

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業

( 難治性疾患克服研究事業 )

分担研究報告書

難治性潰瘍を伴う強皮症、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスに対する低出力体外衝撃波治療法

全身性強皮症患者の指尖部潰瘍に関する研究

研究分担者 川口鎮司 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授

**研究要旨：全身性強皮症の指尖部潰瘍に対して低出力衝撃波治療の有用性を前向きに検討する。現在、3名の全身性強皮症患者が登録中であり、1回以上の治療を行っている。全例、衝撃波治療を週に1回行い、8週続けて行う。患者の全般的評価は、Raynaud Condition Score (RCS)と潰瘍の数で評価した。RCSは、3例とも1回の治療後に改善が見られた。潰瘍の数は今のところ変化はない。有害事象は起きていない。RCSの改善が1回目の治療にて見られたことより、低周波衝撃波治療の指尖部潰瘍に対する有効性はあると考える。**

A. 研究目的

末梢循環不全に伴う皮膚潰瘍は、全身性強皮症の5-10%に出現し、その半数程度は、難治性である。現在、我々が治療に用いているものは、薬物療法と保温に努めるという対症療法である。薬物療法では、もっとも有効と考えられるのは、プロスタグランジン E1 の静注療法である。この治療は、連日、行う必要があり、外来治療では患者の負担は大きい。内服治療では、プロスタサイクリン製剤であるベラプロストが最も有用性が高いと考えている。これらの治療を行いながら

も、皮膚潰瘍が進行したり、手指あるいは足趾の壊疽に陥る症例が少なくない。低出力体外衝撃波治療により、末梢の循環改善が認められ、その結果、レイノー現象の改善、皮膚潰瘍の減少、壊疽の予防が可能になれば、全身性強皮症の治療として、患者への利益は大きいと考える。そこで、東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の全身性強皮症の患者を対象にして低周波衝撃波治療の有用性を検討した。

## B. 研究方法

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センターに通院中の指尖部潰瘍を合併した全身性強皮症の患者とした。全例で15例を行う予定とする。低周波衝撃波の治療方法の詳細は、研究責任者の項を参照とする。レイノー現象の程度を Raynaud Condition Score (RCS) にて評価し、手指または足趾に生じている皮膚潰瘍の数または壊疽の数を測定した。

## (倫理面への配慮)

研究計画は東京女子医科大学倫理委員会の承認を得ている。エントリーする患者には研究方法を十分に説明し、文書にて同意を得ている。

## C. 研究結果

現在、3名の指尖部潰瘍を有する全身性強皮症患者をエントリーした。第1回目の低周波衝撃波が終わり、経過観察中である。1回目の治療終了後のRCSは、3例全例で改善が認められた。一方、潰瘍に関しては、1回の治療では消失も改善もみられなかった。

## D. 考察

全身性強皮症では、末梢循環不全は90%以上の症例で認められるが、皮膚潰瘍に至る症例は10-15%である。それらの症例は既存の治療に抵抗性の症例が多い。今回の新規治療方法、低出力衝撃波治療は、著明に末梢循環不全を改善させる。今回の研究は、平成26年の2月より、倫理委員会の承認を経て開始されたところであり、途中段階であるが、患者の

自覚症状は、1回目の治療後より改善が認められた。今後、8回の治療によりさらに改善が得られる可能性があると考ええる。

## E. 結論

全身性強皮症の指尖部潰瘍に対して、低出力衝撃波治療の有用性の研究を開始した。現在、第1回目の治療が終了したところであるが、有用性が確認された。今後、さらに症例を増やし検討していく予定である。

## F. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between *C8orf13-BLK* polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population. **PLOS One** in press
2. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated with rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. **Rheumatology** in press
3. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, Japan MCTD study group. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. **Modern Rheumatol** in

- press
4. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **PLOS One** in press
  5. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Ota Y, Kataoka S, Kawasumi H, Yamanaka H. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting with Erosive Arthritis: Association with Low Levels of Ferritin and IL-18. **Arthritis Res Care** in press
  6. Ota Y, Kawaguchi Y, Takagi K, Ichida H, Gono T, Hanaoka M, Higuchi T, Yamanaka H. Ghrelin attenuates collagen production in lesional fibroblasts from patients with systemic sclerosis. **Clin Immunol** 147:71-78, 2013
  7. Hanaoka M, Gono T, Kawaguchi Y, Uchida K, Koseki Y, Katsumata Y, Kaneko H, Takagi K, Ichida H, Nitta K, Yamanaka H. Urinary free light chain is a potential biomarker for ISN/RPS class III/IV lupus nephritis. **Rheumatology** 52:2149-2157, 2013
  8. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K. Serum chemokine levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **Mod Rheumatol** 23:1076-1084, 2013
  9. Terao C, Yoshifuji H, Kimura A, Matsumura T, Ohmura K, Takahashi M, Shimizu M, Kawaguchi T, Chen Z, Naruse TK, Sato-Otsubo A, Ebana Y, Maejima Y, Kinoshita H, Murakami K, Kawabata D, Wada Y, Narita I, Tazaki J, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Yurugi K, Miura Y, Maekawa T, Ogawa S, Komuro I, Nagai R, Yamada R, Tabara Y, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Two susceptibility loci to Takayasu arteritis reveal a synergistic role of the IL12B and HLA-B regions in a Japanese population. **Am J Hum Genet** 93:289-297, 2013
  10. Terao C, Yoshifuji H, Ohmura K, Murakami K, Kawabata D, Yurugi K, Tazaki J, Kinoshita H, Kimura A, Akizuki M, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Miura Y, Maekawa T, Saji H, Mimori T, Matsuda F. Association of Takayasu arteritis with HLA-B\*67:01 and two amino acids in HLA-B protein. **Rheumatology** 52:1769-1774, 2013
  11. Terao C, Ohmura K, Kawaguchi Y, Nishimoto T, Kawasaki A, Takehara K, Furukawa H, Kochi Y, Ota Y, Ikari K, Sato S, Tohma S, Yamada R, Yamamoto K, Kubo M, Yamanaka H, Kuwana M, Tsuchiya N, Matsuda F, Mimori T. PLD4 as a novel susceptibility gene for systemic sclerosis in a Japanese population.

- Arthritis Rheum** 65:472-480, 2013
12. Katsumata Y, Kawaguchi Y, Baba S, Hattori S, Tahara K, Ito K, Iwasaki T, Yamaguchi N, Hattori H, Nagata K, Okamoto Y, Yamanaka H, Hara M. Serum antibodies against the 70k polypeptides of the U1 ribonucleoprotein complex are associated with psychiatric syndromes in systemic lupus erythematosus: a retrospective study. **Mod Rheumatol** 23:71-80, 2013
  13. Suzuki T, Ikari K, Kawaguchi Y, Yano K, Iwamoto T, Kawamoto M, Toyama Y, Taniguchi A, Yamanaka H, Momohara S. Non-synonymous variant (Gly307Ser) in CD226 is associated with susceptibility in Japanese rheumatoid arthritis patients. **Mod Rheumatol** 23:200-202, 2013

## 2. 学会発表

なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

該当なし

### 2. 実用新案登録

該当なし

### 3. その他

該当無

