

管障害の頻度が上部消化管障害の頻度よりも低いと考えられている。今回の結果でも、胃の通過を反映する transit index (1 時間) や 1 時間での胃排出率と、小腸通過には直接的な相関関係が得られなかった。一方、小腸通過に対応する transit index (3 時間) と大腸通過に対応する transit index (24 時間) 時間に緩やかな相関関係があることが示されたが、これは小腸通過に引き続き大腸通過が測定されることを考えれば妥当な結果と考えられる。

0-60 分での連続画像により小腸への通過状態を観察したが、経過中に急に大きく動く症例など消化管運動は均等ではないことを示すものであった。また、経過時間中に食道への逆流を認める症例もあった。これらの観察をどのように定量化するかは、方法論が全く確立されていない領域でもあり今後の検討課題である。

E. 結 論

下部消化管の transit index に関連して、正常範囲の概略を決定した。また、小腸の transit index については胃との相関はなかったが、大腸とは軽度の相関関係が見られた。定量方法の改善を含めて、より安定した指標を求めて検討を進める予定である。

F. 文 献

1. Nakajima K, Inaki A, Hiramatsu T, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kinuya S Esophageal transit scintigraphy and structured questionnaire in patients with systemic sclerosis with endoscopically proven reflux esophagitis.

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. Nakajima K, Inaki A, Hiramatsu T, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kinuya S Esophageal transit scintigraphy and structured questionnaire in patients with systemic sclerosis with endoscopically proven reflux esophagitis. Ann Nucl Med 2009; 23: 771-776
2. 学会発表
 1. Nakajima K, Inaki A, Hiramatsu T, Hasegawa M, Fujimoto M, Takehara K, Kinuya S. Esophageal dysmotility and gastroesophageal reflux symptom in patients with systemic sclerosis with endoscopically confirmed reflux esophagitis Annual Meeting of the Society of Nuclear Medicine 2009, Totonto, Canada, June 13-17, 2009

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

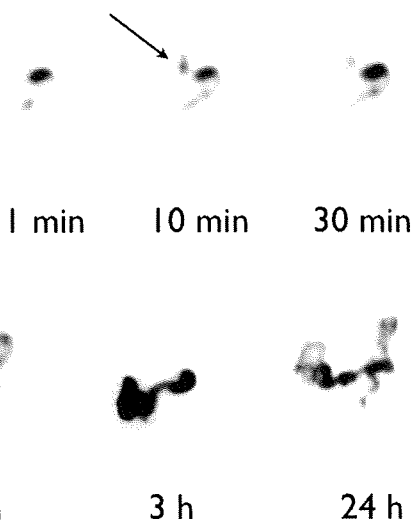
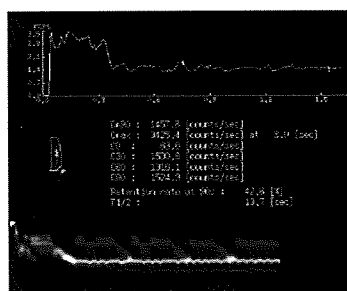


図1：食道通過障害を認める全身性強皮症症例。食道通過時にはcondensed imageで嚥下に伴う食道内の往復運動が見られる(→)。60分までの連続画像では下部食道への逆流所見が捉えられている。1-3時間で主に小腸が、24時間で大腸への移行が観察される。

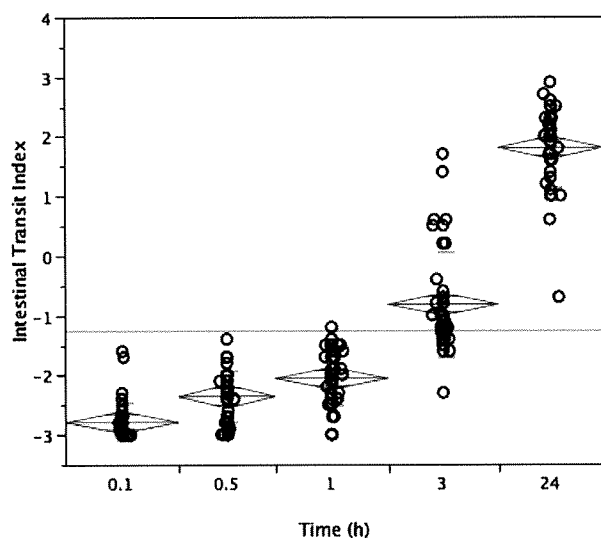


図2：Gastrointestinal transit indexの経時的変化

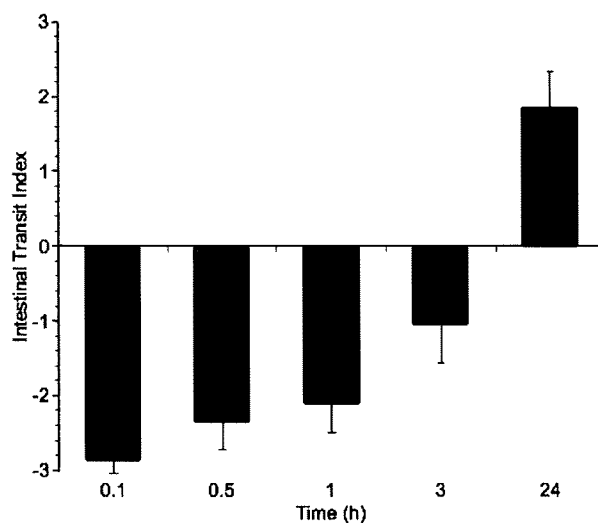


図3：外れ値を除外した症例におけるTransit Indexの平均値と標準偏差

表1. Transit Indexの平均値と標準偏差および±2標準偏差の範囲

Tentative normal values for intestinal transit index

Time (h)	mean	sd	mean -2sd	mean +2sd
0.1	-2.85	0.19	-3.23	-2.47
0.5	-2.35	0.38	-3.11	-1.59
1	-2.10	0.40	-2.9	-1.3
3	-1.04	0.52	-2.08	0
24	1.86	0.48	0.9	2.82

全身性強皮症における特定疾患臨床調査個人票の解析

研究分担者 小川文秀 長崎大学医学部附属病院皮膚科・アレルギー科 講師
協力者 原 肇秀 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 助教
協力者 室井栄治 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 助教
協力者 吉崎 歩 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学 医員
研究代表者 佐藤伸一 東京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（systemic sclerosis; SSc）の線維芽細胞はコラーゲンや他の細胞外マトリクスの産生が非常に高いという特徴を持つ。この疾患は、厚労省の特定疾患治療研究事業の対象疾患となっており、対象者は新規・更新のための特定疾患臨床調査個人票を提出する必要がある。今回、この提出された特定疾患臨床調査個人票を用いて、SSc 患者の臨床特徴を検討した。全国の SSc 患者のおおよその総数が把握できた。また、現在の合併症などの有病率もあきらかとなった。一方、治療や抗核抗体の分布などについては、現在の調査票の形式ではスムーズな調査を行うことが難しいことも明らかとなった。

A. 研究目的

SSc は皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする膠原病であり、全身性免疫疾患に分類されている。SSc の線維芽細胞はコラーゲンや他の細胞外マトリクスの産生が非常に高いという特徴を持つ。内臓疾患としては、肺線維症、逆流性食道炎、心伝導障害、強皮症腎クリーゼなど様々なものがある。また、その治療もステロイドの全身投与や病態に応じた免疫抑制剤の併用など様々であろうと予想される。その疫学であるが、SSc は厚生労働省により特定疾患に指定され、患者の多くは各都道府県において、認定・登録が行われている。1980 年代後半に当時の厚生省強皮症調査研究班（森俊二班長）により特定の都道府県での調査に基づいた疫学調査はあるが、全国的に行ったものは存在しないように思われた。

そこで、今回、全国の SSc 特定疾患臨床調査票を

用いて SSc の疫学的な検討を行った。

B. 研究方法

長崎大学病院の倫理委員会の承認を得た後、厚労省に 2008 年度の SSc 特定疾患臨床調査票の全国のデータを入手した。入手データは、入手した時点ですでに個人名は特定できないようになっており、また、データファイルはパスワードをかけた保管し、情報の漏洩がないように配慮している。入手データは、新規登録患者、更新申請患者の 2 種類あるため、統合できるものに関しては統合を行い、統合できない部分に関してはそれぞれのデータベースを構築し、疫学調査にあたった。

C. 研究結果

①疫学

まず、SScの登録患者数であるが、新規登録患者1038名、更新患者が5649人であり、全患者数は6687人であった。人口10万人あたりの患者数は5.2人となり、これまでの推定数と同様であった。また、現在の患者年齢の平均は、62.5歳で、全体の発症年齢の平均は、51.6歳であった。発症年齢の分布をみると、50代の発症が最も多くなっている。これまでの報告では、40代が発症のピークとされていた点が異なる。また、男女比は1:10でありやはり女性が圧倒的に多い。欧米では、男女比は1:2~5、発症頻度は人口10万人あたり、1.1~13.8人ともいわれているため、SScには人種差・地域差が存在することが示唆される。

②皮膚硬化

調査票では、皮膚硬化の有無を、体幹、上腕、前腕、手背、手指にわけて調査している。患者全体でのそれぞれの割合をみると、16.6、20.2、50.4、75.8、95.6%となっており、上腕より中枢側に皮膚硬化の存在する患者は、20.2%ということになる。Limited cutaneous SScとdiffuse cutaneous SScの割合については今回の調査票からは明らかでない。

③その他の主要症状

1) 手指先端部の虫食い状癬痕は全体の33.9%に認められた。2) CTまたはX線で確認が取れた両側性の肺線維症に関しては全体の40.6%で確認することができた。鋭敏な検査法を用いると70%以上の症例で検出されることがあることも報告されているので、どの程度の割合でCT撮影を行っていたなどの違いが存在するのかもしれない。3) レイノー症状は、SScの主要な症状であり、初発症状として認められることもおおく、また、経過中に90%以上の症例で観察

することができるかとされている。今回も、91.4%で観察されている。4) 爪上皮出血点は、SScの早期例、軽快例で高率に検出されるとされている。40.3%に確認された。

④主な自覚症状

1) 指尖潰瘍は、22.8%の症例で認められた。2) 息切れ・動悸は、心病変を来した場合の主訴になると考えられるが、SScの多くの症例では間質性肺炎を伴っているために、肺病変からの症状との鑑別が困難である。41.9%に認められた。3) 胸焼け・逆流・食物のつかえは食道病変の症状として認められる。SScの内臓病変として最も頻度が高いのが消化管病変であり、食道・十二指腸・小腸・大腸・胃と病変の頻度こそは異なるがすべてに分布し、共通する病理所見は粘膜下平滑筋の萎縮と置換性の線維症である。その中で最も頻度が高いのが、食道下部の症状であり、約50%程度とされている。今回は、57.1%に認められている。

⑤主な検査所見

1) 抗核抗体は87.6%の患者に要請であった。2) 抗トポイソメラーゼI抗体はSScの約30%に陽性であるといわれているが、今回は21.1%に認められた。3) 抗セントロメア抗体も30%程度に認められるとされるが、42.9%に認められた。4) 今回の抗U1-RNP抗体陽性頻度は、9.5%とこれまでの報告に比べて少ないようである。5) その他の自己抗体は自由記入方式であったため、統計学的な検討が出来ていないが、SS-A抗体などが多く認められていた。

⑥主な内臓病変（検査にて確認が取れたもの）

1) 逆流性食道炎は39.5%に確認が出来た。2) 心伝導障害は、上室性・心室性の不整脈が高頻度に認められるとされる。安静時の心電図で約50%、24時間心電図では60~70%に異常が認められるとされ

る。今回は6.2%に認められている。3) 強皮症腎クリーゼは、頻度は少ないもののSScの予後に関する重要な内臓疾患である。日本人SSc患者では、欧米より少なく約5%に発症するとされている。今回の調査票では、1.2%に認められている。4) 肺高血圧症は、日常生活の制限と突然死をきたすことから重要な病態である。以前の厚生省混合性結合組織病調査研究班の調査では、2.6%に認められている。欧米ではdcSScに2%、lcSScに10%等という報告がある。今回の調査では、7.2%に認められていた。5) シェーグレン症候群の合併は、約25%にがっぺいすとの報告があり、同様に24.3%のSSc患者に合併が認められた。

⑦QOLに関して(多疾患によるものを除く)

1) 在宅酸素療法は重度の間質性肺炎や心疾患の合併の際に使用されることになるが、3.8%の患者で用いられていた。2) 強皮症腎クリーゼに伴う透析は0.4%に施行されていた。3) 心伝導障害に伴うペースメーカー装着は0.5%に、4) 運動障害による車いす生活または起立不能は2.7%、5) 仮性腸閉塞及び摂食障害により在宅IVH療法は0.3%の患者に行われていた。

⑧治療

1) 副腎皮質ステロイドは、42%の患者に投与されていた。その投与量は、新規の患者ではプレドニゾン換算10~20mgが最も多くなっており、更新患者では5~10mgがほとんどになっている。全経過中の最大投与量では10mgをピークとして60mgまでの投与が多くなっている。2) 免疫抑制剤は10.2%に、3) 非ステロイド系抗炎症薬は18.5%、4) プロスタサイクリンは37.9%に投与されていた。5) ACE阻害剤は、10.3%に投与されていた。6) その他、種々の薬剤が投与されていたが、自由記入方式のため、統

計処理が難しくなっている。

D. 考案

これまでの報告と異なる部分が認められたが、記入の基準があいまいな部分や特定疾患申請のためのバイアスなども考えられる。

E. 結論

全国の個人調査表を用いて登録されているSSc患者の臨床的特徴をまとめた。スムーズな統計処理などを含めて、調査票の書式・内容も検討する必要があるかもしれないと思われた。

F. 文献

1. Owens, G.R. and W.P. Follansbee, Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest*, 1987. 91 (1): p. 118-27.
2. Kuwana, M., et al., Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1994. 37 (1): p. 75-83.
3. Vitali, C., et al., Preliminary criteria for the classification of Sjogren's syndrome. Results of a prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum*, 1993. 36 (3): p. 340-7.
4. LeRoy, E.C., et al., Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988. 15 (2): p. 202-5.
5. Sacks, D.G., et al., Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol*, 1996. 23 (4): p. 639-42.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

SSc 年齢分布

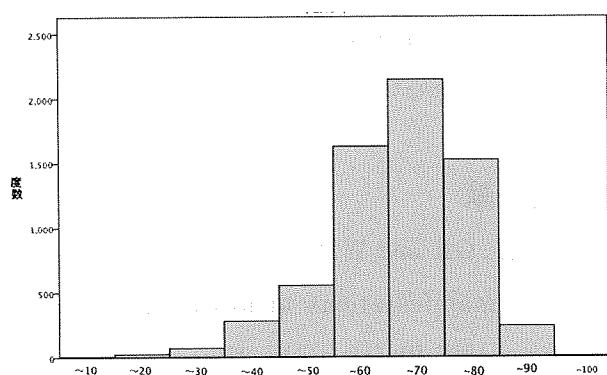


図 1：全身性強皮症の年齢分布

SSc 発症年齢の分布

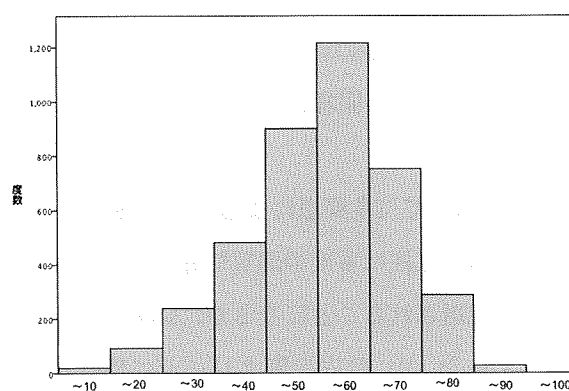


図 2：全身性強皮症の発症年齢分布

治療（副腎皮質ステロイド）

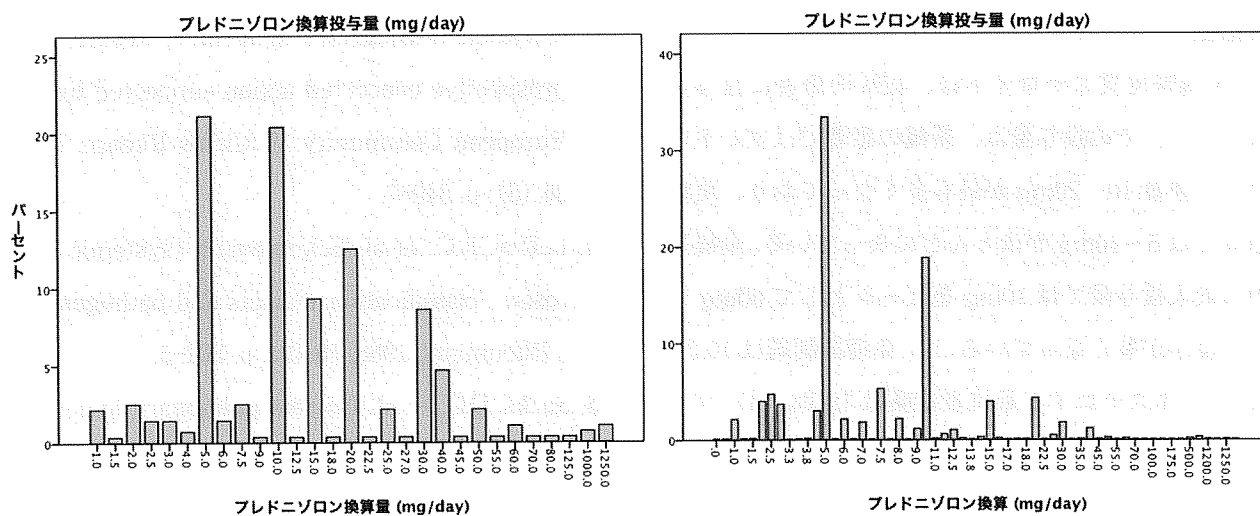


図 3：登録時点での全身性強皮症患者に対する副腎皮質ステロイド投与量

治療(副腎皮質ステロイド)

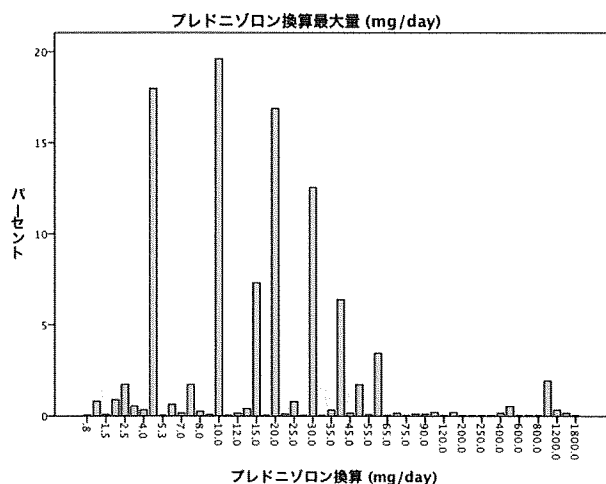


図4：全経過中における副腎皮質ステロイド最大投与。更新患者のみを対象としている。

表1. 強皮症登録患者

全体患者数 (6687) 人口 10 万あたり 5.2 人
 年齢 (罹病期間) : 62.5 ± 12.3 (10.5 ± 9.7)
 発症年齢 : 51.6 ± 14.1
 男性 : 711 (10.6%)
 女性 : 5976 (89.4%)

新規登録 (1038)

年齢 (罹病期間) : 59.8 ± 13.3 (3.9 ± 6.2)
 発症年齢 : 56.1 ± 14.4
 男性 : 139 (13.4%)
 女性 : 899 (86.6%)

更新登録 (5649)

年齢 (罹病期間) : 63.0 ± 12.1 (12.1 ± 9.6)
 発症年齢 : 50.7 ± 14.0
 男性 : 572 (10.1%)
 女性 : 5077 (89.9%)

表2. 皮膚硬化の分布

	新規	更新	全体
体幹	14.8	16.9	16.6
上腕	16.9	20.8	20.2
前腕	49.1	50.6	50.4
手背	75.1	76.0	75.8
手指	97.4	95.2	95.6

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

表3. その他の主要症状

	新規	更新	全体
手指先端部の虫食い状癬痕	25.8	35.3	33.9
両側性肺線維症 (CT または X 線で確認)	34.2	42.6	40.6
レイノー症状	90.7	92.4	91.4
爪上皮出血点	41.8	40.6	41.8

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

表4. 主な自覚症状

	新規	更新	全体
指尖潰瘍	18.4	23.9	22.8
息切れ・動悸	33.8	43.9	41.9
胸焼け・逆流・食物のつかえ	46.8	59.9	57.1

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

表 5. 主な検査所見

	新規	更新	全体
抗核抗体	90.9	87.8	87.6
抗トポイソメラーゼ I 抗体	22.5	21.1	21.1
抗セントロメア抗体	51.8	41.2	42.9
抗 U1-RNP 抗体	6.4	10.1	9.5
その他の自己抗体	20.8	21.3	21.3

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

表 6. 主な内臓病変(検査によって確認が取れたもの)

	新規	更新	全体
逆流性食道炎	24.5	42.9	39.5
心伝導障害	5.0	6.5	6.2
強皮症腎クリーゼ	1.2	1.2	1.2
肺高血圧	9.0	6.9	7.2
シェーグレン症候群	17.9	25.5	24.3

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

表 7. QOL に関して (多疾患によるものを除く)

	新規	更新	全体
在宅酸素療法	2.8	4.0	3.8
強皮症腎クリーゼに伴う透析	0.3	0.4	0.4
心伝導障害に伴うペースメーカー装着	0.1	0.6	0.5
運動障害による車いす生活または起立不能	2.1	2.9	2.7
仮性腸閉塞及び摂食障害により在宅 IVH 療法	0.2	0.3	0.3

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

表 8. 治療

	新規	更新	更新 (全経過)	全体
副腎皮質ステロイド	30.1	44.4	48.5	42.0
免疫抑制剤	8.5	10.6	13.4	10.2
非ステロイド系抗炎症薬	14.9	19.2	23.2	18.5
プロスタサイクリン	38.4	37.8	40.0	37.9
ACE 阻害剤	8.0	10.7	11.0	10.3
その他	43.2	62.1		59.2

*新規登録・更新登録患者それぞれに対する割合 (%)

強皮症合併間質性肺炎に対する喫煙の影響

研究協力者 安井正英 金沢市立病院呼吸器内科 医長

研究協力者 長谷川稔 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師

協力者 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

近年、喫煙は肺癌や慢性閉塞性肺疾患のみならず、間質性肺炎の原因あるいは修飾因子としても重要であることが指摘されている。一方、強皮症は公立に間質性肺炎を合併し、重要な予後規定因子となっている。そこで、強皮症合併間質性肺炎（SSc-IP）に対し喫煙がどのような影響を及ぼしているのか検討を行なった。SSc-IP患者55名を喫煙群（S群）20名と非喫煙群（NS群）35名に分類し、年齢、性、罹病期間、Total skin score（TSS）、血液学的検査、呼吸機能検査、胸部CTパターン、気管支肺泡洗浄液細胞（BALF）所見について比較検討した。TSSはS群で高値を認めた。抗トポイソメラーゼ1抗体がNS群で高率に見られた。呼吸機能検査では有意な差は認められなかったが、胸部CTにおいてS群にUIPパターンが多い傾向が見られた。BALF細胞所見では、S群で細胞数が有意に高値であり、CD4/CD8比が低値である傾向がみられた。以上より、SSc-IPに対し、喫煙が肺局所のみならず、肺外病変に対しても影響している可能性が示唆された。

A. 研究目的

喫煙の呼吸器系障害としては、肺癌・慢性閉塞性肺疾患のみならず、近年間質性肺疾患に対しても影響されていることが指摘されてきている。Vassallo、Colbyら¹⁾は、喫煙に関連して間質性肺障害を起こすrespiratory bronchiolitis interstitial pneumonia、desquamative interstitial pneumoniaおよびpulmonary Langerhans' cell histiocytosisを含む概念としてsmoking related interstitial lung diseaseなる総称を提唱している。さらに、喫煙はidiopathic pulmonary fibrosisの独立した危険因子であることも報告されている²⁾（図1）。

一方、強皮症は高率に間質性肺炎（interstitial pneumonia, IP）を合併し、重要な予後規定因子とな

っている。膠原病に対する喫煙の影響としては、関節リウマチに関する報告が多く^{3,4)}、強皮症（systemic sclerosis, SSc）についてはあまり検討されていない。そこで、強皮症合併間質性肺炎（SSc-IP）に対して、喫煙がどのような影響を及ぼしているか検討を行なった。

B. 研究方法

1. 対象患者

金沢大学医学部附属病院において精査が行われたSSc-IP55例を対象とし、現喫煙者および過去喫煙者を合わせた喫煙群（S群）20例（男性19例女性1例、平均年齢55.2歳）と非喫煙群（NS群）35例（男性4例女性31例、平均年連57.3歳）に分け比較検討し

た。

2. 検討項目

1) 罹病期間および total skin score (TSS)

SSc の罹病期間および初診時の TSS について比較した。

2) 血液学的検査

抗トポイソメラーゼ 1 抗体 (Topo-1)、抗セントロメア抗体 (ACA) および間質性肺炎の血清マーカーである KL-6、surfactant protein (SP)-D、SP-A について比較した。

3) 呼吸機能検査

IP 診断時に、フローボリューム、肺気量分画および拡散能測定を行い、それぞれの予測値に対するパーセント値を算出し比較を行なった。

4) 胸部 CT パターン

胸部 CT の陰影から、cellular NSIP (cNSIP) パターン；スリガラス影 (grand glass opacity, GGO) 主体で牽引性気管支拡張像 (traction bronchoectasia, TBE) がない)、fibrotic NSIP (fNSIP) パターン (スリガラス影と TBE がある)、UIP パターン (蜂窩肺がある) に区分し、比較検討した。

5) 気管支肺胞洗浄液 (bronchoalveolar lavage fluid, BALF) 細胞所見

陰影のある亜区域気管支において、生理的食塩水 50ml で 3 回洗浄を行い、各 fraction ごとに回収して細胞数、細胞分画および CD4/CD8 比を測定した。1 回目および 3 回目の BALF 細胞所見を比較検討した。

3. 倫理的配慮

本研究は、各症例ごとに事前同意を取得し、データ解析も倫理的配慮を十分に行なった。

C. 研究結果

1) 罹病期間および TSS の比較 (図 1)

罹病期間には、有意な差は認められなかったが、TSS は S 群が有意に高値であった。

2) 血液学的検査の比較

Topo-1 陽性率は、S 群 45% に対し NS 群 60% であり、NS 群の陽性率が高い傾向がみられた。一方、ACA 陽性率には両群間に有意な差は認められなかった。(図 2)

血清マーカーについては、KL-6、SP-D および SP-A のすべてにおいて S 群と NS 群に有意な差は認められなかった。(図 3)

3) 呼吸機能検査の比較 (図 4、5、6)

%VC、%FEV1.0、FEV1%、%RV、%TLC、RV/TLC、%DLco および %DLco/VA のいずれも両群間に有意な差は認められなかった。

4) 胸部 CT パターンの比較

cNSIP、fNSIP および UIP パターンに分類した比較では両群間に有意な差は認められなかった。しかし、NSIP と UIP パターンに 2 文類すると S 群で UIP パターンが多い傾向が認められた。(図 7)

5) BALF 細胞所見の比較

Fraction1 については、細胞数および細胞分画ともに両群間に有意な差は認められなかった。(図 8)

一方、fraction3 については、S 群は NS 群に比べ有意な細胞数の増加を認めた。細胞分画には有意な差はみられなかったが (図 9)、CD4/CD8 比は S 群が NS 群より有意に低値を認めた (図 10)

D. 考案

SSc-IP を S 群と NS 群に分けて比較すると、S 群では BALF 細胞数の増加と CD4/CD8 比の有意な低下が認められ、さらに胸部 CT 上 UIP パターンが

わずかに多い傾向がみられ。しかし、血清マーカー、呼吸機能検査および BALF 細胞分画には S 群と NS 群に有意な差は認められず、いずれの群においても SSc-IP としての典型的所見を有していた。したがって、今回の検討結果からは、SSc-IP に対して喫煙は修飾因子として影響していることが示唆された。

健常者における喫煙者と非喫煙者の BALF を比較した報告では、喫煙者において細胞数の増加、リンパ球比率および CD4/CD8 比の低下が認められている。SR-ILD としては、DIP においては BALF リンパ球および好酸球比率の増加が報告されている。一方、RB-ILD や PLCH さらには IPF においては健常喫煙者とほぼ同様の所見であるが、若干好中球あるいは好酸球比率の増加を認める症例もある。SSc-IP では、通常健常者と同様の BALF 細胞所見であるが、リンパ球、好中球または好酸球比率のいずれかが増加していた場合、活動性の所見とされている。今回の S 群と NS 群との比較では、BALF 細胞分画には有意な差は認められなかったが、喫煙に対する感受性を有する症例においては BALF 所見が影響をうけている可能性がある。したがって、喫煙者の SSc-IP の場合、SSc-IP の活動性の判定を見誤らないよう慎重に解釈する必要がある。

Broholm ら⁵⁾ は、SSc155 名を喫煙群と非喫煙群に分類し呼吸機能検査を比較しているが、有意な差は認められていない。Quadrelli ら⁶⁾ も同様な検討を行っているが、スパイロメトリ上有意な差が認められないことから、SSc に認められる広範な気管支拡張や気道周囲の線維化が喫煙の影響ではないと述べている。今回の我々の検討でも、呼吸機能検査には喫煙の影響は認められなかった。SSc に罹患する素因あるいは罹患していることが喫煙に対する抵抗性が生じているのかもしれない。また、Broholm ら⁵⁾

は、IgM rheumatoid factor 陽性の SSc の喫煙群においてのみ年単位の VC および DLco の減少率が有意に低下していることを報告している。今回我々は検討していないが、経時的変化を検討した場合、喫煙の影響が見いだされる可能性も考えられ、今後の検討課題である。

今回の胸部 CT の検討は、病理所見を推測した大まかな比較ではあるが、S 群において UIP パターンの出現が多い可能性が考えられた。IPF においても喫煙により蜂窩肺の嚢胞がより大きなものが形成されることが指摘されている。したがって、通常 NSIP パターンを呈する SSc において、喫煙の影響により嚢胞性変化が形成されるあるいは形成されやすくなり UIP パターン様になったことも推測される。今後 SSc-IP においても S 群と NS 群の経時的変化も比較する必要があると考える。

最後に、今回の検討において、TSS が S 群で有意に高値を認めたことから、喫煙が SSc の皮膚病変に何らかの影響を及ぼしている可能性が考えられた。SSc の指尖潰瘍の危険因子として、SSc 発症早期からの出現、イロプロスト治療開始の遅れ、関節拘縮の存在および喫煙が挙げられている⁷⁾。さらに、喫煙は、循環器疾患（虚血性心疾患、脳卒中、閉塞性動脈硬化症）、メタボリックシンドローム、消化器疾患（胃潰瘍、肝硬変）など全身的に様々な病態とも関連している。したがって、SSc に関する様々な全身的な解析においても、常に喫煙の影響を考慮しておく必要があると考えられた。

E. 結 論

強皮症合併間質性肺炎に対し、喫煙が肺局所病態に影響を及ぼしていることが示唆された。

F. 文 献

1. Vassallo AR, Jensen EA, Colby TV, et al. The overlap between respiratory bronchitis and desquamative interstitial pneumonia in pulmonary langerhans cell histiocytosis: high-resolution CT, histologic, and functional correlations. *Chest* 2003; 124: 1199-1205
2. Ryu JH, Colby TV, Hartman TE, et al. Smoking-related interstitial lung diseases : a concise review. *Eur Respir J* 2001; 17: 122-132
3. Harrison BJ, Silman AJ, Wiles NJ, et al. The association of cigarette smoking with disease outcome in patients with early inflammatory polyarthritis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 323-330
4. Papadopoulos NG, Alamanos Y, Voulgari PV, et al. Does cigarette smoking influence disease expression, activity and severity in early rheumatoid arthritis patients? *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 861-866
5. Broholm B, Ullman S, Halberg P, et al. Deterioration of lung function is associated with presence of IgM rheumatoid factor and smoking in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2008; 27: 1053-1056
6. Quadrelli SA, Molinari L, Ciallella LM, et al. Patterns of pulmonary function in smoking and nonsmoking patients with progressive systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2009; 29: 995-999
7. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 807-813

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

なし

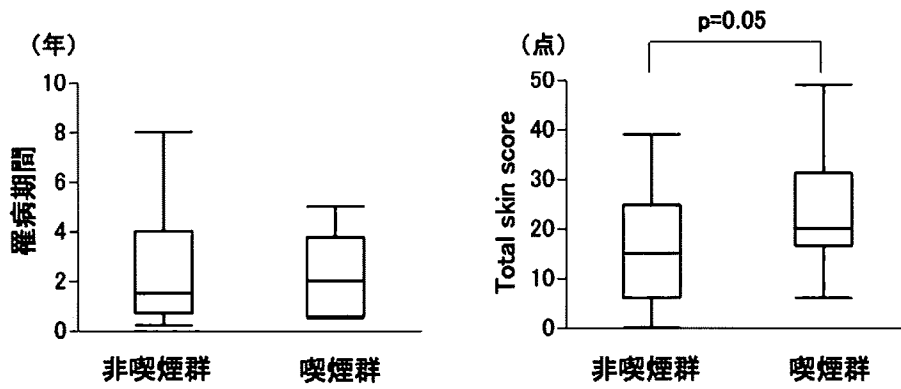


図1：罹病期間と total skin score の比較

		抗Topo1抗体		抗セントロメア抗体	
		陽性	陰性	陽性	陰性
喫煙群		9	11	2	18
非喫煙群		25	10	3	32
		34	21	5	50
		p=0.052		NS	

図2：血清抗体陽性率の比較

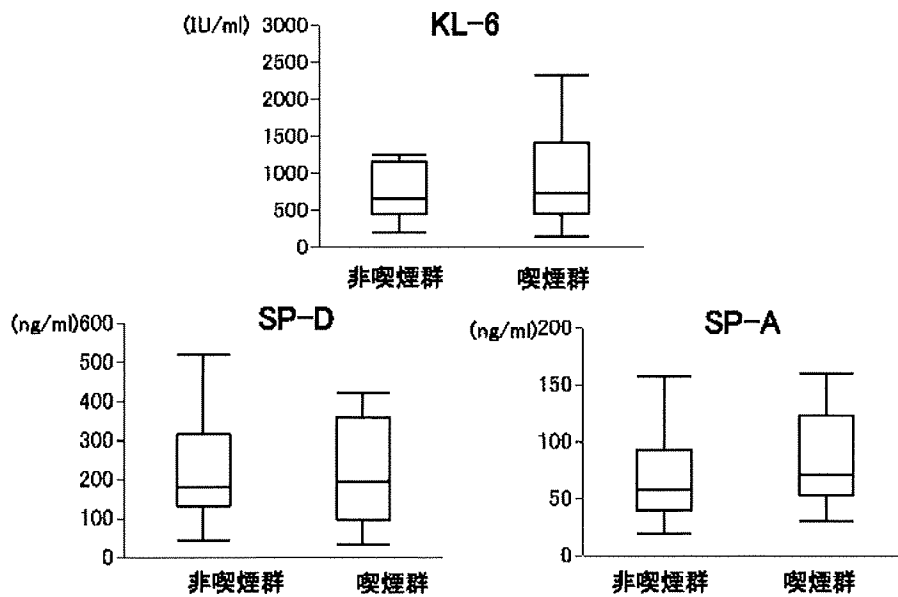


図3：血清マーカーの比較

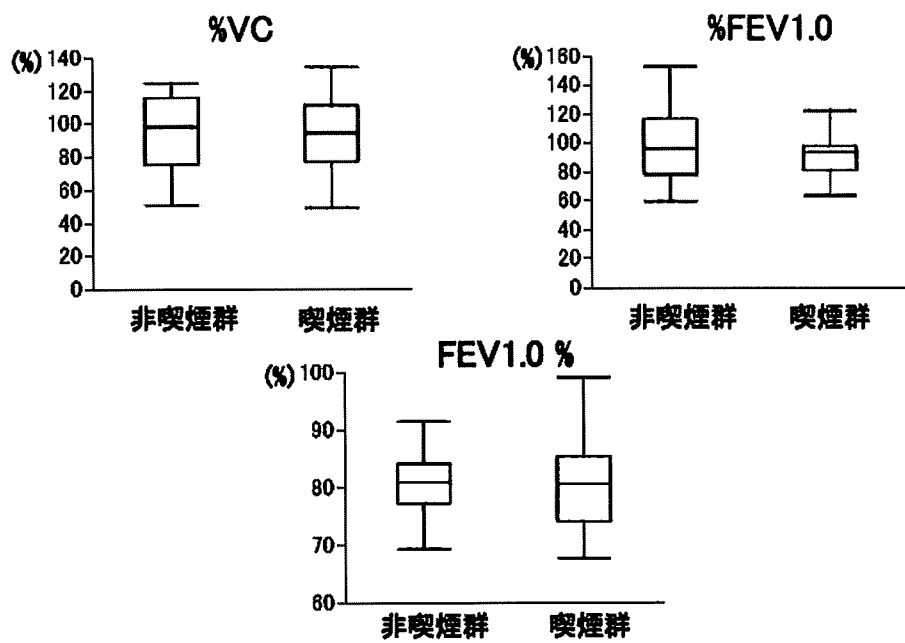


図4：スパイロメトリーの比較

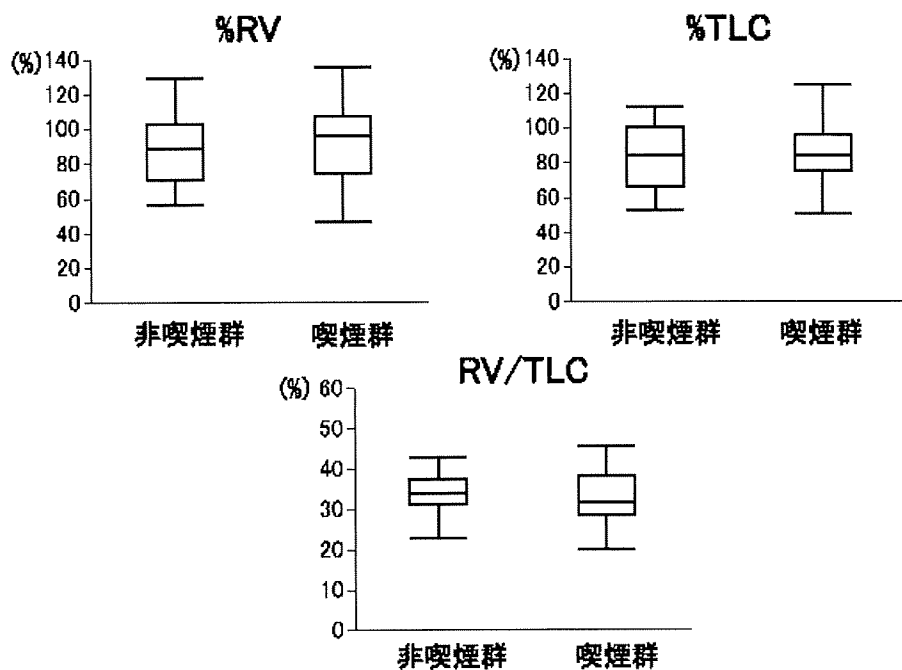


図5：肺気量分画の比較

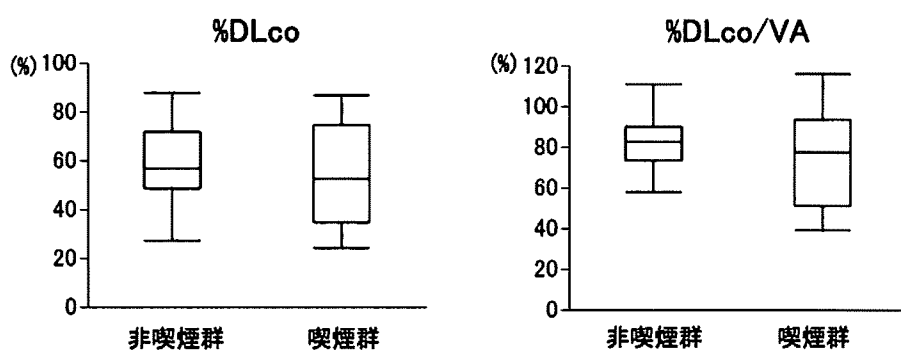


図6：拡散能の比較

	cNSIP	fNSIP	UIP		NSIP	UIP		
喫煙群	5	12	3	20	17	3	20	
非喫煙群	16	18	1	35	34	1	35	
	21	30	4	55	51	4	55	
	NS				p=0.09			

図7：胸部CTパターンの比較

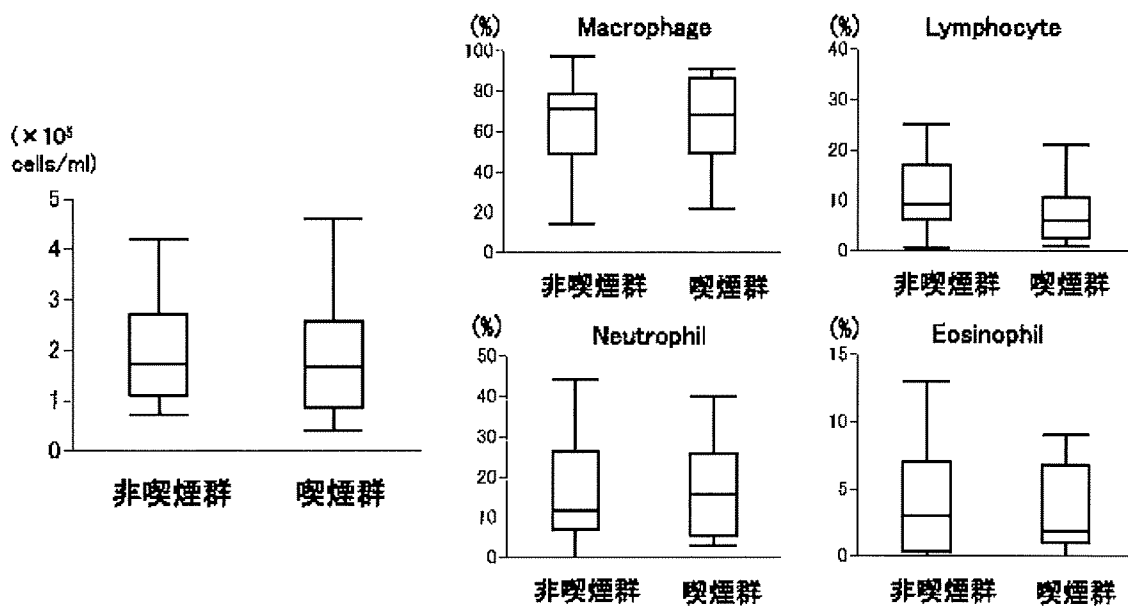


図8：Fraction1 BALF 細胞分画の比較

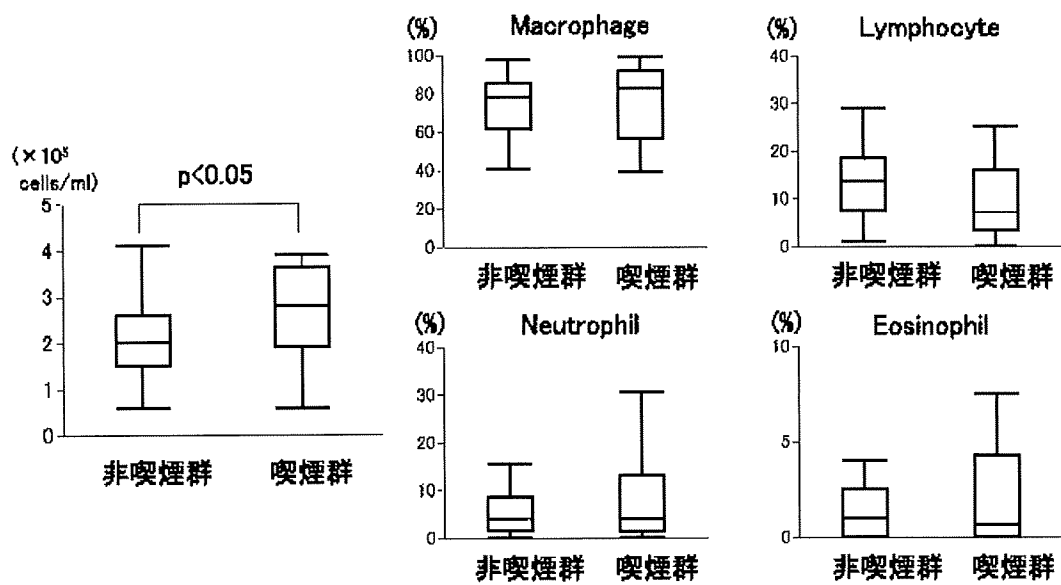


図 9 : Fraction2 BALF 細胞分画の比較

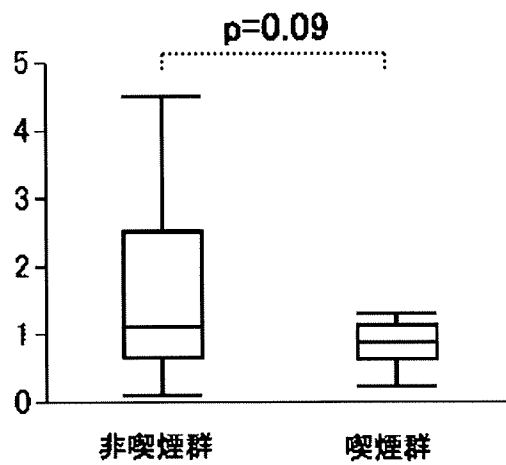


図 10 : BALF CD/CD8 比の比較

汎発性強皮症における cobblestone appearance の検討

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授
協力者 梶原一亨 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 大学院生
協力者 神人正寿 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 講師
協力者 牧野貴充 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 大学院生

研究要旨

cobblestone appearance (CSA) は線維化過程における真皮でのリンパ管閉塞により起こるとされており、汎発性強皮症 (SSc) における皮膚症状として記載されている。今回、当科を受診した SSc184 例を対象に検討したところ、CSA を有するものは 3 例認め、すべて男性であり、diffuse cutaneous SSc (dcSSc) であった。また、CSA の存在は、①男性例に有意に高率にみられること② TSS 高値と相関すること③中等量副腎皮質ステロイド (PSL) 投与に対する抵抗性と相関することが明らかになった。CSA を有する症例は、皮膚硬化が強く、治療抵抗性である可能性が示唆された。

A. 研究目的

cobblestone appearance (CSA) は線維化過程における真皮でのリンパ管閉塞により起こるとされており¹⁾、汎発性強皮症 (SSc) における皮膚症状として記載されている²⁾。一方で、その臨床的意義に関しては不明のままである。今回われわれは当科を受診された SSc184 例を対象に CSA の有無と他の臨床症状および検査所見などとの相関を検討した。

B. 研究方法

1) 熊本大学附属病院皮膚科・形成再建科を受診し、汎発性強皮症と診断された 184 例を対象とした。本研究に関して、患者から文書による同意を得た。

C. 研究結果

1) SSc184 例中、CSA を有する 3 例すべて男性で、dcSSc であった (図 1)。

2) CSA と modified Rodnan's skin score (m-TSS)

m-TSS と CSA の有無の関係性に関して検討した (図 2)。SSc97 例において、CSA を有する症例の TSS の平均値は 29.7 (SD=10.0)、CSA を有さない症例の TSS の平均値は 9.0 (SD=9.0) であり、SSc において、CSA の存在と m-TSS 高値は相関した ($P < 0.00008$)。また dcSSc42 例において、CSA を有する症例の TSS の平均値は 29.7 (SD=10.0)、CSA を有さない症例の TSS の平均値は 16.1 (SD=8.6) であり、dcSSc において、CSA の存在と TSS 高値は相関した ($P < 0.007$)。さらに男性 dcSSc11 例において、CSA を有する症例の m-TSS の平均値は 29.7 (SD=10.0)、CSA を有さない症例の m-TSS の平均値は 17.4 (SD=9.3) であり、いずれの群において、CSA の存在と TSS 高値は相関した ($P < 0.05$)。以上より、CSA を有する症例は m-TSS が有意に高値を示した。

3) CSA と PSL 反応性

CSA を有する 3 例すべてにおいて皮膚硬化に対する PSL 投与を施行されていたため、特にこの群に属する 20 例（女性 11 例、男性 9 例）を患者群（表 1）として検討した。PSL の投与方法に関しては、竹原らの提唱する経口副腎皮質ステロイド薬投与に関する使用基準³⁾のうち 2 項目以上を満足する 20 例（女性 11 例、男性 9 例）に対して（表 1）、プレドニゾン（PSL）0.5 mg/kg とした。このうち、皮膚筋炎合併例は PSL1.0 mg/kg、活動性のある間質性肺炎を認めた症例には PSL0.5mg/kg に加えて、エンドキサン（CPA）50 mg を併用して加療した。PSL 投与 12 週後の m-TSS が 10% 以上の改善を認めず、追加の治療を要した症例を治療抵抗性と定義した。

皮膚硬化に対する PSL 投与患者 20 症例において、治療抵抗性を示した症例は 4 例認め、うち 3 例は CSA を呈した。つまり、CSA を有する症例では PSL に対する治療抵抗性を示した（ $P < 0.0002$ ）。また、患者群男性 9 例のうち、治療抵抗性を示した症例は 3 例認め、全て CSA を呈した（ $P < 0.003$ ）。男性で CSA を有する症例でも PSL に対する治療抵抗性を示した。

4) CSA と PSL 治療による m-TSS の経過

TSS の経過を確認しえた CSA を有する 3 例、CSA を有しない 11 例に関して検討した。図 3 に示すように、PSL 導入前の各々の m-TSS を 100% とし、8 週後および 12 週後の m-TSS の経過を検討した。CSA を有する患者群では 8 週後の TSS の平均は 93%（SD=6）、12 週後の TSS の平均は 93%（SD=6）に変化した。CSA を有しない患者群では 8 週後の TSS の平均は 45%（SD=29）、12 週後の TSS の平均は 43%（SD=34）に変化した。

CSA を有する症例では PSL 投与 8 週後（ $P < 0.02$ ）、

12 週後（ $P < 0.03$ ）の TSS 改善率に差があることが示唆された。

D. 考案

CSA は線維化過程における真皮でのリンパ管閉塞により起こるとされており¹⁾、SSc における皮膚症状として知られている²⁾。一方で、その頻度や臨床的意義についてはいまだ不明である。我々は CSA を有する皮膚硬化難治症例を経験したため、retrospective に当科症例を検討した。

SSc184 例中、CSA を有するものは 3 例認め、すべて男性であり、diffuse cutaneous SSc (dcSSc) であった。また、CSA の存在は、①男性例に有意に高率にみられること② TSS 高値と相関すること③中等量 PSL 投与に対する抵抗性と相関することが明らかになった。

E. 結論

CSA を有する症例は、皮膚硬化が強く、治療抵抗性である可能性が示唆された。今後、症例の蓄積が必要と考えられる。

F. 文献

1. Tuffaneli DL: Lymphangiectasis due to scleroderma. Arch Dermatol 1975; 111: 1216
2. MJD Goodfield et al: Textbook of Dermatology, 7th Ed, Vol 1, ed Rook A, Blackwell, 56. 101. 2004.
3. 竹原和彦: 全身性強皮症にステロイド全身投与の適応はあるか. 日皮会誌 111: 1810-1811, 2001.
4. Daniel FB et al, CANCER1995; 76: 110
5. Nannie B et al, Arch Dermatol 2009; 145: 183

G. 研究発表

- 1. 論文発表
なし
- 2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

SSc184例とCSA

SSc184例	男性	女性	dcSSc53例	男性	女性
CSAあり	3	0	CSAあり	3	0
CSAなし	28	153	CSAなし	9	42

P<0.0005

P<0.001

CSAを呈した症例は3例で、
すべて男性のdcSScで有意差がみられた。

図1：CSAを有する患者群

CSAとm-TSS

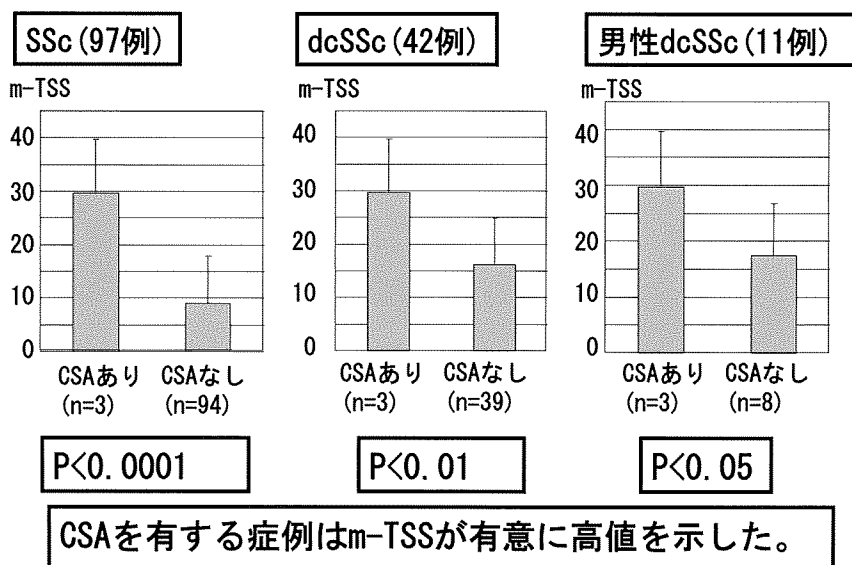


図2：CSAとm-TSSの相関（m-TSSおよびCSAの記録のある症例を対象とした）

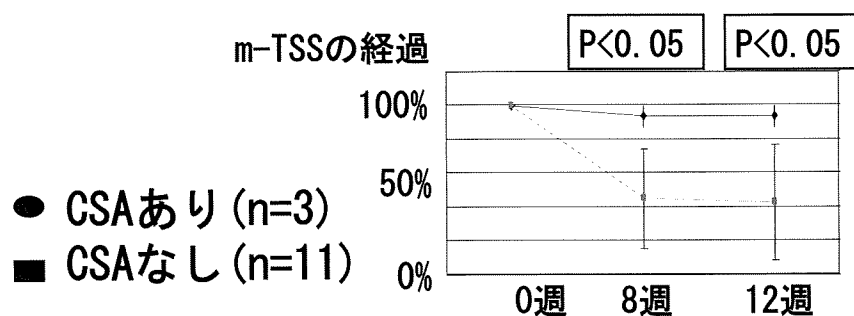


図3：CSAとPSL治療に対する反応性

表1. 皮膚硬化に対してPSL投与を行った患者群

年齢/性別	治療	m-TSS	効果	m-TSS (4週)	m-TSS (8週)	m-TSS (12週)
85 / M	PSLO. 5mg/kg	50	なし	50	50	51
61 / F	PSL1. 0mg/kg	33	あり	-	11	9
24 / F	PSLO. 5mg/kg	25	あり	10	7	4
62 / M	PSLO. 5mg/kg	25	なし	22	22	22
45 / M	PSLO. 5mg/kg+CPA50mg	25	あり			
51 / F	PSL1. 0mg/kg	24	あり			
79 / M	PSLO. 5mg/kg	24	あり			
48 / M	PSLO. 5mg/kg	24	なし	22	22	22
46 / F	PSLO. 5mg/kg	24	あり	20	19	18
23 / M	PSLO. 5mg/kg	23	あり	-	19	20
7 / F	PSLO. 5mg/kg	22	あり	6	2	0
47 / F	PSLO. 5mg/kg	22	あり			
51 / F	PSLO. 5mg/kg	22	あり			
65 / F	PSLO. 5mg/kg	22	なし	-	18	22
56 / F	PSLO. 5mg/kg	20	あり	13	13	10
26 / F	PSLO. 5mg/kg	18	あり			
66 / M	PSLO. 5mg/kg	16	あり	10	2	2
29 / M	PSLO. 5mg/kg	13	あり	2	2	2
54 / F	PSLO. 5mg/kg	12	あり			
57 / M	PSLO. 5mg/kg	12	あり	3	3	3