

に分けて解析した。また、PAH 診断後の生存期間を、全死亡および PAH 関連死亡をエンドポイントとして生存分析を行った。解析手法には t 検定やフィッシャー直接確率法、生存分析には Kaplan-Meier 法を用いて、SSc 合併 PAH 症例と非 SSc 膠原病合併 PAH 症例とで比較検討を行った。院内倫理委員会の審査を経て、本研究における臨床データの使用には、文章にて同意を得た。

C. 研究結果

SSc 患者 53 例、非 SSc 膠原病患者 62 例であり、女性が各々 49 例、55 例と大部分であった。非 SSc 膠原病の内訳は、MCTD が 24 例、SLE が 29 例を占め、Sjogren 症候群を合併する症例が多かった (33 例)。PAH 診断時の年齢は、SSc 患者で 56.9 ± 11.7 歳と非 SSc 膠原病患者の 43.6 ± 15.5 歳と比べて有意に高齢であった。PAH 診断時の WHO 機能分類は I-II-III-IV の順で、各々 9-19-17-8 と 14-22-20-6 と差はなかった。圧データについては、昨年報告と同様の傾向が認められ、肺血管抵抗には差は認められず、SSc 症例において肺動脈楔入圧が高値となる傾向が認められた (データ掲示省略)。ILD-PH は SSc 症例で 13 例、非 SSc 膠原病症例で 6 例であり、右心カテーテルの結果から左心疾患に伴う PH の合併が推測されたのは、各々 5 例と 4 例であった。

115 症例の内、死亡症例は 64 例 (55.7%) であった。SSc 患者の死亡例は 33 例、非 SSc 膠原病患者では 31 例であった。表 1 に死因を示す。非 SSc 膠原病患者に比べ、SSc 患者では PAH 非関連死亡が有意に多い事が示された。

長期予後解析において、PAH 治療薬を用いた逐次追加療法 (GOT: goal oriented therapy) は、全死亡および PAH 関連死亡を共に改善してきた事が確認された (図 1-a、1-d)。しかし層別解析で SSc 患者

の PAH 関連死亡は改善されつつあったが (図 1-f)、全死亡は改善されなかった (図 1-c)。

PAH 治療薬を用いた逐次追加療法は SSc 患者 21 例、非 SSc 膠原病患者 33 例に行われたが、各々に認められた有害事象は、低血圧 (5 例 (うち 1 例でショック) と 6 例) や低酸素血症 (2 例となし)、肝機能障害 (6 例と 6 例) に発症した。また、エポプロステノール持続静注中のカテーテルに起因した敗血症が 2 例と 1 例に発症した。

D. 考案

本研究により、SSc 患者に合併する PAH では非 PAH 関連死亡が多い事が明らかにされた。また、PAH 治療薬を用いた逐次追加療法は、PAH 関連死亡を対象に検討すると短中期的な予後を改善する傾向が認められるものの、全死亡を観察対象にすると長期的な予後を必ずしも改善していない事が明らかにされた。

今日の PAH 治療戦略は、特発性 PAH の治療成績により構築されたものである。特発性 PAH の病態の主座は肺細小動脈にあるため、その拡張とリバースリモデリングを主効果とし増量および併用が行われる。しかし、本研究でも確認されたように、SSc 患者の肺高血圧症には肺高血圧症臨床分類の複数グループの病態が合併する事が知られている。観察された有害事象の低酸素血症や低血圧からも、SSc 患者の PAH に対する PAH 治療薬の投与のために、まず病態診断のため十分な鑑別診断が必要と考えられた。

特に、SSc 症例に多かった ILD は PAH 治療薬投与による低酸素血症の合併が多くはないが認められ、それは肺感染症時に著しくマネジメントに苦慮する事があった。更に、SSc 患者では、敗血症がカテーテル挿入部に皮下石灰化が関与した症例を経験し

た事や、肝機能障害が薬剤性のみならず原発性胆汁性肝硬変症の合併が確認された症例など、心肺以外の臓器合併症が大きく予後に関与すると考えられた。

E. 結 論

これらの結果から、膠原病に合併する PAH に対する治療は、MCTD および SLE 患者においては特発性 PAH と同様の治療戦略を継承して良いと考えられた。しかし、SSc 患者に合併した PAH に対しては、前者と区別する必要があると考えられた。現状では病態診断を尽くし、肺以外の臓器病変にも考慮し PAH 治療薬を慎重に投与すべきである。そして、将来的には SSc に対する肺高血圧症治療戦略を構築すべきと考える。

F. 文 献

- 1) Tanaka S, Ogawa E, Wada T, Nagai T, Okada J and Hirohata S. Left Ventricular Diastolic Dysfunction may play a Role in Pathophysiology and Poor Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. 76th ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2012.11 (Washington DC) Arthritis Rheum 2012, 64 (10sup): S626.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hashimoto A, Arinuma Y, Nagai T, Tanaka S, Matsui T, Tohma S, Endo H, Hirohata S. Incidence and the risk factor of malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis. Intern Med. 2012, 51 (13): 1683-8.
- 2) Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Muro Y, Ogawa F, Sasaki T, Takahashi H,

Tanaka S, Takehara K, Sato S. Investigation of prognostic factors for skin sclerosis and lung function in Japanese patients with early systemic sclerosis: a multicentre prospective observational study. Rheumatology 2012, 51 (1): 129-33.

- 3) 田中住明. 強皮症腎の診断と治療の進歩：強皮症腎クリーゼ. リウマチ科 2012, 48(4): 417-421.

2. 学会発表

- 1) 田中住明. シンポジウム 4：「リウマチ膠原病諸疾患の薬効評価法：進歩と問題点」膠原病性肺高血圧症に対する薬物治療評価方法の進歩と問題点. 第33回日本臨床薬理学会学術総会 2012.11(沖縄)
- 2) 田中住明、小川英佑、和田達彦、広畑俊成. シンポジウム 1：「肺循環診療・研究の現状と今後の課題」肺循環診療・研究の現状と今後の課題. 第1回日本肺循環学会学術総会 2012.9(東京)
- 3) Tanaka S, Ogawa E, Wada T, Nagai T, Okada J and Hirohata S. Left Ventricular Diastolic Dysfunction may play a Role in Pathophysiology and Poor Prognosis of Pulmonary Arterial Hypertension Associated with Systemic Sclerosis. 76th ACR/ARHP Annual Scientific Meeting 2012.11 (Washington DC)

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
特記事項なし

表 1. 膠原病合併 PAH の死亡症例 64 例の死因分析

死亡数	SSc	非 SSc
	33 (100%)	31 (100%)
PH 関連死亡数	12 (36.4%)	21 (67.7%)
右心不全	9	11
突然死	2	10
咯血	1	0
PH 非関連死亡数	21 (64.6%)	10 (32.3%)
膠原病関連 (DAD)	0	1
感染症	13	2
肺感染症	(12)	(2)
敗血症	(2)	(0)
がん	4	2
肝疾患	3	3
心臓疾患	1	1

Fisher's exact test $p=0.0143$

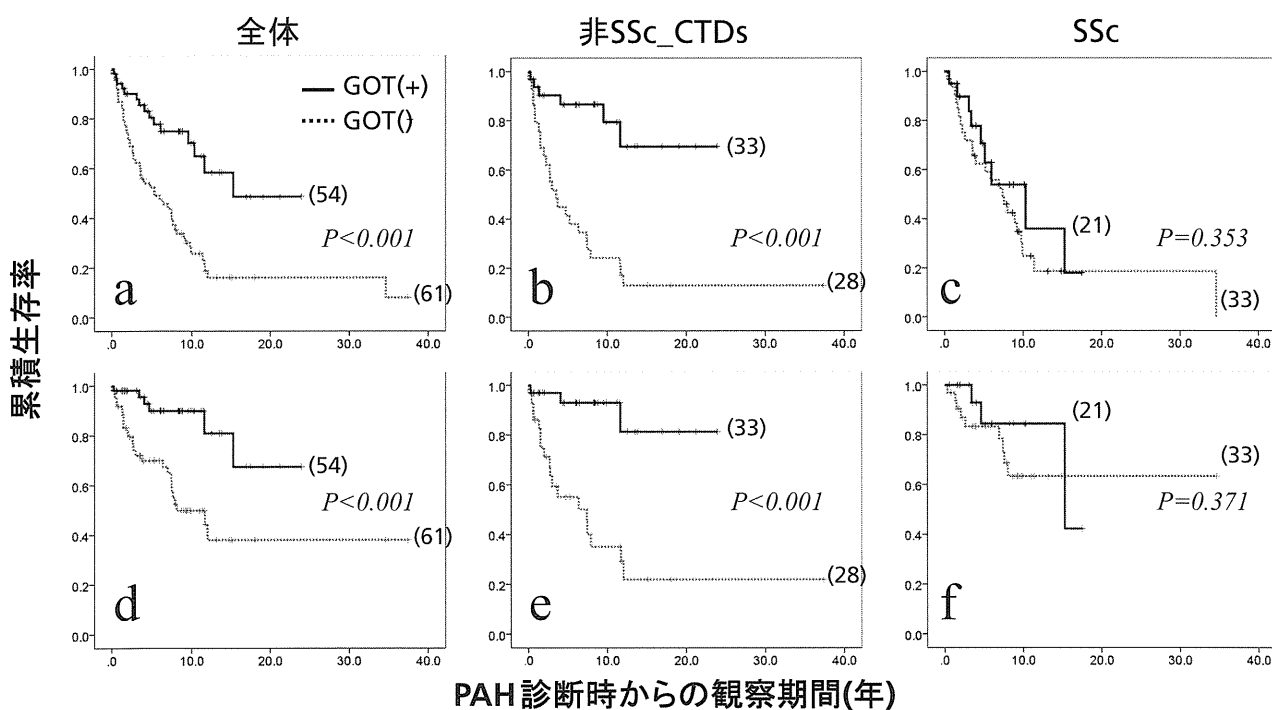


図 1: 膠原病性肺高血圧症の長期生命予後

全死亡をエンドポイントとして解析 (1-a, 1-b, 1-c)、PAH 関連死亡をエンドポイントとして解析 (1-d, 1-e, 1-f) 1. GOT (+): 逐次追加療法施行群、GOT (-): 逐次追加療法未施行群。検定はログランクテストによる。

全身性強皮症のレイノー現象に対する塩酸サルボグレラートの効果の検討

研究分担者	尹 浩信	熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学) 教授
協力者	牧野貴充	熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学) 助教
協力者	神人正寿	熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学) 講師
協力者	梶原一亨	熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学) 特任助教
協力者	牧野雄成	熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学) 診療助手
協力者	井上久仁子	熊本大学大学院皮膚科学 (皮膚病態治療再建学) 大学院生

研究要旨

全身性強皮症の約半数の症例ではレイノー現象を初発症状として発症し、全経過を通じては約90%の症例でレイノー現象を認めるため、最も頻度の高い臨床症状である。今回我々は、レイノー現象を有する全身性強皮症患者を対象に、20例において塩酸サルボグレラート200-300 mg/dayの内服を行いレイノー現象に対する有効性を検討した。投与前と比較し投与3か月後のレイノースコアは有意に改善した。

A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚および肺、腎、消化管、心をはじめとする内臓諸臓器を系統的に侵す慢性疾患である。その病態は線維化、血管病変、自己免疫異常の3つが関与するとされ、レイノー現象は血管病変による症状とされている。治療として、これまでに様々な薬剤が用いられ、有効性が報告されてきたが、未だ根治治療となるものは存在しない。今回、我々は全身性強皮症のレイノー現象に対する塩酸サルボグレラートの有効性を検討し報告する。

B. 研究方法

2008年3月から2011年5月までに熊本大学医学部附属病院皮膚科を受診したSSc患者のうち、レイノー現象を認め、症状の変化を自己評価可能な21例を対象とし、塩酸サルボグレラート1回100 mgの内服を1日2~3回、200~300 mg/日を行った。1例において、塩酸サルボグレラート内服後、2か月目で軽度のふらつきを訴えたため、中断した。20

例では3か月間の内服期間を完了できた。また7例において、レイノー現象の主観的評価である日記を記録できず、13例を評価対象とした。日記形式で毎日のレイノー現象を10段階で自己評価をしてもらい、内服前1週間、内服4週間目、8週間目、12週間目のそれぞれ前7日間の平均値をレイノースコアとして算出した。

対象症例は年齢29~84歳(平均57.0歳)、女性11例、男性2例、罹病期間4ヶ月~50年(平均8.5年)、limited型11例、diffuse型2例であった。

自己抗体は抗セントロメア抗体陽性6例、抗トポイソメラーゼI抗体陽性1例、抗U-1RNP抗体陽性1例、抗核抗体陰性は2例であった。

塩酸サルボグレラートの有効性と年齢、性別、病型、罹病期間、合併症、既往、臨床検査値、併用薬について検討を行った。2群間の比較には、ペアt検定、経時変化には分散分析(ANOVA)、層別解析では共分散分析(ANCOVA)を用いて $p<0.05$ を統計学的に有意と判定した。

本研究は先進第 689 号として、熊本大学大学院生命科学研究部等臨床研究・医療技術倫理委員会の承認を得ている。その上で、全症例に対し、検体や臨床検査値、患者情報の管理、研究への利用について、十分な説明と文書での同意を得た。

C. 研究結果

治療効果の評価のために主評価項目としてレイノースコア、手指の冷感 (VAS)、痛み (VAS)、しびれ (VAS) の評価、HAQ を設定し、投与前と投与 12 週間目を比較した。13 例中 8 例においてレイノースコアが 1 ポイント以上改善した。レイノースコアの改善が 1 ポイント未満であったのは 5 例で、レイノースコアの増悪例は認めなかった。レイノースコアの経時的な変化では、投与 4 週間目では軽度増悪傾向にあったが、8 週間目で改善傾向となり 12 週間目で統計学的に有意に改善した (3.01 vs. 1.60、 $p=0.00151$ 、図 1)。また、手指の冷感の VAS 評価にて、投与前と比較し投与 12 週間目では有意に VAS の改善を認めた (49.2 vs. 21.4、 $p=0.0007$)。一方、痛みとしびれの VAS 評価および HAQ は投与前と投与 12 週間目では有意差を認めなかった (表 1、図 2)。

副評価項目として、年齢や性別、罹病期間、病型、自己抗体、皮膚硬化また血管障害の評価として爪上皮出血点や陥凹性癬痕、皮膚潰瘍、肺動脈性肺高血圧症の有無を設定した。レイノースコアの改善例は年齢が若い傾向にあり、また罹病期間は長かった。男女比や、病型、自己抗体、mRSS、血管障害の指標である爪上皮出血点や皮膚潰瘍、陥凹性癬痕、肺動脈性肺高血圧症の有無とレイノースコアの改善に相関はなかった (表 2)。

50 歳未満と 50 歳以上で分けた場合、50 歳未満において有意にレイノースコアの改善を認めた。また

罹病期間が 3 年以上と長期におよぶ症例では有意にレイノースコアの改善を認めた。この結果は罹病 3 年以上の症例において投与前のレイノースコアが高いことを反映していると考えられた。以上の結果から、長年にわたり高度にレイノー現象を認める症例に対しても塩酸サルボグレラートが有効であることが示唆された (表 3)。

D. 考 案

全身性強皮症のレイノー現象は約半数の症例で初発症状となり、全経過では約 90% の症例に生じる、最も高頻度な臨床症状である。これまでに様々な薬剤の有効性が報告され、二重盲検法での有効性が証明された薬剤としては、カルシウム拮抗薬であるニフェジピン⁽¹⁾、シルデナフィル、アトルバスタチン⁽²⁾、イロプロストが挙げられ、非盲検試験ではプロスタグランジン製剤⁽³⁾、塩酸サルボグレラート、シロスタゾール⁽⁴⁾にて有効性が報告されている。今回我々は、全身性強皮症のレイノー現象に対する塩酸サルボグレラートの効果を非盲検試験にて検討した。

投与 4 週間後、8 週間後ではレイノースコアの有意な改善を認めず、12 週間後での改善は、塩酸サルボグレラートの効果は血管拡張作用だけでなく、血管プラークの抑制⁽⁵⁾、血管リモデリングの抑制⁽⁶⁾による効果である可能性が示唆される。また、レイノー現象の自覚症状として冷感、痛み、しびれの VAS 評価にて、冷感のみ有意に改善を認めた。冷感がレイノー現象の程度を最も鋭敏に反映する自覚症状であるとともに、痛みやしびれは皮膚潰瘍や末梢神経障害の影響も反映していると思われた。また、HAQ は投与前と投与 12 週間後で改善を認めなかったが、HAQ が増悪もしくは 1 ポイント以上であった症例は皮膚潰瘍や手指の浮腫による機能障害の影響が考えられた。臨床症状や患者背景による効果の

検討では、若年者においてレイノースコアの改善傾向を認め、50歳未満の症例では有意に改善を認めた。この結果は加齢による動脈硬化や血管伸展性の低下が塩酸サルポグレラートの血管拡張作用に影響することを示唆している。また、血管障害の指標である爪上皮出血点や皮膚潰瘍、陥凹性癬痕、肺動脈性肺高血圧症の有無とレイノースコアの相関を認めなかったことは、症例数が少なかったこと、観察期間が12週間と短かったことが影響していると考えた。

E. 結論

塩酸サルポグレラートは全身性強皮症のレイノー現象を有意に改善した。しかしながら痛みやしびれの症状への効果は限定的であった。

F. 文献

- (1) Finch MB, Dawson J, Johnston GD: The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: A double blind cross-over study. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 493-8.
- (2) Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M: Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35: 1801-8.
- (3) Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, Montani N,

Allevi E, Catena L et al.: Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1 α -cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 786-94.

- (4) 佐藤伸一、室井栄治、小村一浩、原 肇秀、小川文秀：全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾールの有効性. *臨床と研究* 2007; 84: 984-6.
- (5) Hayashi T, Sumi D, Matsui-Hirai H, Fukatsu A, Rani P JA, Kano H et al.: Sarpogrelate HCL, a selective 5-HT2A antagonist, retards the progression of atherosclerosis through a novel mechanism. *Atherosclerosis* 2003; 168: 23-31
- (6) Sharma SK, Zahradka P, Chapman D, Kumamoto H, Takeda N, Dhalla NS: Inhibition of serotonin-induced vascular smooth muscle cell proliferation by Sarpogrelate. *J Pharmacol Exp Ther* 1999; 290: 1475-81

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

レイノースコア

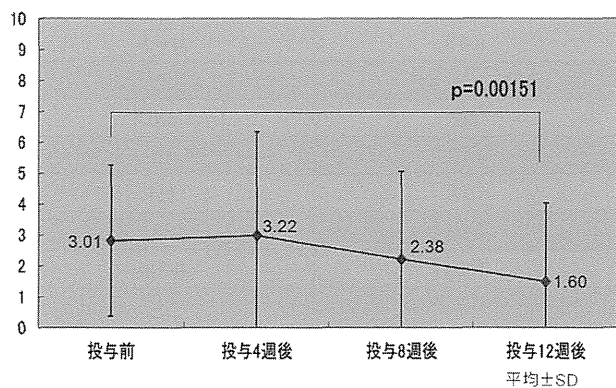


図1：レイノースコアの経時的な変化では、投与4週間目では軽度増悪傾向にあったが、8週間目で改善傾向となり12週間目で統計学的に有意に改善した（3.01 vs. 1.60、 $p=0.00151$ ）。

表1. 塩酸サルボグレラート投与前後の治療効果

	投与前	投与12週後	
レイノースコア	3.01(0-9.14)	1.60(0-9.14)*	
VAS	冷感	49.2(0-100)	21.4(0-50)*
	痛み	21.2(0-71)	17.6(0-66)
	しびれ	30.1(0-100)	21.9(0-50)
HAQ	0.221(0-0.625)	0.394(0-1.38)	

* $p<0.05$

主評価項目であるレイノースコア、VAS（冷感、痛み、しびれ）、HAQについて投与前後の治療効果を比較した。ペアt検定を用いて $p<0.05$ を統計学的に有意と判定した。

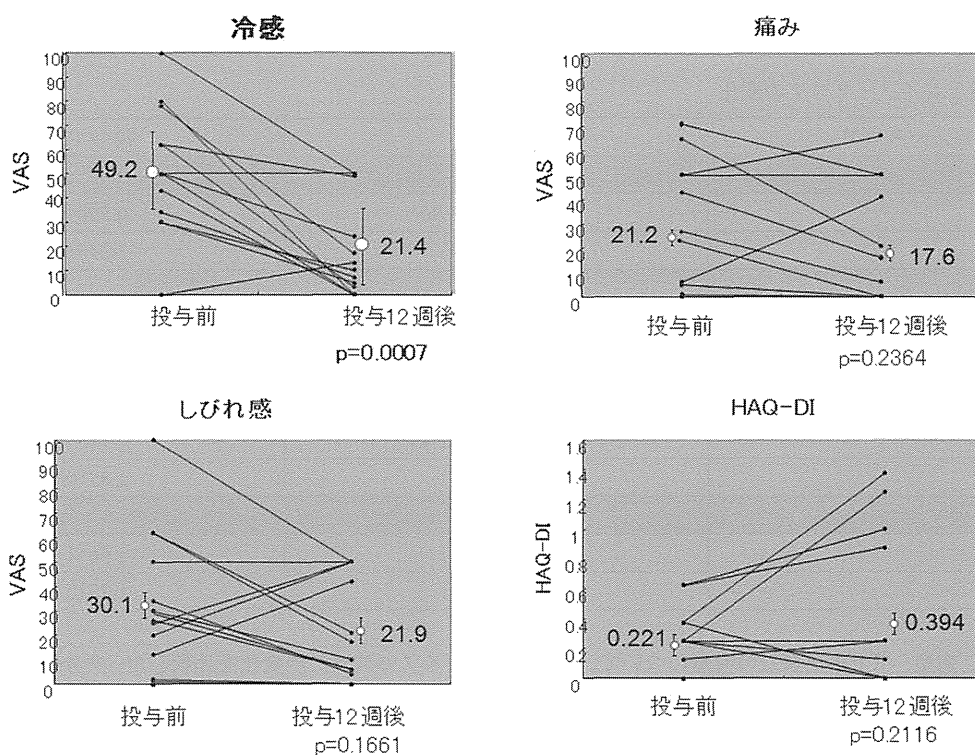


図2：手指の冷感のVAS評価にて、投与前と比較し投与12週間目では有意にVASの改善を認められた（49.2 vs. 21.4、 $p=0.0007$ ）。痛みとしびれのVAS評価およびHAQは投与前と投与12週間目では有意差を認めなかった。

表 2. 患者背景と Raynaud score が 1 ポイント以上改善例と不変例の比較

	全症例 n=13	改善群 n=8	不変群 n=5
年齢	57.0 (29-84)	53.6 (31-84)	62.4 (29-72)
女/男	11/2	8/2	5/0
罹病期間(年)	8.5	13.1	2.1
diffuse/limited	2/11	1/7	1/4
抗核抗体(%)	84.6	87.5	80
Topo/ACA/RNP	1/6/1	1/4/1	0/2/0
mRSS	4	3	5
爪上皮出血点(%)	27.3	33.3	20
陥凹性癬痕(%)	27.3	16.7	40
皮膚潰瘍(%)	9.1	16.7	0
推定 PA 圧(mmHg)	25	26	25

(Topo: 抗トポイソメラーゼ I 抗体、ACA: 抗セントロメア抗体、RNP: 抗 RNP 抗体、mRSS: modified Rodnan total skin thickness score)

レイノースコアが 1 ポイント以上改善した症例を改善群、レイノースコアが不変もしくは 1 ポイント未満の改善にとどまった症例を不変群に分けた。増悪した症例は認めなかった。

表 3. .患者背景とレイノースコアの変化

レイノースコア	投与前	投与 12 週後
年齢		
50 歳未満	2.46(1.00-3.86)	0.258(0-1.00)*
50 歳以上	3.35(0-9.14)	2.245(0-9.14)
罹病期間		
3 年未満	1.18(0.14-2.14)	0.538(0-1.00)
3 年以上	4.50(2.67-9.14)	2.45(0-9.14)*
病型		
diffuse	0.785(0.14-1.43)	0.145(0-0.29)
limited	3.41(0-9.14)	1.87(0-9.14)
爪上皮出血点		
あり	2.79(1-4.71)	1.66(1-2.71)
なし	3.25(0-9.14)	1.73(0-9.14)

* p<0.05

年齢、罹病期間、病型、爪上皮出血点の有無について、投与前後でレイノースコアの変化を比較した。共分散分析 (ANCOVA) を用いて p<0.05 を統計学的に有意と判定した。

全身性強皮症における腎障害の推移と要因に関する検討

研究分担者 遠藤平仁 東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野 准教授
協力者 楠 芳恵 東邦大学医学部医学科内科学講座膠原病学分野 助教
協力者 長場 秀 北里大学北里研究所メデイカルセンター病院膠原病リウマチ内科 医長
協力者 川合眞一 東邦大学医学部内科学講座膠原病学分野 教授

研究要旨

全身性強皮症 SSc において典型的な強皮症腎クリーゼではない腎障害の合併がある。しかしその潜在的合併頻度は明らかになっていない。SSc151 例を対象として 2009 年から 2012 年の期間において腎機能（推定糸球体濾過量 eGFR）、蛋白尿の推移とその腎障害に呈して影響する要因を検討した。2009 年 73.8 ± 19.7 ml/min/1.73m²、蛋白尿 6 例（4%）、潜血尿 11 例（7.3%）2012 年 eGFR69、5 ml/min/1.73 m² と eGFR は 36 か月で -4.5 ± 25 ml/min/1.73 m²、 -8.5% の低下を認めた。蛋白尿 8 例（5.3%）、尿潜血 10 例（6.6%）であった。CKD（慢性腎臓病）の腎機能基準を満足した CKD 該当例は 44 例（29%）であった。尿所見を加えた CKD は 52 例（34%）であった。SSc は一般日本人の比率と比較し CKD 症例は多く認められた。また CKD に至る腎機能障害 eGFR 低下との関連を多変量解析で検討した結果 年齢と事前の腎機能障害、びまん皮膚硬化型、抗 Topoisomerase-1 抗体陽性との関連が認められた。びまん皮膚硬化型 SSc 患者における潜在的腎機能障害の存在が推測され SSc 腎障害の重症度分類に CKD の概念を適応すべきと考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）は典型的な強皮症腎クリーゼ以外にさまざまな腎障害を呈することがある。強皮症腎障害の重症度分類は血清クレアチニン値、蛋白尿により定性的に示されている。しかし近年腎障害に対する評価は CKD（慢性腎臓障害）の基準から治療管理重症度を評価することが行われている¹⁾。基準として推定糸球体濾過量 60 ml/min/1.43 m² 未満、明らかな腎障害を有し特に蛋白尿を認め 3 か月以上持続する。この CKD 患者は腎不全の予備群であると同時に心血管合併症を合併するため嚴重な管理が必要である。

SSc の腎障害は特徴的な高血圧など臨床経過を示す強皮症腎クリーゼ以外に抗好中球細胞質抗体陽性の顕微的多発性血管炎合併症例や非ステロイド抗

症薬、D-ペニシラミンなどの使用薬剤によるものや肺高血圧症やそれに伴う心不全に伴う 2 次的腎不全合併症例、そして他の膠原病の合併によるものなどがある。しかしその腎不全の頻度は少ない。本邦では強皮症腎クリーゼの発症頻度は少ない。しかし他の腎障害の頻度は不明である。SSc は潜在的な腎機能障害の存在が推測される。腎臓の病理組織は腎クリーゼの既往がない場合でも腎臓内小動脈の内膜肥厚と内腔狭窄を認め潜在的な腎機能障害が想定される。SSc の腎機能に関する報告はイタリア、カナダなどの欧米からの報告が認められ。しかし腎機能測定法は各報告により異なりその頻度も異なる。本研究では 2012 年日本腎臓病学会から報告された CKD 診療ガイドラインに準じ腎機能を通常診療の検査の血清 Cr 値や尿検査から測定し前向きに腎機

能の経過を把握し原疾患の病態、治療薬の要素について検討し腎機能障害CKDの要因について検討しSSc腎障害の重症度分類診断について検討することを目的とした。

B. 研究方法

対象は東邦大学医療センター、大森病院リウマチ膠原病センター及び北里研究所メデイカルセンター病院において登録されたSSc210症例のなかで2009年7月から9月～2012年7月から9月の2期間腎機能などの評価が可能であった151例(男/女:137/14)平均63.8±11.8歳(29歳～84歳)平均罹病期間12.8±9.4年、Diffuse型24、Limited型117例及び観察期間内に感染症等の外因的要因による腎障害を生じた症例や期間中SRC症例を除外し血清BUN、血清Cr、検尿検査をおこなった症例で検討した。なお抗ScL70抗体17.2%、抗セントロメア抗体55.6%陽性であった。ステロイドは29.8%、免疫抑制薬は17.8%また降圧薬としてACEI13.3%、ARB8%の症例で使用されていた。臨床所見、検査所見との関係を検討した。

C. 結果

強皮症151症例の36か月期間を置いた2009年のeGFR73.7±26.9 ml/min/1.46 m²であり65.3±20.8 ml/min/1.46 m²であり-8.5±25%の低下を認めた(図1)。2009年段階で腎臓病学会CKD重症度分類GFR区分においてG1 16%、G2 61%、G3a 15%、G3b 15%、G4 1%一方2012年はG1 18%、G2 53%、G3a 23%、G3b 3%、G4 1%でありG2からG3bに重症度が増加した9例が認められまたG1からG2に悪化した9症例が認められた(図2)。一方G2からG1に変化した例が3症例認められた。一方2009年尿蛋白は6例(4%)、尿潜血11例(7.3%)、

2012年尿蛋白8例(5.3%)、尿潜血10例(6.6%)認められた。eGFRの変化率を目的変数とした単回帰分析及び重回帰分析において年齢、心循環器合併症(P=0.01)、強皮症腎クリーゼの既往(p=0.01)2009年のeGFRの低値(p=0.01)、尿蛋白(0.002)、抗ScL70抗体陽性(P=0.03)が関連を認めた(表1)。

また下部消化管病変、女性において関連する傾向があった。日本腎臓病学会重症度分類尿蛋白区分8例(5%)GFR区分44例(29%)であり腎臓病学会CKD定義に該当する患者はSSc52例(34%)であった。

D. 考察

SScの腎障害は高血圧を伴う強皮症腎クリーゼとともに潜在的腎機能障害が報告されている。本研究ではeGFRは平均8 ml/min/1.43 m²低下を示した。45歳以上の成人では10年で平均4 ml/min/1.43 m²低下が推定される。

SScでは潜在的に腎機能障害が進行していること。CKD重症度分類尿蛋白区分B、C8例(5%)、GFR区分G3a-G4:44例(29%)CKDの定義に該当するSSc52例(34%)2008年特定受診者332,174例におけるCKD重症度分類の頻度14.4%またCKD研究班13.01%認められる。また加齢による腎機能低下推測値10年間で4 ml/min/1.73 m²(45歳以上)低下することが想定されている。3年で平均8 ml/min/1.73 m²低下しており、またSRC症例等を除外した場合でも平均4.2 ml/min/1.73 m²低下しておりSScでは潜在的な腎機能障害が存在すると想定されている。カナダから大規模な強皮症腎機能の縦断的研究の報告がなされている。561症例のSScの腎機能を測定し112例20%の症例でeGFR<60 ml/min/1.43 m²認められた。SRCの既往がない場合、低下率は一般健常人と変わらないと報告された。また

eGFR は年 -0.89% 低下を示した。イタリアからの報告では 41 症例の SSc (平均年齢 46 歳) において 7 症例が $GFR < 60 \text{ ml/min}$ であり平均 84 ml/min であった。しかし測定法は Cockcroft-Gault 法及び CKD-EPI を用いた測定法であった。これらの方法は日本人腎機能評価には適切ではないと報告されている。

本研究は少数例のかつ限局皮膚硬化型 SSc が主体の症例の前向きコホートデータである。平均年齢が 62 歳と高齢であり解析上バイアスがあり、特に年齢の要素が強く影響をする。しかし年齢を補正したとしても抗 Topoisomerase I 抗体陽性や心筋病変、下部消化管病変を有する患者が CKD 基準と関連する傾向がある。SSc の腎障害は血清クレアチニン値蛋白尿定性値を指標として重症度分類がなされている。近年 CKD 概念による腎機能障害の診断管理が推奨されており SSc 腎機能障害の重症度分類、治療、管理にも CKD の概念の適応が必要である。

E. 結 論

SSc 腎機能障害は徐々に進行し潜在的に存在する。強皮症腎クリーゼの既往がない症例でも存在する。CKD の基準を満たす症例があり管理が重要である。SSc 腎機能障害の診断、重症度分類、管理に CKD の概念適応が有用である。

F. 文 献

- ① .CKD の定義診断重症度分類、疫学、1-11、CKD 診療ガイドライン 2012、日本腎臓病学会編、2012
- ② Gigante A, Rosato E, Massa R, Rossi C, Barbano B, Cianci R, Molinaro I, Amoroso A, Salsano F. Evaluation of Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration equation to estimate glomerular filtration rate in scleroderma patients. *Rheumatology (Oxford)*, 51(8): 1426-31. 2012.
- ③ Caron M, Hudson M, Baron M, Nessim S, Steele R; Canadian Scleroderma Research Group. Longitudinal study of renal function in systemic sclerosis. *J Rheumatol.*, 39: 1829-34, 2012.

G. 研究発表

学会発表

なし

論文発表

なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

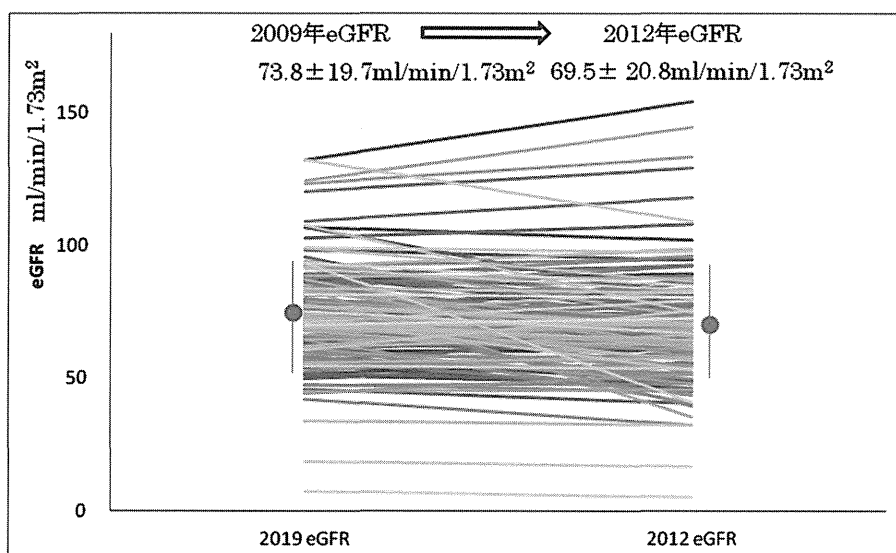


図1：強皮症腎機能の推移

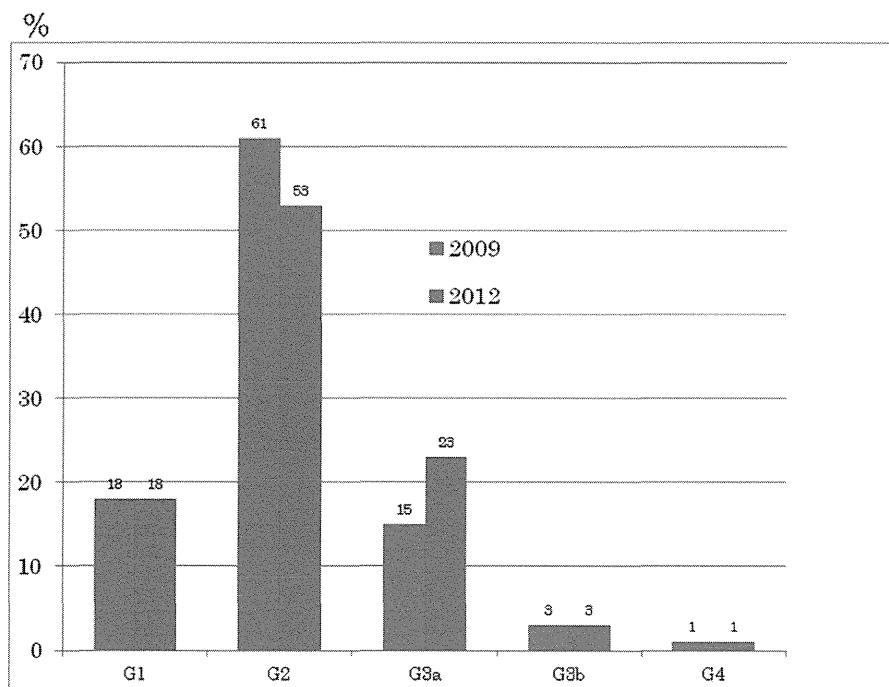


図2：強皮症の腎機能障害 CKD 重症度分類

CKD G1 GFR90 ml/min/1.43 m³ CKD G2 GFR89-60 ml/min/1.43 m³
 CKD G3a GFR59-40 ml/min/1.43 m³ G4 GFR39 -29 ml/min/1.43 m³

表 1. 強皮症の eGFR 変化率と臨床所見
多変量解析

Characteristic	eGFR 変化率						
	Univariate			Multivariate (complex)		Multivariate (simplified)	
	β	p	R2	β	p	β	P
				74.941		102.589	
Age	-0.080	0.295	0.007	-0.120	0.120	-0.169	0.010
Female	-6.531	0.353	0.006	0.627	0.918	-9.144	0.092
Duration years	-1.234	0.680	0.001	-3.495	0.197		
MRSS<20	-5.917	0.386	0.005	7.804	0.241		
Lung	-4.948	0.009	0.251	4.804	0.257		
GI-U	-8.031	0.837	0.000	1.142	0.776		
GI-L	-7.162	0.460	0.004	15.423	0.075	12.742	0.093
Heart	-25.154	0.000	0.828	-25.423	0.018	-20.584	0.000
PH	3.262	0.605	0.002	4.591	0.541		
SRC	-109.900	0.000	0.257	-73.073	0.001	-90.768	0.000
Digital uler	-8.534	0.090	0.019	-2.687	0.621		
eGFR (2009)	-0.268	0.009	0.045	-0.463	0.000	-0.478	0.000
Urine blood (2009)	-3.251	0.679	0.001	-1.301	0.869		
Urine Protein (2009)	-14.013	0.179	0.012	-3.791	0.688		
Urine blood (2012)	-9.263	0.258	0.009	-3.902	0.684		
Urine Protein (2012)	-19.725	0.029	0.032	-15.631	0.101	-23.755	0.002
BUN (2012)	-17.661	0.004	0.055	-7.029	0.300	-15.411	0.004
ANA	-8.421	0.457	0.006	-0.674	0.938		
antiScl 70 antibody	-6.924	0.199	0.011	-14.589	0.020	-8.869	0.003
ACA	5.631	0.171	0.013	-4.059	0.403		
antiRNP antibody	-12.080	0.067	0.022	-13.871	0.050		
Vasodilator drug	-9.180	0.026	0.033	0.983	0.830		
ACE	-50.571	0.000	0.133	-17.773	0.115		
ARB	-11.516	0.054	0.025	-2.143	0.758		
Ca blocker	-4.310	0.484	0.003	10.867	0.073		
Diuretic drug	-16.307	0.029	0.032	-14.640	0.082		
R ²				0.668		0.499	

全身性強皮症の難治性胃食道逆流症に対する 新規プロトンポンプ阻害剤の効果

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 服部友保 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 准教授
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

研究要旨

全身性強皮症に合併する胃食道逆流症 (SSc-GERD) に対する新規プロトンポンプ阻害剤エソメプラゾールの効果を F スケールにて検討した。SSc-GERD20 例において F スケールの平均はエソメプラゾール開始後 2 週間で 17.2 点 (酸逆流関連症状+運動不全症状; 10.1+7.1 点) から 10.9 点 (6.0+4.9 点) に改善し、難治例でも有効な薬剤と考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症 (systemic sclerosis、以下 SSc) は皮膚の硬化性変化や末梢循環障害を主徴とする疾患である。さまざまな内臓病変を伴うが、最も頻度が高いのが消化管病変である。食道粘膜固有層の平滑筋の萎縮、断裂、線維化の結果、食道下部の括約筋の弛緩、蠕動運動の低下と拡張が引き起こされ、その結果生じる逆流性食道炎 (びらん性 gastroesophageal reflux disease、以下 GERD) は難治例が少なくない。GERD による胸やけ、呑酸などの症状の程度は必ずしも内視鏡所見と合致せず、軽症の逆流性食道炎や明らかな内視鏡的所見がない非びらん性 GERD も患者の QOL を低下させる¹⁾。治療の第一選択薬は強力な酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害剤 (proton pump inhibitor、以下 PPI) である²⁾。本邦では 2011 年 9 月にエソメプラゾール (ネキシウム[®]) が新規 PPI として販売開始された。そこで今回我々は、従来の PPI で自覚症状が十分にコントロールできていない、SSc に合併する GERD (以下 SSc-GERD) 患者に対するエソメプラゾールの効果を検討した。

B. 研究方法

対象患者は当科強皮症外来に通院中の SSc 患者のうち、胃内視鏡、食道内圧検査で GERD と診断され、4 週間以上 PPI を内服しているにも関わらず症状の残る患者 20 例 (男 3 例、女 17 例) とした。年齢は 37~80 歳で平均 58.5 歳、病型別では diffuse cutaneous SSc (以下 dcSSc) が 9 例、limited cutaneous SSc (以下 lcSSc) が 11 例であった。自己抗体は抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性が 5 例、抗セントロメア抗体陽性が 5 例、抗 U1 RNP 抗体陽性が 4 例で、そのうちの 1 例では抗セントロメア抗体、抗 U1 RNP 抗体の両抗体が陽性であった。上部消化管症状に対し、5 例でクエン酸モサプリド (ガスモチン[®])、2 例で六君子湯、1 例でテプレノン (セルベックス[®])、または水酸化アルミニウムゲル、水酸化マグネシウム配合 (マーロックス[®]) を併用していた。またプレドニゾロンを 8 例 (1.25~10 mg/日)、NSAIDs を 7 例で内服していた。

GERD 症状の評価には frequency scale for the symptoms of GERD (以下 FSSG) 問診票 (通称 F スケール)

ル)を用いた。FSSGは草野らによって考案されたGERD特異的問診票で、12項目の質問に対し「頻度」を評価項目として5段階評価で回答する³⁾。12項目のうち7項目は酸逆流関連症状、その他の5項目は運動不全(もたれ)症状を反映し、治療開始前後の点数の変化により治療効果判定にも有用とされている³⁾⁴⁾。

もともと内服していたPPIはオメプラゾール(オメプラール[®])11例(うち10mg/日が1例、20mg/日が10例)、ラベプラゾール(パリエット[®])9例(10mg/日7例、20mg/日2例)であった。これらの薬剤を中止しエソメプラゾール20mg/日の内服(1日1回朝食後)を2週間または4週間行い、エソメプラゾール開始時と2週間後、また4週間後にFSSGで判定した。エソメプラゾール開始前後のFSSGの変化につき、対応のあるt検定による統計学的解析を行った。

なお臨床データの研究目的での使用については、初診時に患者から文書で同意を得ている。

C. 研究結果

エソメプラゾール開始時のFSSGの全例平均は17.2点(7点~37点)であり、PPI内服中にも関わらずGERD症状が強く残っていたが、2週間後には10.9点(0点~23点)と有意に改善した(表1)。20例中スコアが低下したのは15例(75%)、不変は2例(10%)、上昇は3例(15%)であった。酸逆流関連症状の平均スコアは10.1点から6.0点に、運動不全症状は7.1点から4.9点にいずれも有意に改善した(表1)。9例においては4週間継続内服後のFSSGを判定しスコアがさらに低下する傾向がみられたが、2週間後のスコアと比べて有意差はなかった(表2)。

先行して投与されていた薬剤別に見ると、エソメ

プラゾール開始前後でのFSSGの変化は、オメプラゾール群では総合で16.5点から11.3点、ラベプラゾール群でも17.9点から10.3点と有意に低下していた(表3)。酸逆流関連症状、運動不全症状いずれにおいてもスコアが改善した(表3)。ラベプラゾールを20mg/日に増量して維持療法されていた症例が2例あったが、いずれもスコアが改善した。

病型別にみるとFSSGはdcSScでは総合で16.7点から10.7点に、lcSScでは17.5点から11.0点に有意に改善していた(表3)。酸逆流関連症状、運動不全症状いずれにおいてもスコアが低下した(表3)。

FSSGの項目別にみるとエソメプラゾール開始時に平均スコアが最も高かった項目は「胸やけがしますか?」(2.2点、酸逆流関連症状)で、以下「食後に胸やけが起こりますか?」(1.9点、酸逆流関連症状)「食事をした後に胃が重苦しい(もたれる)ことがありますか?」(1.8点、運動不全症状)と続いた。エソメプラゾール内服2週間後にはいずれも平均スコア1.5点以下に低下した。有意にFSSGが低下した($P<0.05$)のは酸逆流関連症状では7項目中4項目、運動不全症状では5項目中3項目であったが、他の項目においても運動不全症状の「食事の途中で満腹になってしまいますか?」の項目以外でFSSGが低下する傾向がみられた。

なお、全例において投与による明らかな副作用はなかった。

D. 考案

SScにGERDは高率に合併するが、その背景には下部食道における線維化病変を基盤とした下部食道括約筋機能不全が存在する。そのため一般的に治療抵抗性である。SScの真の病因は明らかにされておらず有効な根本的治療がないため、対症療法が主体

となるが、近年 PPI の開発により症状を良好にコントロールできるようになった。本邦ではこれまでオメプラゾール、ラベプラゾール、ランソプラゾールの3種類が使用されており、いずれも SSc-GERD における有効性が報告されている⁵⁾⁶⁾⁷⁾⁸⁾。

エソメプラゾールは2011年9月に発売された新規 PPI である。オメプラゾールの単一光学異性体 (S 体) であり、肝薬物代謝酵素である CYP による代謝を受けにくく、CYP2C19 遺伝子多型による酸分泌抑制効果のばらつきを軽減できるとされ、安定した効果が期待できる⁹⁾。GERD 症例において既存の常用量 PPI より優れた酸分泌抑制効果や速やかな症状消失効果を発揮することがすでに報告されているが¹⁾¹⁰⁾、SSc-GERD に対する効果はこれまで検討されていなかったため、本研究では既存の PPI からの切り替え試験でその効果を検討した。

一般に GERD 症状は食道下部のつかえる感じ、胸やけ、呑酸、げっぷなど多岐にわたり、FSSG では酸逆流関連症状と運動不全症状を反映する12項目でその症状の程度を評価する³⁾。今回の検討ではエソメプラゾールはほとんどの項目のスコアを低下させ、特に酸逆流関連症状については全項目で改善傾向を示し、一方運動不全症状の1項目ではスコアに変化がなかった。PPI の強力な酸分泌抑制という薬理作用を考えると、酸逆流関連症状の改善が二次的に運動不全症状にも好影響を及ぼした可能性が考えられる。

ごく最近行われた19,864人を対象としたGERD症状に関する本邦の大規模スタディでは、FSSGの平均は健常人で4.8点、PPI使用者で9.0点と報告されているのに対し¹¹⁾、本研究のSSc-GERD患者では既存PPIで治療中にも関わらず17.2点と高いFSSGであった。このスコアはエソメプラゾール内服により2週間という短期間で10.9点にまで改善

したが、これはSScを有さないGERD症例に比べると依然高いスコアであり、SSc-GERDが難治であることを示している。また、この効果は4週間後も持続していたが、2週間後と比べて有意差はなかった。この結果からも、既報告で指摘されているようにSSc-GERDにおいてPPIによる効果は自覚症状の改善や病態の悪化を遅らせることができても治癒に至るのは困難と考えられる⁵⁾。

SScは皮膚硬化の範囲により、肘関節より近位に至るdcSScと、遠位に留まるlcSScに分類されている¹²⁾。それぞれの病型には生命予後や内臓病変の頻度に明らかな違いがあるが、食道蠕動運動の低下は両病型に共通して高頻度に出現する病態である⁵⁾。本研究においては両病型間にGERD症状の程度やエソメプラゾールの効果に関して明らかな違いはみられなかった。両病型間における上部消化管病変の病態の違いを検討している報告はこれまでにないが、線維化の程度や発症時期に違いがある可能性はある。病型に応じた治療についても今後検討していく必要があると思われる。

E. 結 論

難治性のSSc-GERD症例において新規PPIのエソメプラゾールはさまざまなGERD症状を速やかに軽減させる効果が期待できる。従来のPPI治療において十分な効果を得られていない症例に対して試みる価値のある薬剤と考えられた。しかしながらPPI抵抗性GERDの存在も知られており¹⁾、食道粘膜下平滑筋の線維化を抑制するような作用を有する治療薬の開発が期待される。PPIの使用法においても、さらに症状を抑制するために効果的な内服方法や併用薬を検討する必要があると考えられた。

F. 文 献

1. 石原慎一：Pharma Medica, 30: 77-83, 2012
2. 佐藤伸一ほか：日皮会誌, 122: 1293-1345, 2012
3. Kusano M et al: J Gastroenterol, 39: 888-891, 2004
4. 長谷川道子ほか：皮膚臨床, 53: 1767-1770, 2011
5. 川口鎮司ほか：Ther Res, 25: 883-886, 2004
6. 竹原和彦ほか：Pharm Med, 11: 105-109, 1993
7. 佐藤伸一ほか：臨床と研究, 78: 771-775, 2001
8. 尹 浩信ほか：新薬と臨床, 51: 872-876, 2002
9. Klotz U: Int J Clin Pharmacol Ther, 44: 297-302, 2006
10. Röhss K et al: Clin Drug Invest, 24: 1-7, 2004
11. Yamamichi N et al: BMC Medicine, 10: 45, 2012

12. LeRoy EC et al: J Rheumatol, 15: 202-205, 1988

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
服部友保、永井弥生、石川 治。全身性強皮症に伴った胃食道逆流症に対するエソメプラゾールの効果。第95回日本皮膚科学会東部支部学術集会 2012.9.29-30 札幌

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. エソメプラゾールへの切り替えによる 2 週間の FSSG の推移

	開始時	2 週後
総合スコア	17.2±7.8	10.9±6.1 (*)
酸逆流関連症状	10.1±5.4	6.0±3.3 (*)
運動不全症状	7.1±3.5	4.9±3.2 (**)

n=20, *P<0.01, **P<0.05

表 2 エソメプラゾールへの切り替えによる 4 週間の FSSG の推移

	開始時	2 週後	4 週後
総合スコア	18.3±3.6	11.1±6.9 (*)	8.8±5.4 (*)
酸逆流関連症状	12.3±2.4	6.4±3.4 (*)	4.8±3.2 (*)
運動不全症状	6.0±2.1	4.7±3.7	4.0±2.6 (**)

n=9, * P<0.01, ** P<0.05

表 3 先行 PPI、SSc 病型別にみた FSSG の推移

	総合スコア		酸逆流関連症状		運動不全症状	
	開始時	2 週後	開始時	2 週後	開始時	2 週後
先行 PPI						
オメプラゾール (n=11)	16.5±5.3	11.3±6.1 (*)	10.2±4.3	6.2±3.1 (*)	6.4±2.2	5.1±3.3
ラベプラゾール (n=9)	17.9±10.4	10.3±6.5 (*)	10±6.9	5.8±3.8 (**)	7.9±4.7	4.6±3.2 (*)
病型						
dcSSc (n=9)	16.7±9.3	10.7±5.3 (**)	9.3±6.4	5.9±3.3 (**)	7.3±4.4	4.8±2.8 (***)
lcSSc (n=11)	17.5±6.8	11.0±6.9 (*)	10.7±4.7	6.1±3.6 (*)	6.8±2.8	4.9±3.6

*P<0.05, **P<0.1

皮膚潰瘍に対して VAC 療法が奏功した全身性強皮症の 2 例

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）教授
協力者 梶原一亨 熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）特任助教
協力者 神人正寿 熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）講師
協力者 牧野貴充 熊本大学大学院皮膚科学（皮膚病態治療再建学）助教

研究要旨

全身性強皮症患者の皮膚潰瘍は時に保存的治療に抵抗し、治癒にも数カ月を要し、切断術を余儀なくされることもある。強皮症患者の皮膚潰瘍に対して VAC 療法（Vacuum Assisted Closure Therapy）を施行した報告は少数であるが、いずれも良好な結果であった。自験例では、難治性皮膚潰瘍に続発した皮下膿瘍に対して、VAC 療法および分層植皮術を施行し、良好な上皮化が短期間で得られた。患者の QOL を大きく損なっている難治皮膚潰瘍症例には上記治療の選択も考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症患者の皮膚潰瘍に対しては保存的加療が第 1 選択とされる。今回、保存的治療に抵抗したため、VAC 療法および分層植皮術を行い奏功した 2 例を経験した。

皮膚潰瘍に対して VAC 療法を施行したという報告は少数であり、文献的考察を加え、有効性に関して検討した。

B. 症例報告

症例 1：73 歳女性。

現病歴：40 歳頃よりレイノー症状自覚していた。2009 年 5 月より両足趾潰瘍を認め、当科受診し、抗セントロメア抗体陽性の limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) と診断された。足趾潰瘍悪化にて 2010 年 2 月、2011 年 4 月に入院加療歴があるも、保存的治療にて治癒した。2012 年 2 月より左第 1 足趾潰瘍の再燃を認め（図 1a）、3 月に入院となった。

既往歴：原発性胆汁性肝硬変

入院時採血：WBC 5100/ul、CRP 0.17 mg/dl。

創部培養：Klebsiella pneumoniae: 10⁷、Streptococcus agalactiae: 10⁷、Pseudomonas aeruginosa: 10⁷、Staphylococcus aureus: 10⁷

造影 MRI：足底腱膜に添って皮下膿瘍を認めた。骨髄炎は認めなかった。

経過：潰瘍治療として①リプル[®]・スロンノン[®]の点滴②アンブラグ[®]内服③軟膏処置（フィブラストスプレー[®]、ユーバスタ[®]）④フランドールテープ[®]貼付⑤抗生剤点滴を行った。高圧酸素療法も併用した。トラクリア[®]は汎血球減少のため中止した。上記治療を継続したが、難治であり皮膚切開術およびデブリードマンを施行した（図 1b）。局所はひきつづき軟膏処置を継続したが、1ヶ月後も大きな皮膚欠損が残存していた（図 1c）。肉芽増生のため、VAC 療法を 1ヶ月施行したところ、良好な肉芽を形成した（図 1d）。上皮化を得るために、分層植皮術施行した。術後 1ヶ月にはほぼ上皮化した（図 1e）。

症例 2：64 歳女性。

現病歴：20 年前より近医にて抗セントロメア抗体陽性の limited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc) と

診断されフォローされていた。2012年5月より左第3指潰瘍を認め（図2a）、切開・排膿されるも軽快せず（図2b）、6月に入院となった。

既往歴：シェーグレン症候群

入院時採血：WBC 4700/ul、CRP 0.05 mg/dl。

創部培養：Staphyrococcus epidermidis（MRS）： 10^3

造影MRI：第3基節骨、第2-3中手骨の骨髓炎を認めた。

経過：潰瘍治療として①リプル[®]・スロンノン[®]の点滴②アンブラーグ[®]内服③軟膏処置（フィブラストスプレー[®]、ユーパスタ[®]）④フランドールテープ[®]貼付⑤抗生剤点滴を行った。高圧酸素療法も併用した。軟膏処置および少しずつデブリードマンを行ったが、1ヶ月後も壊死組織が残存していた。VAC療法を1ヶ月施行したところ、良好な肉芽を形成した（図2c）。上皮化を得るために、デブリードマンおよび分層植皮術施行した。術後1ヶ月にはほぼ上皮化した（図2d）。

C. 考 察

強皮症患者皮膚潰瘍の治療に関して、EULARが作成したrecommendation¹⁾にはVAC療法に関する記載はないが、VAC療法は創保護・創収縮・肉芽形成促進・浸出液および感染性老廃物の除去にて、創傷治癒を促進させる物理療法であり、各種皮膚欠損に有効な治療のひとつである²⁾。本邦では2010年4月より保険収載されている。手指潰瘍³⁾や足趾壊疽⁴⁾に対してVAC療法の有効性が報告されている。今回、VAC療法と分層植皮術の併用にて短期間で良好な上皮化が得られた。

D. 結 論

難治性皮膚潰瘍に対してVAC療法および分層植皮術を施行し、短期間で良好な上皮化を得た2例を経験した。有効性に関してはまだ少数の報告のみであり、今後の症例の蓄積が望まれる。

E. 文 献

1. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 620-8.
2. Mouës CM, Heule F, Hovius SE. A review of topical negative pressure therapy in wound healing: sufficient evidence? *Am J Surg*. 2011; 201: 544-56.
3. Pauling JD, Brown SJ, James J et al. Vacuum-assisted closure therapy: a novel treatment for wound healing in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 420-2.
4. Patel RM, Nagle DJ. Nonoperative management of scleroderma of the hand with tadalafil and subatmospheric pressure wound therapy: case report. *J Hand Surg Am*. 2012; 37: 803-6.

F. 研究発表

1. 論文発表
現在、英文雑誌に投稿中である。
2. 学会発表
第36回皮膚脈管膠原病学会

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし

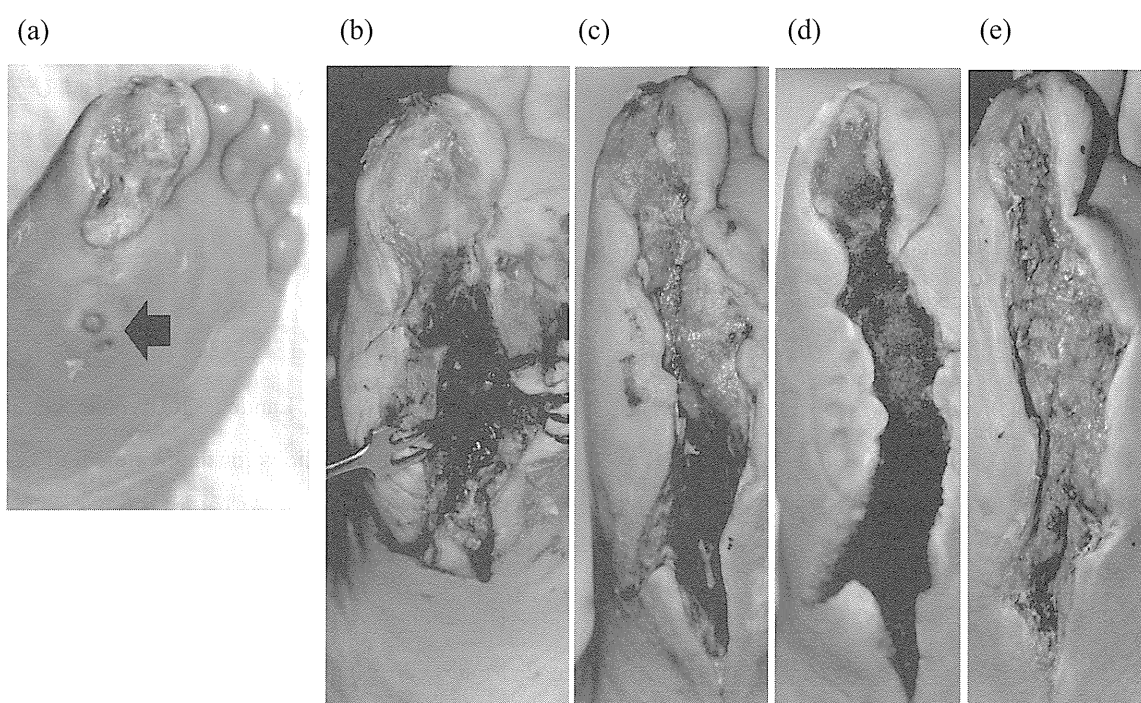


図1：症例1、左第1足趾潰瘍。1a. 治療前。矢印は瘻孔。1b. デブリードマン術中所見。1c. デブリードマン術後1ヶ月。1d. VAC療法施行1ヶ月後。1e. 分層植皮術1ヶ月後。

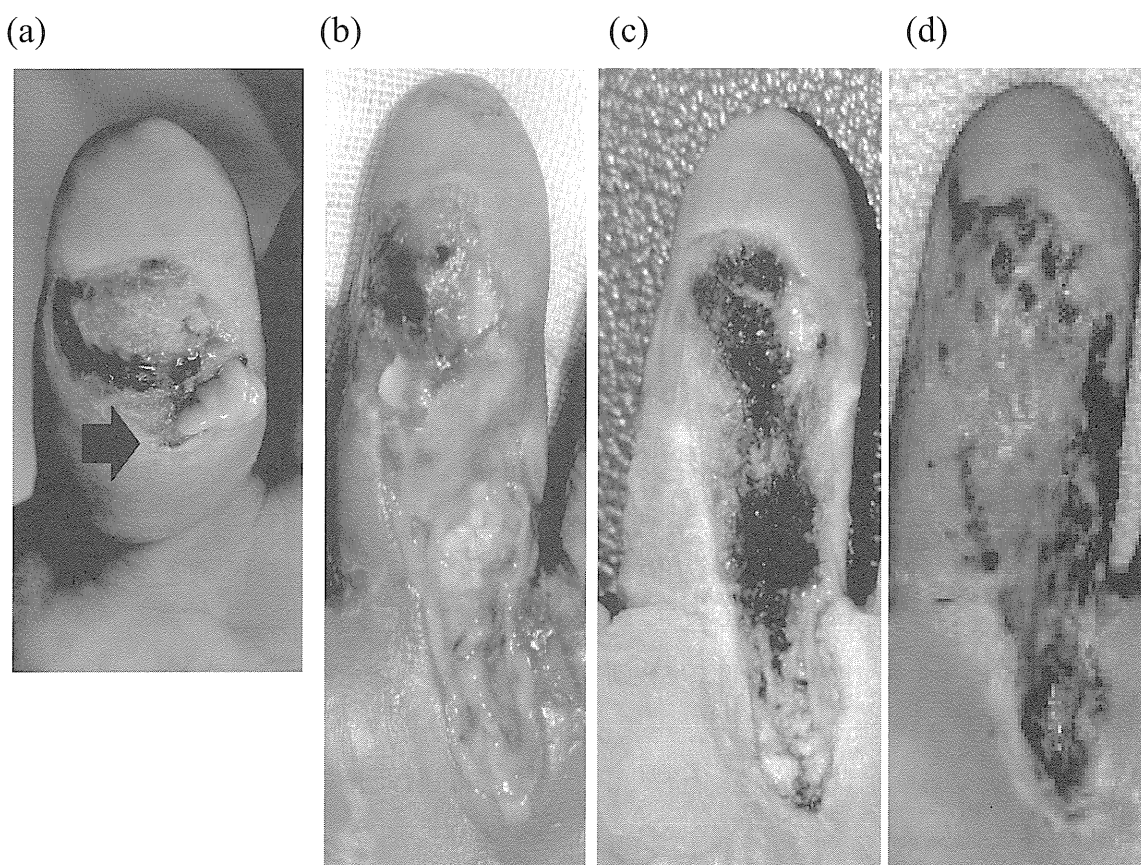


図2：症例2、左第3指潰瘍。2a. 治療前。矢印は瘻孔。2b. 皮膚切開術施行1ヶ月後。2c. VAC療法施行1ヶ月後。2d. 分層植皮術1ヶ月後。