

Hirohata S.: Henoch-Schonlein purpura complicated by perforation of the gallbladder, Rheumatol Int. 29(4) , 441-3, 2009.

2. 田中住明、飯塚進子、廣畑俊成：【目でみる症例】混合性結合組織病（肺高血圧症）. 内科、103、349-354、2009.

2. 学会発表

1. Tanaka S, Wada T, Matsushita R, Hirohata S: Improvement in Long-Term Prognosis of Pul-

monary Arterial Hypertension in Patients with Connective Tissue Diseases, Including Systemic Sclerosis, Mixed Connective Tissue Disease and Systemic Lupus Erythematosus. 73th Annual Scientific Meeting, American College of Rheumatology. 2009, 11, Philadelphia, PA, USA.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

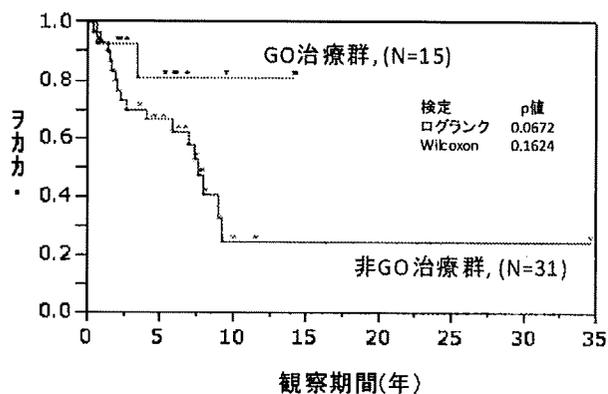


図1：goal oriented therapy によるSS合併PAHの長期治療成績

表1. GO群において選択されたPAH治療薬

PAH治療薬	症例数(15例)
BPS + BOS	5
BPS + BOS + SIL	4
BPS	2
BPS + BOS + SIL	1
BOS	1
BOS + SIL	1
EPO	1
のべ使用数	12 11 6 1

表2. コックス解析による死亡ハザード比

共変数	ハザード比( 95%信頼区間 )	p
PAH診断時年齢	1.022 ( 0.976 - 1.077 )	0.3696
性別(F)	1.160 ( 0.297 - 7.664 )	0.8477
間質性肺病変	1.312 ( 0.431 - 4.638 )	0.6443
WHO III-IV	1.886 ( 0.668 - 5.815 )	0.2351
GO治療	0.281 ( 0.044 - 0.999 )	0.0499

# 経皮的血行再建術（PTA）が奏功した全身性強皮症の1例 （PTA:percutaneous transluminal angioplasty）

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分野 教授  
協力者 緒方亜紀 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 医員

## 研究要旨

強皮症患者の四肢潰瘍に対する治療は保存的加療が第1選択とされるが、保存的加療に抵抗する場合は血行再建術を考慮する必要がある。強皮症患者の四肢潰瘍に対し血行再建術を施行したという報告は少数ではあるが、いずれも良好な結果を得ている。強皮症患者の血管病変に対して血行再建術は効果的であると思われるが、血行再建術はリスクも高く、趾虚血重症度、併存疾患重症度、生命予後、閉塞部位と範囲などを総合的に判断して適応を検討する必要がある。

## A. 研究目的

強皮症患者の四肢潰瘍に対する治療は保存的加療が第1選択とされる。今回、保存的加療に抵抗したため、次の手段として経皮的血行再建術（PTA）を行い奏功した全身性強皮症の1例を経験した。

強皮症患者の四肢潰瘍に対し血行再建術を施行したという報告は少数であり、文献的考察を加え、血行再建術の有効性に関して検討した。

## B. 研究方法

### 1) 対象患者

患者は75歳の女性。1995年6月より強皮症として当科で加療されていた。既往歴として2006年1月に僧帽弁狭窄症および冠動脈硬化症に対し大動脈弁置換術・冠動脈バイパス術を施行された。そのほか、ベル麻痺、子宮脱・直腸脱にてペッサリー挿入の既往がある。また、強皮症に伴う潰瘍・壊疽にて手指（右Ⅱ、Ⅲ、Ⅳ指）・足趾（右母趾）切断歴がある。

今回、手指・足趾の潰瘍・壊疽・骨髄炎にて入退院を繰り返していたが、増悪傾向にあるため2008年12月に加療目的に入院となった。

血液検査は軽度のCRP上昇（CRP 1.21 mg/dl）、貧血（Hgb 8.1 g/dl）を認める以外に特記事項はなかった。抗核抗体はScl-70抗体陰性で、抗セントロメア抗体144倍と高値であった。軽度の蛋白尿を認めしたが、心・肺・消化管に強皮症に伴うと思われる病変は認めなかった。

### 2) 経過

潰瘍治療として①リプル®・スロンノン®の点滴②ワーファリン®・バイアスピリン®・エパデールS300®・アンブラーグ®内服③スーパーライザー照射④軟膏処置（フィブラストスプレー®、プロスタンディン®など）⑤フランドールテープ®貼付を行った。高圧酸素療法は一旦施行したが、施行時の疼痛が強く中止、ボセンタン（トラクリア®）は血球減少症および中毒疹のため中止、ジルデナフィル（レバ

チオ®) はワーファリンと併用注意であるため使用しない方針とした。下記加療を継続し右3指は脱落治癒したが、足病変に関しては左2趾にMRSAおよび緑膿菌感染、骨髄炎を合併し、適宜 ABK、VCM、CAZ などの抗菌薬を点滴し、ベッドサイドでのデブリードマンを試みたが徐々に増悪した。下肢の血流評価として造影 MRI および下肢 3DCT を施行した。全体的に動脈硬化が強く血管径不整であった。両側の浅大腿動脈の高度狭窄～閉塞。右膝下動脈閉塞し、両下腿ともに腓骨動脈以外の描出不良であった。ABI (足関節/上腕血圧比) は、石灰化病変が強く高値に出てしまう可能性や足関節よりも末梢の皮膚の微小血管の評価に適さないことから、皮膚還流圧 (SPP: skin perfusion pressure) を測定した。左足背 16 mmHg、左足底 33 mmHg、左足首外側 28 mmHg であった。

前回入院時、外科的血管再建術の適応に関して心臓血管外科コンサルトを行ったが、動脈硬化性病変がびまん性に存在することから適応はないとのことであった。

感染と疼痛がコントロール出来ないためやむを得ず 2009 年 6 月に、全身麻酔下にわずかに出血する程度にデブリードマンを行ったところデブリードマン断端より壊疽に至った。抗菌剤の投与を行うも、疼痛および感染のコントロールが不良であった。

### C. 研究結果

2009 年 7 月に循環器内科にて血管造影および PTA を施行した。左浅大腿動脈は深大腿動脈との分岐部から閉塞しており、末梢は深大腿動脈の側副血行で栄養されていた。手技は困難を極め、処置に約 7 時間を要し、出血も多く、2 単位の RCC 輸血を要したものの、左浅大腿動脈から膝下動脈まで 3.0

mm バルーンで連続的に拡張、腓骨動脈は 2.0 mm バルーンで連続的に拡張し血流の改善を得た (図 1)。SPP は左足背 16 → 65 mmHg、左足底 33 → 58 mmHg、左足首外側 28 → 74 mmHg と改善した。8 月に、わずかに出血する程度に中足骨レベルで全身麻酔下にデブリードマンを施行した。壊疽の再燃は認めず、軟膏処置にて大部分の上皮化を認めたが、母趾中足骨の骨髄炎が残存するため、11 月に全身麻酔下に 3 回目のデブリードマンを行い、残存する母趾中足骨を除去した。その後軟膏処置を継続し、現在ほぼ上皮化している (図 2)。

### D. 考案

強皮症患者に対する血管再建術の効果に対しては報告は少ない。本邦では症例報告のみのもを含めて 5 例の報告があるようだがいずれも血管再建術により良好な予後を得ている。治療対象となる病変の正常、範囲、部位により外科的血管再建術を行うのか血管内治療を行うのか検討されるべきであるがそれぞれリスクを伴う手技である。外科的血管再建術は全身あるいは硬膜外麻酔が必要であること、動脈遮断に伴う血行動態の変動が大きいこと、人工血管を用いる場合は感染の危険があることなどのリスクを伴う。血管内治療では施術操作による動脈解離や穿破、急性動脈閉塞、末梢側への血栓塞栓、血腫や仮性動脈瘤形成などの動脈穿刺部合併症がみられる。趾虚血重症度、併存疾患重症度、生命予後、閉塞部位と範囲などを総合的に判断して適応を検討する必要がある。

### E. 結論

強皮症患者の血管病変に対して血管再建術は効果的であるが、血管再建術はリスクも高い。趾虚血重

症度、併存疾患重症度、生命予後、閉塞部位と範囲などを総合的に判断して適応を検討する必要がある。

また、SPPはデブリードマンの適否に関して有効な指標と成り得た。

## F. 文献

1. Hasegawa M, Nagai A, Tamura A et al: Aarteriographic evaluation of vascular changes of the extremities in patients with systemic sclerosis. Br J Dermatol 2006; 155: 1159-1164
2. 松倉由季ほか：特異な血管病変を示した強皮症の1例. 内科 2004；94：1196-1199
3. 清水秀樹ほか：趾端壊疽をきたした全身性強皮症の2例 両前脛骨動脈閉塞を伴った全身性強皮症及び右大腿動脈閉塞を伴ったCREST症候

群. 皮膚臨床 1999；41：1757-60

4. 恒任章ほか：浅大腿動脈の高度石灰化狭窄病変に対してTornusが著効した1例. Japanese Journal of Interbentional Cardiology 2007；22：439-443

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
1. 第33回脈管膠原病学会

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

### 経皮的血行再建術

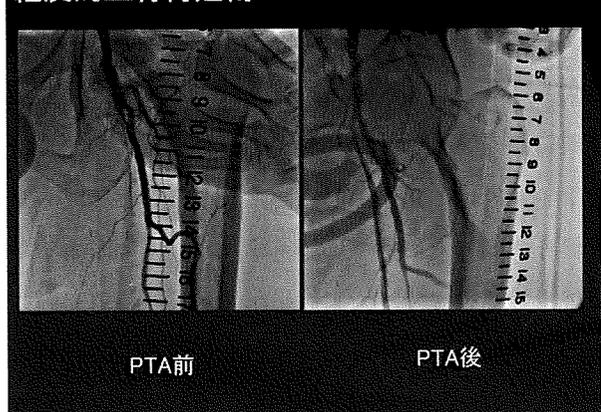


図1：浅大腿動脈分岐部より末梢にかけて3.0 mmバルーンで連続的に拡張。腓骨動脈以下は2.0 mmバルーンで連続的に拡張した。

### 経過表

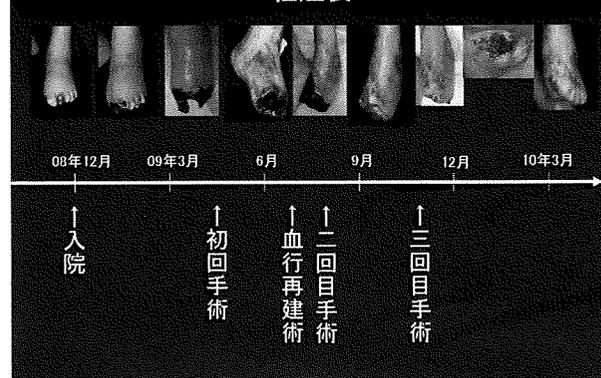


図2：入院から現在までの経過と臨床写真を示した。

# トラクリア(ボセンタン<sup>®</sup>)が皮膚硬化の改善に著効した全身性強皮症の1例

研究分担者 山本俊幸 福島県立医科大学皮膚科学講座 教授  
協力者 尾山徳孝 福島県立医科大学皮膚科学講座 講師  
協力者 中村妙子 福島県立医科大学皮膚科学講座大学院生兼病院 助手  
協力者 西部明子 金沢医科大学皮膚科学講座 講師

## 研究要旨

50歳、男性。20年前からレイノー症状、開口障害、浮腫と硬化による手指の伸張障害、労作時呼吸困難が出現し、強皮症に伴う間質性肺炎と肺高血圧症の合併と診断された。トラクリア(ボセンタン<sup>®</sup>) 125 mg/日の単独投与2週間目には、上記の症状に加えて治療開始前の m-Rodnan TSS 23 (本邦の全身性強皮症重症度分類Ⅲ: severe) は11 (重症度Ⅱ: moderate) まで改善した。呼吸機能の急激な悪化のため、ステロイドパルス療法と引き続く内服ステロイドを漸減しながら、在宅酸素療法へ速やかに移行し得た。自験例では強皮症の皮膚病変に対して、ボセンタンは単独投与であっても比較的早期の治療効果発現を認めたが、より多くの症例での検討を要する。

## A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis, SSc) は全身諸臓器の血管障害や線維化を来す自己免疫性結合織疾患である。治療はステロイド剤や免疫抑制剤の全身投与が基本であり、主体となる皮膚硬化や潰瘍、レイノー症状に加えて、肺線維症や続発性肺高血圧などの致命的合併症に対する治療効果の検討が相次いで報告されている。個々の症例によって傷害される臓器や浸襲の程度、表出される臨床症状が異なるのみならず、治療期間も長期に及ぶため、各症状に呼応した薬剤の選択が治療の副作用を抑える上でも重要である。トラクリア(ボセンタン<sup>®</sup>) はエンドセリン (ET) 受容体拮抗薬として平成17年4月に肺動脈性肺高血圧に対する適応が承認されて以降、本邦でもSScの肺線維症に伴う肺高血圧症への投薬

例が散見される。しかしながら、前述のごとく個々の皮膚症状への有効性は報告によって異なり、未だ未知数である。今回我々はボセンタン単独投与が治療早期より皮膚硬化とレイノー症状に奏功したSScの1症例を経験した。

本症例をもとに皮膚症状に対する現時点までのボセンタンの治療効果を文献的に考察する。

## B. 症例報告

症例: 50歳、男性。

既往歴: 49歳、十二指腸潰瘍

家族歴: 父、食道癌(父); 母、心筋梗塞; 兄がアスベスト肺に罹患しているが、生活歴から本症のアスベストへの暴露は否定的。

現病歴: 平成元年(30歳)頃より徐々に開口や顔

面の表情表出が困難になり、手指の伸張障害を自覚し始めた。平成13年よりレイノー症状、平成18年には労作時の呼吸困難が出現してきた。平成20年より呼吸困難が悪化し、失神発作を2回経験、近医で間質性肺炎と肺高血圧症の存在を指摘された。同年12月当院呼吸器科に入院した際に、皮膚所見よりを強く疑われて当科を初診した。

初診時臨床所見 (図1、左側)

顔面の皮膚は光沢とつっぱり感のため、簡易な表情さえ作れない。舌小体は短縮し、舌の挙上は制限、開口度も著明に減少していた。手指はレイノー症状による蒼白化、浮腫と硬化のため伸側皮膚のつまみ上げはほぼ不可能であり、PIP関節背側の皮膚皺も減少気味であった。全ての指で可動域が減少していたが、潰瘍化や虫食い状癬痕、爪上皮の変化や出血点を認めない。

血液生化学所見

初診時の血算は正常、TP 10.2 g/dL、Alb 5.3 g/dL、AST 54 IU/L、ALT 31 IU/L LDH、308 IU/L、ALP 316 IU/L、TB 1.5 mg/dL、TTT 13.2 KU、ZTT 14.6 KU、GTP 247 IU/L、CK 55 mg/dL、CRP 0.2 mg/dL、ESR 2 mm/8mm、IgG 2773 mg/dL、IgA 354 mg/dL、IgM 110 mg/dL、RF (-)、sIL-2R 371 U/mL、KL-6 1450 U/mL、SP-A 99.8 ng/mL、SP-D 544.5 ng/mL、BNP 206pg/mL。ANA x160 (SP)、抗トポイソメラーゼ、抗セントロメア抗体をはじめ、膠原病関連の自己抗体は全て陰性。腎機能は異常なし。

本邦のSSc診療ガイドラインにおける全身および臓器別重症度分類<sup>1)</sup>に基づいて、病勢と治療方針を以下のごとく評価した。

1) 全身一般：半年間で57 kgから51 kgの体重減少(-6kg、約11%の減少)にて重症度2 (moderate)。

2) 皮膚硬化度：m-Rodnan total skin thickness score (以下TSS) は23 (本邦のSSc重症度分類：重症度3)。

3) 心機能：ECGでは不完全右脚ブロック、心エコーにて中等度の三尖弁逆流を認めた。Ejection Fraction 48、NYHA II度から重症度2 (moderate) と判断された。

4) 肺・呼吸機能：%VC 80.6%、%DLcoは咳のため測定できなかったが、重症度1 (mild) に相当する。推定肺動脈圧は57 mmHg (正常値>35 mmHg)、肺動脈圧楔入圧21.3 mmHg (正常値<15) から肺高血圧による右心負荷が伺える。WHO肺高血圧症機能分類はclass IIIであり、重症度3 (severe) と判断された。

5) 関節症状：可動域80%であり重症度1 (mild)。治療経過 (図2)

諸臓器ごとの病勢の評価から、現時点で本症の重症度を規定している肺高血圧症に対しての治療介入が必要と考えられた。2008年12月25日よりトラクリア (ボセンタン<sup>®</sup>) 125 mg/日の単独内服を開始したところ、2週間後までには顔面の突っ張り感と開口度が改善して容易に表情が作れるようになった (図1、右側)。同時に手指ではレイノー症状、浮腫・硬化も軽減して伸展度も増大、PIP関節の皮膚皺がやや増加した。また、治療開始前のm-Rodnan TSS 23 (重症度III) は11 (重症度II) まで改善した。

しかしながら、皮膚症状とは相反して血液所見での肺線維化マーカーが著増、呼吸苦が増悪したため、ステロイドパルス療法 (mPSL 1 g x 3日間) を併用したところ、これらの症状は劇的に改善し、引き続き内服PSL (60 mg/日~) の漸減により、速やかに在宅酸素療法へ移行し得た。

この間、PSL減量を円滑に進めるべく、ボセンタ

ンを段階的に 250 mg/日まで増量したが、肝機能障害が顕著となり、減量を余儀なくされた。重篤な肝障害を来すことなく、ボセンタン 125 mg/日での投与を継続している。

### C. 考 案

ボセンタンは 2 種類の ET 受容体 (ET<sub>A</sub>/ET<sub>B</sub>) に作用することで ET 特異的な作用に拮抗する分子標的薬である。SSc の肺病変に伴う肺動脈性肺高血圧症にも治療例の報告が増加しており、単独投与では 6 分歩行や SSc 自体の長期予後への効果が希薄であることが示された<sup>2)</sup>。本症例でもボセンタン投与中、かつレイノー症状や全身の皮膚硬化・浮腫が改善している一方で、呼吸機能は増悪しており、本薬剤の臓器・症状特異的な有効性が垣間見える。

逆に皮膚症状に対するボセンタン単独の効果を厳密に評価した報告は極めて少ない。その中で、プラセボ対象かつ比較的規模が大きな最新の研究報告を抽出すると、① 1 年以内に指尖潰瘍の既往がある SSc 患者 122 名 (diffuse 38%、limited 62%) において、4 つ以上の新規指尖潰瘍の発症を予防し得た<sup>3)</sup>、② 17 名のレイノー症状を有する SSc 患者で、皮膚機能評価スコアのみを改善 (レイノー症状の発生頻度や付随症状に変化なし)<sup>4)</sup>、とする 2 報告でさえ、ある特定の皮膚症状に限られた効能に留まる。逆に病勢が著しい症例ではステロイド剤やプロスタサイクリン製剤などが併用されており、ボセンタン単独の治療効果の評価が困難な報告が多い。

ボセンタンの効果はエンドセリン自体の生物学的特性を加味し、主たる 4 作用 (炎症の惹起、細胞浮腫・増殖、血管床へのダメージ、リモデリングに伴う線維化の促進) が考えられている。本症例のごとく投与開始後 2 週間という短期間での皮膚症状の改

善は、血管透過性をはじめとする血管床微細環境の改善や、それに伴う炎症メディエーター発現のカスケードや炎症細胞の局所への遊走を抑制することに寄与したものと推察される。

### D. 結 論

皮膚硬化、間質性肺炎、肺高血圧症、心機能低下などの多臓器症状を呈し、ボセンタン単独投与後に、レイノー症状と浮腫性硬化が速やかに軽快した SSc の 1 例を経験した。ボセンタンの治療効果を考える上でこのようなケースは “minority” かもしれないが、有効群の一重型になりえる可能性を含めて、今後もボセンタン単独の効果を治療の初期段階から評価し得る症例の蓄積が望ましいと考えた。

### E. 文 献

1. 竹原和彦、佐藤伸一、古江増隆：全身性強皮症・診療ガイドライン．日本皮膚科学会雑誌 2007；117：2431-43
2. Launay D, Sitbon O, Le Pavec J, et al.: Long-term outcome of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension treated with bosentan as first-line monotherapy followed or not by the addition of prostanoids or sildenafil. *Rheumatology (Oxford)* 2009 [Epub ahead of print]
3. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al.: Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004; 50: 3985-93
4. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, Hugl B, Reider D, Reider N: Effect of the dual endothelin

receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. Rheumatology (Oxford) 2009 [Epub ahead of print]

## 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

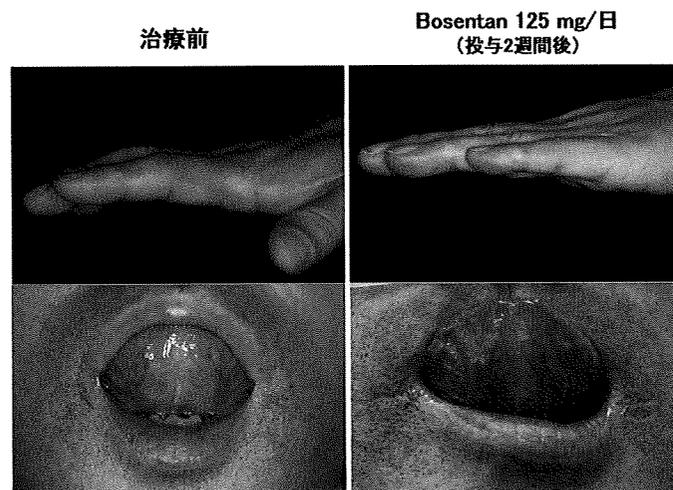


図1：初診時（舌の挙上困難、開口度と手指伸展域の減少）およびボセンタン単独投与2週間後の臨床所見。

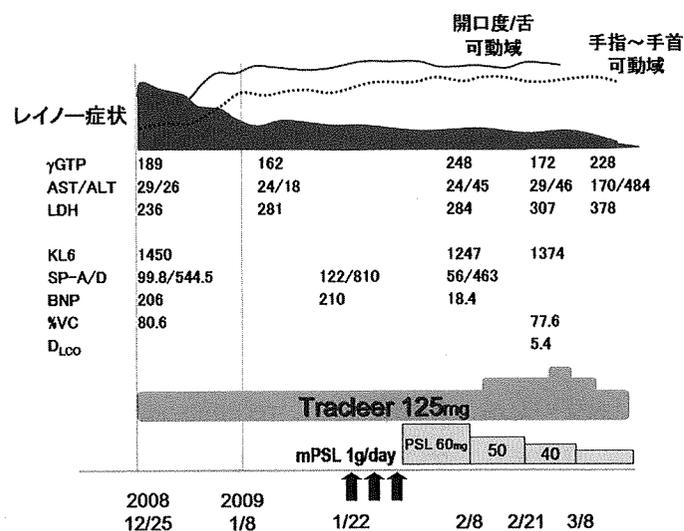


図2：治療経過と臨床症状、血液検査所見、呼吸機能の推移。

# 全身性強皮症と ANCA 関連腎炎で加療中に汎発性膿疱性乾癬を合併した 1 例

研究分担者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授  
協力者 上原顕仁 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学  
協力者 長谷川道子 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教  
協力者 永井弥生 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師  
協力者 田村敦志 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

## 研究要旨

全身性強皮症と ANCA 関連腎炎で加療中に汎発性膿疱性乾癬を合併した症例を報告した。

## A. はじめに

汎発性膿疱性乾癬 (generalized pustular psoriasis: GPP) は通常発熱と共に全身の紅斑と多発する無菌性膿疱で発症し、病理組織学的に角層下膿疱を形成する疾患である。今回我々は全身性強皮症と ANCA 関連腎炎で加療中に GPP を合併した 1 例を経験した。過去報告例と合わせて、GPP と膠原病および膠原病類縁疾患との合併につき検討したので報告する。

## B. 症例

症例 :50 歳 女性

初診 :1995 年 6 月 21 日

既往歴 :8 歳時リウマチ熱。37 歳時に全身性強皮症と診断し、間質性肺炎、逆流性食道炎の合併があるものの、病勢に大きな変化はなかった。45 歳時より ANCA 関連血管炎による腎障害にて加療中であるが、慢性腎不全の状態であった。46 歳時強皮症に伴う末梢循環障害による両足趾壊疽にて足趾切断を行った (図 1a、b)。47 歳時に僧帽弁狭窄症に対して僧帽弁置換術を受けている。

家族歴 :叔父に関節リウマチあり。

現病歴 :全身性強皮症、ANCA 関連血管炎に対し PSL10 mg、ミゾリピン 100 mg、サルポグレラート塩酸塩 200 mg、ベラプロストナトリウム 120  $\mu$ g 内服にて加療中であった。

2009 年 5 月に軀幹、四肢に膿疱を伴う紅斑が出現。ジルチアゼム塩酸塩 (ヘルベッサー<sup>®</sup>) による急性汎発性発疹性膿疱症と診断し、PSL 40 mg に増量して加療した。PSL 12.5 mg まで減量したところで皮疹が再燃。ヘルベッサー中止後 3 カ月ほど経過しており、薬疹の再燃とは考えにくく、膿疱性乾癬の合併と考えて PSL 20 mg に増量した。さらにシクロスポリン (以降 CyA) 100 mg を併用したが改善なく、全身倦怠感、全身の浮腫増強のため 8 月 12 日当科緊急入院した。

現症 :入院時体温 37.0 度、顔面を含む全身にびまん性の紅斑がみられ、紅斑上には米粒大までの膿疱が多発、一部では融合して膿海を呈していた (図 2、3)。背部では膜様鱗屑を伴っていた。

入院時検査所見 :Hb 7.4 g/dL と貧血があり、白血球数が 16,900/ $\mu$ L と増加、総蛋白 4.7 g/dL、アルブミンが 2.4 g/dL と低下していた。PT-INR 6.12 と

延長、CRP 20.2 mg/dL と高値であった。また以前より ANCA 関連腎炎による慢性腎不全があり、Cr 3 mg/dL 前後だったが、入院時には BUN 81 g/dL、Cr 5.1 mg/dL と増悪していた。

胸部レントゲンでは以前からある網状影に加え新たに胸水貯留がみられた。

病理組織所見（膿疱部からの生検）：角層下に膿瘍形成があり、浸潤細胞は好中球であった。膿瘍周囲の表皮内には Kogoj 海綿状膿疱がみられた（図 4a、b）。

経過：臨床所見、病理組織所見より GPP と診断した。

入院後腎機能が増悪したため CyA を中止し PSL 40 mg に増量した。皮疹の拡大と乏尿のため、8月13日より mPSL パルス（1g×3日）を行った。

ステロイドパルス後、膿疱の新生は止まったが、慢性腎不全の進行のため血液透析を導入した。

サイトメガロウイルスアンチゲネミア陽性化したため9月2日よりガンシクロビルを開始したが、その後激しい腹痛が出現した。S 状結腸・下行結腸に穿孔をきたしており緊急手術が行われた。病理組織学的にサイトメガロウイルス腸炎による消化管穿孔と診断された。

GPP は再燃なく、徐々に PSL を漸減し、20 mg まで漸減したところで再度 CyA を併用し、皮疹の再燃はなかった。しかし、肝出血による出血性ショック、敗血症をきたし、2010年1月3日永眠した。

## C. 考案

GPP は 1910 年に von Zumbusch によって提唱された疾患概念<sup>1)</sup> である。全身症状を伴い、全身性の炎症反応をきたし、臨床的には潮紅皮膚面に無菌性膿疱が多発、組織学的には Kogoj 海綿状膿疱を特徴

とする好中球性角層下膿疱がみられる。また、これらの症状がくり返し生じることが特徴である。

GPP と膠原病および膠原病類縁疾患との合併例は、過去 16 年間に自験例を含め 12 例報告されている<sup>2-12)</sup>（表 1）。稀ではあるが、偶然の合併以上の頻度であるともされている。

12 例の報告例における患者の年齢は 21 歳から 74 歳で平均は 52.7 歳、男性 3 例、女性 9 例であった。合併疾患としては Sjögren 症候群が 4 例<sup>3,6)</sup>、全身性エリテマトーデスが 3 例<sup>7-9)</sup>、全身性強皮症 2 例<sup>2)</sup>、成人 Still 病<sup>10)</sup> と強直性脊椎炎<sup>11)</sup>、関節リウマチ<sup>12)</sup> が各々 1 例である。GPP が先行したものは 3 例のみ<sup>3,5,11)</sup> であった。

GPP に対しての治療は 7 例にレチノイド<sup>2,3,6,7,9-11)</sup> が使用されており、ステロイドの全身投与が行われたものは自験例を含めて 4 例<sup>5,6,12)</sup> あった。自験例では腎障害のためレチノイド投与が難しく、PSL 大量投与と CyA 併用にて皮疹は軽快した。GPP 自体は軽快したが、消化管穿孔、敗血症など合併し永眠された。

GPP と膠原病や類縁疾患との関連については HLA や抑制性 T 細胞の関与の面からの報告がある。von Zumbusch 型 GPP が HLA-A2、B14、B35 と若干の相関がみられ、特に尋常性乾癬が先行している GPP が有意に HLA-A1、B37、DRw10 と相関しているという報告がある<sup>13)</sup>。Sjögren 症候群では HLA-A1、DR3 との相関が報告されており<sup>14)</sup>、HLA-A1 との相関がある点では GPP と共通点がある。また GPP では抑制性 T 細胞への分化が抑えられている可能性が示唆されているが<sup>15)</sup>、SLE<sup>16)</sup> や Sjögren 症候群<sup>17)</sup> の病態形成には T 細胞のサプレッサー活性の低下が関与しているといわれている。

GPP と膠原病や類縁疾患との関連については今

後の症例の蓄積が待たれる。

#### D. 文献

1. von Zumbusch LR. Psoriasis und pustuloses Exanthm. Arch Dermatol Syph 1910; 99: 335-346
2. 三井浩、玉木毅. 強皮症を合併した膿疱性乾癬の1例. 西日皮膚 2006 ; 69 : 447
3. Yamamoto T. Association of generalized pustular psoriasis, Sjögren syndrome and Hashimoto's thyroiditis. J Dermatol. 1996; 23: 64-65
4. Yamamoto T, Katayama I, Nishioka K. Overlapping cases with psoriasis and Sjögren syndrome: a study of lymphocyte response to staphylococcal enterotoxinB. J Dermatol Sci 1996; 13: 212-218
5. Fernandes M Vemuganti GK Rao GN. Bilateral periocular psoriasis: an initial manifestation of acute generalized pustular psoriasis with coexistent Sjögren syndrome. Clin Experiment Ophthalmol. 2007; 35: 763-766
6. 菅野恭子、若松高太郎、佐藤恵美、中村哲史、高橋英俊、山本明美、橋本喜夫、飯塚一. Sjögren症候群と慢性甲状腺炎を合併した膿疱性乾癬皮膚臨床 2005 ; 47 : 910-913
7. 鈴木民夫、佐井嘉之、小沢裕子、森田博之. 膿疱性乾癬に合併したSLE. 皮膚臨床 1994 ; 36 : 629-634
8. 中島倫子、白尾礼、橋爪秀夫、古川福実. SLEに合併した膿疱性乾癬の1例. 日皮会誌 2005 ; 115 : 477
9. 宮内孝浩、萩原敬史、大坪秀雄、有馬直道、鄭忠和、神崎保. 全身性エリテマトーデスに合併した膿疱性乾癬の一症例. リウマチ 2001 ; 41 : 561
10. 堀田健人、佐藤篤子、木田絹代、菅井順一、村田哲、中川秀己、大槻マミ太郎. 成人Still病を合併した膿疱性乾癬の1例. 臨皮 2005 ; 59 : 441-444
11. 池嶋文子、池田志孝、森岡眞治、小川秀興、井上久. 強直性脊椎炎の臨床像を呈した膿疱性乾癬. 臨皮 1993 ; 47 : 231-236
12. Thakor P Padmanabhan M Johnson A Pararajasingam T Thakor S Jorgensen W. Ramipril-induced generalized pustular psoriasis: case report and literature review. Am J Ther 2009 epub ahead of print
13. Ohkawara A Yasuda H Kobayashi H Inaba Y Ogawa H Hashimoto I, and Imamura S. Generalized pustular psoriasis in Japan: two distinct groups formed by differences in symptoms and genetic background. Acta derm venerol (Stockh). 1996; 76: 68-71
14. Panchovska M Sheytanov Y Martinova F HLA system and autoantibodies in primary Sjögren syndrome. Bratisl Lek Listy 2002; 103: 41-42
15. 小宮根真弓. 膿疱性乾癬の病態における樹状細胞の役割. 厚生労働省特定疾患、稀少難治性皮膚疾患に関する調査研究班、平成20年度総括・分担研究報告書 2008 : 64-67
16. 竹内勤. SLEにおけるT細胞機能とシグナル伝達異常. 医学のあゆみ 1991 ; 158 : 57-60
17. Nogita T, Aramoto Y, Terajima S, Akimoto K, Kawashima M, Hidano A, Matsugami K, Mochizuki T. The coexistence of psoriasis vulgaris, Sjögren's syndrome, and Hashimoto's

thyoiditis. J Dermatol 1992; 19: 302-305

2. 学会発表

1. 第66回日本皮膚科学会群馬地方会

### E. 研究発表

1. 論文発表

なし

F. 知的所有権の出願・登録状況

なし



切断前

切断後5ヵ月後

図1：2005年（46歳時）の臨床像。足趾壊疽をきたした。  
治療前（a）切断後（b）

図2



図3



図2、3：2009年5月（50歳時）臨症像  
体幹部の膿疱を伴う紅斑が多発する。

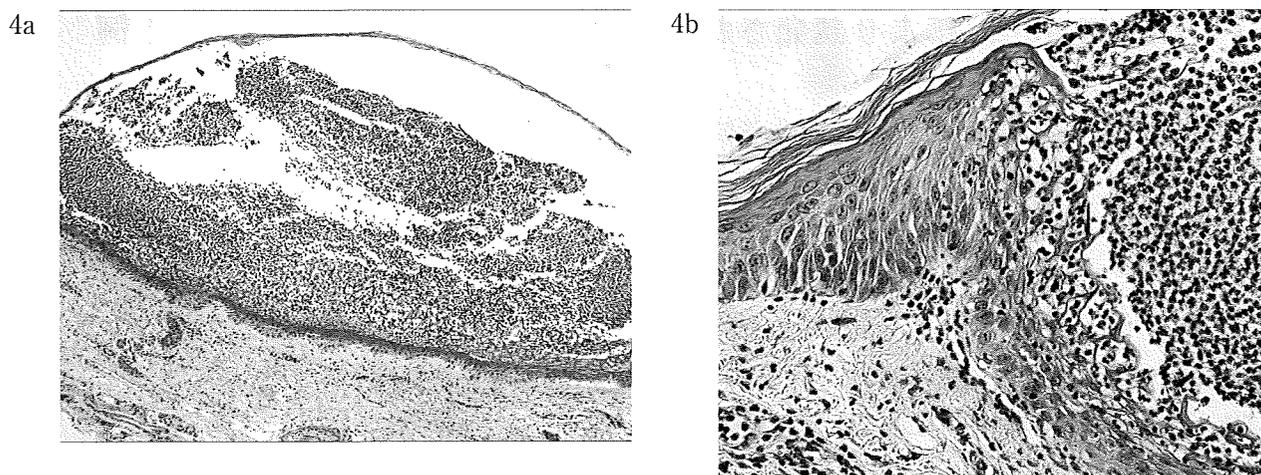


図4：膿疱部の病理組織像

4a. 弱拡大像。角層下膿疱がみられる。4b. 強拡大像。Kogoj 海綿状膿疱

表1. GPP と膠原病・類縁疾患との合併例 12 例  
(1993 年～2009 年 12 月 自験例を含む 12 例)

年齢	性別	合併疾患	先行病変	GPP に対する治療	経過	引用文献
74 歳	女	全身性強皮症	全身性強皮症	Retinoid	軽快	2
50 歳	女	Sjögren 症候群	GPP	Mtx, Retinoid	軽快	3
65 歳	女	Sjögren 症候群	Sjögren 症候群	不詳	不詳	4
21 歳	女	Sjögren 症候群	GPP	PSL, MTX	軽快	5
64 歳	女	Sjögren 症候群	Sjögren 症候群	PSL, Retinoid	軽快	6
56 歳	男	SLE	ほぼ同時期	Retinoid	軽快	7
38 歳	男	SLE	SLE	vitD 製剤	不詳	8
47 歳	女	SLE	SLE	Retinoid	軽快	9
63 歳	女	成人 Still 病	成人 Still 病	Retinoid, vitD 製剤	軽快	10
38 歳	男	強直性脊椎炎	GPP	PUVA, Retinoid	軽快	11
67 歳	女	関節リウマチ	関節リウマチ	PSL	軽快	12
50 歳	女	全身性強皮症	全身性強皮症	PSL, CyA	軽快※	自験例

※原疾患にて死亡

## Gemcitabine により誘発されたと考えた強皮症様皮膚硬化の 1 例

研究分担者	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	熊田朗子	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 大学院生
協力者	加治賢三	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 助教
協力者	濱口儒人	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 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 准教授
協力者	大坪公士郎	金沢大学大学院附属病院がん高度先進治療センター 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

Gemcitabine は、近年使用頻度が増加している抗腫瘍薬で、これまで重篤な皮膚の副作用の報告は少なかった。今回、Gemcitabine 投与後に強皮症様皮膚硬化が出現した症例を経験したので報告する。症例は 50 歳男性。初診 7 ヶ月前に転移性膵癌に対し Gemcitabine の投与を開始された。初診 2 ヶ月前より四肢を中心に皮膚硬化が出現し拡大した。初診時、両上肢と両大腿に著明な浮腫性硬化を認めたが、レイノー現象、爪上皮出血点はなく、抗核抗体や強皮症特異抗体も陰性だった。左大腿部の生検では、真皮全層と脂肪織にわたる膠原線維の増生と膨化の所見を認めた。Gemcitabine により誘発された強皮症様皮膚硬化と考え投与を中止したところ、中止後 2 週間後から皮膚硬化は改善した。Gemcitabine は使用機会が増加しつつあり、今後同様の症例報告が増加する可能性がある。皮膚硬化から関節拘縮などを招き患者の QOL を大きく損なうこともあり、今後啓蒙していく必要があると考えられる。

### A. はじめに

Gemcitabine (ジェムザール<sup>®</sup>) (以下 GEM と略す) はシトシン系代謝拮抗薬に属する抗腫瘍薬である。比較的毒性は少ないとされ<sup>1)</sup>、皮膚症状としては紅斑、脱毛などが多い<sup>2,3)</sup>。近年、GEM の使用頻度の増加に伴い稀な皮膚の副作用が報告されてきている。今回我々は、GEM 投与開始後に強皮症様皮膚硬化をきたした 1 例を経験したので報告する。

### B. 症例

患者：50 歳男性

主訴：四肢の皮膚硬化と浮腫

既往歴：特記すべきことなし

家族歴：膠原病の家族歴なし

現病歴：初診 8 ヶ月前に膵頭部癌と診断され、初診 7 ヶ月前に術前化学療法として GEM (1200 mg/日) を 2 回投与された。その後精査で切除不能と判明し、初診 6 ヶ月前から GEM (1400 mg/日) の 3 週投与 1 週休薬の化学療法を開始した。計 5 クール目を施行された初診 2 ヶ月前より四肢の浮腫性硬化が出現し、

増悪したため当科を紹介受診した。

現症：前腕から上腕にかけて色素沈着と高度な皮膚硬化を左側優位に認めた。両手に浮腫を認めたが、皮膚硬化はほとんど見られなかった。手指拘縮が左手優位に見られた〔図 1〕。Raynaud 現象、爪上皮出血点、指尖潰瘍、毛細血管拡張はなく、キャピラリースコープでは異常所見はみられなかった。また、両大腿内側から後面にかけて紅褐色の皮膚硬化局面を認め、これも上肢と同様に左側優位だった。足背に軽度の浮腫を認めたが、皮膚硬化は下肢では大腿以外にはなく、顔面、体幹にも見られなかった。

臨床検査成績：血算、生化学的検査では原疾患や GEM の副作用と考えられる貧血や肝・腎機能障害を認めた。肺線維症マーカーでは、SP-A が 81.4 ng/mL と高値だったが、KL-6、SP-D は正常範囲内だった。抗核抗体は 20 倍、Homogeneous, Speckled 型で、抗 Topo-1 抗体、抗セントロメア抗体をはじめとする疾患特異自己抗体は陰性だった。

胸部レントゲン、CT 上、間質性肺炎像はなかった。

病理組織学的所見：左大腿皮膚から生検を施行した。表皮のメラノサイトが増加し、真皮では血管周囲にリンパ球の浸潤を認め、びまん性に膠原線維の硬化が見られた〔図 2〕。皮下脂肪織の隔壁と小葉内にリンパ球及び好中球が浸潤し、隔壁に線維化を認めた〔図 3〕。

経過：図 4 に臨床経過を示す。GEM 投与開始 5 ヶ月後から四肢の浮腫、発熱、全身倦怠感が出現し、GEM の副作用と考え開始約 7 ヶ月後に投与を中止した。同時期に上肢と大腿の皮膚硬化に気づかれた。初診時は経過観察としたが、その後皮膚硬化は徐々に増悪した。全身状態が改善したため GEM を減量して再投与したところ、微熱や呼吸困難が出現すると

もに、更なる皮膚硬化の増悪がみられたため、当科を再診した。このとき、手指拘縮のためペットボトルのフタがあげられず、また大腿の疼痛のため歩行距離が制限されるなど皮膚硬化に伴う ADL の低下を認めた。

診断：皮膚硬化が手指末梢ではなく四肢近位部に見られ、左右対称性ではないこと、レイノー現象、爪上皮出血点など強皮症に特徴的な他の皮膚所見を認めないこと、強皮症特異抗体が陰性であること、症状の出現と GEM 投与に関連を認めることから、本例を GEM に誘発された強皮症様皮膚硬化と診断した。

治療：GEM 投与中止 2 週間後から四肢の浮腫と皮膚硬化が急速に改善、1 ヶ月後には手背の浮腫はほぼ消失した〔図 5〕。大腿の皮膚硬化、疼痛、紅褐色調の色調変化も改善した。手指の拘縮も改善し、その後リハビリテーションを開始し、皮膚症状の再燃は認めていない。

## C. 考案

GEM はシトシン系代謝拮抗薬に属する抗腫瘍薬で、非小細胞肺癌、膀胱癌などに用いられている<sup>4,5)</sup>。

核酸トランスポーターにより細胞内に取り込まれた後、リン酸化されて DNA 鎖に取り込まれ、その伸長を阻害することにより抗腫瘍効果を示す。

比較的毒性は少なく、副作用は骨髄抑制、悪心・嘔吐などのほか<sup>5,6)</sup>、四肢の浮腫が約 20% で見られる<sup>7)</sup>。

皮膚症状はこれまで紅斑、脱毛などが約 25% で報告されているが<sup>2,3,8,9)</sup>、近年水疱性皮膚炎<sup>10)</sup>などの稀な症例報告が増加しており、本例の他に強皮症様皮膚硬化が出現した例が 2004 年に報告されている<sup>11)</sup>。

皮膚硬化をきたす抗腫瘍剤としては、ブレオマイシ

ンなどがよく知られているが、近年 tegafur やタキサン系製剤による皮膚硬化の報告が増加している<sup>12, 13)</sup>。テガフルによる皮膚硬化では全例で手指硬化があり、レイノー現象や爪上皮出血点を認める例があり、また半数で抗核抗体が陽性であることからテガフルが環境因子として関連した強皮症様症状の可能性が高いと考えられる。

一方、タキサン系では手指に皮膚硬化を認めたのはパクリタキセルによる1例のみで、硬化部位は下腿や顔面に多く、下腿では浮腫から発症する例が多い点の特徴で、典型的な強皮症とは異なる臨床であり、自験例と類似している。

2004年に Didier ら報告された GEM に伴う皮膚硬化の例<sup>11)</sup>では GEM 投与後、浮腫出現まで7日間、皮膚硬化出現まで10日間と急速に症状が出現している点が自験例と異なるが、両者とも先行する浮腫に引き続いて皮膚硬化が発症し、薬剤中止により速やかに症状が改善するという経過や、病理組織像が類似しており、タキサン系製剤と同様の病態が推測される。

GEM もタキサン系製剤も、副作用として浮腫の頻度が高い薬剤であるが、そのうち皮膚硬化をきたす例はごく一部であり、また浮腫のみで高度な皮膚硬化を比較的短期間できたすとは考えにくいことから、あくまで病因の一部と推測される。

タキサン系製剤では、In vitro でマクロファージにおける TNF- $\alpha$  や IL-2 $\alpha$ ,  $\beta$  の発現を増加させたとの報告<sup>14)</sup>があり、in vivo では乳癌患者血清において IL-2 や IL-6、IFN- $\beta$  が増加したと報告されている<sup>15)</sup>。GEM ではサイトカインへの影響について言及した報告はないが、GEM でもコラーゲン産生を増強し、線維化に関与するサイトカインが増加している可能性が考えられる。しかし、皮膚硬化の主座が表層

ではなく真皮～脂肪織にかけてと深部組織に優位にみられる理由は不明である。

#### D. 自験例のまとめ

GEM 投与後に、皮膚硬化をきたした1例を経験した。皮膚硬化の出現や経過と GEM 投与とに関連が見られ、GEM による皮膚硬化と考えた。GEM は使用機会が増加しつつあり、今後同様の症例報告が増加する可能性がある。関節拘縮などを招き患者の QOL を大きく損なうこともあり、今後啓蒙していく必要があると考えられる。

#### E. 文献

1. Adapro MS, Martin C, Hatty S.: Gemcitabine-a safety review. *Anticancer Drugs* 1998; 9: 191-201.
2. Sauer-ffieilborn A, Kath R, Schneider C-P, fffoffken K. Severe non-haematological toxicity after treatment with gemcitabine. *J Cancer Res Clin Oncol* 1999; 125: 637-640.
3. Anderson ffi, Lund B, Bach F, Thatcher N, Walling J, fffiansen fffffi.: Single-agent activity of weekly gemcitabine in adzanced non-small-cell lung cancer. A phase II study. *J Clin Oncol* 1994; 12: 1821-1826.
4. Lorusso D, Ferrandina G, Fruscella E et al.: Gemcitabine in epithelial ovarian cancer teratment: Current role and future perspectives. *Int J Gynecol Cancer* 2005; 15: 1002-1013.
5. Gupta N, Ahmed I, Steinberg H et al.: Gemcitabine-induced pulmonary toxicity: Case report and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2002; 25: 96-100.

6. Linskens RK, Golding RP, van Groeningen CJ et al.: Severe acute lung injury induced by gemcitabine. *Neth J Med* 2000; 56: 232-235.
7. Christopher G. Azzoli, Vincent A. Miller, et al.: Gemcitabin-induced peripheral edema: Report on 15 cases and review of the literature. *Am J Clin Oncol* 2003; 26: 247-251.
8. Perng RP, Chen YM, Ming-Liu J, Tsai CM, Lin WC, Yang KY, et al.: Gemcitabine versus the combination of cisplatin and etoposide in patients with inoperable non-small-cell lung cancer in a phase II randomized study. *J Clin Oncol* 1997; 15: 2097-2102.
9. Green MR.: Gemcitabine safety overview. *Semin Oncol* 1996; 23 (Suppl. 10): 32-35.
10. Aissal Imen, Khattab Amal, Zendah Ines, El Farhati Sameh, El Mekki Fethi, Ghedira Hadib.: Bullous dermatosis associated with gemcitabine therapy for non-small-cell lung carcinoma. *Respiratory Medicine* 2006; 100: 1463-1465.
11. Didier Bessis, Bernard Guillot, Elic Legouffe, Jean-Jacques Guilhou.: Gemcitabine-associated sclerodema-like changes of the lower extremities. *J Am Acad Dermatol* 2004; 51: S73-S76.
12. 加賀美緒, 堺則康, 下田貴子, 川名誠司: パクリタキセルとドセタキセルによる強皮症様皮膚硬化. 2008. *皮膚病診療*. 30 ; 551-554.
13. 宮田あゆみ, 伊藤孝一, 幸野健, 谷口佳孝, 北村龍二: TS-1<sup>®</sup> (テガフル合剤) により誘発されたと考えた強皮症様皮膚様皮膚硬化の1例. *皮膚の科学*. 2007. 6 : 111-115.
14. Bogdan C, Ding A.: Taxol, a microtubule-stabilizing antineoplastic agent, induces expression of tumor necrosis factor alpha and interleukin-1 in macrophages. *J Leukoc Biol* 1992; 52: 119-121.
15. Tsavaris N, Kosmas C, Vadiaka M, Kanelopoulos P, Boulamatsis D.: Immune changes in patients with advanced breast cancer undergoing chemotherapy with taxanes. *Br J Cancer* 2002; 87: 21-27.

## F. 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

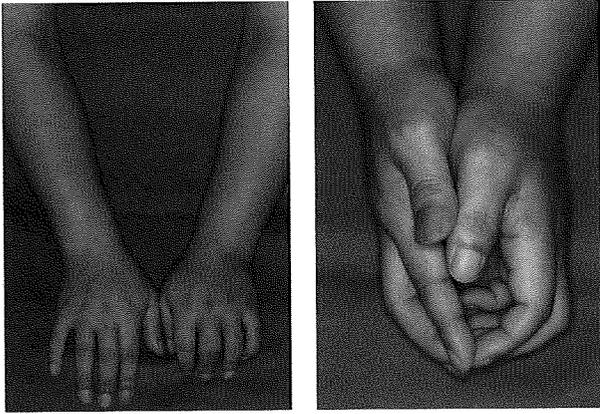


図 1：初診時臨床像

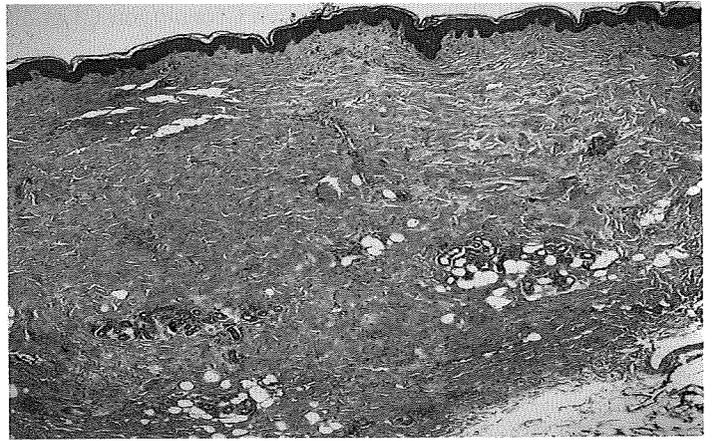


図 2：病理組織学的所見（表皮～真皮）

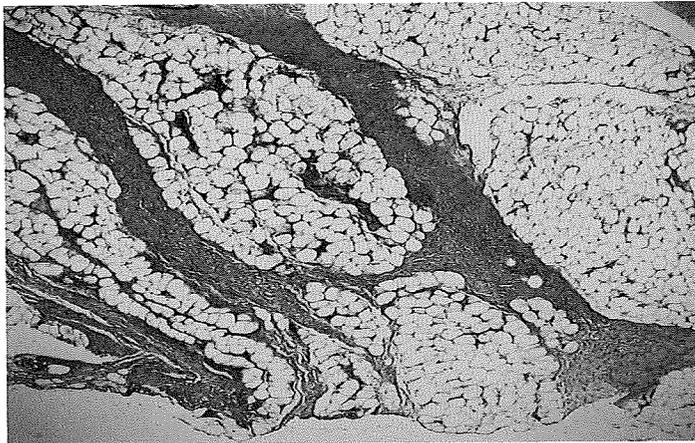


図 3：病理組織学的所見（皮下脂肪織）

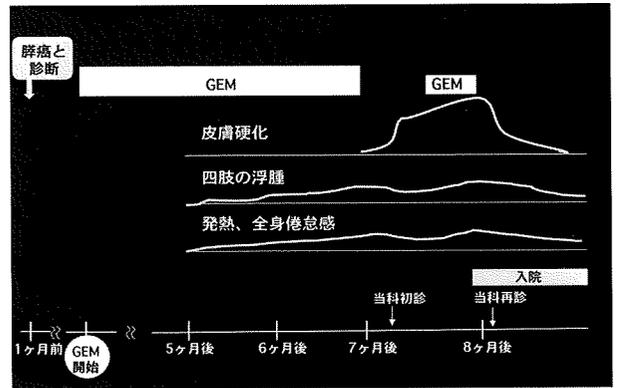


図 4：臨床経過

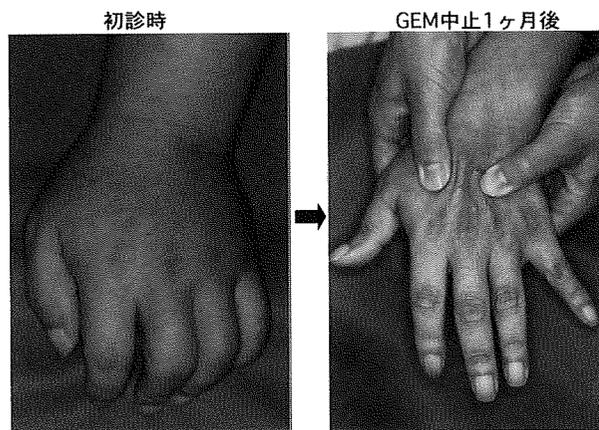


図 5：経過臨床像

# 全身性強皮症における血清 pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 値は間質性肺炎の鋭敏なマーカーになり得る

研究協力者 小寺 雅 社会保険中京病院皮膚科 医長  
研究協力者 長谷川稔 金沢大学附属病院皮膚科 講師  
協力者 小村一浩 金沢大学附属病院皮膚科  
協力者 築場広一 金沢大学附属病院皮膚科  
協力者 竹原和彦 金沢大学附属病院皮膚科 教授  
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

血清中の pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 (PARC) 値を測定することにより、全身性強皮症に伴う間質性肺炎の活動性が評価可能であるかを明らかにするために、123 例の全身性強皮症患者血清で ELISA 法を用いて血清 PARC 値を測定した。強皮症患者における血清 PARC 値は、全身性エリテマトーデス患者や健常人の血清 PARC 値に比較して高値であった。また、血清 PARC 値の上昇と間質性肺炎合併には相関が見られ、肺機能の低下とは逆相関が認められた。また、間質性肺炎の活動性の低下に伴い、PARC 値の低下も認められた。以上の結果より、血清 PARC 値は KL-6 や SP-D と並び全身性強皮症に伴う間質性肺炎の有用な血清マーカーになり得ると考えられた。

## A. 研究目的

全身性強皮症の活動性間質性肺炎の血清マーカーとしての血清 PARC 値の有用性について検討する。

## B. 研究方法

後ろ向き臨床研究。123 例の ACR の基準を満たす全身性強皮症患者（男性 17 例、女性 106 例）を対象とした<sup>1,2)</sup>。症例の内訳としては、limited 型全身性強皮症 (ISSc) が 70 例、diffuse 型全身性強皮症 (dSSc) が 53 例であった。年齢は  $51 \pm 14$  歳、経過年数は ISSc で  $8.8 \pm 9.8$  年、dSSc は  $4.4 \pm 6.6$  年であった。21 例の全身性エリテマトーデス (SLE) 患者<sup>3)</sup> および年齢・性別を合致させた健常人を対照例とし

た。上記の全身性強皮症患者および対照例の血清を採取し、ELISA kit (R&D systems, Minneapolis, MN) を用いて血清 PARC 値を測定した。また KL-6 および SP-D は、それぞれ ELISA kit (Eitest KL-6 from Eisai, Tokyo, Japan; SP-D kit from Yamasa, Chiba, Japan) を用いて測定した<sup>4,5)</sup>。間質性肺炎の活動性は、高解像度胸部 CT、肺機能検査（肺活量 %VC、拡散能 %DLco）、気管支肺胞洗浄液分析にて評価した。すなわち胸部 CT にてすりガラス陰影や状影の出現、%VC の 10% 減少もしくは %DLco の 15% 減少、気管支肺胞洗浄液分析にて好中球 3% 以上もしくは好酸球 2.2% 以上のすべてを満たした場合、間質性肺炎は活動性を有すると判断した<sup>6)</sup>。こ

の研究のプロトコールは、金沢大学大学院にて承認された。また、患者に対して十分な説明を行い、同意を得た。

### C. 研究結果

全身性強皮症患者 123 例の初診時の血清 PARC 値 ( $78.2 \pm 34.9$  ng/ml) は、SLE 患者 ( $51.4 \pm 17.8$  ng/ml) や健常人コントロール ( $35.9 \pm 17.8$  ng/ml) と比較して有意に高値であった。また、dSSc 患者では ( $90.2 \pm 36.9$  ng/ml)、ISSc 患者 ( $69.2 \pm 30.7$  ng/ml) に比較して有意に高値であった (図 1)。

健常人コントロールにおける平均血清 PARC 値の +2SD ( $70.3$  ng/ml) を上限として、それ以上の血清 PARC 値を示した例を PARC 上昇群とした。上昇群は全身性強皮症全体で 69 例 56%、dSSc では 35 例 66%、ISSc では 34 例 49%であった。経過年数でみると PARC 上昇群の 70%が発症 5 年以内であり、病型分類でみると PARC 上昇群の 52%が dSSc であった。PARC 上昇群では非上昇群に比較して有意に間質性肺炎合併の頻度が多く、%VC および %DLco の低下が認められた。また、血清 PARC 値と %VC および %DLco では逆相関が認められた (図 2)。PARC 上昇群では抗トポイソメラーゼ I 抗体の陽性率が有意に高く、抗セントロメア抗体陽性率が低かった。次に、間質性肺炎の活動性と血清 PARC 値との相関について検討するために、抗トポイソメラーゼ抗体陽性の間質性肺炎を有する dSSc 21 例について、活動性を有する時期および有しない時期それぞれの血清を用いて検討した。間質性肺炎の活動性の有無については、高解像度胸部 CT、肺機能検査、気管支肺胞洗浄液分析によって判定した。血清 PARC 値の変化と既知の間質性肺炎の血清マーカーである KL-6 および SP-D の変化と比較検討し

た。血清 PARC 値、KL-6、SP-D それぞれいずれも活動性を有する時期よりも有しない時期の方が有意に減少していた。しかし、KL-6 では 21 例中 7 例、SP-D では 21 例中 5 例で活動性が減少しているにもかかわらず、それら間質性肺炎血清マーカー値は上昇している例を認めた。一方、PRAC は一例を除き、その他の例ではすべて速やかに血清 PRAC 値は減少が認められた (図 3)。

### D. 考案

この研究で、血清 PRAC 値は全身性強皮症患者の間質性肺炎の活動性に相関して上昇することが示された。全身性強皮症多数例での血清 PARC 値の初めての検討である。最近の研究では、活動性間質性肺炎を有する全身性強皮症患者で気管支肺胞洗浄液中の PARC 値の上昇していることが示されている<sup>7,8)</sup>。全身性強皮症における間質性肺炎の機序については不明な点も多いが、肺胞に存在するマクロファージが産生する多くのケモカインが炎症細胞を誘導し、間質の線維化に対して中心的役割を果たしていることが推察されている<sup>9)</sup>。活動性間質性肺炎を有する強皮症患者血清で認められた PARC 値の上昇は、肺胞マクロファージ由来であることが推察される。

現在、間質性肺炎の血清マーカーとして KL-6 や SP-D は多くの研究がなされ、非常に有用であることが示されている<sup>10-12)</sup>。しかしながら、それらの血清マーカーが間質性肺炎の活動性と平行して速やかに変化しない例や相関しない例は少なくない。この研究では、血清 PARC、KL-6、SP-D はいずれも間質性肺炎の活動性と良く相関していたが、中でも PARC は活動性の低下に速やかに反応しなかった例はたった一例のみであり、KL-6 の 7 例、SP-D の 5 例に比較して非常に速やかかつ良く相関する血清