

性肺炎の合併と診断し、加療のため入院した。入院時の modified Rodnan TSS は 16 点、血液検査では、白血球 (15600  $\mu$ /l) の上昇、CRP (3.01 mg/dl)、LDH (331IU/l) の高値を認めた。抗核抗体は 80 倍 speckled パターン、疾患特異性自己抗体はすべて陰性、免疫沈降法を施行するも自己抗体は不明であった。KL-6 (1040 U/ml)、SP-D (305 ng/ml) の高値を認めた。内臓合併症の精査では、胸部 CT：両肺下葉、舌区にスリガラス状陰影・網状影、肺機能検査：%VC 67.0% %DLco 73.4%、気管支肺胞洗浄液細胞分析：好酸球 4%・好中球 6%・リンパ球 8% CD4/CD8=0.83、ガリウムシンチ：肺底部に集積あり、ECG・Holter ECG：SVPC 散発、心エコー：EF 68% RV peak pressure 25 mmHg、上部消化管内視鏡：逆流性食道炎の所見であった。以上より、間質性肺炎は活動性を有すると判断し、初診より 8 ヶ月後、サイクロフォスファミド 600 mg/m<sup>2</sup> で一ヶ月に一回投与の間欠静注療法を開始した。6 クール終了時には、乾性咳嗽は消失し、KL-6、SP-D、LDH とともに下降傾向であった。しかし、サイクロフォスファミドパルス療法終了 3 ヶ月後に、再び乾性咳嗽の出現し、各種血清マーカーも上昇傾向を示したため、シクロスポリン 200 mg 内服を併用した。なお経過中のシクロスポリンの血中トラフ値は 100-150 ng/ml であった。以後、再び症状および検査データも安定した。また、modified Rodnan TSS も減少傾向である (図 1)。

症例 (2)：53 歳 男性

現病歴：15 年前、顔面の紅斑・発熱・関節痛を主訴に当科初診。抗核抗体陽性リンパ球減少、抗 Ro/SS-A 抗体陽性、皮膚生検より全身性エリテマトーデスと診断し、PSL 30 mg より内服開始した。PSL 10 mg を維持量として経過観察。13 年前より Rayn-

aud 症状出現し、手指から前腕にかけて皮膚硬化が出現。抗 Topoisomerase I 抗体陽性化し、軽度の間質性肺炎・逆流性食道炎も認め、全身性エリテマトーデスと全身性強皮症の Overlap 症候群と診断し、以後 PSL10~20 mg を継続していた。2 年前より乾性咳嗽が徐々に増悪し、胸部 CT、間質性肺炎血清マーカーも緩徐に増悪傾向にあった。1 年前より呼吸困難感が増悪し、シクロフォスファミド 50 mg 連日内服併用開始および HOT 導入するもさらに呼吸困難感増悪するため、活動性間質性肺炎に対して加療目的にて平成 18 年 8 月当科入院した。入院時の modified Rodnan TSS は 17 点、血液検査では、CRP (1.25 mg/dL)、LDH (294 IU/L) の高値、抗核抗体 320 倍 Homogeneous & Speckled パターン SS-A 59.0 u/ml (ELISA) ×1 (DID) U1RNP 75.6 u/ml (ELISA) ×1 (DID)、Topoisomerase I 102 u/ml (ELISA) ×4 (DID) であり、KL-6 (3080 U/mL)、SP-D (206 ng/ml) とともに上昇していた。内臓合併症の精査では、胸部 CT：両肺下葉、中葉にスリガラス状陰影・網状影、肺機能検査：%VC 88.3% %DLco 37.1%、ガリウムシンチ：肺底部に集積あり、ECG、Holter ECG：W.N.L、心エコー：EF 68% RV peak pressure 44 mmHg、上部消化管内視鏡：逆流性食道炎の所見であった。間質性肺炎の悪化が認められた時点からの経過を示した (図 2)。シクロフォスファミド内服するも症状および血清マーカーも増悪傾向であり、精査にて間質性肺炎は活動性を有すると判断し、シクロフォスファミド間欠静注療法 (600 mg/m<sup>2</sup>) を開始した。4 クール終了時、症状および血清マーカーの改善がわずかであったため、シクロスポリン内服へ変更した。なお経過中のシクロスポリンの血中トラフ値は 100-150 ng/ml であった。以後、症状は徐々に改善し、血清マーカーも改善傾向を示

している。現在、間質性肺炎悪化から約4年経過しているが、一旦の小康は得られた。

#### D. 考案

全身性強皮症患者における最も多い死因は肺合併症であり、間質性肺炎から肺線維症、それに伴う感染症などである。全身性強皮症患者の間質性肺炎は、ほとんど進行しない症例から急速に進行する症例まで様々であり、治療を必要と判断する症例の選択が重要である。

肺機能検査の推移、HRCTにおけるすりガラス状陰影の存在や範囲の大きさ、気管支肺胞洗浄液分析、間質性肺炎血清マーカーの変化等により判断することが勧められている。全身性強皮症の間質性肺炎の治療目標は、活動性を予測し、進行を抑制することである。現在まで様々な治療法の報告がなされているが、疾患が重篤なため、ランダムイズドコントロールスタディーが難しいという問題がある。

全身性強皮症に伴う間質性肺炎は他の膠原病とそれとは異なり、大量ステロイドの有効性は否定的である<sup>1)</sup>。現在まで、高いエビデンスを有する治療法はシクロフォスファミド経口投与であるが<sup>2)</sup>、副作用の頻度が高く耐容性が低いという問題がある。副作用の頻度が低い治療法として、シクロフォスファミド間欠静注療法が勧められているが、高いエビデンスは有しておらず、現在は後療法を用いた報告が散見される<sup>3)</sup>。本症例でもシクロフォスファミド間欠静注療法の後療法が必要であった。しかしシクロフォスファミド間欠静注療法の後療法を必要としない例も少なからず存在する。今後は後療法を必要とする症例の選択基準および使用する薬剤の選択について検討する必要がある。

#### E. 結論

活動性間質性肺炎を有する強皮症患者男性2例を経験した。シクロフォスファミド間欠静注療法に加えてシクロスポリン内服投与した。

間質性肺炎の安定化にシクロスポリンの併用を必要とした。シクロフォスファミド間欠静注療法の後療法の必要性を考えさせられた。

#### F. 文献

1. Steen VD, Lanz JK, Jr., Conte C, Owens GR, Medsger TA, Jr. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1290-6.
2. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2655-66.
3. Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, Lees B, Newlands P, Goh NS, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3962-70.

#### G. 研究発表

第58回日本皮膚科学会中部支部学術大会

#### H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

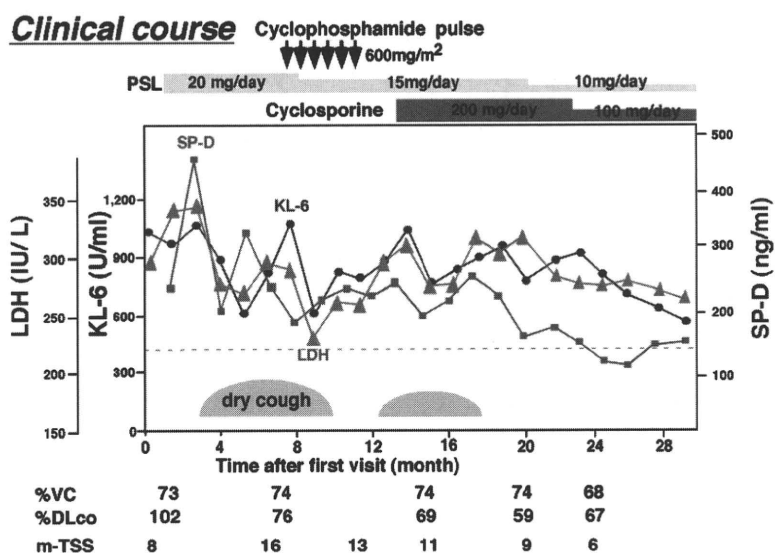


図1：症例1、初診時からの臨床経過  
 ●：KL-6 ■：SP-D ▲：LDH それぞれの推移を示す。  
 サイクロフォスファミド 600mg/m<sup>2</sup>の間欠静注療法6クール終了時には、乾性咳嗽は消失し、KL-6、SP-D、LDHともに下降するも、3ヶ月後に再び乾性咳嗽の出現し、各種血清マーカーも再上昇したためシクロスポリン 200 mg 内服を併用。

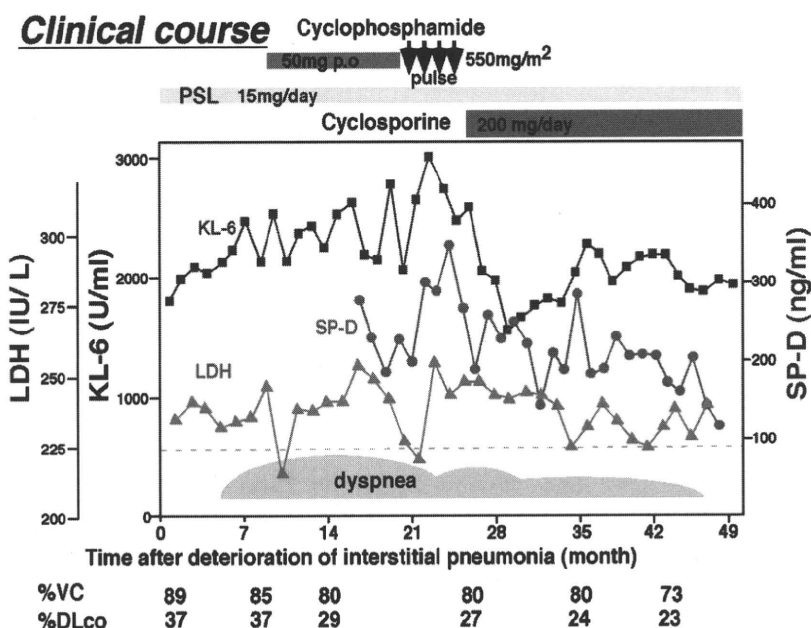


図2：症例2、間質性肺炎悪化時からの臨床経過  
 ●：KL-6 ■：SP-D ▲：LDH それぞれの推移を示す。  
 ステロイドおよびサイクロフォスファミド内服中に乾性咳嗽および血清マーカーが増悪するため、サイクロフォスファミド間欠静注療法開始。4クール終了時、症状および血清マーカーの改善がわずかであり、シクロスポリン内服へ変更。

# 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—

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
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
研究分担者	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	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	東京大学大学院医学系研究科皮膚科学 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

当院ではこの10年間で200余名の全身性強皮症の症例に対してリハビリテーションを実施してきた。全身性強皮症は入院期間中のみ実施すれば解決するような障害像ではなく、自宅にて自主トレーニングが重要と考えられる。対象となる障害像は、主として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つである。今回、3つの障害像に対する各々の自主トレーニング方法を提案する。

## A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）において、日常生活活動（ADL）や社会生活で問題となってくる障害像は主として、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つである（図1）。今回、3つの障害像に対するリハビリテーションの自主トレーニング方法を確立させることを目的とする。

## B. 研究方法

まず、SScの3つの障害像を示し、続いて各々についての自主トレーニングとしてのリハビリテーションプログラムを我々が報告してきた手技を改変し

て紹介する。

今回の報告は以前より紹介したリハビリテーションプログラムを改変した事項に関する報告であり、倫理面には問題がないと判断した。

## C. 研究結果

### 1) SScの障害像

#### ①手指の拘縮について

皮膚硬化や皮膚潰瘍によって生じる手指の拘縮は巧緻運動低下やピンチ力、握力などの筋力低下を引き起こす。SSc 37例による調査から、具体的には表1に示すように缶ジュースのプルトップ開けやペットボトルのふた開けなどの動作が困難である<sup>1,2)</sup>。

## ②顔の運動制限について

皮膚硬化によって生じる顔の運動制限は表情筋の不活動をさらにすすめ、結果として仮面様の顔貌の要因となってしまう。SSc 19例による調査(表2)では具体例として、口を大きく開ける、歯の治療を受ける、歯や歯茎に挟まったものを舌でとる、後ろを見るなどが困難という結果であった。特に口腔周囲の問題が高かった。

## ③肺病変による呼吸障害について

SScに合併する間質性肺炎や肺高血圧症により直接息切れを起こす場合に加え、息切れがもたらす低活動(廃用)によりさらに運動機能が低下する。SSc 21例による調査(表3)では具体例として、階段を2階まで上がる、歩きながら会話をする、前かがみで床のものを拾う、掃除機をかけるなどが困難という結果であった。運動負荷が高い運動ばかりが問題ではなく、中腰や呼吸がみだれるような動作も困難となっていた。

## 2) 自主トレーニングとしてのリハビリテーションプログラム

具体的なリハビリテーション手技について説明を加え、記載する。

### ①手指の拘縮について(図2)

手指、1本1本の各関節を屈曲方向、伸展方向ともにストレッチしていく<sup>3-5)</sup>。手指のストレッチは関節自体の拘縮を予防すること1番の目的とする。対象者には安静期間が長すぎると、指の関節自体が拘縮をきたしやすく、関節の拘縮は一旦完成すると改善は困難である。そこで、関節が拘縮をきたす前に適切な関節運動を続けることが大切であることを説明しておく。さらに対象者に対する注意点として、毎日継続すること。1指1関節ごとにおこなうこと。各々屈曲方向、伸展方向ともに最大のところで、1

回5~10秒間行うこと。痛みが強いときは無理をしないこと。潰瘍の箇所は無理をしないことを十分に説明する。

### ②顔の運動制限について

顔の表情筋に対してストレッチしていく<sup>6)</sup>。新たに運動が継続可能なように、プログラムを基本プログラム(図3)と応用プログラム(図4)に2分し、基本プログラムを短時間で行えるように工夫した。顔の皮膚硬化が強く、問題意識の高い方には応用プログラムも実施していく型式をとった。顔の運動は拘縮や筋肉の運動不足を解消し、長期間継続することで、顔や口の運動の制限を防止することを1番の目的とする。対象者には顔の筋肉を動かすりハビリはすぐに効果がみられるとは限らないことを説明しておく。さらに対象者に対する注意点として、筋肉はゆっくり、大きく運動すること。毎日根気よく続けること。疲れない程度に、回数を減らしてもよいこと。長続きできるように何かのついでに行ってもよいことを十分に説明する。

### ③肺病変による呼吸障害について

SpO<sub>2</sub>や脈拍などの他覚所見、息切れの自覚症状を確認し、無理のないように休憩をはさみながら下肢筋力や運動耐容能を拡大していく<sup>7,8)</sup>。胸郭(体幹)のストレッチング、下肢筋力運動に加え、散歩などの応用運動の3部門に分けて紹介する。呼吸のリハビリテーションの目的は、度を過ぎた安静はADLに響くような運動不足となり悪循環を招く。そのような悪循環に陥らないように簡便な運動による機能維持を目指すことである。対象者に対する注意点として、やり過ぎはよくないこと。長続きすることが重要であること。運動の種目は多いが、できる範囲で実行すること。息が切れるほどに頑張る運動はよくないこと。息が乱れたら、休憩して息を整え

ること。動作はゆっくり行うことを十分に説明する。

胸郭のストレッチングは、病初期から胸郭の柔軟性を維持して呼吸しやすい状態に保つために行う。病初期でなくとも胸郭を柔軟にしておくと呼吸筋が活動しやすい状態となり役立つ。図5に示すような胸郭の運動が有効である。

図6に下肢・体幹の筋力運動を示す。十分な筋力を保つことができれば、立ったり歩いたりといった動作が息切れなしに行うことができ、日常生活の自立度を下げずにすむ。

応用運動として散歩と自転車エルゴメーターと足踏み式体感ゲームの3つを紹介する(図7)。

散歩(歩行)は、身の回りの動作を行っても息切れするような場合と、健康な人と同じぐらいの動作はできるものの、階段や坂道では息がきれてしまう場合とでは、運動量に調節が必要である。前者の場合は、ゆっくり歩行が大切。1分~2分間歩き、休憩を挟み、また歩く(インターバルトレーニング)などのペースが望ましい。後者の場合は、息切れしない程度の速度で5分、10分と行い、徐々に時間を延ばして20分程度を目標とする。週に3回程度を目標とする。息切れするような時は途中で休憩、またはペースを抑制することを十分に説明する。

自転車エルゴメーターは、ゆっくりと低負荷から開始する。天候が悪く、散歩しにくい時に便利である。

足踏み式体感ゲームは、楽しみながらできる。天候が悪く、散歩しにくい時に便利な運動である。

応用運動を持続的に実施することにより安静となっている対象者の運動耐容能を改善し、運動前と比較して息切れの少ない動作の獲得を目指すことが重要である。

## D. 考案

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。リハビリテーションはこれら機能障害によってADLが制限されQOLが損なわれる対象者への治療手段の1つと位置づけられる。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、自宅にて継続したトレーニングが重要と考えられる。

手指の拘縮に関しては、これまでの報告からも早期からのストレッチングの実施により関節自体の不可逆的拘縮に陥らないように予防的意味合いを加えたプログラムが有効である。しかしながら、当院リハビリテーションに紹介された207名のSScでは、経過中に新しく拘縮が出現した症例は16例(7.7%)であった<sup>9)</sup>。直接の原因は、皮膚潰瘍10例、関節炎と皮膚硬化が各々3例であった。これら症例の一部関節は結果として関節可動域は低下したが、他の関節は不動により新たな拘縮をつくらないように継続したプログラムを実施している。今後はこのような重度の問題点を持った症例に対応する方法も検討していく必要がある。

SScの顔面および口腔機能の障害は手指機能や肺機能の低下ほど多くは問題とされない。しかし女性に多いこの疾患では、臨床場面においてコスメティックな問題や、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話をきく。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、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ある程度の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。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<sup>10,11)</sup> 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<sup>12,13)</sup>。以前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。今回はさらにプログラムを簡潔に行える基本プログラムと問題意識の高い症例に紹介する応用プログラムに 2 分し、基本プログラムの継続性を強調させた。短期間では開口幅の改善や頬の膨らましが可能になるなど効果を観察するが、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。

リハビリテーションの領域では、呼吸器リハビリテーションとして閉塞性肺疾患を主体に実施されているが、SSc にみられるような間質性肺炎など主として拘束性障害とされている症状に対しては十分に確立したリハビリテーションが行われているわけではない<sup>14)</sup>。しかしながらリハビリテーションは呼吸機能を維持し、生活していくために大切な役割をになっている。肺病変に対するリハビリテーションの有用性について、我々は、運動後の SpO<sub>2</sub> 低下などについてリスク管理をしながら実施することにより ADL を向上することを症例報告により紹介したが<sup>7,8)</sup>、今後は多くの事例にて効果を検討していく必要性がある。

## E. 結 論

SSc にみられる機能障害に対して手指の拘縮予防

のストレッチング、顔の拘縮に対する表情筋のストレッチング、間質性肺炎や肺高血圧症、その安静によりみられる呼吸障害に対する胸郭のストレッチング、下肢・体幹の筋力運動、散歩などの運動耐容能改善を目的とした応用運動を自主トレーニングとして提案した。

## F. 文 献

1. 麦井直樹、他：全身性強皮症の活動制限の特徴および適応するデバイスについて、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 15 年度総括・分担研究報告書：245-251、2004
2. 麦井直樹、他：全身性強皮症の活動制限の特徴、作業療法ジャーナル 38、1237-1240、2004.
3. Mugii N, Hasegawa M et al: The Efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis, J Rheumatol, 33, 1586-1592, 2006
4. 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
5. 麦井直樹、他：全身性強皮症におけるストレッチングの効果—関節可動域と HAQ による検討—、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 17 年度総括・分担研究報告書：239-244、2005
6. 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：224-232、  
2006
7. 麦井直樹、他：間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション、総合リハ 30：563-566、2002
  8. 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 14 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、2003
  9. 麦井直樹、他：全身性強皮症の手指関節拘縮に至る要因の検討、作業療法 29、印刷中
  10. Melvin JL: Systemic sclerosis. In: Melvin JL, ed. Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation. Philadelphia: FA Davis, 1989
  11. Melvin JL: Caring for four hands and face, AOTA, 1994
  12. Naylor WP : Oral management of the scleroderma patient. J Am Dent Assoc 105: 814-817, 1982
  13. Naylor WP et al: The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. Oral Surg 57: 508-511, 1984
  14. 橋本健一、石井幸雄：間質性肺炎患者における生活指導、呼吸器ケア 2：866-874、2004
- 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

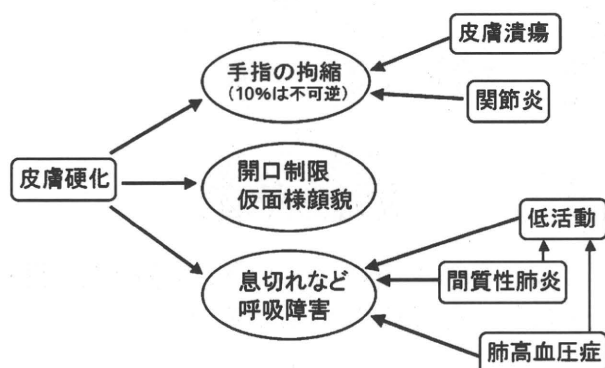


図1：全身性強皮症における主要な障害像とその要因

説明：全身性強皮症の障害像は主として、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つである

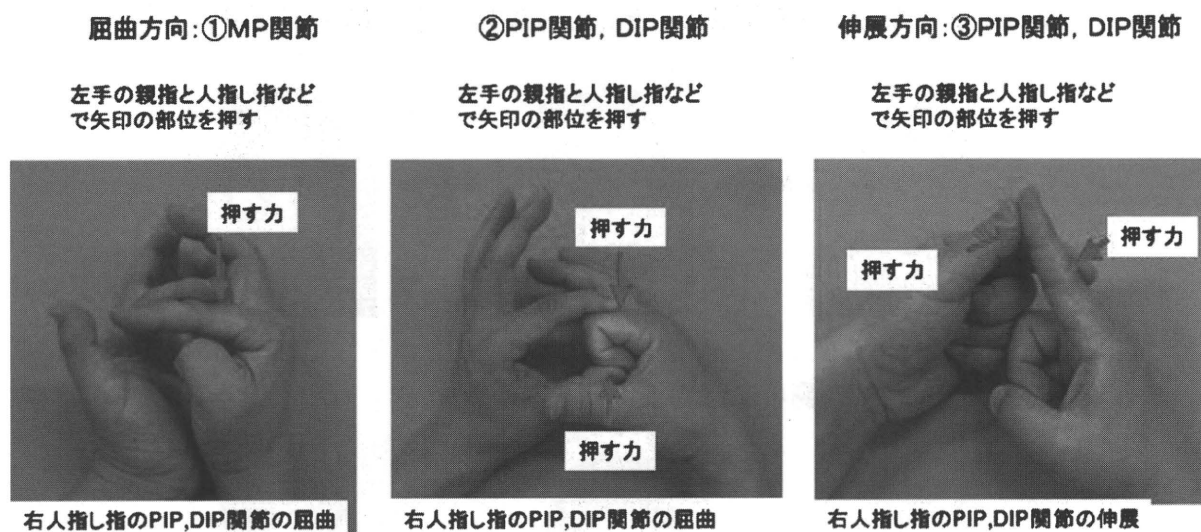
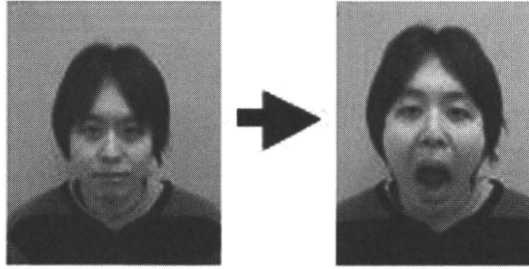


図2：全身性強皮症のリハビリテーション自主トレーニング—手指編—

説明：①、②は屈曲方向、③は伸展方向の具体的手技を右示指を対象に示している

1. 唇をできるだけ大きく広げて、口を開けて下さい



2. 唇で歯を覆って下さい。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



3. 両頬を膨らませて下さい。そして今度は口をすぼめて下さい



4. 頬を片方ずつ膨らませて下さい



5. 頭をできるだけ後ろに倒して、口を開けたり閉じたりして下さい

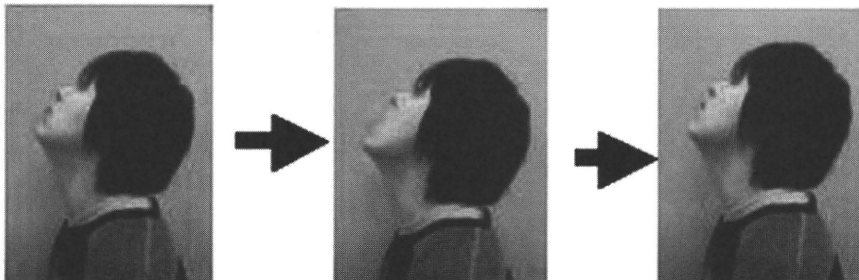
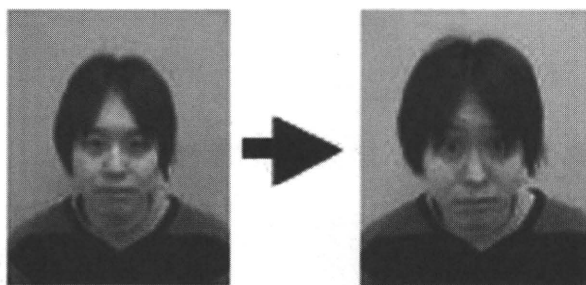
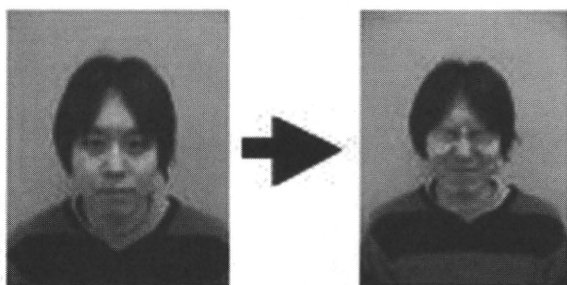


図3：全身性強皮症のリハビリテーション自主トレーニング—顔編—基本プログラム  
説明：顔リハビリの基本プログラムとして特に重要と思われる口腔周囲の5つの運動

6. 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



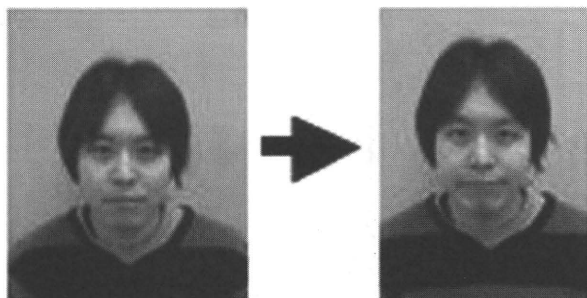
7. 非常に強く、目を閉じて下さい。そしてゆっくり離して下さい



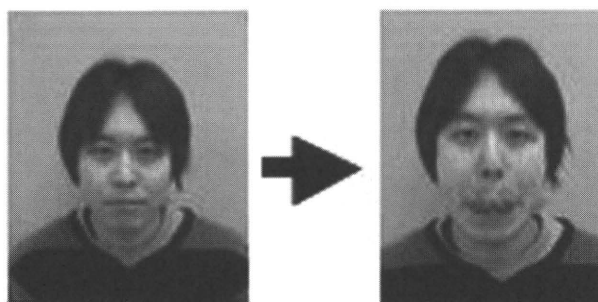
8. 頬の筋肉を使ってなるべく大きめに、きつく、片目ずつウインクして下さい



9. 口を横に広く、できるだけ歯をみせずに、にやにや笑いをして下さい



10. 舌をできるだけ突き出して、鼻の方に伸ばして下さい



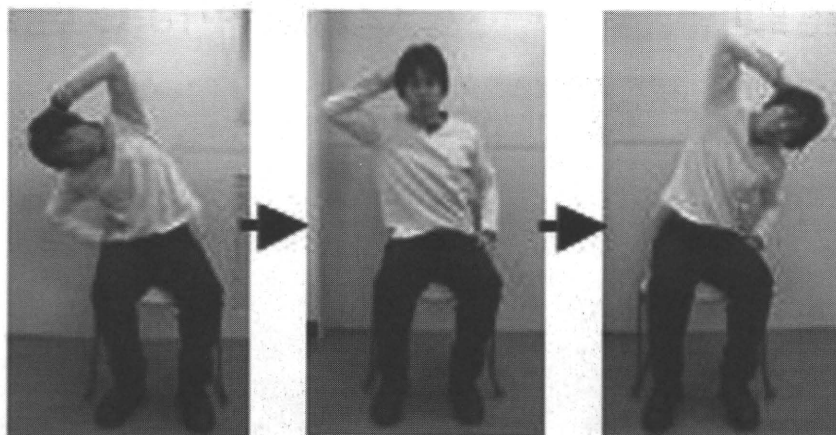
11. 上向きに、下唇を押し出すことによって、顎にしわを寄せて下さい。その後、口をなるべく大きさに「への字」にして首にもしわをよせて下さい



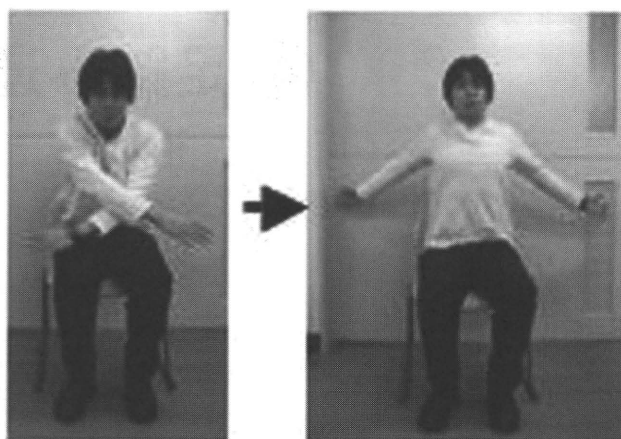
図4：全身性強皮症のリハビリテーション自主トレーニングー顔編ー応用プログラム

説明：顔リハビリの応用プログラムとして特に顔に問題意識が高い方に用意した6つの運動

## ① 胸郭の側方をストレッチ



## ② 胸郭をひろげるストレッチ



## ③ 胸郭を回旋させるストレッチ

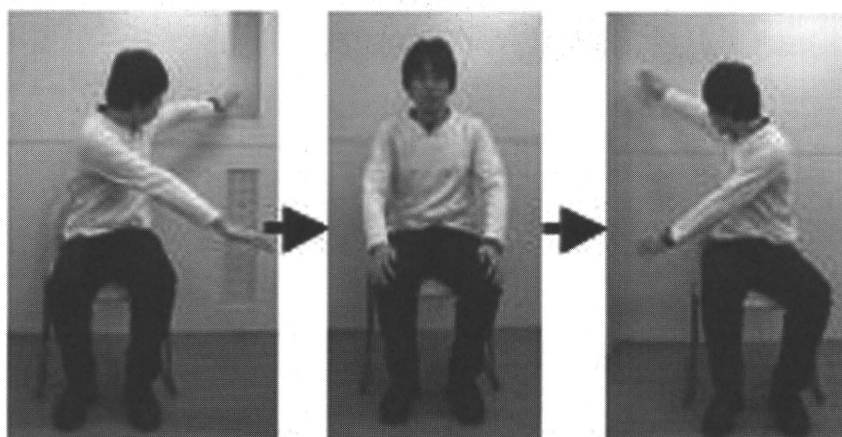
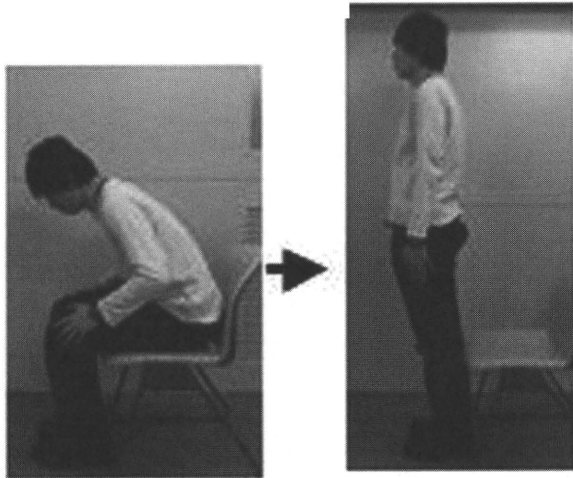
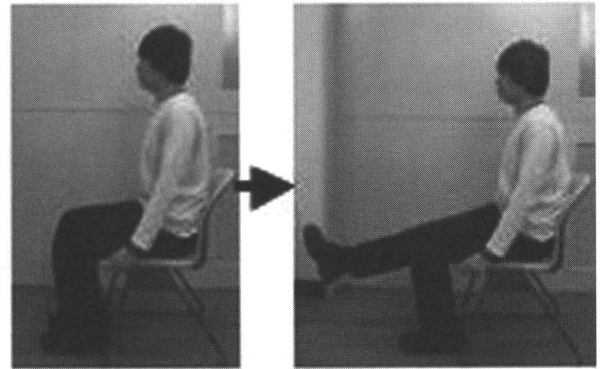


図5：全身性強皮症のリハビリテーション自主トレーニング—呼吸編①—  
説明：胸郭ストレッチプログラムを3種類示す

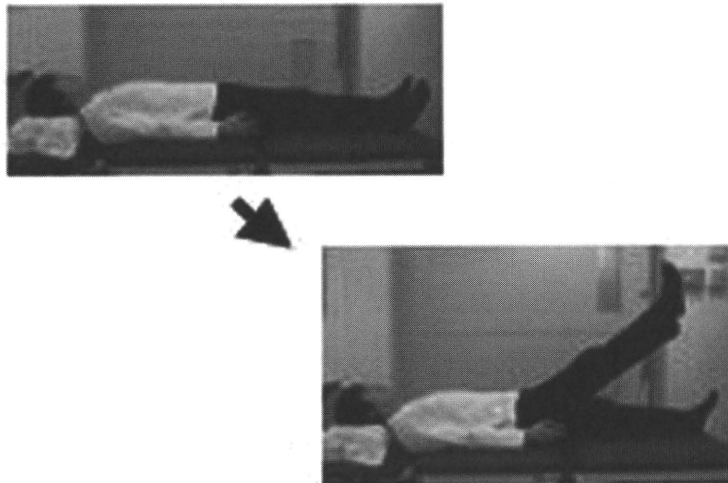
### ① 起立運動



### ② 膝伸ばし運動



### ③ 足上げ運動



### ④ 足踏み運動

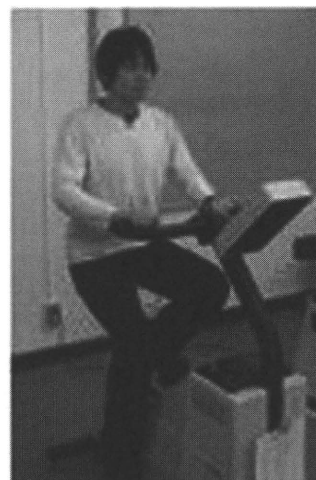


図6：全身性強皮症のリハビリテーション自主トレーニング—呼吸編②—  
説明：下肢・体幹の筋力運動プログラムを4種類示す

## ① 散歩（歩行）



## ② エルゴメーター



## ③ 足踏式体感ゲーム

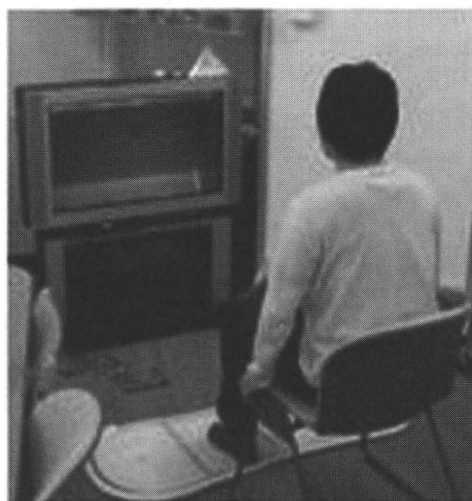


図7：全身性強皮症のリハビリテーション自主トレーニング—呼吸編③—

説明：応用運動として、散歩、自転車エルゴメーター、足踏み式の体感ゲームの3種類を示す散歩は、身の回りの動作を行っても息切れするような場合と、健康な人と同じぐらいの動作はできるものの、階段や坂道では息がきれてしまう場合とでは、運動量に調節が必要である。

表1. 活動制限の訴えの多い項目

項目
①缶ジュースのふた開け
②ペットボトルのふたを開け
③ビンのふた開け
④牛乳パックのふた開け
⑤スナック菓子の袋を開ける
⑥足の爪切り
⑦針に糸を通す
⑧棚の上の2キロ位の物を降ろす
⑨近所の商店街に買い物に行く
⑩缶詰の缶切り

表2. 顔およびその周囲の活動について

日付	氏名	様	簡単に1人で できる (0点)	若干行いにくい (0.5点)	何とか 1人でできる (1点)	人に手伝って もらえばできる (2点)	全くできない (3点)
1							
2	うがいをする						
3	歯磨きをする						
4	歯の治療を受ける						
5	食べ物をよく噛む						
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						
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	かたいものを噛む(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3. 呼吸に関する活動について

日付	氏名	様				
		簡単に1人でできる (0点)	若干行いにくい (0.5点)	何とか1人でできる (1点)	人に手伝ってもらえばできる (2点)	全くできない (3点)
1	歯磨きをする					
2	うがいを					
3	洋服を着る					
4	靴下をはく					
5	トイレ動作					
6	入浴：からだを洗う					
7	入浴：洗髪する					
8	入浴：湯舟にはいっている					
9	入浴：浴槽の出入り					
10	入浴：シャワーをする					
11	前かがみで床のものを拾う					
12	肘掛けのない椅子から起立					
13	棚の上の2kg位のものを降ろす					
14	料理を準備する					
15	洗濯槽から取り出す					
16	洗濯ものを干す					
17	布団のあげおろし					
18	掃除機をかける					
19	モップをかける					
20	草をとる					
21	荷物を持つ					
22	車の乗り降り					
23	車の運転					
24	風呂の準備、風呂洗い					
25	ゴミ袋を捨てる					
26	タンスから衣類の出し入れ					
27	平地を3分くらい歩く(家の周囲)					
28	自転車に乗る					
29	階段を2階まで上る					
30	買い物へ行く(町内程度の移動)					
31	走る					
32	座って会話する					
33	歩きながら会話する					
34	長話をする					
35	歌う					
36	家庭菜園をする					
37	公共交通機関を利用する					
38	旅行に行く					

合計

平均

## びまん型全身性強皮症に対する IVIG の二重盲検比較試験

研究分担者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科 教授

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

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 教授

### 研究要旨

全身性強皮症の進行を抑制する治療薬としてこれまで数多くの薬剤が検討されてきたが、皮膚硬化の改善を目的として有効性が多施設共同無作為化二重盲検比較試験にて明確に証明された治療薬はない。今回、びまん型全身性強皮症における IVIG の皮膚硬化に対する効果について、国内で初めて多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（検証的試験）を実施した。

TSS 20 点以上のびまん型全身性強皮症患者に対し、IVIG（400 mg/kg/日 の 5 日間連日点滴静注：1 クール）あるいはプラセボを静脈内投与した。投与 12 週後又は中止時の TSS 変化量を主要評価項目として比較した結果、TSS の変化量（点：平均値±標準偏差）は、IVIG 群では  $-3.3 \pm 4.2$ （31 例、中央値：-2.0、95% 信頼区間：-5.0~0.0）であり、プラセボ群では  $-4.2 \pm 4.6$ （31 例、中央値：-3.0、95% 信頼区間：-7.0~-2.0）であった。両群間を Wilcoxon 検定にて比較したが、統計学的な差は認められなかった（ $p=0.3257$ ）。一方、皮膚の厚さの変化率（%：平均値±標準偏差）は、IVIG 群では  $-2.23 \pm 34.48$ （21 例）、プラセボ群では  $7.51 \pm 25.55$ （22 例）であり、IVIG 群にはプラセボ群に比べて差のある傾向はみられたが、Wilcoxon 検定にて有意差は認められなかった（ $p=0.0985$ ）。その他、関節可動域等の副次評価項目においても両群間に差は認められなかった。

以上のように、検証的試験ではびまん型全身性強皮症の皮膚硬化に対する IVIG 1 クール投与の有用性は現時点では確認できなかった。しかしながら、無効例の長期観察試験の結果から、IVIG を 2 クール投与した群（検証的試験でも IVIG 投与）では、IVIG を 1 クール投与した群（検証的試験ではプラセボ投与）と比較して、投与 36 週後に TSS の改善が認められた。したがって、IVIG の有用性については、複数クール投与等による更なる検討が必要と考えられた。

### A. 目的

全身性強皮症は皮膚や内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患であり、I 型コラーゲンを中心とする細胞外マトリックスが過剰沈着している。その成因は不明であるが、自己免疫現象、コラーゲン代謝、細胞成長因子及びサイトカイン、血管障害、遺伝的背景、発症を誘発する環境因子などが複雑に絡み合っ

て病態が形成され则认为られている<sup>1~4)</sup>。

全身性強皮症における線維化病変は可逆性に乏しいため、本症の治療の目標は臓器障害を未然に防ぎ、既に存在する場合には進行を抑制することに主眼が置かれている。しかしながら、これまで数多くの薬剤が全身性強皮症の進行を抑制する治療薬として検討されてきたが、皮膚硬化の改善を目的として有効

性が多施設共同無作為化二重盲検比較試験にて明確に証明された治療薬はないのが現状である。

静注用人免疫グロブリン（以下、IVIG）は、重症感染症に対して用いられるほか、自己免疫機序を介した特発性血小板減少性紫斑病における血小板破壊、ギランバレー症候群及び慢性炎症性脱髄性多発神経炎における神経軸索障害の治療に用いられている。また、IVIGは、炎症性サイトカイン過剰発現による免疫系全般の活性化が原因となり全身性血管炎を呈する川崎病の治療に用いられている。このような疾患においてIVIGは免疫制御系の失調に対する免疫調節作用を示すことにより、その病態を改善していることが推察される。

Levyら<sup>5,6)</sup>は、びまん型全身性強皮症患者に対し、IVIGを400mg/kg/日の5日間連日点滴静注/月を1クールとして3~6クルールのIVIG療法を施行することにより、皮膚スコアの改善を認めたと報告した。また、Ihnら<sup>7,8)</sup>は、びまん型全身性強皮症患者5例を対象に、400mg/kg/日の5日間連日点滴静注のIVIG療法を1クール施行した結果、投与開始2週後から効果がみられ、12週後の時点で全例に皮膚スコアの改善を確認し（平均値±標準偏差：-8.2±4.0）、その後も4例に改善の持続を認めたと報告した。

強皮症の病態には何らかの免疫学的機序が関与することにより、コラーゲン代謝機能の破綻に至っている可能性があることから、免疫機能を正常化させることが重要であると考えられIVIG療法が有効性を示すことが期待される。また、IVIGは免疫能を過度に抑制しないため、従来使用されてきた経口ステロイド剤やシクロスポリン等の免疫抑制剤で懸念される易感染状態は誘発しないと考えられる。

そこで、我々はびまん型全身性強皮症における皮膚硬化に対するIVIGの有効性と安全性を確認する

ために多施設共同無作為化二重盲検並行群間比較試験（検証的試験）及び長期観察試験を実施した。

## B. 方法

ヘルシンキ宣言の精神を尊重し、「医薬品の臨床試験の実施の基準（GCP）」を遵守して患者から同意を取得し、以下の全17施設にて試験を実施した。

- ・札幌医科大学附属病院
- ・群馬大学医学部附属病院
- ・筑波大学附属病院
- ・獨協医科大学病院
- ・東京女子医科大学附属青山病院
- ・東京女子医科大学附属  
膠原病リウマチ痛風センター
- ・東京医科大学病院
- ・慶應義塾大学病院
- ・東京大学医学部附属病院
- ・北里大学病院
- ・金沢大学附属病院
- ・名古屋大学医学部附属病院
- ・京都大学医学部附属病院
- ・長崎大学病院
- ・佐賀大学医学部附属病院
- ・熊本大学医学部附属病院
- ・名古屋市立大学病院

性別を問わず同意取得時の年齢が16歳以上で、肘関節より近位に皮膚硬化が認められるびまん型全身性強皮症患者かつmodified Rodnan total skin thickness score（TSS）の合計が20点以上の患者を仮登録時の登録条件とした。更に、副腎皮質ステロイド剤あるいは疾患修飾薬の治療効果が不十分である及び合併症などで使用できない、あるいは症状や病歴などから判断して使用時期を逸した患者を選択した。

また、仮登録時、仮登録6週後及び本登録時に TSS を測定し、仮登録から12週間の TSS 変化が不変(2点以内の変動)または3点以上悪化した TSS 20点以上の被験者を本登録した。

重篤な肝、腎、心疾患や悪性腫瘍を合併している患者、脳梗塞の既往又はその症候がある、あるいは過去に IgA 欠損症と診断された患者などを仮登録時に除外した。また、有効性評価に影響を及ぼすと考えられるため、仮登録前12週以内に副腎皮質ステロイド剤が増量あるいは新規・追加投与された患者も除外した。仮登録時の除外基準に加え、仮登録時の臨床検査で血清 IgA 値が5 mg/dL 未満である、あるいは仮登録日以降に併用禁止薬を投与若しくは併用禁止療法を施行された患者を本登録時に除外した。

治験期間中は、副腎皮質ステロイド剤(プレドニゾン換算で15 mg/日を超える用量)や免疫抑制剤など有効性は証明されていないが、有効な可能性があるとされている薬剤による治療、ステロイドパルス療法、造血幹細胞移植療法、紫外線療法の施行を禁止した。さらに、治験期間中の副腎皮質ステロイド剤使用については、減量は可能であるが増量は不可とした。

IVIg (Venoglobulin-IH<sup>®</sup>, Benesis Corporation, Osaka, Japan) 又はプラセボのいずれかを、1日1回8 mL/kg 体重で5日間連日点滴静注(1クール)にて投与した。Venoglobulin-IH<sup>®</sup>は1バイアル(50 mL)中に human intact IgG として2,500 mg を含有する注射剤であり、投与量は400 mg/kg/日に相当する。プラセボにはリン酸バッファーに界面活性剤及び糖類を添加し、IVIg と外観などにおいて識別不能な注射剤を用いた。

被験者は、本登録時に副腎皮質ステロイド剤治療

の有無、TSS 及び性別に基づき、最小化法を用いて2つの治療群に無作為に割付けられた。

有効性の評価のうち、投与開始12週後又は中止時における TSS の本登録時からの変化量を主要評価項目とした。また、関節可動域(手首・肘・膝)、開口度、手の伸張度、手指の屈曲度、Health Assessment Questionnaire (HAQ) 合計点、HAQ-DI (機能障害指数)、呼吸機能(%VC、%DLco)、肺線維症(胸部CT)及び皮膚線維化層の厚さ(皮膚の厚さ)を副次評価項目とした。

更に、検証的試験で TSS に5点以上の改善がみられた有効例を対象に経過観察を行い、安全性及び有効性を検討する長期観察試験(有効例の長期観察試験)及び検証的試験で TSS の改善が5点未満であった無効例を対象に、IVIg (1クール)を投与した時の安全性及び有効性を検討する長期観察試験(無効例の長期観察試験)を実施した。尚、検証的試験のデータを保証するために、無効例の長期観察試験にてIVIgを投与する前に12週間のデータ固定期間を設けた。また、長期観察試験における観察期間は直前の治験薬投与後52週間とした(図1)。

## C. 結果

治験参加の同意を得た71例全例が検証的試験に仮登録され、64例が本登録(無作為化)された。治験薬投与に至った被験者のうち、最終的に最大の有効性解析対象集団として採用された被験者数は62例(IVIg群31例、プラセボ群31例)であった。

主要評価項目である本登録時と投与開始12週後又は中止時の TSS の変化量(平均値±標準偏差)は、IVIg群では $-3.3 \pm 4.2$ 点、プラセボ群では $-4.2 \pm 4.6$ 点であり、群間を比較したが統計学的な差は認められなかった(Wilcoxon 検定:  $p=0.3257$ 、表1)。一