

全身性強皮症の手指関節可動域とストレッチ単独の効果

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
担当責任者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
担当責任者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
担当責任者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	大島幸恵	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	八幡徹太郎	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	染矢富士子	金沢大学医薬保健研究域保健学系リハビリテーション科学 教授
協力者	濱口儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
協力者	松下貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
業務主任者	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 教授

研究要旨

我々は、全身性強皮症に対する手指のリハビリテーションの効果を報告してきた。その効果判定の評価として手指関節可動域 (ROM) を用いている。今回は強皮症の手指機能の特徴を明確にする目的で初診時手指 ROM を調査した。結果、左右差はなく、手指による相違では示指で ROM が有意に低下、抗核抗体別の特徴では抗 Topo- I 抗体が抗セントロメア抗体より有意に低下していた。罹病期間との関連では、抗 Topo- I 抗体の手指 ROM と負の相関を示した。

またステロイド治療開始前に手指のリハビリテーション開始し、ステロイド投与前に再評価した症例で手指リハ単独の効果を検討した。手指 ROM は初診時、ステロイド投与前、ステロイド投与後と順に改善がみられたが、有意差は初診時とステロイド投与後のみであった。

A. 研究目的

我々は、全身性強皮症に対する手指のリハビリテーション (リハ) の効果を報告してきた。その効果判定の評価として手指関節可動域 (ROM) を効果の指標として用いてきた (1-4)。しかし SSc 多数例において手指 ROM の特徴は検討されていない。左右差、手指別の違い、各種臨床所見、抗核抗体との関連性は明らかではない。

また本邦では皮膚硬化に対してステロイド投与が行われるが、これまでの我々の報告は

ステロイド投与と並行して行ったリハ効果であり、手指リハ単独の効果は明らかではない。

今回の目的は下記に2つである。

1. リハ未介入時点の手指 ROM の特徴を示す。
2. 手指リハ単独の効果を示す。

B. 研究方法

1) 対象

①手指 ROM の特徴

1997年6月から2014年10月までに処方されたSSc患者301例を対象とした。性別は

女性 248 例，男性 53 例，平均年齢は 54.6 ± 15.9 歳，病型は dcSSc 152 例，lcSSc 149 例，平均罹病期間は 6.2 ± 7.8 年，平均 MRSS は 12.9 ± 10.6 点，抗核抗体の内訳は，抗 Topo-I 抗体 134 例，抗 RNAP 抗体 32 例，抗セントロメア抗体 77 例，その他 58 例となっていた。

②薬物治療開始前の手指リハの効果

手指に皮膚硬化による ROM 制限のあるステロイド無治療入院患者のうち，ステロイド内服前に再測定した 41 例。

性別は女性 31 例，男性 10 例，平均年齢は 55.9 歳，病型は dcSSc 36 例，lcSSc 5 例，平均罹病期間は 2.0 年，抗核抗体の内訳は，抗 Topo-I 抗体 19 例，抗 RNAP 抗体 12 例，抗セントロメア抗体 2 例，その他 8 例であった。

2) 方法

①手指の ROM の特徴

初診時に他動手指 ROM を測定した (図 1)。左右全指の MP 関節，PIP 関節および DIP 関節屈曲伸展，さらに左右全指において MP 関節 (伸展の最高を 0° とした)，PIP 関節および DIP 関節屈曲伸展の総和：Total passive ROM として算出した。

手指 ROM を，左右差，指の違い (2 関節のみ測定である母指を除く)，各種臨床所見等 (抗核抗体別，皮膚潰瘍の有無，関節炎の有無，MRSS，罹病期間) と検討した。

②薬物治療開始前の手指リハの効果

手指リハ内容と頻度
ステロイド無治療患者に対して，入院中に実施した。週 5 回，作業療法士が直接実施した。具体的には，1 指ごとにおこなう，各々屈曲，

伸展方向ともに最大のところで，1 回 5～10 秒間を繰り返し実施した。

リハ効果判定

初診時・ステロイド開始直前・開始後約 1 週間 (退院直前) から 1 ヶ月時 (退院後初回外来) で他動手指 ROM を測定，評価した。

左右全指の ROM は Total passive ROM として算出した。

調査にあたっては大学の倫理委員会の承認を得た (No. 960)。

C. 研究結果

1) 手指の ROM の特徴

①手指 ROM の左右差

母指～小指の MP，PIP，DIP 関節屈曲伸展さらに Total passive ROM を比較した。

有意差あり：小指の Total passive ROM，環指 DIP 屈曲のみ左が良好

他は左右差なしという結果であった。

②示指・中指・環指・小指の比較

示指～小指の Total passive ROM を比較した (図 2)。示指の Total passive ROM が他指と比較して有意に低下していた。

③抗核抗体別の比較

母指～小指の Total passive ROM を比較した (図 3)。多くの手指で抗 Topo-I 抗体が抗セントロメア抗体より有意に低下していた。

④皮膚潰瘍・関節炎・MRSS との関連

手指に皮膚潰瘍や関節炎を有する患者は有意に低下していた。MRSS との関連では，SSc 全体，抗 Topo-I 抗体，抗 RNAP 抗体，抗セントロメア抗体は 3 指 (右母指，環指，左中指) において負の相関を示した。すなわち皮膚硬

化が強いほど、手指 ROM は低下した。

⑤罹病期間との関連

SSc 全体、抗セントロメア抗体、抗 RNAP 抗体では相関はみられなかった。抗 Topo-I 抗体では、すべての指において負の相関 ($r=-0.42\sim-0.57$) がみられた。すなわち罹病期間が長いほど、手指 ROM は低下した。

2) 薬物治療開始前の手指リハの効果

初診時・ステロイド開始直前・開始後約 1 週間から 1 ヶ月時の 3 時点で母指～小指の Total passive ROM を比較した (図 4)。初診時とステロイド開始直前との比較、ステロイド開始直前とステロイド開始後、初診時とステロイド開始後との比較のすべてにおいて有意な改善がみられていた (Bonferroni, $p<0.01$)。

D. 考 案

今回の調査結果では、SSc 患者の手指 ROM の特徴として、左右差は個々では認められる印象ではあるが、ほとんどの関節で有意差はなく、我々が以前に 73 例で調査した結果と同等であった (5)。そして ADL で使用頻度の高い示指の ROM 制限が目立っていた。また MRSS の高い患者で手指 ROM 制限が大きかった。すなわち、皮膚硬化が重度になると ADL がより制限されることが示唆された。

抗核抗体による特徴としては、抗 Topo-I 抗体では、罹病期間が長いほど ROM 制限がみられた。また抗セントロメア抗体との比較では手指 ROM が有意に低下していた。すなわち、抗 Topo-I 抗体では早期リハ開始が特に重要であることが示された。

SSc の診療ガイドラインでは、ステロイド投与は、発症早期で進行している例においては有用であるとされている (6)。今回皮膚硬化に対してステロイド投与が予定されている症例に対して手指リハを開始し、内服前に手指 ROM を再評価し、リハ単独の効果を検討した。以前の我々の報告では、ステロイド投与していない lcSSc においても手指リハは有意な効果がみられた (1-5)。しかし、dcSSc においてはステロイド投与による効果と判別困難であった。今回、極短期ではあったがステロイド投与前のリハ単独で ROM の変化をみた。結果からはリハ単独でも効果はえられるが、ステロイド併用によりさらに改善が期待できることが示された。

E. 結 論

SSc 患者 301 例を対象に手指機能として手指 ROM を調査した。

手指 ROM は左右差なく、手指別では示指が有意に制限されていた。

手指 ROM は、MRSS と負の相関を示し、罹病期間では抗 Topo-I 抗体のみ負の相関を示した。臨床所見との関連では、皮膚潰瘍や関節炎を有する症例で手指 ROM が低下していた。

SSc 患者の手指リハは、単独でも改善はみられるが、ステロイド投与との併用がより有効であった。

F. 文 献

- 1) Mugii N, Hasegawa M et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic

sclerosis. The Journal of Rheumatology. 2006; 33: 1586-1592.

- 2) 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 2001; 29: 933-936.
- 3) 麦井直樹, 他: 全身性強皮症における手指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 2006: 239-244.
- 4) 麦井直樹, 長谷川稔他. 全身性強皮症に対する手指のリハビリテーション 長期経過の検討. 2014; 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 25 年度総括・分担研究報告書: 190-194.
- 5) 麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者の関節可動域制限に対するリハビリテーション, 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 2005: 274-283.
- 6) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会: 全身性強皮症 診療ガイドライン, 2010 ; 7-17.

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

(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 特になし

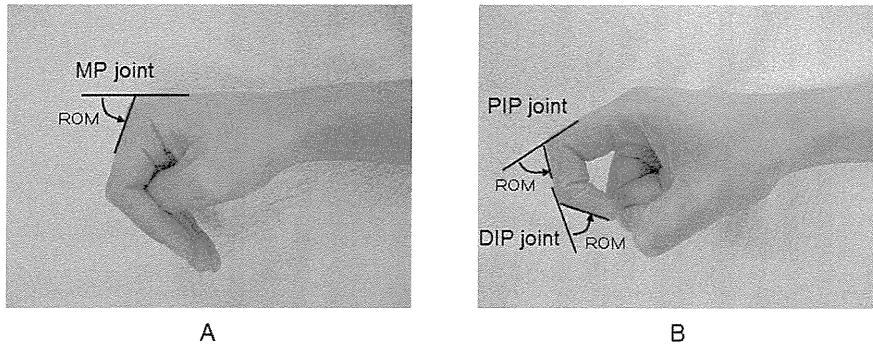


図 1

図 1 : 手指 ROM 測定

A は MP 関節, B は PIP 関節, DIP 関節の屈曲を示す.

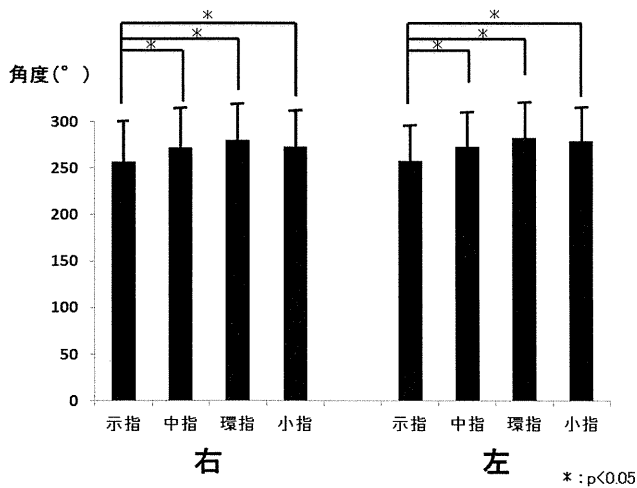


図 2

図 2 : 結果 手指 ROM 示指・中指・環指・小指の比較

縦軸は Total passive ROM の角度を示す. 左右とも示指の ROM が他指と比較して有意に低下していた.

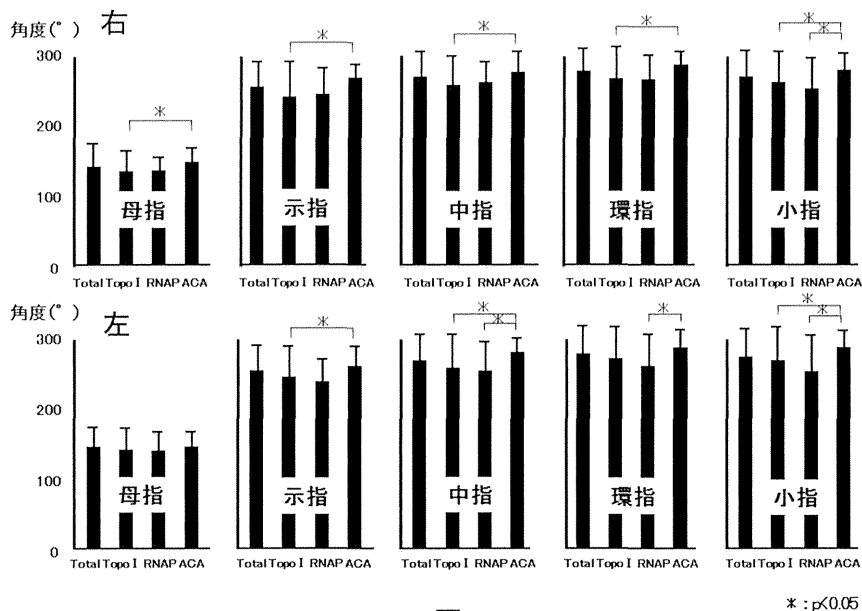


図 3

図 3 : 結果 手指 ROM 抗核抗体別の比較
上段は右手, 下段は左手を示す.

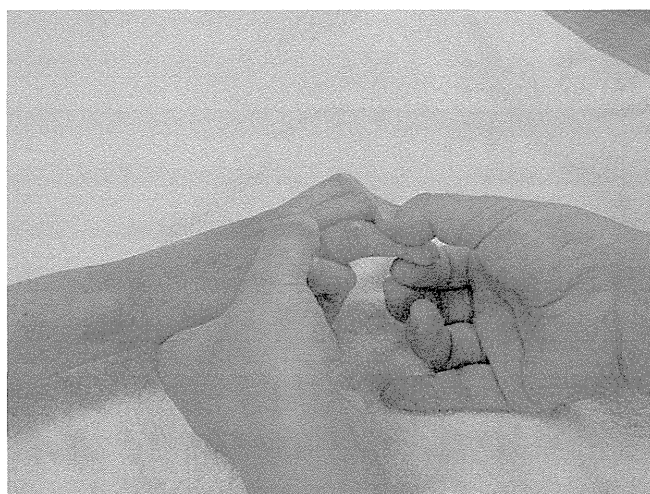


図 4

図 4 : 全身性強皮症に対する手指のリハビリテーション ストレッチ運動の実際
全身性強皮症患者の手指を作業療法士がストレッチしている.

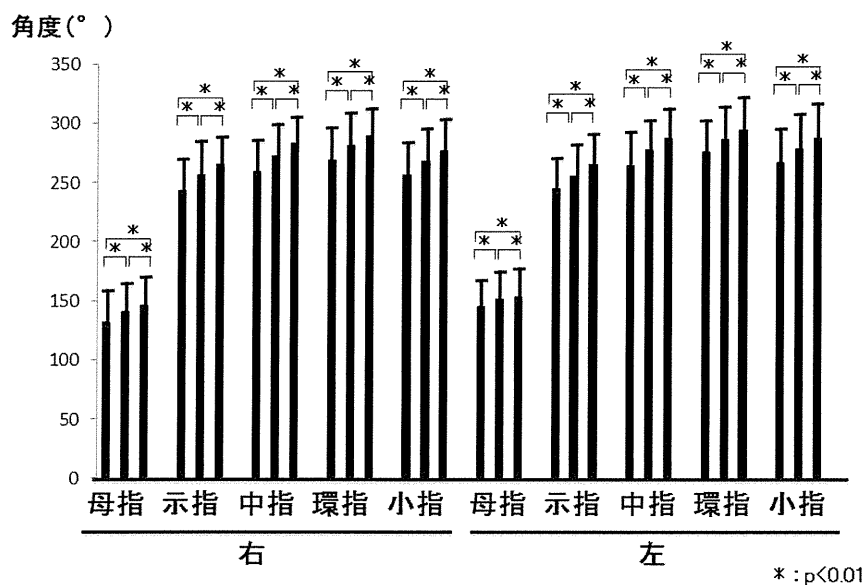


図 5

図 5 : 結果 初診時・ステロイド開始前・後の ROM の変化

縦軸は Total passive ROM の角度を示す。各手指，左から順に初診時，ステロイド投与直前，ステロイド投与後を示す。(Bonferroni, * : p < 0.01)

nab-パクリタキセル(アブラキサン®)による乳癌術前療法後に強皮症様皮膚硬化を来した1例

担当責任者 藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者 沖山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 講師
業務主任者 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 教授

研究要旨

タキサン系抗癌剤による強皮症様皮膚硬化は、ドセタキセル・パクリタキセルでは多数の報告例があり、近年販売開始された nab-パクリタキセルによる発症例を初報告する。67 歳女性、左乳癌の術前化学療法で nab-パクリタキセル(アブラキサン®)を計 3 回投与。開始 1 か月後より、低アルブミン血症を伴う四肢浮腫と心嚢水・胸水貯留とともに、ソーセージ様手指とびまん性色素沈着を発症、前腕皮膚生検で真皮の線維化あり。nab-パクリタキセルは先行 2 剤と異なり水溶性であるため、アレルギー惹起性溶媒である有機溶剤と油剤を要しない新薬である。本症例より、強皮症様皮膚硬化は、タキサン系抗癌剤主成分を原因とする発症機序であることが明らかになった。

A. 研究目的

タキサン系抗癌剤による強皮症様皮膚硬化は、1995 年、Battafarano らがドセタキセル誘発の 3 例を報告して以来、多数の症例報告がある。抗がん剤投与後 3~12 カ月で、浮腫が先行して発症する例が多く、血管内皮細胞の Fli1 発現も保たれていて、レイノー現象などの血管障害は見られないことが多い。抗核抗体 (Speckled pattern)陽性例は散見されるが、強皮症特異的自己抗体の出現は見られない。発症機序は、タキサン系抗がん剤がマクロファージの Tumor necrosis factor- α 産生を誘導したり、Interleukin (IL)-2 や IL-6 などの炎症性サイトカイン血中濃度を上昇させることにより、線維芽細胞のコラーゲン産生を増加させ、線維化が促進されるためであると提唱されているが、いまだ不明である。

このため、症例の蓄積と解析を必要としており、また強皮症発症機序の解明にも一助となることを目的とした

B. 研究方法

当院乳腺甲状腺外科にて、左乳癌に対して nab-パクリタキセル(アブラキサン®)を投与開始後、四肢末梢より浮腫性硬化を来した 67 歳女性患者情報を、採血データ、生理機能検査、画像所見、前腕の皮膚生検を含め、レトロスペクティブに解析した。検体取得に際して、筑波大学医学部附属病院臨床研究倫理審査委員会より承諾された文書にて説明し、同意、署名を得た。

C. 研究結果

(1) 現病歴

2013 年 5~8 月、左乳癌の術前化学療法として nab-パクリタキセル (アブラキサン®) を

mg/2×、スピロラクソン 50 mg/1×、トリクロルメチアジド 2mg/1×、トルバルタン 15 mg/1×) で加療し、浮腫の改善は見られていた。9月に左乳癌切除術施行後、10月には再度胸水貯留・腎機能低下あり、四肢末梢に浮腫性硬化が顕在化。

(2) 初診時現症 (図 1)

前腕にかけてのびまん性色素沈着と皮膚硬化を認め、ソーセージ様手指となり、屈曲拘縮を伴った。同様の所見を足背から下腿末梢側でも認めた。体幹・顔面では皮膚硬化なく、舌小体短縮認めず。爪上皮延長や爪上皮出血点もなく、レイノー現象を認めず。modified Rodnan Total Skin Thickness Score 12点。

(3) 前腕皮膚生検病理組織像 (図 2)

表皮は著変なく、真皮上層血管周囲にわずかに単核球浸潤があり、浮腫が目立つが、アルシアン青染色にてムチン沈着なし。真皮から皮下脂肪隔壁で線維増生が著明で、膠原線維は膨化し、汗腺拳上を認めた。

(4) 血液検査所見

WBC 6700/ μ l, RBC 255 万/ μ l, Plt 14.4 万/ μ l, 総蛋白 5.0 g/dl, アルブミン 1.8 g/dl, BUN 30.0 mg/dl, クレアチニン 1.99 mg/dl, 尿中 β -MG 2606 μ g/ml, 尿中 NAG 12.1 IU/l, 血沈 52 mm/h, CRP 1.05 mg/dl, IgG 1897 mg/dl (polyclonal), 抗核抗体 160 倍 (Speckled pattern), 抗 Scl-70 抗体陰性, 抗セントロメア抗体陰性, 抗 U1RNP 抗体陰性。

(5) 生理機能・画像検査

心電図: 洞性頻脈、心エコー: 軽度心嚢水貯留、胸部 X 線・全身 CT: 軽度胸水・骨盤底腹水、肺門縦隔リンパ節腫大、蛋白濾出シンチグラフ

イ: 腸管からの蛋白濾出なし。造影 MRI 施行なし。

経過や検査所見と併せて、nab-パクリタキセル誘発強皮症様皮膚硬化と診断するも、希望による他院転院後、血管内脱水による腎前性腎不全のために 2014 年 2 月死亡。

D. 考 案

nab-パクリタキセル (アブラキサン[®]) による強皮症様皮膚硬化を呈した世界初報告例である。過去のタキサン系抗がん剤誘発強皮症様皮膚硬化症例報告と同様、抗癌剤投与後に全身浮腫が先行し、強皮症特異的自己抗体陰性の上で、血管障害が顕在化しない皮膚硬化が発症する経過をとった。

先行のタキサン系抗癌剤パクリタキセルは、非水溶性であるために、溶媒 (ポリオキシエチレンヒマシ油とエタノール) に溶解して投与するため、溶媒へのアレルギー症状予防としてステロイドや抗アレルギー剤前投薬を必要とする。ドセタキセルも同様に、溶媒 (ソルビトール、マクロゴール、エタノール) が使われている。

一方、nab-パクリタキセルは、ヒト血清アルブミンと結合させてナノ粒子化した製剤であり、水溶性であるため、油やアルコールの溶媒が不要である。本邦においては、2010 年乳癌に、2013 年胃癌・非小細胞肺癌に薬事承認されており、今後使用が増加する薬剤と考えられ、全身浮腫と強皮症様皮膚硬化の発症には留意が必要である。

E. 結 論

タキサン系抗がん剤のうち、有機溶媒を必要としない nab-パクリタキセル（アブラキサン®）による強皮症様皮膚硬化を呈した症例を報告した。タキサン系抗癌剤による強皮症様皮膚硬化の発症機序は未だ明らかになっていないが、本症例より、溶媒に対するアレルギー症状の関与はなく、タキサン系抗がん剤主成分直接の副作用であると推察できる。

F. 文 献

1. Battafano FD, Zimmerman GC, Older SA, Keeling JH, Burris HA. Docetaxel (Taxotere) associated scleroderma-like changes of the lower extremities. A report of three cases. *Cancer*. 1995; 76: 110-115.
2. Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Taniguchi T, Kogure A, Tamaki Z, Takekoshi T, Sugaya M, Sato S. A case of taxane-induced scleroderma: a different expression profile of Fli1 proteins in dermal fibroblasts and microvascular endothelial cells compared with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*. 2011; 164: 1393-1395.
3. Farrant PB, Mortimer PS, Gore M. Scleroderma and the taxanes. Is there really a link? *Clin Exp Dermatol*. 2004; 29: 360-362
4. Tasavaris 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.

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

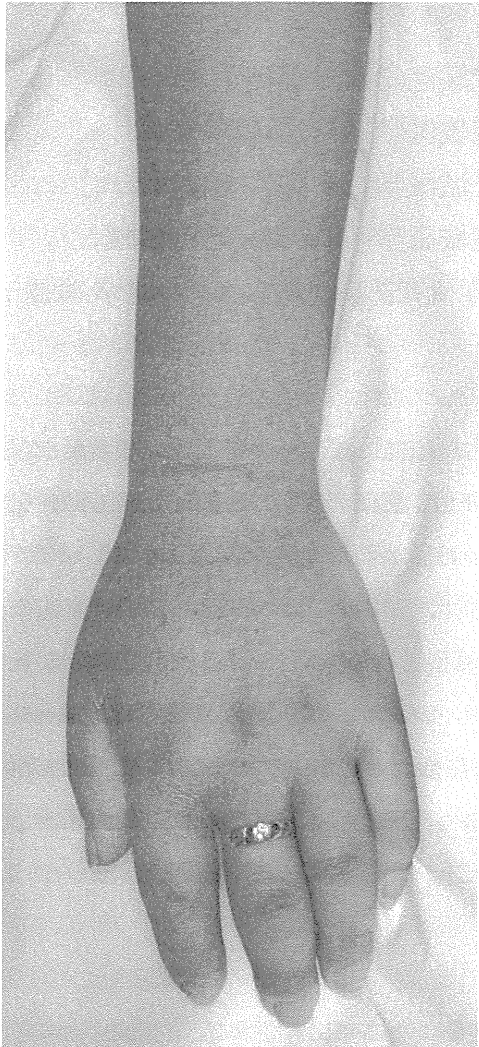


図1 前腕の臨床症状

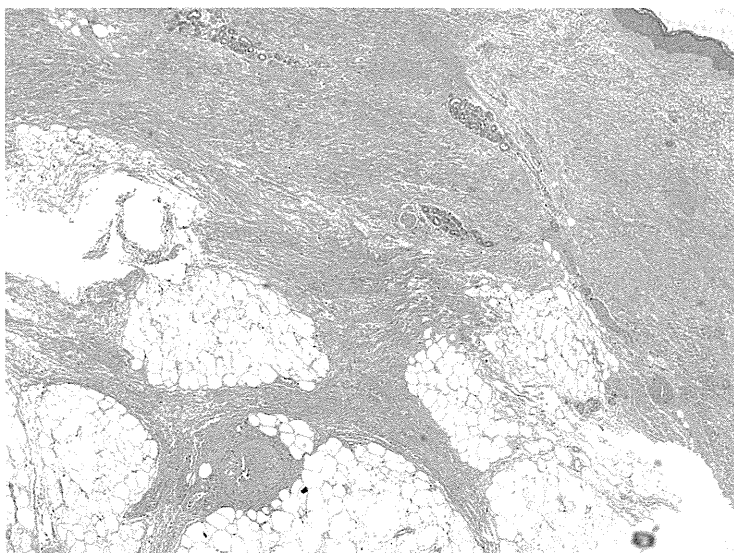


図2 前腕の皮膚生検病理組織像 (HE 染色)

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の小児限局性強皮症の 1 例

担当責任者 竹原和彦 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
協力者 清水恭子 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 医員
協力者 松下貴史 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 講師
協力者 濱口儒人 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 准教授
業務主任者 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 教授

研究要旨

8 歳女兒。2 年前から右下腿に、1 年前から右大腿と右側腹部に紅色～暗紫紅色の局面が出現した。局面は徐々に拡大して硬化を伴うようになり、右下肢、右側腹部、右殿部に陥凹した硬化局面を形成した。レイノー症状、手指硬化、爪上皮出血点は認めなかった。手指爪母のキャピラリースコープで毛細血管の形態異常はなく、血流速度も正常だった。間質性肺炎、逆流性食道炎の合併なし。抗核抗体は 160 倍陽性で染色パターンは均質型+核小体型だった。MBL 社と SRL 社の ELISA 測定試薬、Euroimmun 社の Euroline®では抗トポイソメラーゼ I 抗体は陽性で、ファデア社の ELISA 測定試薬と MBL 社の二重免疫沈降法では陰性だったが、K562 細胞の抽出物を抗原とした免疫沈降法では 100kDa に沈降するタンパクを認め、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性と判断した。本例の抗トポイソメラーゼ I 抗体の抗原エпитープは通常の抗トポイソメラーゼ I 抗体と異なっていると考えられた。

A. 研究目的

限局性強皮症 (localized scleroderma) は、真皮およびその下床の皮下組織に線維化を生じる疾患であり、全身性強皮症とは異なりレイノー症状や内臓病変を伴わない。抗核抗体が陽性になることはあるが、現在のところ限局性強皮症に特異的な自己抗体はない。

一方、抗トポイソメラーゼ I 抗体はびまん皮膚硬化型全身性強皮症 (diffuse cutaneous systemic sclerosis : dcSSc) と関連する自己抗体であり、全身性強皮症の約 40% に検出される。抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の全身性強皮症では、びまん型皮膚硬化、指尖潰瘍、

間質性肺炎を高率に合併する。

今回我々は、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の小児限局性強皮症の 1 例を経験した。本例では検出方法によって抗トポイソメラーゼ I 抗体の陽性/陰性が異なっており、その意義について考察した。

B. 研究方法

症例報告。8 歳女兒。

既往歴/家族歴：特記すべきことなし。

現病歴：2 年前から右下腿に、1 年前から右大腿と右側腹部に紅色～暗紫紅色の局面が出現した。局面は徐々に拡大して硬化を伴うよう

になり、右下肢、右側腹部、右殿部に陥凹した硬化局面を形成した。間質性肺炎や逆流性食道炎などの内臓病変の合併はなかったが、血液検査にて抗トポイソメラーゼ I 抗体が陽性だった。

受診時現症：右下肢、右側腹部、右殿部に限局して陥凹した硬化局面あり。レイノー症状なし。手指硬化、爪上皮出血点を認めず。

臨床検査所見：WBC 3700 / μ l (Neut 61.4%、Eosin 0.8%、Baso 0.5%、Lymp 34.3%、Mono 3.0%)、Hb 12.9 g/dl、Plt 20.6 万 / μ l、BUN 9 mg/dl、Cre 0.30 mg/dl、AST 22 U/l、ALT 12 U/l、LDH 222 U/l、CK 56 U/l、CRP 0.0 mg/dl、SP-D 50.4 ng/ml、KL-6 123 U/ml、抗核抗体：160 倍 (均質型+核小体型)、抗トポイソメラーゼ I 抗体：陽性 (MBL 社の ELISA 測定試薬)、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗 U1RNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体、抗 ss-DNA 抗体、抗 ds-DNA 抗体：陰性
キャピラリースコープ：毛細血管の形態異常はなく、血流速度も正常。

血清および臨床情報に関しては患児の親権者より文書による同意を得た。

C. 研究結果

抗トポイソメラーゼ I 抗体について、他の検査方法を用いてさらに検討した。結果のまとめを表 1 に示す。MBL 社の ELISA 測定試薬、SRL 社の ELISA 測定試薬および Euroimmun 社の Euroline®では抗トポイソメラーゼ I 抗体は陽性だった。一方、ファディア社の ELISA 測定試薬と MBL 社の二重免疫沈降法では陰性だった。そこで、K562 細胞の抽出物を抗原と

した免疫沈降法を施行したところ、100kDa に沈降するタンパクを認め、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性と判断した。

D. 考案

限局性強皮症で抗トポイソメラーゼ I 抗体が陽性になることは稀であるため、本例で抗トポイソメラーゼ I 抗体が真に陽性であるかについて多種の検査試薬を用いて検討した。研究結果の項で述べたとおり、検査試薬によって抗トポイソメラーゼ I 抗体の陽性/陰性が異なっていたが、その原因として、本症例の抗原エピトープの形が通常の抗原エピトープのそれと異なっていることが考えられた。

限局性強皮症では一定頻度で抗核抗体が陽性になり、抗一本鎖 DNA 抗体が陽性となることもあるが、限局性強皮症に特異的な自己抗体は報告されていない。また、限局性強皮症患者が全身性強皮症に特異的な自己抗体を持つことは通常ない。しかしながら、これまで抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の小児限局性強皮症例が 4 例報告されている²⁻⁵。その中の 2 例はレイノー症状や爪上皮出血点を認め、全身性強皮症に限局性の皮膚硬化を合併していると考えられた⁴⁻⁵。また、抗 Ku 抗体陽性の小児限局性強皮症例の報告が 1 例あり、その症例は初診 2 年後に全身性強皮症に移行し、間質性肺炎、食道病変、筋炎を合併した重症例であった⁶。

E. 結論

今回我々は、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性の小児限局性強皮症の 1 例を経験した。検

出方法により抗トポイソメラーゼ I 抗体の陽性/陰性が異なり、本例の抗トポイソメラーゼ I 抗体の抗原エピトープは通常の抗トポイソメラーゼ I 抗体と異なっていると考えられた。また、現時点ではレイノー症状や爪上皮出血点など全身性強皮症を疑う所見はないが、稀ながら限局性強皮症から全身性強皮症へ移行した症例が報告されていることから、今後全身性強皮症への移行がないか慎重に経過観察する必要があると考えられた。

F. 文献

1. 濱口儒人, 竹原和彦. 膠原病の病型・予後判定に有用な新しい特異的自己抗体検査. 臨床皮膚科. 2014; 68: 58-61
2. Rosenberg A, Uziel Y, Krafchik B, Hauta S, Prokopchuk P, Silverman E, Laxer R. Antinuclear Antibodies in Children with Localized Scleroderma. J Rheumatol. 22: 2337-2343, 1995
3. 野村和夫, 金子高英, 白石正彦, 高橋正明. 抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性を示した限局性強皮症の小児例. 皮

4. 玉井真理子, 東裕子, 河井一浩, 金蔵拓郎, 西正行. モルフェア様の皮膚硬化を呈し全身性強皮症への移行が強く疑われた小児の 1 例. 西日本皮膚. 73: 136-139, 2011
5. 富高晶子, 加野尚生, 赤松浩彦, 松永佳世子. 臨床例 抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性小児限局性強皮症. 皮膚病診療. 25: 403-406, 2003
6. Birdi N, Laxer R, Thorner P, Fritzler M, Silverman E. Localized Scleroderma Progressing To Systemic Disease. Arthritis Rheum. 36: 410-405, 1993

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 抗トポイソメラーゼ I 抗体の検査結果

測定法		抗トポイソメラーゼ I 抗体
ELISA 法	MBL 社測定試薬	+
	SRL 社測定試薬	+
	ファディア社測定試薬	-
Euroimmun 社の Euroline®		+
MBL 社の二重免疫沈降法		-

強皮症合併間質性肺疾患に対する シクロホスファミドパルス療法の効果予測因子に関する検討

担当責任者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科	教授
担当責任者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	講師
協力者	吉崎 歩	東京大学医学部附属病院皮膚科	助教
協力者	住田隼一	東京大学医学部附属病院皮膚科	助教
協力者	中村洸樹	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
協力者	山下尚志	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
協力者	三枝良輔	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
協力者	市村洋平	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
協力者	高橋岳浩	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
協力者	遠山哲夫	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
協力者	谷口隆志	東京大学医学部附属病院皮膚科	大学院生
業務主任者	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	教授

研究要旨

全身性強皮症において間質性肺疾患は予後を規定する重要な合併症の一つである。強皮症合併間質性肺疾患に対する治療として、シクロホスファミドパルス療法(IVCY)の有用性が報告されているが、実際には個々の症例によりその効果は異なるため、IVCY が奏効する症例の抽出に有用な指標が求められている。今回我々は IVCY を行った 32 例の患者を対象として、治療反応性を予測する因子について検討した。IVCY 治療前と治療後の%DLco で IVCY に対する反応性が良好な群と不良な群に分けて検討を行ったところ、IVCY 治療前における%DLco が比較的高値である症例、SP-D、KL-6、CRP が比較的低値である症例で IVCY の効果が高く、IVCY 治療中に SP-D が低下しない症例で IVCY の効果が十分に発揮されない傾向が見られた。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)において間質性肺疾患は頻度が多く(1)、その合併により日常生活は制限され、重篤な場合は生命を脅かす。近年、SSc 合併間質性肺疾患に対してシクロホスファミドが治療の第一選択とされているが、その効果は限定的である(2-5)。副作用の観点から、シクロホスファミド経口投与よりもシクロホスファミドパルス療

法(IVCY)が選択されることが一般的だが、IVCY が奏効する患者を治療前に判別する有用な指標は未だ同定されていない。以上の背景に基づき、今回我々は IVCY の効果予測因子について検討することを目的に本研究を立案した。

B. 研究方法

東京大学皮膚科で2003年から2014年の間に

IVCY にて加療を受けた、同意の得られた 32 名の、間質性肺疾患を合併した SSc 患者を対象とした。悪性腫瘍や SSc に関連しない肺合併症を持つ患者は本研究から除外した。IVCY 開始直前の患者データを表に示した。

IVCY は 500 mg/m²/月の投与量で 6 回を 1 クールとして行った。患者の状態によっては、初回投与量を上記の 70%とした。同時にプレドニゾロン 20-30 mg/kg/日の投与を併用した。IVCY 後の維持療法にはミゾリピン、シクロスポリン A、アザチオプリンなどを用いた。32 名中 7 名に対しては 2クール目の IVCY を行った。間質性肺疾患の状態は%DLco と%FVC を含めた呼吸機能検査、胸部 CT 検査、KL-6 や SP-D などの血液生化学検査にて評価をおこなった。胸部 CT による ground glass score と fibrosis score に関しては Kazerooni らの評価法を参考とした (6)。

IVCY の 1 回目直前と 6 回目直後の%DLco の値を用い、6%以上改善した患者を good responder (GR)群、改善が 6%未満であった患者を poor responder (PR)群と分類した。

なお、本研究は東京大学における倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

本研究において 32 名中、14 名が GR 群、10 名が PR 群と分類された(表)。残りの 8 名の患者のうち、4 名はある時点での呼吸機能検査が実施されておらず、2 名に関しては心不全やアレルギーなどの有害事象のため、IVCY の続行が不可能であった。最後の 2 名に関しては、3 回目の IVCY 施行後に効果不十分と判断され、以降の IVCY を中止された。他の有害事象としては軽度

の貧血などを認めたのみであり、出血性膀胱炎の出現は認められなかった。

GR 群と PR 群における IVCY 前のデータを比較した(図 1)。呼吸機能検査では、%FVC に関しては GR 群と PR 群の間に有意差が認められなかったが、%DLco においては GR 群で 69.5%、PR 群で 46.5%と有意差を認めた(図 1A; $p < 0.05$)。血液生化学検査では KL-6、SP-D ともに GR 群では有意に低値を認め、PR 群では高値を呈していた(図 1B; それぞれ $p < 0.05$)。興味深いことに CRP も GR 群では有意に低値となっており(図 1C)、さらに CRP と%DLco の間には強い負の相関を認めた(図 1D; $p < 0.0001$, $r = -0.71$)。一方、胸部 CT 検査では ground glass score および fibrosis score 両者において GR 群と PR 群の間には有意な差が認められなかった(図 1E)。

経過における GR 群と PR 群の比較では、GR 群では IVCY の経過中に%DLco と%FVC の改善を認めたのに対し、PR 群では改善を認めないか、著変なしという経過を示した(図 2A)。血液生化学検査では IVCY の 2 回目もしくは 3 回目の時点において、GR 群では SP-D の著しい低下を示し、6 回目の投与までに全ての患者において 200 ng/ml を下回った(図 2B)。一方 PR 群では経過を通じてこのような SP-D の低下を示さず、患者の 80%において 200 ng/ml と高値を示した。KL-6 の値は経過を通じて GR 群および PR 群の両群において大きな変化は認められなかった。

D. 考案

二重盲検プラセボ比較試験にて SSc に合併した間質性肺疾患に対するシクロホスファミドの有効性が 2006 年に Tashkin らによって明らかにさ

れた(5)。この報告では、シクロホスファミド内服にて1年間でプラセボと比較して%FVCが約3%改善した。一方、プレドニゾロンを併用したIVCYでは%FVCが改善傾向($p=0.08$)にあったと報告された(7)。現在は活動性があると判断された、SScに合併した間質性肺疾患に対しては副作用の少なからプレドニゾロン内服に加えて、IVCYを月1回、6ヶ月行うのが一般的となっている。シクロホスファミドに対する反応性は症例毎に様々であり、どのタイミングで治療を行うのかは臨床の現場においてしばしば議論となる。胸部CTや%DLcoを主とした呼吸機能、SP-D、KL-6などの変化を慎重にフォローし、進行が疑われる場合には当然治療を行うべきであるが、一時点の検査結果だけで治療適応を決める場合に、有効な指標として定まったものが未だに無いという点が問題となっている。例えば、気管支肺胞洗浄液(BAL)の異常所見が、シクロホスファミドによる治療開始の指標の一つとして挙げられるが、シクロホスファミド治療後もBALの異常所見は持続的に認められ、その後の呼吸機能の低下を予測しないこと、またBALの異常所見の有無は、間質性肺疾患の進行やシクロホスファミドに対する反応性を予測しないことが報告されている(8)。また、胸部CT上のすりガラス陰影も活動性を反映しないことが示されている。このように未だにシクロホスファミド治療を開始する際に決定的となる有用な指標は見つかっていない。

今回の我々の検討において、IVCY前における血液生化学検査の結果から、SP-DとKL-6の低値がGR群の特徴として認められた。さらに呼吸機能検査から%DLcoの値が高い患者においてIVCYの反応性が高いことが示唆された。以上

の結果は、軽症の間質性肺疾患はIVCYへの反応性が良いことを示唆していると考えられる。加えてIVCY中の経時的検討では、GR群ではSP-Dの値が治療開始後2-3ヶ月以内に急速に低下しており、SP-Dの値はIVCYの反応性を反映する良いマーカーであると考えられた。

さらなる症例の蓄積は必要であるものの、SP-D、KL-6、CRPが低値を示す軽症例はIVCYが奏効する傾向にあり、IVCY中はSP-Dがその反応性を評価する良い指標となる可能性が示唆された。

E. 結論

SSc合併間質性肺疾患において、IVCY前のSP-D、KL-6、CRPがIVCYの反応性を予測する因子となり得る可能性が示唆された。さらに、IVCY開始後におけるSP-Dの値は、IVCYに対する反応性の良い指標となる可能性が示唆された。

F. 文献

1. D'Angelo WA, et al. Am J Med 1969; 46: 428.
2. Berezne A, et al. Ann N Y Acad Sci 2007; 1110: 271.
3. Steen VD, et al. Arthritis Rheum 1998; 41: 1613.
4. Tashkin DP, et al. Am J Respir Crit Care Med 2007; 176: 1026.
5. Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2006; 354: 2655.
6. Kazerooni EA, et al. AJR Am J Roentgenol 1997; 169: 977.
7. Hoyles RK, et al. Arthritis Rheum 2006; 54:

3962.

8. Roth M, et al. Arthritis Rheum 2011; 63:
2797.

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

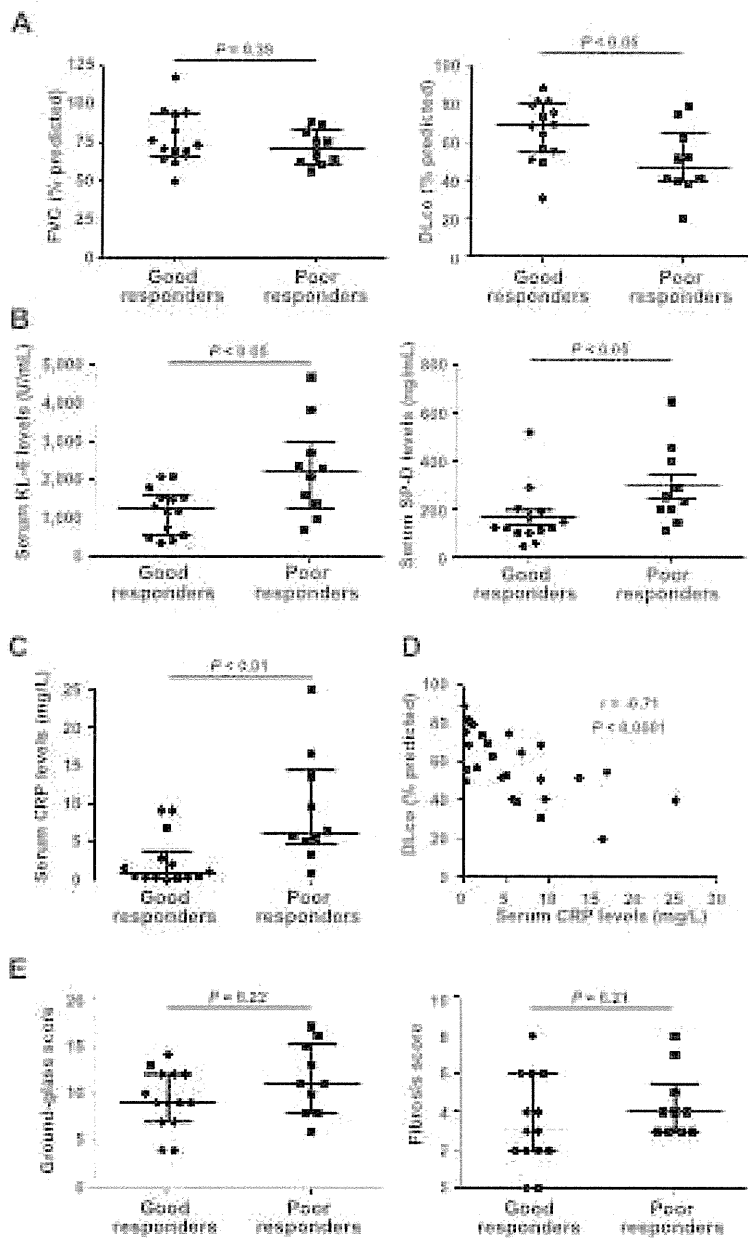


図 1

図 1: GR 群と PR 群における IVCY 開始前の各データの比較。

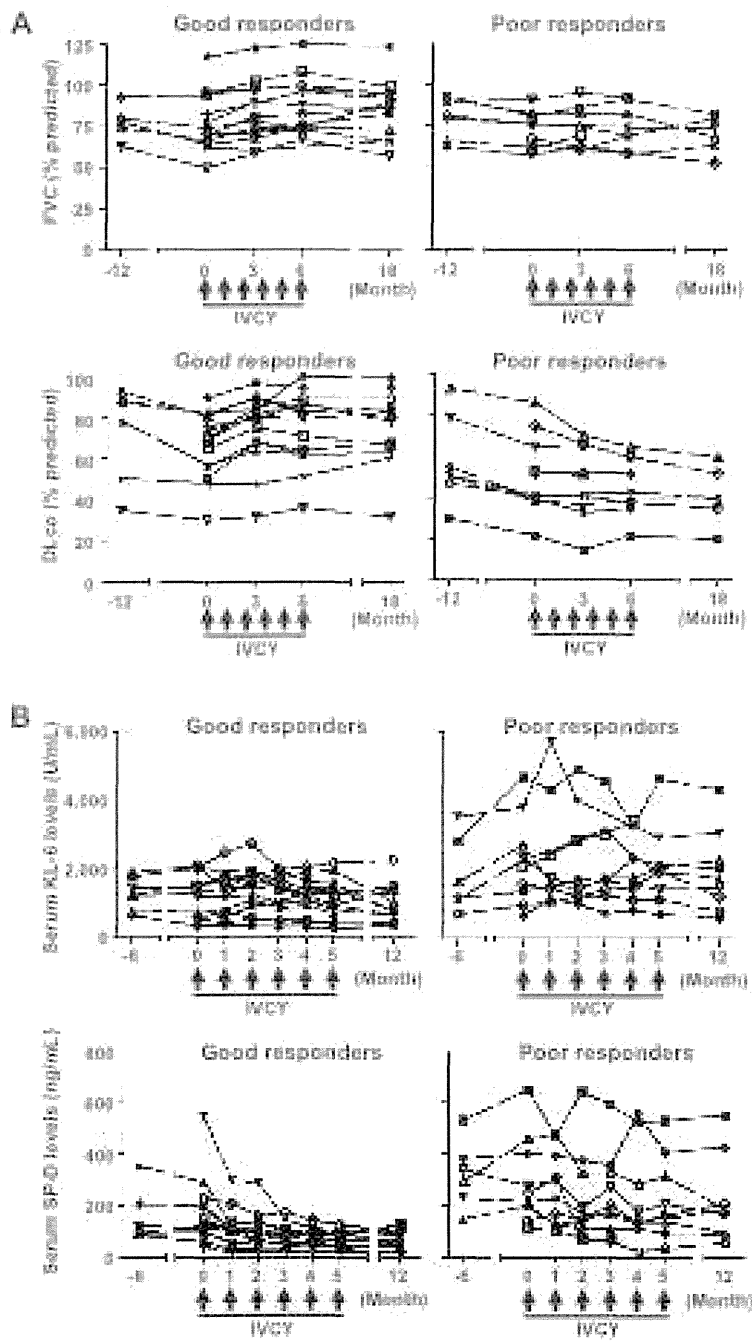


図2

図2: GR群とPR群における経過中のデータの推移。