抗体は陰性であったが、皮膚硬化は前腕に及び、組織学的に表皮、付属器は萎縮し、真皮膠原線維が膨化、増生していた。両側下肺野に軽度の間質性変化を認め、慢性甲状腺炎（橋本病）を合併。以上より全身性強皮症と診断した。リポ PGE₁（リプル）静注、セロトニン 5HT₂（アンプラグ）内服、bFGF（フィブラスト）スプレー、PGE₁（プロスタンディン）軟膏の外用を行い、疼痛は軽減し、潰瘍は縮小、上皮化した。

A. はじめに

一般に全身性強皮症では抗核抗体は約 90%で陽性となる¹⁾。しかし、その診断において、皮膚硬化が最も重要な所見といえる。われわれは抗核抗体が陰性であった全身性強皮症を経験したので報告する。

B. 症例

患者：44歳、女性

初診：2005年10月31日

主訴：右Ⅲ指尖部の潰瘍、疼痛

家族歴、既往歴：家族に膠原病なし。

現病歴：1999年頃より手指のレイノー症状が出現した。2005年9月、右Ⅲ指尖部が潰瘍化し、近医で加療するも軽快しないため、当科紹介となった。

現症：右Ⅲ指尖部の径5mm大の皮膚潰瘍は黄色痂皮を付着する（図1）。また、爪上皮出血点（図2）、手指の屈曲拘縮、手指、前腕およ