

全身性強皮症の顔に対するリハビリテーション

—第2報—

研究協力者	麦井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士長
研究協力者	長谷川稔	金沢大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	藤本 学	金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学（皮膚科） 准教授
協力者	八幡徹太郎	金沢大学附属病院リハビリテーション部 講師
協力者	染矢富士子	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	堀江 翔	金沢大学附属病院リハビリテーション部
研究代表者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
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

平成 18 年度の強皮症における病因解明と根治的治療法の開発の報告で、全身性強皮症の症例に対して顔のリハビリテーションを紹介し、短期間の効果を報告した。効果の判定として、対象者の日常生活に役立っているかは、HAQ のような評価表もなく明確ではなかった。そこで今回は顔に関する評価表作成のための調査、そして顔のリハビリテーションのその後の経過を調査した。結果、顔に関して日常生活での困難とされた主な項目は、口を大きく開ける、おすしを一口で食べる、歯の治療を受ける、歯や歯茎に挟まったものを舌でとる、ストローで飲むの 5 項目であった。また、顔のリハビリテーションでは、初診時と比較して、1 年後で改善、2 年後維持されていた。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）において、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もあるが、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。我々は、平成 18 年度の強皮症における病因解明と根治的治療法の開発の報告で、SSc の症例に対して顔のリハビリテーションを紹介し、短期間の効果を報告した¹⁾。効果の判定として、開口幅や頸の後屈角度、そしてプログラムの感想をきいた。しかし、対象者の日常生活活動（ADL）に役立ってい

るかは、顔に関して HAQ のような評価表もなく明確ではなかった。そこで今回は①顔に関する評価表作成のために顔周囲の ADL を調査すること、そして②顔のリハビリテーションの 1 年後、2 年後の経過を調査、合わせて開口幅と各臨床所見との関連性を検討し、顔のリハビリテーションの長期効果を明確にすること、以上の 2 点を目的とした。

B. 研究方法

1) 顔 ADL 評価表の検討

(1)対象

SSc 患者 30 例（女性 27 例、男性 3 例）、平均年齢

51.0歳を対象とした。内訳は、dcSSc 25例、lcSSc 5例、罹病期間 平均 6.8年、Modified-Rodnan total skin thickness score (MRSS) は平均 16.5点、顔のスキンスコアは平均 1.13点、抗核抗体は、Topo-I 17例、ACA 4例、RNAP 5例、その他 4例であった。

(2)方法

対象となった症例に対して、オリジナルに作成した顔に関連した 20 項目の質問紙表 (表 1) に回答させた。各項目、簡単に 1 人でできる場合は 0 点、若干行にくい場合は 1 点、何とか 1 人でできるは 2 点、全くできないは 3 点であり、得点が高い程、機能障害が大きいことを示していることとなる。

質問紙表の結果と評価時の開口幅、頤の後屈角度を測定、さらに MRSS や顔の皮膚硬化の程度、罹病期間や年齢、性別等において統計学的に検討した。

2) 顔のリハビリテーションの 1 年後、2 年後の経過

(1)対象

2006 年 9 月以降に作業療法に紹介された SSc 患者 30 例 (女性 22 例、男性 8 例)、平均年齢 46.0 歳を対象とした。内訳は、dcSSc 26 例、lcSSc 4 例、罹病期間 平均 3.6 年、MRSS は平均 19.5 点、顔のスキンスコアは平均 1.3 点、抗核抗体は Topo-I 18 例、ACA 2 例、RNAP 6 例、その他 4 例であった。薬物治療はプレドニゾロン (PSL) 初回投与 13 例、PSL 継続投与 8 例、シクロフォスファミド (CYC) と PSL の併用 4 例、PSL なし 5 例であった。

(2)方法

顔のリハビリテーションの効果判定の評価として、処方時、1 年後、2 年後に開口幅を測定した。

今回は、

- ①開口幅の 1 年および 2 年の経過を示すこと。
- ② 1 年後の開口幅から初診時の開口幅の差を求め、その値を開口幅改善度と定め、改善する要因は何か

を年齢・性別・抗核抗体・罹病期間・MRSS・顔のスキンスコア・薬物治療について検討した。

(3)リハビリテーションプログラム

当院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 SSc 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^{2,3)}。前の報告で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が、現在さらに継続性と必要性を考慮して、特に訴えの多い顔周囲中心の基本編 5 項目とそれ以外のモチベーションの高い対象者用の応用編 5 項目に分けて紹介、指導を行った (図 1)^{1,4)}。

顔のリハビリテーションは、入院中毎日リハビリ室で実施、1~2ヶ月ごとに外来ではホームプログラム確認。ホームプログラムの継続を促した。

(4)表情筋の運動の注意点

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。各運動を 3 回より開始し、5 回を目安とする。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、大げさに、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

動機付けするために、ホームプログラムのパンフレットを渡し、直接作業療法士が指導した。

今回の研究にあたり、当大学の倫理委員会に承認を得た。

C. 研究結果

1) 顔 ADL 評価表の検討

(1) 顔 ADL 評価テストの結果

回答にて、対象者の 1/3 が実際にあまり行わない動作項目や対象者の 2/3 が不自由を感じなかった項目を除外し、問題がみられた上位 5 項目とその平均得点 (参考)、中央値を示す (表 2)。

1. 口を大きく開ける： 0.93 点、1 点
2. おすしを一口で食べる： 0.82 点、1 点
3. 歯の治療を受ける： 0.69 点、1 点
4. 歯や歯茎に挟まったものを舌でとる：0.69 点、1 点
5. ストローで飲む： 0.17 点、0 点

5 項目の平均と開口幅は $r = -0.54$, $p = 0.002$ と負の相関がみられた。また 1~5 のすべての項目で開口幅と負の相関がみられた (Spearman の順位相関)。

MRSS は開口幅とは相関がなかった、頤の後屈と MRSS は相関がみられたが、今回抽出された 5 項目とは相関がみられなかった。

2) 顔のリハビリテーションの 1 年後、2 年後の経過

① 開口幅の 1 年および 2 年の経過を図 2 に示す。初診時と 1 年後では有意に改善がみられていた。また、2 年後は 1 年後と比較して改善には至らないが維持されているという結果であった。

② 開口幅改善の要因の検討

開口幅改善度は表 3 に示すように相関がみられた。顔のリハビリテーションでは、PSL 服薬している群の改善が有意であった (図 3)。

結果をまとめると、初診時の開口制限が大きく MRSS が高い症例で改善がみられる。初診時の開口制限が大きくない症例では効果は低い。罹病期間は有意ではないが、早期で改善度が高い傾向がある。また PSL 服薬の関与が大きく、顔のリハビリテーショ

ンのみの効果ではないことが示された。

D. 考案

1) 顔 ADL 評価表の検討

SSc の機能障害は皮膚硬化や皮膚潰瘍によって生じる手指の拘縮、皮膚硬化による顔の運動制限、肺病変による呼吸障害の 3 つが主である。SSc 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ことがある。

SSc の機能障害を示す評価表は HAQ をはじめとしていくつか報告されているが、強皮症における口腔機能障害の評価表は Mouthon L^ら⁵⁾ の MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis) や Miniati I^ら⁶⁾ の MHISS イタリア版のみである。

MHISS は臨床的特徴から機能障害に加え、口渇感や美容面を含めた 3 つの小項目合計 12 項目 (34 項目から選択) から創られている。

我々はリハビリテーションの効果尺度としての役割を重視し、機能面主体で口渇感や美容面を除いた項目を選択した。今後は今回の 5 項目の評価表で経時的変化をみていきたい。

2) 顔のリハビリテーションの 1 年後、2 年後の経過

今回のもう 1 つの調査である顔のリハビリテーションの効果であるが、SSc のリハビリテーションは入院して短期間行えばよいというものではなく、自宅にて継続したホームプログラムが重要と考えられる。

SSc 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⁷⁾。SSc 患者が開口した時は顎関節の最大可動域手前にて口周囲の皮膚のつっぱり感で制限される。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。すなわち、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^{2,3)}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^{8,9)}、Maddali-Bongi S ら¹⁰⁾はマッサージと運動の併用の効果を報告している。

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、継続性を重視した。また、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れた。

今回の調査により、顔のリハビリテーションの効果は開始1年で改善が期待され、2年後までは維持できることが確認できた。また、臨床所見との関連性から、顔のリハビリテーションは皮膚硬化による制限の強い症例に早期開始すると効果が期待できる可能性があることが示唆された。

E. 結論

顔周囲の評価尺度として、ADL20項目を調査し、困難な5項目を抽出した。

1. 口を大きく開ける

2. おすしを一口で食べる
3. 歯の治療を受ける
4. 歯や歯茎に挟まったものを舌でとる
5. ストローで飲む

顔のリハビリテーションを強皮症30例に実施した。初回と1年および2年の経過では、開口幅は1年後で改善し、2年後まで維持された。

F. 文献

- 1) 麦井直樹、他：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、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成18年度総括・分担研究報告書：2006：224-232.
- 2) Melvin JL：Systemic sclerosis. In：Melvin JL, ed. Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation. Philadelphia: FA Davis, 1989.
- 3) Melvin JL：Caring for four hands and face, AOTA, 1994.
- 4) 麦井直樹、他：全身性強皮症のリハビリテーション—その自主トレーニングの提案—、厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成21年度総括・分担研究報告書：2010：211-224.
- 5) Mouthon L et al: Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. Ann Rheum Dis 2007; 66: 1651-1655.
- 6) Del Rosso A et al: The Italian version of the Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS) test:

evidence for its validity and reliability. Clin Exp Rheumatol 2010; 28(5 Suppl 62): 42-47.

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

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

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

10) Maddali-Bongi S et al: The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue mas-

sage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. Rheumatol Int 2010; 18.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

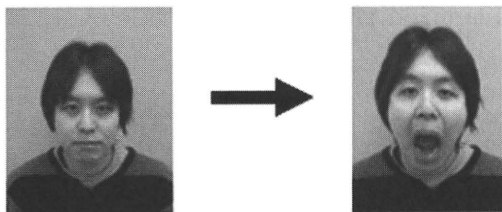
2. 学会発表

なし

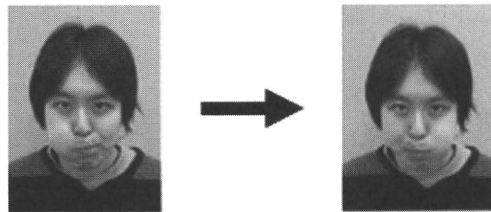
H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

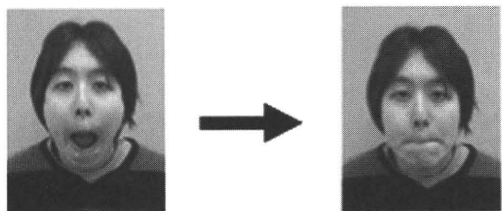
1,唇をできるだけ大きく広げて,開口



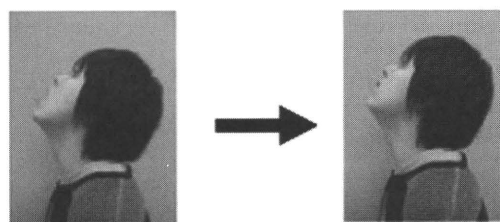
4,頬を片方ずつ膨らませる



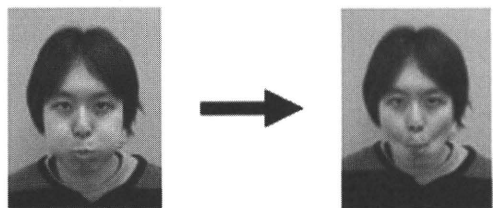
2,歯を見せずに大きく開口
そして唇を閉じて強くおしつける



5,頸後屈位で,口の開閉



3,両頬を膨らませた後,口をすぼめる



口周辺のプログラムが中心
各々3回より開始し,5回を目安
毎日合計10分程度の運動

図1: 全身性強皮症の顔のリハビリテーション 基本プログラム

説明: 顔リハビリの基本プログラムとして特に重要と思われる口腔周囲の5つの運動。

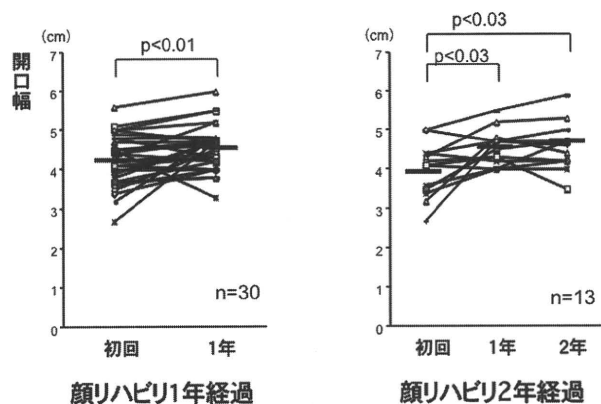


図2: 顔のリハビリテーションの1年および2年後の経過

説明: 左は1年後の経過, 右は1年および2年後の経過を示している。

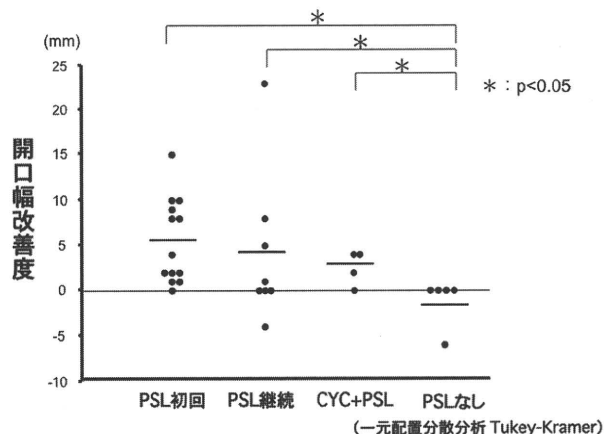


図3: 薬物治療による開口幅改善度の違い

説明: 一元配置分散分析 Tukey-Kramer の検定により薬物療法の違いによる4群間の検定を行った。

表1 オリジナルに作成した20項目の質問紙表

日付 _____ 氏名 _____ 様

		簡単に1人でできる	若干行いにくい	何とか1人でできる	全くできない
		(0点)	(1点)	(2点)	(3点)
1	口を大きく開ける				
2	うがいをする				
3	歯磨きをする				
4	歯の治療を受ける				
5	食べ物をよく嚼む				
6	口笛をふく				
7	熱いものをフーフーする				
8	フーセンを膨らませる				
9	割り箸を口と手を使って割る				
10	焼き鳥を食べる				
11	うどん等をすする				
12	ストローで飲む				
13	歯や歯茎に挟まったものを舌でとる				
14	かたいものを嚼む(リンゴ、スルメなど)				
15	はっきりと発声する				
16	歌う				
17	口紅やリップクリームをぬる				
18	あくびをする				
19	後ろをみる				
20	シートベルトを締める、外す				

合計 _____

表2 強皮症患者における顔に関する困難な項目

難易度	項目	メジアン	平均得点 (参考)	開口幅との相関
1	口を大きく開ける	1	0.93	$r = -0.40, p = 0.029$
2	おすしを1口で食べる	1	0.82	$r = -0.60, p = 0.0007$
3	歯の治療を受ける	1	0.69	$r = -0.44, p = 0.016$
4	歯や歯茎に挟まったものを舌でとる	0	0.69	$r = -0.42, p = 0.022$
5	ストローで飲む	0	0.17	$r = -0.45, p = 0.013$
	5項目平均値	0.33	0.37	$r = -0.54, p = 0.002$

(Spearman の順位相関)

表3 開口幅の改善度との関連について

項目	開口幅改善度との相関
改善度と初診時開口幅	$r = -0.59, p = 0.0007^*$
改善度と初診時 MRSS	$r = 0.46, p = 0.0131^*$
改善度と初診時の顔のスキンスコア	$r = 0.37, p = 0.0495^*$
改善度と罹病期間	$r = -0.33, p = 0.07$
改善度と MRSS の改善度	$r = 0.31, p = 0.09$
改善度と顔のスキンスコアの改善度	$r = 0.34, p = 0.063$

* : 有意差あり

R-CHOP 療法により皮膚硬化と間質性肺炎の改善を認めた 全身性強皮症の一例

研究分担者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部臨床免疫学第一内科 准教授
協力者 石田禎夫 札幌医科大学医学部臨床免疫学第一内科 准教授
山本元久 札幌医科大学医学部臨床免疫学第一内科助教
鈴木知佐子 札幌医科大学医学部臨床免疫学第一内科
田邊谷徹也 札幌医科大学医学部臨床免疫学第一内科

研究要旨

進行性皮膚硬化、および間質性肺炎は全身性強皮症（SSc）に伴う難治性病態であり、治療に難渋することが多いが、R-CHOP 療法、特にリツキシマブの有用性が示唆された SSc の一例を経験した。60 歳、女性、主婦。2001 年から皮膚硬化が出現、抗 Scl-70 抗体陽性、間質性肺炎（IP）とあわせて前医にて dcSSc と診断された。2006 年に IP が増悪し、シクロホスファミドパルス療法を 6 クール施行された。IP 悪化の停止を認め、2008 年より当科にてフォローしていたが皮膚硬化は進行し、2009 年 7 月には再び IP の悪化を認め、同年 12 月には在宅酸素療法を要した。また同年 8 月に頸部リンパ節腫脹が出現、リンパ節生検にて diffuse large B cell lymphoma と診断し R-CHOP 療法を施行したところ、リンパ節は著明に縮小し、寛解となった。また皮膚硬化の改善（TSS 16 点→9 点）と、酸素化・画像上の IP の改善を認めた。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）は多臓器を侵す自己免疫性性の結合組織病であり、重大な合併症を伴い死亡率が高い¹⁾。SSc の病因はいまだ不明であるが、抗 Scl-70 抗体をはじめとする疾患特異的な自己抗体が存在するほか、高 γ グロブリン血症、ポリクローナルな B 細胞の活性化などが周知され、SSc の病態に B 細胞の異常深く関わっていることが指摘されている²⁾。また、患者皮膚組織において CD20 陽性 B 細胞の浸潤を認め、DNA マイクロアレイで免疫グロブリンなど B 細胞に関連する遺伝子発現の亢進が指摘された³⁾。さらに Hasegawa らによって SSc の動物モデルである tight-skin mouse への抗 CD20 抗

体を用いた B 細胞除去療法により皮膚硬化出現早期のマウスで皮膚硬化が減少したことが報告された⁴⁾。SSc の臓器合併症としては間質性肺炎（IP）が重要であるが、IP を合併した SSc 患者の肺組織においても B 細胞の浸潤が確認されるなど、SSc の病態において B 細胞の重要性が注目されている。

これらの事実を踏まえ、SSc に対して B 細胞除去療法が試みられている。SSc に対する B 細胞除去療法については、現在定まった見解を得ていないが、皮膚硬化や IP に有効とする報告も散見され、今後さらに検討すべき治療法である。今回我々は悪性リンパ腫合併 SSc に対して抗 CD20 抗体であるリツキシマブ（RTX）を使用し、皮膚硬化と IP に効果的で

あったと考えられる症例を経験したので報告する。

B. 症例報告

症例：60歳、女性、主婦。

現病歴(図1)：2001年から手指から胸部にかけて皮膚硬化が出現、抗 Scl-70 抗体陽性とあわせて前医にてびまん皮膚硬化型 SSc (dcSSc) と診断された。胸部 CT・呼吸機能検査異常 (%VC・DLco 低下)・KL-6 上昇より IP の合併を認めた。皮膚硬化・IP に対してプレドニゾロン (PSL) 15 mg 前後を継続投与されていた。2006年に皮膚硬化・IP の増悪に対して他院にてシクロホスファミドパルス療法 (IVCY：2006年8月～2007年2月にわたり6回、総投与量 5.2 g) を施行、皮膚硬化の改善と IP 悪化の停止をみた。

PSL 15 mg 内服下の 2008年7月より当科にてフォローを開始したが、皮膚硬化は半年で進行し (TSS：9点→18点)、手指巧緻性の低下もみられた。2009年3月より末梢循環障害改善目的にボセンタンを開始したが、同年7月から IP 悪化による呼吸苦の増強がみられていた。

同年8月に頸部リンパ節腫脹が出現し、当院外科にてリンパ節生検を施行された。リンパ節組織の病理組織では標本自体の構造がくずれていて確定診断は困難であったが、中型でややくびれた核をもつ centrocyte 様の細胞が多数の tingible body macrophage を伴い、びまん性に増殖していた。表面マーカーでは CD19 68.6 %、CD20 79.8 % であった。リンパ節組織の染色体検査では異常 (核型：47, X, -X, del (6), (q21q23), add (17) (q25), +i (18) (q10) × 2) を認め、IgH 鎖 JH 遺伝子解析で再構成を認めた。以上より diffuse large B cell lymphoma (DLBCL) の診断で加療目的に9月下旬に当科入院

となった。

現症：身長 166 cm、体重 60 kg、血圧 104/52 mmHg、脈拍 92 回/分、整、体温 36.9 °C、呼吸数 18 回/分、心雑音なし、呼吸音は両側下肺野優位に捻髪音を聴取した。舌小帯の短縮あり、Raynaud 症状あり、両手指から手背・頸部・前胸部・腹部に皮膚硬化 (TSS 16 点)、左頸部に弾性硬で圧痛を伴わないリンパ節の腫脹を触知した。

検査成績：WBC 9000/μl (Seg 87.0 %, Stb 6.0 %, Lymph 4.0 %)、RBC 435 万/μl、Hb 12.3 g/dl、Ht 39.8 %, Plt 39.3 万/μl、TP 7.3 g/dl、Alb 4.0 g/dl、T-bil 0.5 mg/dl、AST 28 IU/l、ALT 24 IU/l、ALP 161 IU/l、LDH 359 IU/l、BUN 8 mg/dl、Cr 0.6 mg/dl、UA 5.8 mg/dl、Na 141 mEq/l、Cl 105 mEq/l、K 3.9 mEq/l、Ca 9.3 mg/dl、BNP 45.9 pg/ml、ferritin 228 ng/ml、sIL-2R 943 U/ml、SP-A 40.9 ng/ml、SP-D 187 ng/ml、KL-6 2822 U/ml、CRP 0.66 mg/dl、IgG 1390 mg/dl、IgA 184 mg/dl、IgM 90 mg/dl、RF 陰性、ANA 5120 倍 (diffuse, nucleolar)、抗 Scl-70 抗体 4 倍、抗セントロメア抗体・抗 RNAP III 抗体陰性。骨髄の穿刺・生検・染色体検査・遺伝子再構成で異常を認めなかった。

肺 HRCT では両肺野にびまん性にすりガラス状陰影や粒状影が広がり、下葉背側優位に網状影や牽引性の気管支拡張を認め、当科初診の 2008年9月と比較して増悪していた (図2)。造影 CT では左頸下部から頸部・縦隔に多数のリンパ節の腫大 (最大で長径 4.2 cm) を認めた。Ga シンチでは左頸部、左肺門、縦隔のリンパ節腫大に一致した集積亢進を認めた。

臨床経過：以上より DLBCL は Ann Arbor 分類 Stage II A と評価し、2009年9月より R-CHOP 療法 (体表面積 1.67 m²、RTX 600 mg/body、シクロ

ホスファミド 1250 mg/body、アドリアマイシン 85 mg/body、ビンクリスチン 2 mg/body、PSL 100 mg/body) を開始したところ、リンパ節の著明な縮小をみた。しかし、IP 悪化による運動耐容能の低下 (6 分間歩行 150 m、酸素 2 L/分) が進行し、同年 12 月に在宅酸素療法 (HOT) を導入した。なお、5 クール目に皮下気腫・縦隔気腫が出現し、感染症などが危惧されたことと、および R-CHOP 療法が早期から奏効していることから、本来 6 クールの予定であった R-CHOP 療法を 5 クールで終了とした。縦隔気腫は保存的治療により、徐々に改善に至った。

R-CHOP 療法施行後、皮膚硬化は改善し、2010 年 1 月の時点で TSS は 9 点まで低下し、その後やや上昇したもの、増悪傾向なく同年 11 月まで維持されている (図 1)。

IP に関しては、R-CHOP 療法中にいったん HOT が導入されたが、その後、酸素化の改善を認め、2009 年 9 月には安静時 room air で pO₂ 57.0 mmHg であったが、2010 年 7 月には 4 分歩行負荷後に pO₂ 57.0 mmHg を示し、労作時呼吸苦の改善により屋内での活動中には HOT を使用しないことも増加している。2010 年 11 月の HRCT で IP の改善も確認された (図 2)。ただし、呼吸機能検査上、治療前後で肺活量の改善は微増に留まり (Δ 5.3%)、肺拡散能などには変化はみられなかった。

D. 考 按

本例は IVCY や中等量の PSL 長期投与にも関わらず、皮膚硬化および IP の増悪を示した時期に悪性リンパ腫の治療として R-CHOP 療法を施行したことで、SSc に対する効果を観察することが出来た。R-CHOP 療法に加え、維持量としての PSL やボセンタンも併用されており、皮膚硬化や IP に対する治療

効果を単一の薬剤に帰するのは困難であるが、臨床経過などからは R-CHOP 療法のうち、特に RTX の有用性が示唆された。

RTX は成熟 B 細胞上の CD20 に対するキメラ型モノクローナル抗体である。SSc に対する RTX の効果に関するエビデンスは、非盲検非対照試験の結果が 3 つ、無作為化比較対照試験の結果が 1 つあるが、いずれも少数例を対象とした試験である。Smith らは 8 名を対象として RTX 1000 mg とメチルプレドニゾロン 100 mg を 0 週と 2 週に投与し、皮膚硬化の改善をみたが、IP は不変であったと報告している⁵⁾。Bosello らも Smith らと同様の治療法で 9 名を対象として治療したところ、皮膚硬化の改善を認め、IP 合併例でその改善は得られなかったとしている²⁾。一方、Lafyatis らは 15 例の dcSSc に RTX 1000 mg を 0 週と 2 週に投与したが、皮膚硬化と IP は変化がなかったとしている⁶⁾。唯一の無作為化比較対照試験である Daoussis らの報告では RTX 群 (週 1 回 RTX 375 mg/m² の 4 週連続を 1 クールとし 0 週と 24 週に施行) では 1 年後に治療前と比較しスキンスコアの改善をみたが、従来治療群と比較して有意差はなかった。しかし、IP については 1 年後の呼吸機能検査 (FVC、DLco) で対照群では増悪傾向であったのに対して、RTX 群で有意に改善を得たとしている⁷⁾。

このように、RTX の SSc における皮膚硬化および IP に対する有効性は未だ一定の見解を得ない。その一因としては、各試験において対象の背景 (罹病期間、前治療、ステロイド併用の有無など) や RTX のプロトコールに差異があり、比較が難しいことがあげられる。しかしながら、RTX の有効性を示唆する症例もあり、今後、さらに症例数を増やして検討を行う価値はあるものと考えられた。

また、本例ではボセンタン開始後も、皮膚硬化・IPの悪化が進行したが、増量や長期投与によりボセンタンが臨床病態の改善に寄与した可能性は否定できない。ボセンタンの皮膚硬化への影響については、非盲検非対照試験でSScの患者10名において24週間の投与にて、皮膚硬化が改善したという報告がある⁸⁾。一方、SSc合併のIPに対するボセンタンの治療効果をみた無作為比較対照試験では、ボセンタン投与群(71名)とプラセボ群(81名)で治療効果に差はなかったとされている⁹⁾。

強皮症・全身諸臓器の線維化のメカニズムの解明が進み、新たな作用機序を特徴とした新規治療薬の応用が進んでいるが、SScが稀少疾患であることや、病態や評価法の相違などもあって、有用性の確立が困難である。今後、一層レベルの高いエビデンスの構築が期待される。

F. 文 献

1. Ong VH, Denton CP: Innovative therapies for systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol* 11: 789, 2010.
2. Bosello S, De Santis M, Lama G et al: B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 12: R54, 2010.
3. Whitfield ML, Finlay DR, Murray JI et al: Systemic and cell type-specific gene expression patterns in scleroderma skin. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 12319, 2003.
4. Hasegawa M, Hamaguchi Y, Yanaba K et al: B-lymphocyte depletion reduces skin fibrosis and

autoimmunity in the tight-skin mouse model for systemic sclerosis. *Am J Pathol* 169: 954, 2006.

5. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B et al: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 69: 193, 2010.
6. Lafyatis R, Kissin E, York M et al: B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 60: 578, 2009.
7. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC et al: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology* 49: 271, 2010.
8. Kuhn A, Haust M, Ruland V et al: Effective of skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology* 49: 1336, 2010
9. Siebold JR, Denton CP, Furst DE et al: Randomized, Prospective, Placebo-Controlled Trial of Bosentan in Interstitial Lung Disease Secondary to Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheum* 62: 2101, 2010

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
第258回日本内科学会北海道地方会発表予定

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

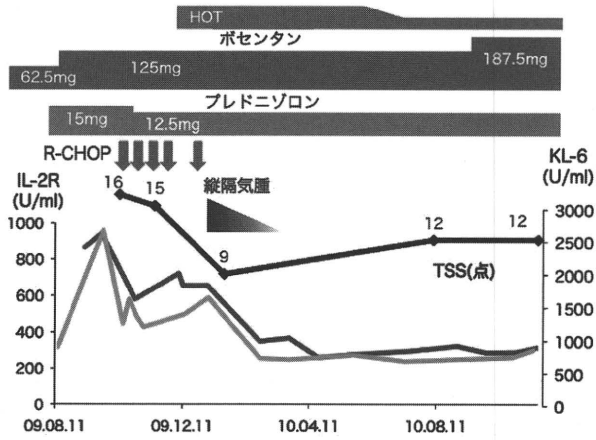


図1：臨床経過

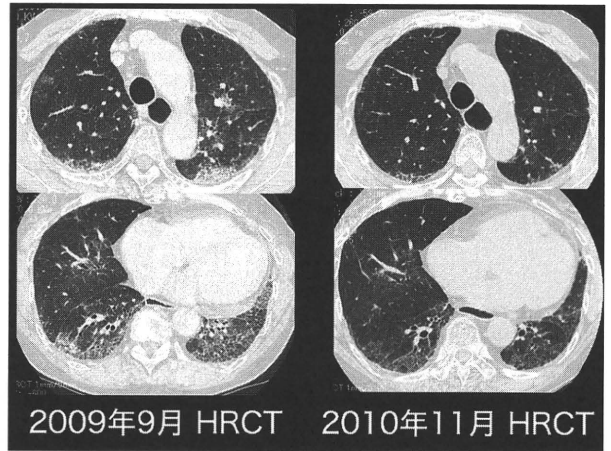


図2：R-CHO療法前後のHRCTの比較

Systemic sclerosis に合併した morphea guttata か？

研究分担者 山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授

協力者 奥謙太郎 福島県立医科大学医学部皮膚科 後期研修医

協力者 菊池信之 福島県立医科大学医学部皮膚科 後期研修医

研究要旨

Morphea guttata は localized scleroderma の稀少な variant として知られているが、その出現頻度は localized scleroderma の 0.13-1.2% と極めて稀である。今回我々は systemic sclerosis に合併したと思われる morphea guttata の 1 例を経験したため、過去の症例報告と比較した。

A. 研究目的

本症例の特異な皮膚病変が morphea guttata の合併とする妥当性に関して、文献的考察を踏まえて本会議で考察する。

B. 研究方法

対象患者は 40 歳男性。前額部・両側頬部に爪甲大までの境界不明瞭な一部鱗屑を伴う紅斑を認め、頬部は浮腫性腫脹を認めた。上胸部にはびまん性の毛細血管拡張をみとめ、左鎖骨部には手拳大の淡い色素沈着および皮膚萎縮を認めた。手指背、手背、前腕伸側、鎖骨下部には scare 1 の皮膚硬化を認めた。血液検査では抗核抗体 1280 倍 (Homogeneous, Nuclear, Spindle)、Scl-70 陽性、KL-6 高値であった。前腕伸側、鎖骨下部から病理組織では、真皮内の膠原線維の膨化・緊密化を認め、蛍光抗体直接法では IgM が BMZ に線状に軽度沈着していた。以上の所見から systemic sclerosis と診断した。また本症例では上背部に限局する半米粒大の孤立性の白色皮膚萎縮が播種性に存在していた。白色皮膚萎縮部からも皮膚生検を施行し、既存の morphea guttata 報告

例と比較検討した。本症例では当院における統一形式により学会発表・研究において症例提示を行う同意を得ている。

C. 研究結果

上背部に限局して播種性に存在する半米粒大の白色皮膚萎縮面から皮膚生検を施行したところ、一般的な morphea に特徴的な真皮乳頭層から皮下組織に及ぶ膠原線維の膨化・緊密化を認めた。臨床所見からは morphea guttata に矛盾しない所見であるが、病理学的には確定診断に至らなかった。

D. 考案

Morphea guttata は橋本病、SLE と合併することがあると言われているが、実際に合併が報告されているのは scleroderma spectrum disorder、HTLV-1 感染症の 2 例のみであり、検討し得た限り systemic sclerosis と合併した報告は見いだせなかった。本症例は臨床病理学的にも systemic sclerosis と診断でき、かつ上背部の播種性白色皮膚萎縮部の生検で四肢・体幹皮膚より強く、深部におよぶ膠原線維の膨

化・緊密化を認めていたため morphea guttata の所見に矛盾しなかった。しかし、白色皮膚萎縮部に隣接する正常色皮膚面からの生検を施行しなかったため両者の比較ができず、既存の systemic sclerosis 自体による硬化なのか、morphea guttata のオーバーラップなのかを病理学的に確定することはできなかった。

E. 結論

Morphea guttata においては病変部皮膚線維化の程度の比較が診断上不可欠であるため、皮疹部および無皮疹部からの生検も重要であることを改めて再認識することができた。今後の類似症例の蓄積と分子生物学的手法を用いた補助診断の確立が期待される。

F. 文献

1. Sehgal rivastava G, Aggarwal AK, Behl PN, Choudhary M, Bajaj P: Localized scleroderma/

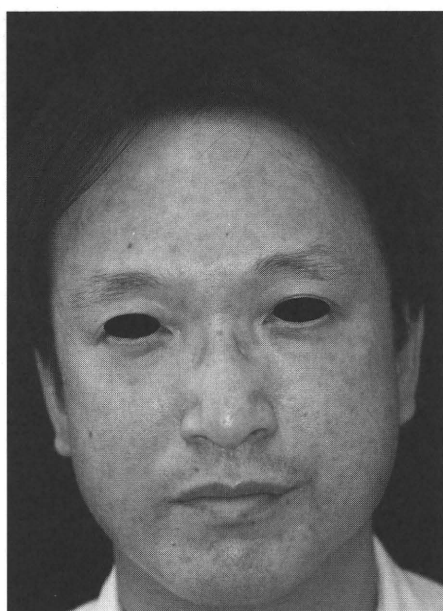


図1：初診時臨床所見：前額部、両側頬部に境界不明瞭な薄い鱗屑を伴う紅斑が散在している。

morphea. Int J Dermatol 2002; 41: 467-475.

2. Yamanaka M, Ishikawa O: Guttate morphea in a scleroderma spectrum disorder with anticentromere antibody. Eur J Dermatol 2009; 19(6); 630-631.
3. Oiso N, Fukai K, Hosomi N, Ishii M. Guttate morphea in human T-cell lymphoma/lymphotropic virus type-1 (HTLV-1) infection. Clin Exp Dermatol 2003; 28(4); 380-382.

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

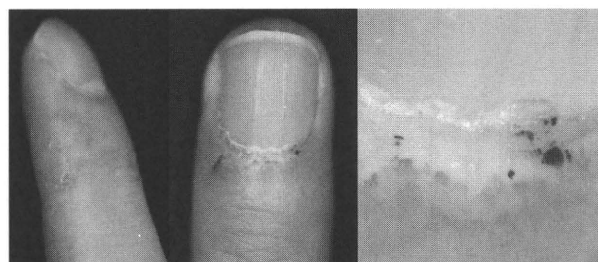


図2：初診時臨床所見：右環指 DIP 関節側面に半米粒大程度の浅い潰瘍をみる。右示指爪上皮は延長し出血点を認める。Dermoscopy では後爪郭に拡張した毛細血管拡張ループをみる。



図3：初診時臨床所見：上胸部には毛細血管拡張をみとめ、左鎖骨部周囲に淡い色素沈着と萎縮性局面をみる。



図5：初診時臨床所見：上背部に限局して米粒大までの孤立性の白色皮膚萎縮が播種している。周囲には毛細血管拡張を伴う。

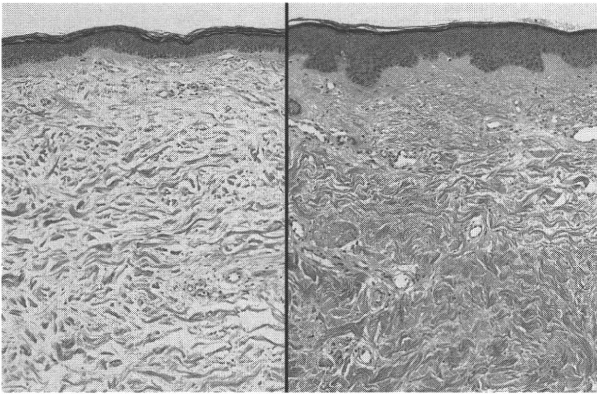


図4：左：前腕伸側；真皮が全体に浮腫状であり、乳頭層周囲の毛細血管周囲にリンパ球を主体とする軽度の炎症細胞浸潤をみる。
右：鎖骨下部；真皮上層から下層にかけての膠原線維の膨化・緊密化をみる。

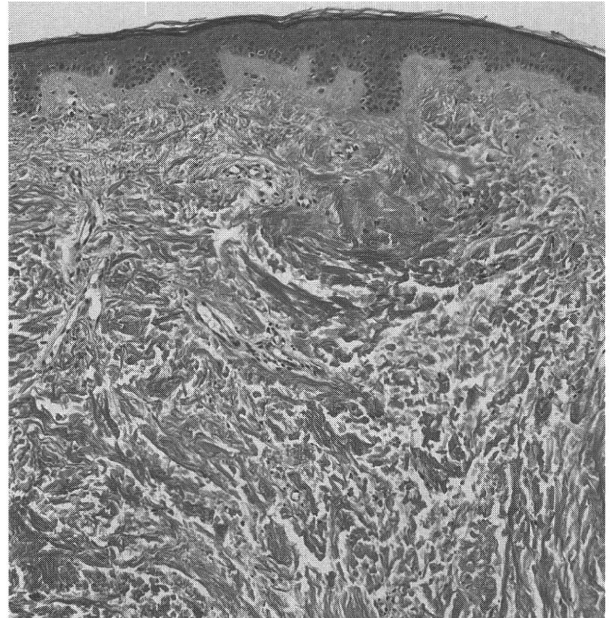


図6：白色皮膚萎縮部分；真皮上層から皮下組織におよぶ膠原線維の膨化と緊密化をみる。

前腕屈側優位の強い皮膚硬化と上腕に結節性病変を認めた 全身性強皮症の1例

研究分担者 山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授

協力者 白石貴久 福島県立医科大学皮膚科 医員

研究要旨

症例は47歳女性。家族歴に特記事項はない。既往歴は2003年にIgA腎症。現病歴は、2003年頃に近医で皮膚硬化を指摘され、2008年に右前腕部の蜂窩織炎の診断で加療。2009年10月に右前腕部が硬化してきたため近医皮膚科クリニックを受診。ステロイド軟膏を外用したが改善しないため、2009年11月に当科を受診。初診時の臨床像としては両側手指、手背に褐色のびまん性の色素沈着を伴っており、手指の皮膚硬化を認めた。爪郭部の点状出血も認めた。前腕にもびまん性の色素沈着を伴っており、伸側ではなく屈側に皮膚硬化を認めた。上腕部には大豆大～爪甲大の淡い褐色斑の下に結節性の皮疹を認めた。初診時の臨床検査成績では、抗核抗体が2560倍で陽性、セントロメア抗体も陽性。経験した症例の特徴としては、抗セントロメア抗体陽性のlimited SScであり、板状の強い皮膚の硬化は前腕の屈側優位に見られたこと。さらに斑状強皮症と結節状強皮症病変が同時に右上腕部に見られた。以上のような珍しい症例を経験したので、若干の文献的考察を加えて報告した。

A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc) の皮膚硬化の症状は前腕の伸側に出現することが多いが、今回の症例では屈側に出現したという点でめずらしく、また、上腕部では斑状強皮症 (morphea) のすぐ近傍に結節状強皮症 (nodular scleroderma) を認めた。このように1例報告であるものの、これほど1つの症例にいくつもの稀な症状が合併することはないため、『前腕屈側の皮膚硬化』および『結節状強皮症 (nodular scleroderma) と斑状強皮症 (morphea) が近接して出現した』という2点に要点を絞って文献的な解析を行った。また、解析を行う上で今回の研究班会議のテーマである新規治療の開発という点も重視した。

B. 研究方法

『前腕屈側の皮膚硬化』および『結節状強皮症 (nodular scleroderma)、斑状強皮症 (morphea)』という用語での文献的な検索では、PubMed、医学中央雑誌を用い文献の検索をした。

C. 研究結果

『前腕屈側の皮膚硬化』というキーワードでの検索では、PubMed、医学中央雑誌のどちらの検索でも見つけることはできなかった。また、『斑状強皮症 (morphea)、結節状強皮症 (nodular scleroderma)』での検索でもPubMed、医学中央雑誌のどちらでもmorphea および nodular scleroderma が同時に片側上腕部のみといった限られた皮膚面に近接して存在

するといった報告はなかった。

D. 考 案

斑状強皮症 (morphea) あるいは結節状強皮症 (nodular scleroderma) のそれぞれの用語単独での検索では多くの報告を見つけることができたが、今日では大して稀な報告でないことは周知の事実である。今回の症例は両側屈側の皮膚硬化および片側上腕部に morphea および nodular scleroderma といった多彩な症状を見ることができたわけだが、文献的に類似した報告が存在しなかったため、特に nodular scleroderma に焦点を当てて報告するに至った。Nodular scleroderma は臨床症状および病理組織像で2つのタイプに分類される。1つ目は Jablonska によって報告された限局性強皮症の1型の keloid or nodular morphea であり、組織学的に限局性強皮症の所見を呈する皮膚硬化局面である。2つ目は Cantwell らが nodular scleroderma と名付け、全身性強皮症に結節状皮膚疹が多発する例として報告した組織学的に限局性強皮症とケロイドの中間を呈する多発性結節状皮膚硬化のことである。今回の症例は抗セントロメア抗体陽性の limited cutaneous SSc であり、2つ目の分類に当てはまる。ただ、今回の症例の nodular scleroderma の特徴として、組織学的に真皮下層の膠原繊維の肥厚、膨化を認め、ムチンの沈着を認めた点が一般的な報告と異なる点である。治療としては、ステロイド内服加療を行い、すみやかに両側前腕部の屈側の皮膚硬化および片側上腕部の morphea、nodular scleroderma は軽快した。文献的にも nodular scleroderma に対する治療は外用療法やステロイド局所注射、ステロイド内服が行われていたが、内服による治療の報告が最も多かった。今回の症例では、内臓病変の合併はなかった

が、nodular scleroderma の報告に関しては因果関係が不明だが、肺病変 (間質性肺炎) の合併の報告が最も多かったため、今回報告した症例においても今後の慎重な経過観察が必要と思われた。

E. 結 論

今回の症例は nodular scleroderma を中心に述べるに至ってしまったが、『なぜ前腕屈曲側に皮膚硬化が来たのか?』および『なぜ nodular scleroderma に近接して morphea が存在したのか?』といった他に例を見ない程に稀であり、かつ、機序不明な点の多い症例であったが、文献検索では類似した報告を見つけることはできなかった。結果、報告することに留まってしまったが、今後、類似した症例を集めた解析を独自の研究デザインを考案し、今回の不明な点を解明して行きたいと考える。

F. 文 献

1. Toshiyuki Y, Yasuyuki S, Ichiro K, Kiyoshi N: Nodular Scleroderma: Increased Expression of Connective Tissue Growth Factor. *Dermatology* 2005; 21: 218-223
2. Labanderia J, Leon-Mateos J.M., Suarez-Panaranda M.T., Garea J, Taribio: What is nodular-keloidal scleroderma? *Dermatology* 2003; 207: 130-132
3. Hitoshi M, Hirotaka T, Teruyo S, Masayuki S: Nodular Scleroderma: Focally Increased Tanascin Expression Differing from That in the Surrounding Scleroderma Skin. *Jornal of Dermatology* 1995; 22: 267-27
4. Jain K, Dayal S, Jain VK, Aggarwal K, Bansal A: Blaschko linear nodular morphea with dermal

mucinosis. Arch Dermatol 2007; 143: 953-955

48 : 449-456

5. 宮垣朝光、浅野善英、和泉里江子、尹浩信、佐伯秀久、玉置邦彦：Nodular Sclerodermaを伴った汎発性強皮症の1例。皮膚科の臨床 2010；52：1231-1234

G. 研究発表

なし

6. 山下浩子、吉川伸子、上村知子、川島眞、柏崎禎：Nodular scleroderma。臨床皮膚科 1994；

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

全身性強皮症を呈したヒトアジュバント病の一例

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 宇田川麻衣 群馬大学医学部医学系研究科皮膚科学
協力者 永井弥生 群馬大学医学部医学系研究科皮膚科学 准教授
協力者 田子 修 群馬大学医学部医学系研究科皮膚科学 助教
協力者 平井伸幸 群馬大学医学部医学系研究科皮膚科学

研究要旨

42歳、女性。2001年にシリコンバッグによる豊胸術を受けた。2008年12月に手指の皮膚硬化、レイノー症状を主訴に前医受診。抗核抗体陽性、抗 Scl-70 抗体陽性であり全身性強皮症と診断され、ビタミン E 製剤、プロスタグランディン製剤で加療されていた。2010年7月より急速に皮膚硬化が進行し、9月に当科紹介受診。当科初診時はほぼ全身に皮膚硬化がみられ、MRSS 37点であった。抗核抗体 1280 × (HN)、抗 Scl-70 抗体 170.5 Index 陽性。胸部 CT にて下肺野の網状影があり、食道内圧は軽度低下していた。前腕の皮膚生検組織像では、真皮の膠原線維の膨化、均質化がみられた。ヒトアジュバント病と診断し、シリコンバッグ摘出術をおこなった。摘出したバッグに破損はなく、病理組織学的にもバッグ周囲組織に線維化や肉芽種形成はみられなかった。ヒトアジュバント病という疾患概念はいまだ確立されたものではなく、若干の文献的考察を加えて報告する。

A. はじめに

ヒトアジュバント病は美容外科手術に使用されたシリコンやパラフィンなどの異物が体内に長期存在することにより発症する膠原病およびその類縁疾患の総称として提唱された¹⁾。一般に、自己抗体の出現などの免疫学的異常を伴い、膠原病様症状、特に強皮症の症状を呈することが多い²⁾。シリコンバッグによる豊胸術と本症の因果関係については、近年の欧米を中心とした疫学的検討では否定的見解が多い^{3,4)}が、未だ確定的見解は得られていない。

今回、我々は、シリコンバッグによる豊胸術をうけた6年後に全身性強皮症の症状を呈した1例を経験したので、文献的考察を加え報告する。

B. 症例

患者：42歳女

家族歴：特記すべきことなし

既往歴：特記すべきことなし

現病歴：2001年（33歳時）、シリコンバッグによる豊胸術を受けた。2007年に下腿、手指の浮腫、ついでレイノー症状が出現した。2008年12月に前医を受診。抗核抗体、抗 Scl-70 抗体陽性であり、手指および顔面・頸部の皮膚硬化があり全身性強皮症と診断された。ビタミン E 製剤、プロスタグランディン製剤内服にて加療されていたが、2010年夏より急速に両上肢の皮膚硬化が進行したため、9月30日に当科を紹介受診した。

現症：全身皮膚にびまん性の色素沈着がめだち、