

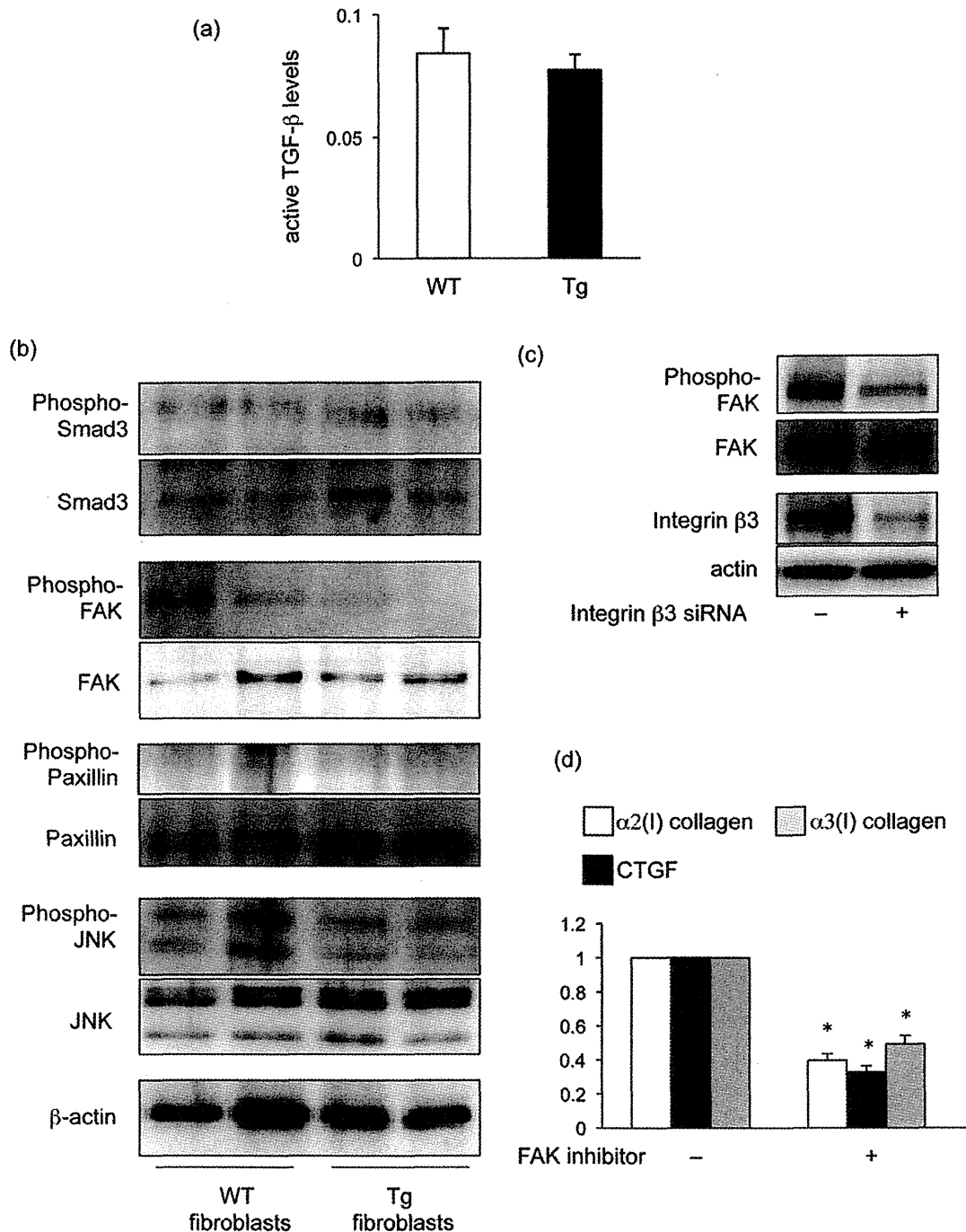


Fig. 7. Integrin-associated signaling pathways in Tg mice.

(a) Active TGF- β levels in the media of fibroblasts cultured from 4 WT or Tg mice skin (male; $n=2$ and female; $n=2$) were determined by ELISA. Levels were shown relative to those in cells derived from WT skin (1.0).

(b) Cell lysates of fibroblasts derived from WT or Tg mice were subjected to immunoblotting. β -actin levels were shown as controls. Results are representative of 6 WT or Tg mice (male; $n=3$ and female; $n=3$).

(c) NIH3T3 was transfected with control or integrin β 3 siRNA for 72 h. Cell lysates were subjected to immunoblotting. One representative of three independent experiments is shown.

(d) NIH3T3 was treated with or without FAK inhibitor for 72 h. mRNAs were subjected to real-time PCR. The bar graphs show the expression of each gene by three independent experiments. The values of control in each experiment were set at 1, and relative expression levels of indicated genes were presented. * $p < 0.05$.

down-regulated CTGF [23]. Furthermore, it has been reported that the overexpression of ITGAV in human mesenchymal cells is associated with increased MMP-1 transcription [24], which is consistent with our results. Taken together, in this study, we addressed the molecular mechanism by which ITGAV

overexpression reduces dermal thickness. As described in the Introduction, we previously showed the overexpression of integrins in cultured human dermal fibroblasts induces collagen expression [7,9,10]. The discrepancy between the present study and the previous reports may be explained by the difference

between in vivo and in vitro. In addition, there may be the difference between mice and human: for example, sequence of COL1A2 promoter is different between them, which may cause the difference in the role of integrins.

There were several limitations in this study. Given that mice overexpressing ITGAV in fibroblasts exhibit dermal thinning contrary to our expectation, we need to confirm that functional ITGAV protein is overexpressed in these mice in the future (e.g. ITGAV-dependent adhesion in ITGAV non-expressing or knockout cells). A possible alternative explanation is that the transgenic ITGAV expressed has a mutation, or is inhibited by the HA tag, leading to effective down-regulation of ITGAV. Likewise, transgenes can insert as serial repeats which can cause expression of antisense transcripts that inhibit expression of the endogenous gene. Furthermore, our study lacks interaction experiments (e.g. co-immunoprecipitation with ITGAV to determine with which β subunit the overexpressed ITGAV pairs, or whether ITGAV competes with other α subunits for binding to integrin β). In addition, NIH3T3 cells overexpressed ITGAV also showed the down-regulation of integrin $\beta 3$ and CTGF, but did not show the change of collagens and MMP-1. This may be due to the insufficient overexpression levels of ITGAV in these cells, or the lack of other factors in ITGAV-overexpressed NIH3T3. Further studies to clarify these points in the future will give a new insight in the treatment of SSC by balancing integrin expression.

Conflict of interest

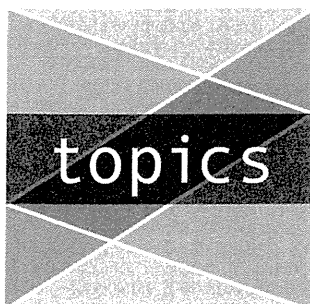
The authors have no conflict of interest to declare.

Acknowledgement

This study was supported in part by a grant for scientific research from the Japanese Ministry of Education, Science, Sports and Culture, and by project research on intractable diseases from the Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

References

- [1] A.J. Ablooglu, E. Tkachenko, J. Kang, S.J. Shattil, Integrin αv is necessary for gastrulation movements that regulate vertebrate body asymmetry, *Development* 137 (2010) 3449–3458.
- [2] E.C. LeRoy, E.A. Smith, M.B. Kahaleh, M. Trojanowska, R.M. Silver, A strategy for determining the pathogenesis of systemic sclerosis. Is transforming growth factor β the answer? *Arthritis Rheum.* 32 (1989) 817–825.
- [3] E.C. LeRoy, Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast, *J. Clin. Invest.* 54 (1974) 880–889.
- [4] S.A. Jimenez, G. Feldman, R.L. Bashey, R. Bienkowski, J. Rosenbloom, Coordinate increase in the expression of type I and type III collagen genes in progressive systemic sclerosis fibroblasts, *Biochem. J.* 237 (1986) 837–843.
- [5] K. Kikuchi, C.W. Hartl, E.A. Smith, E.C. LeRoy, M. Trojanowska, Direct demonstration of transcriptional activation of collagen gene expression in systemic sclerosis fibroblasts: insensitivity to TGF $\beta 1$ stimulation, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 187 (1992) 45–50.
- [6] H. Ihn, The role of TGF- β signaling in the pathogenesis of fibrosis in scleroderma, *Arch. Immunol. Ther. Exp.* 50 (2002) 325–331.
- [7] Y. Asano, H. Ihn, K. Yamane, M. Jinnin, K. Tamaki, Increased expression of integrin $\alpha v \beta 5$ induces the myofibroblastic differentiation of dermal fibroblasts, *Am. J. Pathol.* 168 (2006) 499–510.
- [8] H. Ihn, K. Yamane, M. Kubo, K. Tamaki, Blockade of endogenous transforming growth factor β signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts: association with increased expression of transforming growth factor β receptors, *Arthritis Rheum.* 44 (2001) 474–480.
- [9] Y. Asano, H. Ihn, K. Yamane, M. Jinnin, Y. Mimura, K. Tamaki, Involvement of $\alpha v \beta 5$ integrin-mediated activation of latent transforming growth factor β in autocrine transforming growth factor β signaling in systemic sclerosis fibroblasts, *Arthritis Rheum.* 52 (2005) 2897–2905.
- [10] Y. Asano, H. Ihn, K. Yamane, M. Jinnin, Y. Mimura, K. Tamaki, Increased expression of integrin $\alpha v \beta 3$ contributes to the establishment of autocrine TGF- β signaling in scleroderma fibroblasts, *J. Immunol.* 175 (2005) 7708–7718.
- [11] B. Maurer, N. Busch, A. Jüngel, M. Pilecky, R.E. Gay, B.A. Michel, et al., Transcription factor fos-related antigen-2 induces progressive peripheral vasculopathy in mice closely resembling human systemic sclerosis, *Circulation* 120 (2009) 2367–2376.
- [12] R. Higashiyama, T. Moro, S. Nakao, K. Mikami, H. Fukumitsu, Y. Ueda, et al., Negligible contribution of bone marrow-derived cells to collagen production during hepatic fibrogenesis in mice, *Gastroenterology* 137 (2009) 1459–1466. e1.
- [13] Y. Asano, M. Markiewicz, M. Kubo, G. Szalai, D.J.K. Watson, M. Trojanowska, Transcription factor Fli1 regulates collagen fibrillogenesis in mouse skin, *Mol. Cell. Biol.* 29 (2009) 425–434.
- [14] J.H. Yoon, J. Kim, H. Lee, S.Y. Kim, H.H. Jang, S.H. Ryu, B.J. Kim, T.G. Lee, Laminin peptide YIGSR induces collagen synthesis in Hs27 human dermal fibroblasts, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428 (2012) 416–421.
- [15] A. van der Flier, K. Badu-Nkansah, C.A. Whittaker, D. Crowley, R.T. Bronson, A. Lacy-Hulbert, et al., Endothelial $\alpha 5$ and αv integrins cooperate in remodeling of the vasculature during development, *Development* 137 (2010) 2439–2449.
- [16] M. Acharya, S. Mukhopadhyay, H. Paidassi, T. Jamil, C. Chow, S. Kissler, et al., αv Integrin expression by DCs is required for Th17 cell differentiation and development of experimental autoimmune encephalomyelitis in mice, *J. Clin. Invest.* 120 (2010) 4445–4452.
- [17] N.C. Henderson, T.D. Arnold, Y. Katamura, M.M. Giacomini, J.D. Rodriguez, J.H. McCarty, et al., Targeting of αv integrin identifies a core molecular pathway that regulates fibrosis in several organs, *Nat. Med.* 19 (2013) 1617–1624.
- [18] A.D. Bradshaw, P. Puolakkainen, J. Dasgupta, J.M. Davidson, T.N. Wight, E. Helene Sage, SPARC-null mice display abnormalities in the dermis characterized by decreased collagen fibril diameter and reduced tensile strength, *J. Invest. Dermatol.* 120 (2003) 949–955.
- [19] M. Sommer, N. Poliak, S. Upadhyay, E. Ratovitski, B.D. Nelkin, L.A. Donehower, et al., $\Delta Np63\alpha$ overexpression induces downregulation of Sirt1 and an accelerated aging phenotype in the mouse, *Cell Cycle* 5 (2006) 2005–2011.
- [20] S. Liu, A. Leask, Integrin $\beta 1$ is required for dermal homeostasis, *J. Invest. Dermatol.* 133 (2013) 899–906.
- [21] C.F. Clemente, T.F. Tornatore, T.H. Theizen, A.C. Deckmann, T.C. Pereira, I. Lopes-Cendes, et al., Targeting focal adhesion kinase with small interfering RNA prevents and reverses load-induced cardiac hypertrophy in mice, *Circ. Res.* 101 (2007) 1339–1348.
- [22] J.H. Yoon, J. Kim, H. Lee, S.Y. Kim, H.H. Jang, S.H. Ryu, et al., Laminin peptide YIGSR induces collagen synthesis in Hs27 human dermal fibroblasts, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 428 (2012) 416–421.
- [23] K. Frazier, S. Williams, D. Kothapalli, H. Klapper, G.R. Grotendorst, Stimulation of fibroblast cell growth, matrix production, and granulation tissue formation by connective tissue growth factor, *J. Invest. Dermatol.* 107 (1996) 404–411.
- [24] H. Levinson, A.K. Sil, J.E. Conwell, J.E. Hopper, H.P. Ehrlich, αv integrin prolongs collagenase production through Jun activation binding protein 1, *Ann. Plast. Surg.* 53 (2004) 155–161.



好酸球性筋膜炎の最近の考え方

神人 正寿* 尹 浩信*

Key words

筋膜炎, 好酸球, ステロイド

はじめに

好酸球性筋膜炎 (eosinophilic fasciitis) は、四肢を中心とした皮膚硬化と、さらにはそれに伴う関節拘縮を急性あるいは亜急性にきたす原因不明の疾患である。

本症はこれまでさまざまな病名・呼称で報告されてきた。まず、1974年にShulman¹⁾が末梢血好酸球増多、四肢の皮膚硬化と関節の屈曲拘縮を示した筋膜炎の2例に対し、diffuse fasciitis with eosinophiliaという疾患名を提唱した。その直後、Rodnanら²⁾も同様の皮膚硬化を有する6症例を報告したが、末梢血の好酸球増多に加えて筋膜にも好酸球浸潤を伴っていたことに注目し、eosinophilic fasciitisという病名をはじめて用いた。そして好酸球の存在が特徴の疾患と考えられたため今日までeosinophilic fasciitisという病名が一般的に用いられているが、その後さらに症例が蓄積され、末梢血の好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤が目立たない症例も多いことがわかってきたため、diffuse fasciitis with or without eosinophilia、あるいはShulman症候群という疾患名も使用されることがある。

加えて、疾患概念についてもいくつかの意見があり、一般的には独立した疾患概念と考えられているが、限局性強皮症の一亜型とするような考え方も存在する³⁾。以上のように、いまだcontrover-

sialなところもある本疾患に関するさまざまな知見について、本稿ではできる限り最新の論文を含めてまとめた。

I. 病 態

1. 症状

本症は四肢遠位を中心とした板状の皮膚硬化(図1, 2)と、それに伴う関節拘縮(図3)を特徴とする。正中神経が圧迫されると手根管症候群を呈することもある。経過はさまざまで、急速に進行する場合と徐々に増悪するタイプがある。四肢の近位あるいは体幹にまで皮膚の硬化が及ぶこともあるが、顔面や手指の硬化は通常みられない。20~60歳に好発するが、小児例や高齢発症例も報告されている。男女比は1.5:1とやや男性に多いと考えられている。

よく知られる臨床所見として特徴的な腫脹と皺の形成あるいは毛孔の開大によるorange peel-like appearance (peau d'orange appearance)があり、半数程度の症例にみられる⁴⁾。さらに、Groove signは表在静脈に沿って皮膚が陥凹する所見で、本症では真皮下層や血管周囲に比べて表皮と真皮上層は線維化されにくく可動性があるため、末梢血管の血流が減ると内側から引っ張られるために陥凹すると考えられ、患肢を挙上することで顕著になり、やはり50%程度の患者に出現するとされる⁵⁾。

Title: Recent point of view of eosinophilic fasciitis

*Kamito, Masatoshi (准教授) / Inn, Hironobu (教授) 熊本大学医学部皮膚科学教室 (〒860-8555 熊本市中央区黒髪2-39-1)

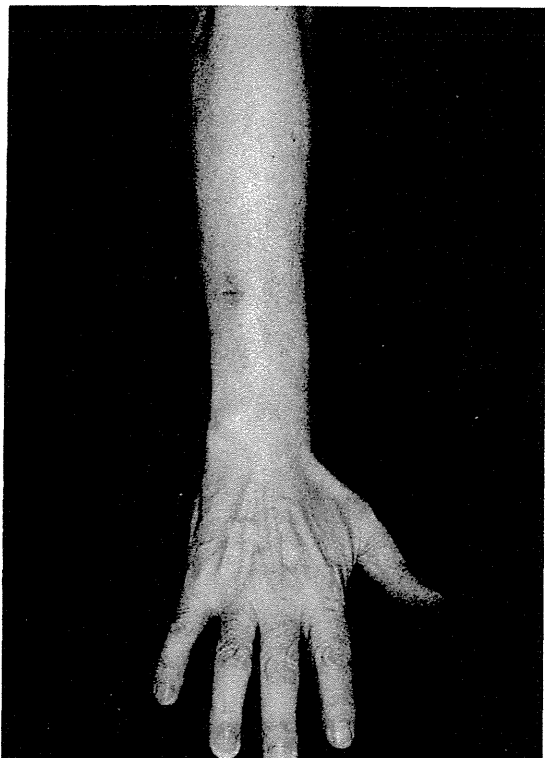


図1 病変部の臨床像. 前腕の板状の皮膚硬化.



図2 病変部の臨床像. 下腿の板状の皮膚硬化.

2. 合併症

本症の合併症としてはさまざまな疾患が報告されているが(表1), なかでも限局性強皮症が有名であり, 30%程度にみられる⁶⁾. その他の自己免疫疾患として, 自己免疫性甲状腺炎や全身性エリテマトーデスなどの合併例も報告されている⁷⁾. また, 因果関係はいまだわかっていないが再生不良性貧血, 自己免疫性溶血性貧血や悪性リンパ腫などの血液疾患⁷⁾, あるいは乳癌や前立腺癌などの内臓悪性腫瘍との合併例⁷⁻⁹⁾も散見される. そのため, 治療抵抗例ではparaneoplastic syndromeとしての側面を考慮して悪性腫瘍の検索を行うこともある.

3. 病理組織学的所見

本症の皮膚病理組織学的所見として, 初期は筋膜から皮下組織深部にかけての浮腫と, リンパ球・組織球・形質細胞そして好酸球などによる多彩な炎症細胞の浸潤がみられる. その後, 次第に

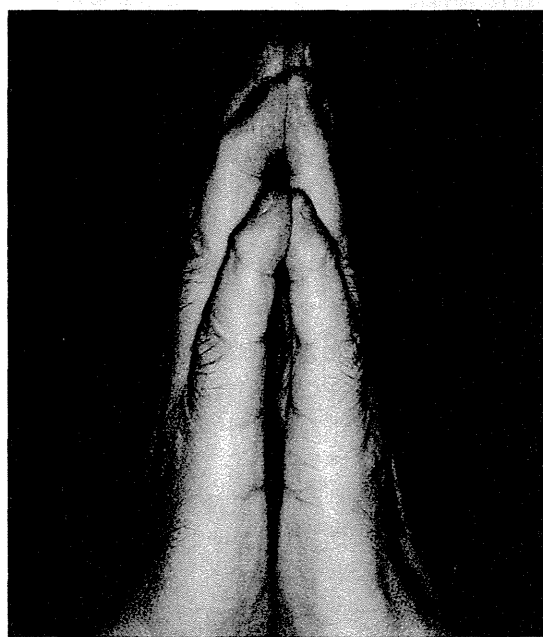


図3 手指の屈曲拘縮.

表1 本症の合併症(過去に複数の報告があるもの)。

自己免疫性疾患	限局性強皮症 自己免疫性甲状腺炎 全身性エリテマトーデス 関節リウマチ
血液疾患	再生不良性貧血 血小板減少性紫斑病 自己免疫性溶血性貧血 悪性リンパ腫 白血病 多発性骨髄腫 骨髄異形成症候群
内臓悪性腫瘍	前立腺癌 乳癌

筋膜の肥厚，そして皮下組織や真皮下層の膠原線維の膨化・増生，さらには表皮の萎縮などが明らかとなる(図4)．真皮の浅層には通常線維化はみられない．注意すべき点として，好酸球浸潤(図5)は本症に特徴的な所見ではあるが局所的かつ一過性のこともあり，全例にはみられないため診断に必須ではない．また，本症における線維化は筋膜・皮下組織から生じて真皮深層に波及する．その特徴的な線維化のパターンを正しくとらえるためには，筋膜・筋肉を含まない通常の皮膚生検あるいはパンチ生検は診断的価値が低く，表皮から筋膜・筋肉表層まで含めたen bloc生検が望ましい．

4. 血液検査所見

本症に特徴的な血液検査異常として，まず末梢血好酸球増多は報告によって基準が異なるものの，約60～80%に出現するとされる^{8, 10, 11)}．病理組織像における好酸球浸潤と同様に，一過性で急性期にのみみられることも多いためやはり診断に必須ではないが，治療後に低下し疾患活動性と相関することが報告されており病勢や治療効果の評価に有用である．

また，本症では筋膜炎が波及しての筋周囲炎による筋力低下・筋痛がときに生じるが，筋炎は一般に出現しない．そのような状態を反映してか，血清クレアチニンキナーゼ値は通常正常であるが，一方，血清アルドラーゼ値の上昇が60%程度にみ



図4 病変部のen bloc生検組織の病理組織像．真皮下層から筋膜にかけての線維化を認める．

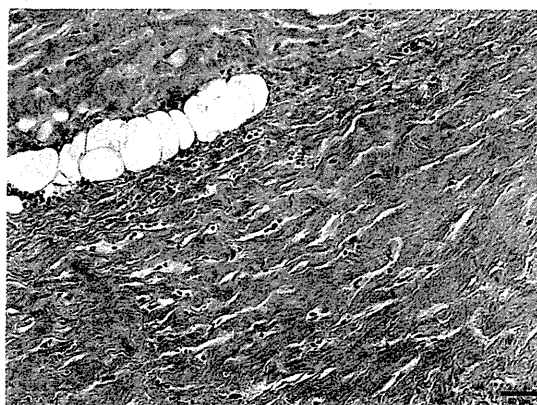


図5 病変部の病理組織像．肥厚した筋膜において好酸球浸潤を認める．

られ，治療により減少し症状の再燃時にもっとも鋭敏に再上昇すると報告されており，疾患活動性の指標となる可能性が多数報告されている^{4, 12～14)}．

その他，赤沈の亢進あるいは血清IgG値高値は30～80%程度にみられ，やはり疾患活動性と相関することがある．血清可溶性IL-2受容体値，血清免疫複合体値，血清type III procollagen aminopeptide値，そして血清tissue inhibitor of metalloproteinase (TIMP) -1値などについても本症の疾患活動性のマーカーとしての有用性を示唆する研究結

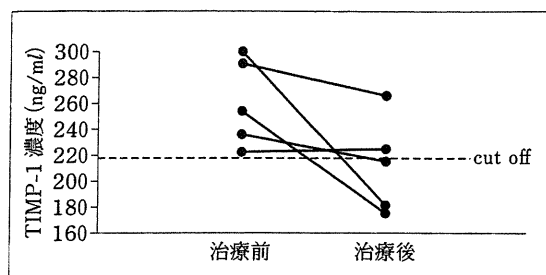


図6 本症患者5例における，治療前後の血清TIMP1値の推移(文献15から一部改変)．治療後に低下傾向を認める．

果も存在する¹⁵⁾(図6)．抗核抗体やリウマトイド因子の陽性率は低い．

5. 画像所見

近年，本症に対する画像検査としてとくに核磁気共鳴画像(MRI)の有用性が認知されている．MRIはT2強調脂肪吸収画像で筋膜の浮腫や肥厚の程度を非侵襲的に評価することができ¹⁶⁻¹⁸⁾(図7)，診断や生検部位の同定，病勢の評価，治療効果の判定などに有用と考えられる．生検が何らかの理由でむずかしい症例ではとくに必要な検査であろう．

また，本症皮膚では正常皮膚と比較して超音波検査(12-MHz・B-mode)で皮下組織が菲薄化しているという研究がある¹⁹⁾．加えて，超音波プローブで本症皮膚を圧迫することによる皮下組織の圧縮率が全身性強皮症など他の線維化疾患と比べて有意に減少しているという報告があり，本症の診断に有用である可能性もある¹⁹⁾．さらに，positron emission tomography (PET) 検査では，筋膜への集積の有無の確認に加えて，前述のような悪性腫瘍の合併の有無を同時に調べることができるとして本症での有用性を指摘する意見もある²⁰⁾．

6. 診断および鑑別診断

診断は上述のような臨床像，病理組織学的所見，そして血液検査所見や画像所見を総合して行う．2014年にPinal-Fernandezらが提案した診断基準においては，大基準として1)(対称性または非対称性，あるいはびまん性または限局性の)皮膚・

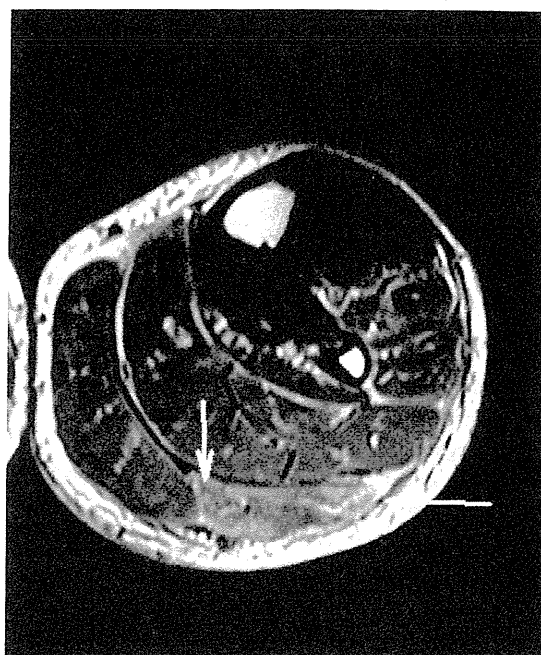


図7 MRIにて，筋膜の浮腫および肥厚を認める．

皮下組織の腫脹・浸潤・肥厚，2)病変部の病理組織像での，(好酸球浸潤を伴うまたは伴わない)リンパ球・マクロファージの浸潤を伴う筋膜の肥厚があげられ，小基準としては好酸球増多，高ガンマグロブリン血症，筋力低下・高アルドラーゼ血症，Groove sign・peau d'orange，MRIにおけるT2強調画像での筋膜の高信号の5項目があげられている(表2)．2つの大基準を満たす場合，あるいは1つの大基準と2つの小基準を満たす場合に本症と診断できるとされている²¹⁾．一方，除外基準としては全身性強皮症があげられている．本症と全身性強皮症とは共通点も多いものの異なる疾患であり，強皮症では手指・顔面の皮膚硬化や間質性肺炎などの線維化，あるいは爪郭部毛細血管異常や肺高血圧症などの血管病変，そして抗核抗体や抗トポイソメラーゼⅠ抗体・抗セントロメア抗体・抗RNAポリメラーゼ抗体などの全身性強皮症特異的自己抗体などの免疫異常を伴いやすい．一方，末梢血の好酸球数増多や病理組織学的な筋膜での好酸球浸潤，さらには筋膜・皮下組織から発生し

○

表2 Proposed criteria for the diagnosis of patients with eosinophilic fasciitis.

大基準

1. Swelling, induration, and thickening of the skin and subcutaneous tissue that is symmetrical or non-symmetrical, diffuse (extremities, trunk and abdomen) or localized (extremities)
2. Fascial thickening with accumulation of lymphocytes and macrophages with or without eosinophilic infiltration (determined by full-thickness wedge biopsy of clinically affected skin)

小基準

1. Eosinophilia $> 0.5 \times 10^9/l$
2. Hypergammaglobulinemia $> 1.5 g/l$
3. Muscle weakness and/or elevated aldolase levels
4. Groove sign and/or peau d'orange
5. Hyperintense fascia on MR T2-weighted images

Exclusion criteria: diagnosis of systemic sclerosis.

Presence of both major criteria, or one major criterion plus 2 minor criteria, establishes the diagnosis of eosinophilic fasciitis.

(文献21から一部引用改変)

真皮深層に波及する線維化のパターンは好酸球性筋膜炎に特徴的である。

また、同じ皮膚の線維化疾患である限局性強皮症では、境界明瞭な斑状・帯状の限局性の線維化が皮膚およびその下床に出現する。本症と限局性強皮症は合併することがあるが、やはり臨床的な皮疹の分布や病理組織学的な線維化の主座の違い・好酸球浸潤の程度などから鑑別する。

II. 病 因

本症の病因はいまだ不明であるが、前述のようにしばしば自己免疫疾患を合併することや高ガンマグロブリン血症を伴うことから、自己免疫異常が発症に関与すると考えられている。また、一部の症例で発症誘因の存在が疑われるケースがある。たとえば30～50%の患者で発症前に過度の運動、労作あるいは打撲などの外傷の既往がみられることから、発症機序として傷害された筋膜に生じる炎症と、組織から流出した抗原に対する自己免疫反応が存在する可能性が指摘されている^{1, 21, 22)}。

また、薬剤による発症が疑われるケースもあり、たとえばスタチン系薬剤、フェニトイン、ヘパリン、ACE阻害薬のramiprilと本症の発症との関連が指摘されている。さらにL-トリプトファンの製造過程で混入した不純物²³⁾や、トリクロロエチレン・トリクロロエタンなどの有機溶媒との接触により本症類似の症状が出現することも報告されている^{24～26)}。感染症のなかでは、*Borrelia burgdorferi*やマイコプラズマが発症に関与している可能性が報告されている。また、放射線療法、血液透析、Graft-versus-host disease (GVHD)での発症例も報告がある。

その他、好酸球浸潤に関与するeosinophilic cationic protein (ECP)やインターロイキン-5と本症の病態との関連を示した研究もある^{27, 28)}。

III. 治 療

初期治療として、本邦ではプレドニゾン0.5 mg/kg/day程度の経口投与を行うことが一般的であると思われる。ランダム化比較試験のようなエビデンスの高い研究はこれまでに行われていないが、過去の52例の集計では34例で40～60 mg/dayのプレドニゾン内服による初期治療が行われ、20例は軽快、5例は症状が消失し、9例は治療抵抗性であったとされる⁸⁾。同様に、平均39.7 mg/dayのプレドニゾン治療によって24例が治癒、13例が寛解、15例が不変であったという報告もある²⁹⁾。症状の推移やアルドラーゼ値を参考にステロイド投与量を増減し、改善がみられれば2～4週ごとに減量するが、難治例や治療効果が不十分な例ではステロイドの増量・パルス療法、あるいは免疫抑制薬の追加などが考慮される。32例中15例でステロイドパルスが施行されたLebeauxらの報告では、非施行群と比較して免疫抑制薬の併用率が有意に低下した⁵⁾。免疫抑制薬としてはメトトレキサートを使用した文献が多いが⁵⁾、その他ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリンA、アザチオプリン、あるいはシクロホスファミドについてもエビデンスの高い報告は存在しないものの有効性が散見される。一方、ときに無治療で自然寛解

本症では一般に内臓病変はみられないため生命予後は良好であるが、治療の遅れにより進行した皮膚硬化や関節拘縮が遷延することがあるため、できるだけ早期の治療が望ましい。また、症状の改善後にステロイドや免疫抑制薬などの薬物治療を中止できる例も存在する⁵⁾が、再燃を繰り返すこともあるため、病勢が沈静化したことを十分確認する必要がある。

前述のように本症の原因や病態はいまだ不明であり、今後解明が必要である。また、上記以外にもこれまでさまざまな治療が試みられているが、ステロイドやメトトレキサート以外についてはその有効性について一定の合意を得られていないものが多い。たとえば光線療法、リハビリテーション、ダブソン (DDS)、ケトチフェン、シメチジン、コルヒチン、免疫グロブリン静注療法、さらにはクロロキンあるいはヒドロキシクロロキンは本症に有効である可能性がある。比較的まれな疾患であるため大規模な臨床試験の実施はむずかしいが、症例の蓄積が必要であろう。現在、分子標的薬の有効性がさまざまな疾患で明らかにされてきているが、本症に対してもインフリキシマブやリツキシマブの使用例が報告されているため、今後さらなる有用性の検討が望まれる。

の重症度分類や診療ガイドラインの整備が進められている。また、本症の重症例については将来医療費助成対象になる可能性もあり、本邦における本症の診療環境は今後大きく発展していくことが期待される。

- 1) Shulman, L.E. : Trans Assoc Am Physicians **88** : 70, 1975
- 2) Rodnan, G.P et al. : Arthritis Rheum **18** : 525, 1975
- 3) Peterson, L.S. et al. : Mayo Clin Proc **70** : 1068, 1995
- 4) Berianu, F. et al. : Int J Rheum Dis **18** : 91, 2015
- 5) Lebeaux, D. et al. : Rheumatology (Oxford) **51** : 557, 2012
- 6) Lebeaux, D., Sène, D. : Best Pract Res Clin Rheumatol **26** : 449, 2012
- 7) de Masson, A., et al. : Medicine (Baltimore) **92** : 69, 2013
- 8) Lakhnani, S. et al. : Semin Arthritis Rheum **17** : 221, 1988
- 9) Haddad, H. et al. : Hematol Oncol Stem Cell Ther **7** : 90, 2014
- 10) Antic, M. et al. : Dermatology **213** : 93, 2006
- 11) Blaser, K.U. et al. : Schweiz Med Wochenschr **119** : 1899, 1989
- 12) Fujimoto, M. et al. : J Rheumatol **22** : 563, 1995
- 13) Nakajima, H. et al. : Intern Med **36** : 654, 1997
- 14) Nashel, J., Steen, V. : Clin Rheumatol 2014 in press
- 15) Jinnin, M. et al. : Br J Dermatol **151** : 407, 2004
- 16) Kirchgesner, T. et al. : Diagn Interv Imaging **96** : 341, 2015
- 17) Moulton, S.J. et al. : AJR Am J Roentgenol **184** : 975, 2005
- 18) Baumann, F. et al. : AJR Am J Roentgenol **184** : 169, 2005
- 19) Kissin, E.Y. et al. : J Clin Rheumatol **19** : 382, 2013
- 20) Marie, I., Sauvetre, G. : Joint Bone Spine **81** : 541, 2014
- 21) Pinal-Fernandez, I. et al. : Autoimmun Rev **13** : 379, 2014
- 22) Chazeraïn, P. et al. : Rev Rhum Engl Ed **64** : 433, 1997
- 23) Hamilton, M.E. : Ann Rheum Dis **50** : 55, 1991
- 24) Waller, P.A. et al. : J Rheumatol **21** : 1567, 1994
- 25) Hayashi, N. et al. : Br J Dermatol **142** : 830, 2000
- 26) 鈴木亜希子ほか : 皮膚病診療 **26** : 719, 2004
- 27) Manolios, N., Podgorski, M. : Clin Exp Rheumatol **15** : 223, 1997
- 28) Nishiya, K. et al. : Ann Rheum Dis **55** : 935, 1996
- 29) Endo, Y. et al. : Clin Rheumatol **26** : 1445, 2007

ガドリニウム造影剤投与から4年後に発症した腎性全身性線維症の1例*

江頭 翔^{*1}・牧野 貴充^{*1}・藤澤 明彦^{*1}
 神人 正寿^{*1}・尹 浩信^{*1}

要 約 51歳、男性。慢性腎不全のために1992年より腹膜透析中であった。2002年、多発性嚢胞腎の精査のためにガドリニウム造影剤を用いたMRIを1回のみ施行した。その4年後、四肢に皮膚の硬化、関節の拘縮が出現した。血液検査では各種自己抗体は陰性であり、大腿部皮疹の病理組織像にて真皮の膠原線維の膨化、増生および真皮全層にCD34陽性細胞の発現を認めたため、腎性全身性線維症と診断した。入院のうえナローバンドUVBでの治療を開始するとともにリハビリテーションを行ったところ、皮膚硬化の改善は十分ではなかったが、関節の拘縮は軽度改善しADLの向上が得られた。自験例ではガドリニウム造影剤の使用は少量かつ単回投与であり、さらに投与より4年経過後の発症であった。腎障害患者に対するガドリニウム投与の注意喚起が行われて日が経つが、今後も遭遇しうる疾患といえる。

キーワード 腎性全身性線維症, nephrogenic systemic fibrosis, ガドリニウム

江頭 翔, 他: 臨皮 69: 98-102, 2015

はじめに

腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis: NSF)は、2000年にCowperらによって提唱された疾患概念であり、腎不全患者に発症する下肢優位の左右対称性の皮膚硬化を特徴とした全身性疾患である¹⁾。皮膚以外に、肺や心筋、横隔膜、腹膜など全身に石灰化を認めることから、NSFと提唱された。2006年Grobnerらによりガドリニウム造影剤への曝露との関連が報告され、その後ガドリニウム投与との関連を示す報告が多数されている²⁾。今回われわれは、ガドリニウム

造影MRI施行後4年という長期経過の後に発症したNSFの1例を経験したので報告する。



症 例

患 者: 51歳、男性

初 診: 2011年10月

主 訴: 四肢の皮膚硬化、関節の拘縮

家族歴: 特記すべき事項なし。

既往歴: 慢性腎不全、腎癌、塞栓性脳梗塞、二次性副甲状腺機能亢進症

現病歴: 1992年、慢性腎不全の診断にて腹膜

* A case of nephrogenic systemic fibrosis developing in four years gadolinium contrast agent after use

^{*1} Sho EGASHIRA, Takamitsu MAKINO, Akihiko FUJISAWA, Masatoshi JINNIN and Hironobu IHN: 熊本大学医学部附属病院皮膚科形成再建科 Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto, Japan

〔論文責任者〕江頭 翔: 熊本大学医学部附属病院皮膚科形成再建科(☎ 860-8556 熊本市中央区本庄 1-1-1)

〔略語〕NSF: nephrogenic systemic fibrosis, ROM: range of motion, STEF: simple test for evaluating hand function

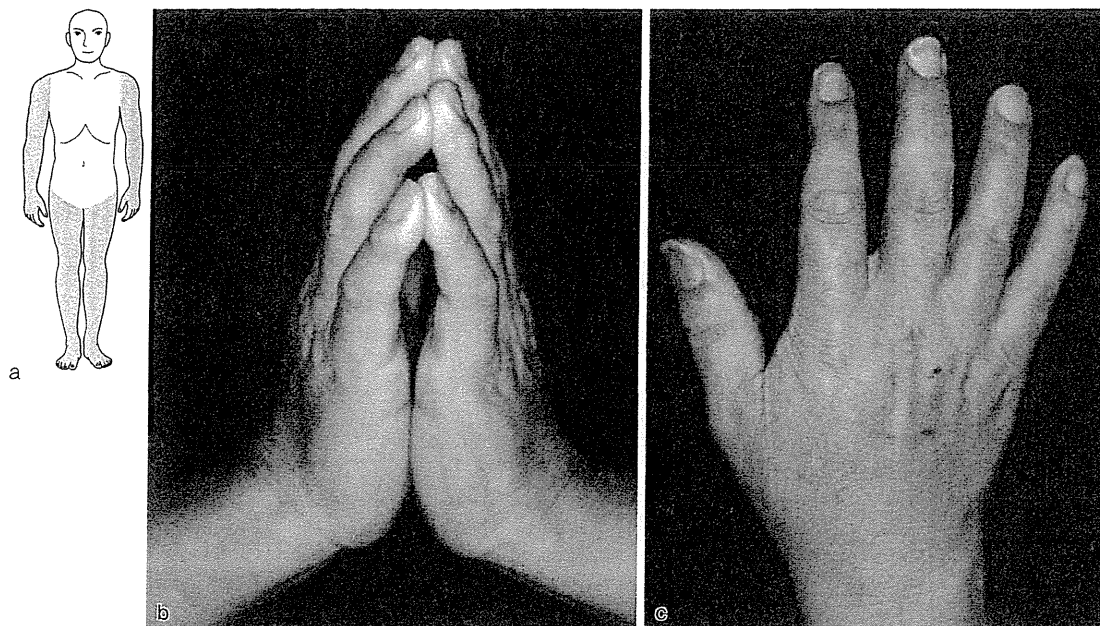


図1 硬化範囲(赤色部)と手の臨床像

a: 四肢, 特に下肢優位にびまん性の皮膚硬化を認める(赤色部).
b, c: 肘, 膝, 手指関節に屈曲拘縮と高度の可動域制限がある.

透析が導入された。2002年, 多発性嚢胞腎の精査のためにガドリニウムを用いた造影MRIを1回のみ施行された。2006年, 血液透析導入となった。同年より四肢の腫脹, 皮膚硬化を自覚していた。皮膚硬化は徐々に増悪し, 関節の拘縮を認めたため近医内科を受診した。膠原病と診断され, プレドニゾロン(PSL)10mg/日の内服治療を開始された。約5年にわたりPSL内服加療されていたが症状改善が得られないため, 精査加療目的に2011年当科を紹介され受診した。

現 症: 四肢, 特に下肢優位にびまん性の皮膚硬化と関節拘縮を認めた(図1a~c)。顔面, 体幹には皮膚硬化は認めず, また舌小帯の短縮は認めなかった。Raynaud症状, 爪上皮出血点は認めなかった。Modified Rodnan skin score; 24点。

臨床検査所見: WBC 8,100/ μ l, RBC $3.94 \times 10^6/\mu$ l (基準値: $4.31 \sim 5.65 \times 10^6$), Hb 10.8 g/dl (14.0~17.7), Plt $20.3 \times 10^4/\mu$ l, Alb 3.2 g/dl (3.8~5.2), BUN 40.3 mg/dl (8~20), Crea 8.85 mg/dl (0.4~1.2l), Na 140 mEq/l, K 3.8 mEq/l, Cl 100 mEq/l, Ca 9.2 mg/dl, P 4.1 mg/dl, 血沈

1hr 35 mm, 2hr 82 mm, CRP 0.99 mg/dl (0~0.29), IgG 1192 mg/dl, IgA 484 mg/dl, IgM 168 mg/dl, 抗核抗体 40 倍以下, 抗 ss-DNA 抗体 45 AU/mL, 抗 ds-DNA 抗体 2.0 IU/ml, 抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体, 抗 SS-A 抗体, 抗 SS-B 抗体, 抗 topoisomerase-I 抗体, 抗 Jo-1 抗体, 抗 centromere 抗体, 抗 mitochondrial M2 抗体, 抗カルジオリピン B2GPI 抗体, 抗カルジオリピン抗体はすべて陰性であった。呼吸機能検査は正常。心エコーにて肥大型心筋症を認めた。

病理組織学的所見: 左大腿部の硬化局面より生検を施行した。角層, 表皮は著変なく, 真皮全層性に著明な膠原線維の膨化, 増生を認めた。アルシアンブルー染色では真皮全層にムチンの沈着を認めた。免疫染色では真皮全層にCD34陽性の紡錘形細胞を多数認め, FaXIIIa陽性細胞が散見された(図2)。

治療および経過: ガドリニウム造影剤使用歴, 四肢の皮膚硬化と関節拘縮, 各種自己抗体陰性, CD34陽性細胞のびまん性増生所見より自験例をNSFと診断した。光線療法の有効性を示した

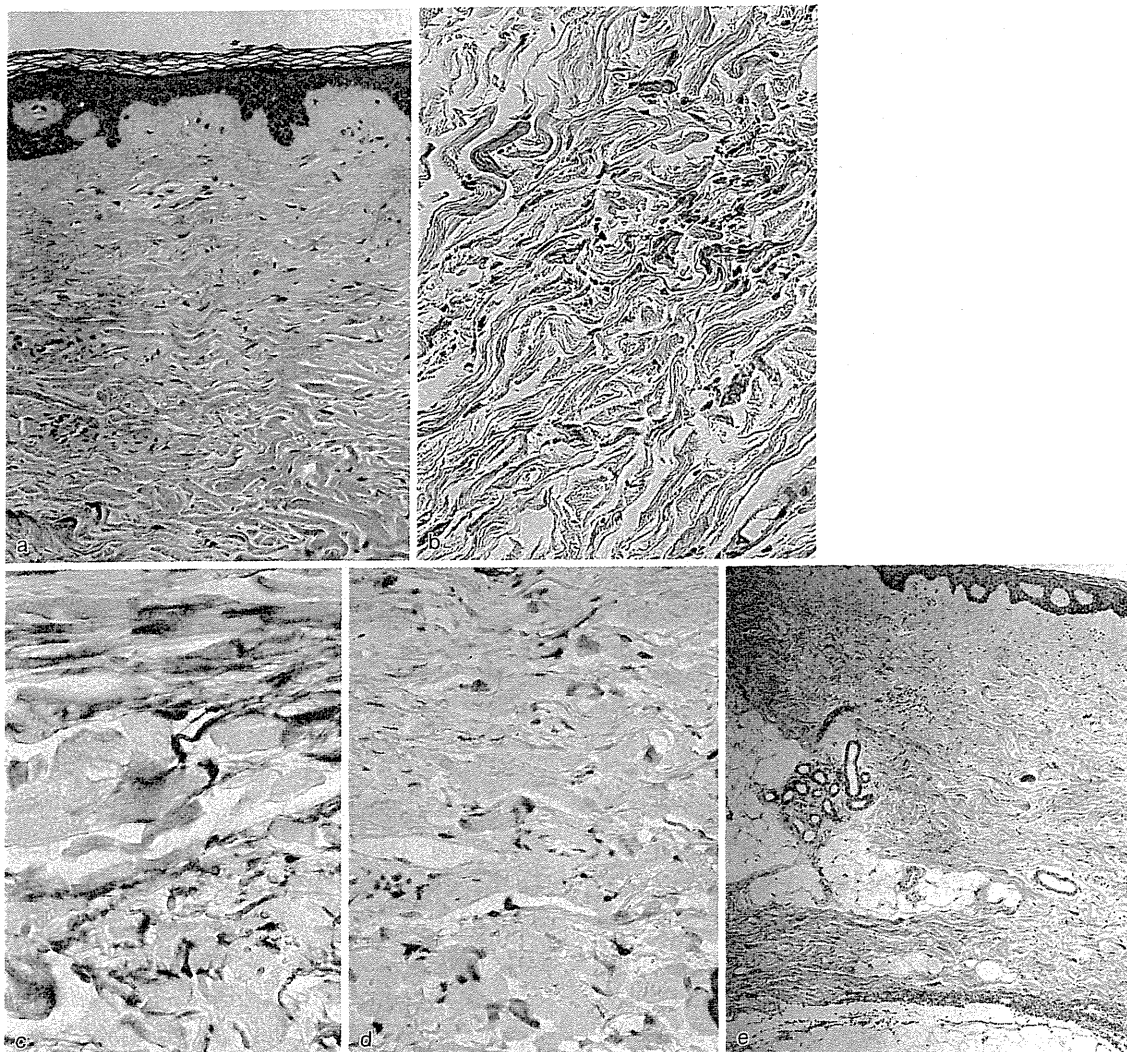


図2 病理組織所見

- a: HE 染色弱拡大像。表皮下～真皮深層にかけて膠原線維が増生している。
- b: HE 染色強拡大像。膠原線維の肥厚、増生が目立つ。
- c: CD34 染色。膠原線維に介在するように密に陽性細胞を認める。
- d: FaXIIIa 染色。膠原線維に介在するように疎に陽性細胞を認める。
- e: アルシアンブルー染色。真皮全層が青染している。

Wahba らの報告³⁾を参考に、ナローバンド UVB (NB-UVB) 照射での治療を行った。0.5 J/cm² より開始し、最大 2.15 J/cm² で計 30 回照射を行ったが、皮膚硬化は明らかな改善を認めなかった。また同時に関節の拘縮、巧緻動作能力低下に対しリハビリテーションを開始した。筋力、歩行訓練に加え作業療法として交代浴後に手指の巧緻動作訓練を実施し、関節可動域 (range of motion:

ROM) や簡易上肢機能検査 (simple test for evaluating hand function: STEF)⁴⁾にて評価を行った。ROM, STEF は明らかに改善し、車椅子による生活が中心であったものの、装具の使用で数 10 m の歩行が可能となりパソコンのキーボード操作が可能となった。現在は PSL 10 mg/日の内服、リハビリテーションを継続し加療中である (表)。



考 按

NSF は腎不全患者に発症する下肢優位の左右対称性の皮膚硬化を特徴とした全身性疾患であり、2000 年に scleromyxedema-like cutaneous disease として Cowper らによって初めて報告された¹⁾。これまでに世界で 300 例以上の報告を認めているが、人種や年齢、性別に有意差は認めていない。医中誌で検索したところ、本邦ではガドリニウム投与未確認例も含めると、自験例を含め 16 例が報告されている。基礎疾患は多岐にわたるものの透析を受けている腎不全患者が大半であり、正常腎機能患者での報告は認めていない。透析では、ガドリニウム造影剤のクリアランスが悪いとされる腹膜透析が血液透析に比べより発症リスクが高く(4.6/100 vs 0.61/100)⁵⁾、このほか外科的侵襲やエリスロポエチン投与、高カルシウム血症、高リン血症などが NSF 発症のリスクとする報告もある⁶⁾。ガドリニウム投与から発症までの期間はさまざまであるが、数週から数か月の例が多く、国内症例で発症までの期間が確認できた 8 例の平均は、9.6 週であった。

臨床上は通常、左右対称性の疼痛や痒痒を伴う四肢の発赤、腫脹、硬化を初期症状とし、時に色素沈着や皮膚硬結を伴う¹⁾。進行すると関節の拘縮を起こし、また時に肺や心筋、横隔膜など全身の臓器への障害を認める。鑑別としては全身性強皮症や硬化性粘液水腫、好酸球性筋膜炎などが挙げられる。全身性強皮症とは Raynaud 症状を欠き、顔面、体幹の皮膚硬化がないことが臨床上の大きな相違点であり、また特異的自己抗体が陰性であることから鑑別される。硬化性粘液水腫は皮膚症状が類似しているが、NSF は頭部に病変を認めず、また paraproteinemia を認めないことから鑑別は容易とされている。好酸球性筋膜炎は、臨床的に運動や外傷の既往、手指・足趾に皮膚硬化を認めず体幹にも病変が及ぶこと、また血液検査での好酸球増多や、組織中の好酸球浸潤を認めることから鑑別可能である。

病理組織像では、真皮膠原線維の肥厚・増生、軽度の炎症細胞浸潤を認める。免疫組織染色では CD34 陽性線維芽細胞の全層性の増生が特徴的で

表 下肢機能評価結果

	治療前		治療後	
	右	左	右	左
ROM				
股関節	60°	60°	100°	100°
膝関節	25°	40°	60°	60°
足関節	0°	0°	10°	10°
STEF	84 点	85 点	94 点	92 点

ROM: range of motion, STEF: simple test for evaluating hand function

治療後 ROM, STEF の改善を認める。

あり、強皮症との鑑別にも有用と考えられる。このほか CD68/FaXIIIa 陽性の樹状細胞の増生、ムチンの沈着を認める。

2006 年 Grobner らがガドリニウム含有 MRI 造影剤使用歴との強い関連を見出し、その後両者の関連を示唆する報告が多数発表されている²⁾。ガドリニウム造影剤は通常、安全に使用するために安定したキレートとして用いられているが、その安定性は製品により異なり、特に linear, non-ionic type の造影剤は安定性が低い⁷⁾。ガドリニウムの半減期は、腎機能正常者では 1.5~2 時間とされ、一方、eGFR 20~40 ml/分では 10 時間、終末期腎障害では 30 時間以上といわれている⁸⁾。このように体外排泄が遅延することで体内に長時間ガドリニウムが残存し、キレートから遊離したガドリニウムが組織に沈着、その毒性を発揮することで線維化をもたらすものと考えられている。

これまで NSF に対し、トラニラスト内服、ステロイドパルス、血漿交換療法、PUVA などさまざまな治療が試みられているが、有効性が確立した治療法はない。腎移植にて改善を認めたとの報告があるが、症例数が少なく、今後のエビデンスの蓄積が必要と思われる。また低用量イマチニブ内服についても臨床研究が行われており、TGF- β 、PDGF の活性化を阻害するとされる同薬にて、症例は少ないものの皮膚硬化の改善が報告されている⁹⁾。

自験例では前医にて PSL 10 mg/日内服が開始されていた。当科では侵襲の少ない治療法から行うこととし、NB-UVB での治療を選択したが、30 回の照射後も皮膚硬化に対しては十分な改善

は認めていない。一方で同時に開始したりハビリテーションでは、ROMやSTEFの改善を認めており、ADLの改善に有効である可能性が高いと考えられる。

現在NSFには有効な治療法が確立されていないことから、予防が重要となる。腎障害患者におけるガドリニウム造影剤使用に関するガイドライン2009では、①長期透析が行われている終末期腎障害、②非透析例でGFRが30 ml/min/1.73 m²未満の慢性腎不全、③急性腎不全の場合には原則としてガドリニウム造影剤を投与すべきではないとされており、腎機能低下時にやむを得ず投与する場合には、NSF発症報告の多いガドリニウム造影剤の使用を避けるのが望ましいとされている¹⁰⁾。また、Wangらは、①60歳以上か腎障害のある患者では血清クレアチニン値を測定する、②推定eGFR<60 mL/分/m²の場合、造影剤投与量は20 mlまで、③eGFR<30 ml/分/m²あるいは透析中患者は使用禁止、とすることで、新規NSF発症者を認めていないと報告している¹¹⁾。

今回われわれは、腹膜透析中のガドリニウム投与後に発症したNSFの1例を経験した。発症ま

での期間が4年と、これまでの報告と比べ長期にわたっており、また投与されたガドリニウムは15 mlと単回少量の使用であった。たとえ少量の使用であっても、また投与から数年という時間経過後においても発症する危険があることが示された。いまだ皮膚硬化に対する有効な治療法が確立しておらず、早期のエビデンス構築が望まれる。

文 献

- 1) Cowper SE, et al: Lancet 356:1000, 2000
- 2) Grobner T: Nephrol Dial Transplant 21:1104, 2006
- 3) Wahba IM, et al: Nephrol Dial Transplant 22:631, 2007
- 4) 金子 翼: 簡易上肢機能検査—検査者の手引き。酒井医療, 1986
- 5) Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Morb Mortal Wkly Report 2002–2006. 56:137, 2007
- 6) Marckmann P, et al: Nephrol Dial Transplant 22:3174, 2007
- 7) 対馬義人, 他: 日透析医学会誌 40:805, 2007
- 8) Schuhmann-Giampieri G, et al: Contrast Media in MRI, Medicom, Berlin, p 313, 1990
- 9) Kay J, et al: Arthritis Rheum 58:2543, 2008
- 10) 細谷龍男, 他: 日腎会誌 51:839, 2009
- 11) Wang Y, et al: Radiology 260:105, 2011

MEDICAL BOOK INFORMATION

医学書院

これだけは気をつけたい

高齢者への薬剤処方

編集 今井博久・福島紀子

●B6 頁288 2014年
定価: 本体3,800円+税
[ISBN978-4-260-01202-7]

高齢者が服用する際に注意した方がよい薬剤について、その注意点や対応を解説したもの。代替薬やその使用方法がある場合には具体的に記載。米国の高齢者への薬剤投与に関するBeers基準の日本版。付録として常に服用を避けるべき薬剤一覧、既往歴から避けるべき薬剤一覧も収載。

特集

リウマチ性疾患の病因・病態に関する up-to-date

強皮症—発症から線維化に
いたる病態について—*

尹 浩 信**

Key Words : sclerotic changes, endothelial cell injury, extracellular matrix, immune activation

はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)は皮膚の線維性変化を主徴とし、ときに内臓諸臓器の線維化を伴う。線維化の病態形成は、血管内皮細胞傷害、リンパ球や単球の活性化に始まり、線維芽細胞における細胞外マトリックス調節異常に至ると考えられており、線維芽細胞の活性化が線維化の過程で重要な役割を果たしていると考えられている。本稿ではSScの発症から線維化に至る病態に関する知見を紹介した。

血管障害

血管内皮細胞障害あるいは血管内皮細胞の活性化は本症の初期の変化であり、初期の病因とも考えられている。活性化したリンパ球、マクロファージから産生されるtransforming growth factor- β (TGF- β), platelet-derived growth factor (PDGF)などのサイトカインが血管内皮細胞の活性化あるいは障害を起し、接着因子の発現亢進、血小板や凝固系の活性化を誘導することが想定されている¹⁾。また、活性化した血管内皮細胞からはendothelin-1 (ET-1)が産生され、線維芽細胞の活性化に関与する可能性が指摘されてい

る¹⁾。また、本症では血管新生の欠如が知られ、おそらく骨髄由来末梢循環血管内皮前駆細胞(CD34⁺ circulating endothelial progenitor cells)が減少しているためと考えられた²⁾。しかしながら、他の報告では骨髄由来末梢循環血管内皮前駆細胞が増加しているが、機能が低下していると報告され、今後の研究によってこれらの乖離が解決されることが考えられる³⁾⁴⁾。さらに、近年周皮細胞(pericyte: 中胚葉由来の細胞で毛細血管外壁細胞)も注目を集めている。周皮細胞は血管平滑筋、線維芽細胞、筋芽細胞に分化する能力を持ち、血管内皮細胞増殖に関与することが知られている。SScでは周皮細胞におけるPDGF受容体の発現が亢進し、増殖し、血管壁の肥厚、血管の狭小化に関与している可能性および、周皮細胞増殖による線維化への関与が指摘されている⁵⁾。

免疫異常

特異的自己抗体の発現は、本症の特徴の1つであり、90%以上の症例で抗核抗体の出現が確認される。本症における自己抗体発現は、「molecular mimicry」説、B細胞異常による慢性的なB細胞活性化、自己抗原ペプチドの過剰発現ないし局在の変化などによる、などさまざまに説明されているが、いまだ明らかではない。また、これらの自己抗体の病態への関与は明らかではない。近年、線維芽細胞、血管内

* Pathogenesis of systemic sclerosis.

** Hironobu IHN, M.D., Ph.D.: 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(☎860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1); Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 860-8556, JAPAN

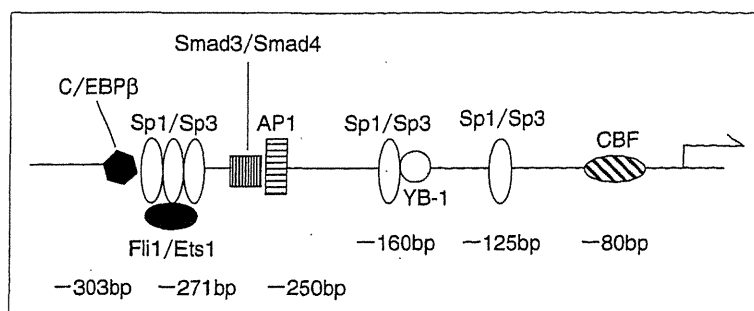


図1 ヒト $\alpha 2(I)$ コラーゲン遺伝子プロモーター領域と転写因子
-160bp領域は転写抑制領域として、その他の領域は転写活性化領域として機能し、C/EBP β , Fli1/Ets1, YB-1は転写抑制因子、その他は転写活性化因子として機能することが知られている。

皮細胞, PDGF受容体に対する自己抗体が存在し, またこれらの自己抗体が線維芽細胞や血管内皮細胞の活性化や組織障害に関与する可能性が指摘され注目を集めている⁶⁾。特に, PDGF受容体に対する自己抗体は線維芽細胞のコラーゲン遺伝子発現を亢進させると報告され非常に興味深い⁶⁾。

T細胞およびマクロファージの活性化が本症の病変組織で確認され, またT細胞の活性化はオリゴクローナルな増殖を示し, Th2細胞優位と報告されてきたが⁷⁾, 近年自己免疫に関与するとされるTh17細胞の本症への関与も示唆されるようになり⁸⁾, IL-17, IL-22, IL-23を含めたさらなる検討が望まれる。制御性T細胞のSScへの関与も示されているが, 相反する報告も多く, 議論されている⁹⁾。また, マクロファージの中でも線維化に関与するとされ, またTGF- β を産生するM2マクロファージの増加, 活性化がSScでは報告されており, 同症における線維化への関与が考えられ, 非常に興味深い¹⁰⁾。この点のさらなる研究の発展が期待されている。

近年の研究では, 本症の自己免疫におけるB細胞の関与が示唆され, さらに本症の線維化にB細胞異常が関与する可能性が示唆され, 注目を集めている。本症ではnaïve B細胞が増加し, memory B細胞が減少していることが報告された¹¹⁾。また, B細胞表面のCD19のみならず, CD80, CD86およびCD95の過剰発現が示され, 慢性的B細胞活性化が示唆されている¹¹⁾。さらに慢性的B細胞活性化は, IL-6過剰産生を介し

て皮膚硬化に関与する可能性が示され, 注目されている¹²⁾。

線維芽細胞活性化

本症ではコラーゲンをはじめとする細胞外マトリックス蛋白合成が亢進し, これは転写レベルの異常, すなわちコラーゲン遺伝子などの細胞外マトリックス遺伝子転写亢進によることが示されている。この点から本症におけるコラーゲン遺伝子転写亢進の機序がI型コラーゲン遺伝子プロモーターを用いて精力的に検討された。ヒト $\alpha 2(I)$ コラーゲン遺伝子プロモーター領域には転写因子Sp1/Sp3, CCAAT-binding factor (CBF), Smad3/Smad4, Ets結合部位などが存在し, これらの転写因子によって複雑に制御されることが知られている¹³⁾(図1)。これらの転写因子に関しては, まずCBFのDNA結合能がSSc線維芽細胞では亢進していると報告され, その情報伝達経路としてプロテインキナーゼC- δ の関与¹⁴⁾が近年報告されている。また, 転写因子Sp1のセリン残基リン酸化の恒常的亢進がSScにおけるI型コラーゲン遺伝子転写亢進に関与することが報告され¹⁵⁾, 転写因子Sp1の結合を阻害することによってSSc線維芽細胞におけるI型コラーゲンをはじめとする細胞外マトリックスの過剰産生が抑制されることが示され, SScの線維化において転写因子Sp1が非常に重要な役割を果たしていると考えられた。その後も種々の細胞外マトリックス遺伝子発現やTIMP遺伝子発現におけるSp1の重要性が再確認さ

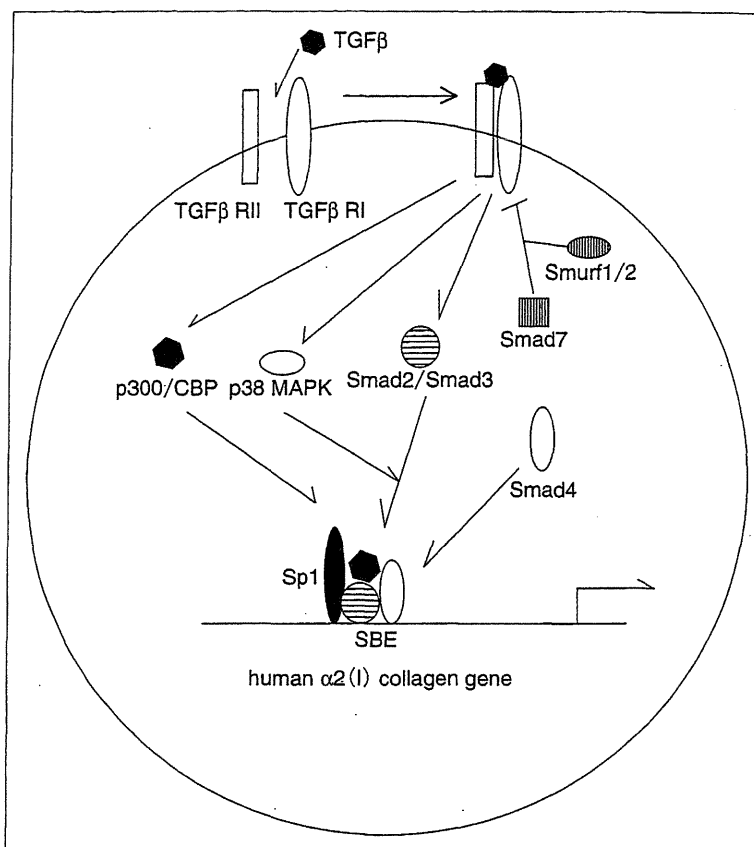


図2 TGF-β情報伝達経路

TGF-βがTGF-β受容体に結合すると、II型TGF-β受容体がI型TGF-β受容体をリン酸化し、ひき続いてSmad2/3のリン酸化が生ずる。リン酸化したSmad2/3はSmad4と複合体を形成して核内移行し、Sp1, p300/CBPとも複合体を形成してコラーゲン遺伝子発現を亢進する。

れ、またTGF-βの下流に存在し線維化に関与すると考えられている細胞成長因子connective tissue growth factor (CTGF)のSSc線維芽細胞における過剰発現においてもSp1が関与していることが報告されている。

また、この異常にはTGF-βが中心的役割を果たしていると考えられ、まずTGF-βの発現亢進がSScの皮膚病変部においても報告された。しかしながら、培養SSc皮膚線維芽細胞のTGF-β産生は正常皮膚線維芽細胞と差がないことが示され¹⁶⁾、むしろ線維化した病変部の皮膚線維芽細胞におけるTGF-β受容体の過剰発現によってSScにおけるコラーゲン遺伝子転写亢進が生じていると考えられている¹⁶⁾。また、皮膚線維芽細胞に一過性にTGF-β受容体を過剰発現させた場

合コラーゲン遺伝子転写活性の亢進をみるため、TGF-β受容体発現亢進が線維化に関与する可能性が示唆されている。

また、TGF-βの主な情報伝達経路としてSmadが注目されている(図2)。Smad3ノックアウトマウスでは皮膚および肺の線維化が抑制され、Smad3の線維化における重要性が示唆されている。さらにSmad2, Smad3, Smad4が肝線維化に関与していることがin vivo, in vitroの実験系で示され、Smadの線維化における重要性が再確認されている。また、Smad7の遺伝子導入が腎硬化症の発症を抑制することが報告され、この結果はSmad7が線維化において抑制的に機能することを示すのみならず、線維化の新しい治療法の開発につながると考えられる。Smad蛋白の発

現量がSSc線維芽細胞においても検討され、SSc線維芽細胞の一部はSmad3を過剰発現していると報告され、またSSc線維芽細胞においてはSmad2, Smad3がTGF- β 刺激によって過剰にリン酸化すると報告された。その後の検討で、SSc線維芽細胞では恒常的に(TGF- β 刺激なしに)Smad2/3のリン酸化が亢進しており、コラーゲン遺伝子転写活性亢進に関与していると一般的に考えられるようになった¹⁷⁾。すなわちSSc線維芽細胞では恒常的にSmad2/3のセリン残基のリン酸化が亢進し、コラーゲン遺伝子プロモーター領域との結合能が亢進し、またそのco-activatorであるp300/CBPとSmad3との会合、コラーゲン遺伝子プロモーター領域に結合している転写因子Sp1とSmad3との会合が亢進していることによりコラーゲン遺伝子の発現が亢進していることが明らかとなった。

TGF- β 情報伝達を抑制するSmad7に関してはSSc線維芽細胞の一部はSmad7を過剰発現していると報告されたが、他の報告ではSSc線維芽細胞ではSmad7が減少していると報告された。その後の詳細な検討の結果、SSc皮膚線維芽細胞ではSmad7が過剰発現していることが示され¹⁸⁾、これはautocrine TGF- β loop(内因性TGF- β の活性化によって細胞内のTGF- β 情報伝達が亢進する現象)によること、さらにSmad7とそのadaptor蛋白であるSmurfの機能異常のためにTGF- β 情報伝達のnegative feedback機構が働かず、コラーゲンなどの細胞外マトリックス産生亢進が生じていることが示された¹⁸⁾。

以上の結果は、SSc線維芽細胞ではTGF- β 非存在下にTGF- β 情報伝達系が亢進していることを示しており、その機序を明らかにすることが非常に重要と考えられる。

この点に関してはまずインテグリン $\alpha\beta 5$ が注目され、SSc線維芽細胞ではインテグリン $\alpha\beta 5$ が過剰発現しており¹⁹⁾、さらに過剰発現したインテグリン $\alpha\beta 5$ がTGF- β 受容体と複合体を形成して、内因性(線維芽細胞自らが産生する)TGF- β を細胞膜表面で活性化することによって、TGF- β 情報伝達系亢進を誘導していることが示された¹⁹⁾。同様にインテグリン $\alpha\beta 3$ もSSc線維芽細胞上で過剰発現しており、過剰発現したインテグ

リン $\alpha\beta 3$ もTGF- β を細胞膜表面で活性化することによって、TGF- β 情報伝達系亢進を誘導し、線維化を誘導することが報告された。

また、SSc線維芽細胞におけるTGF- β 情報伝達系亢進の機序を明らかにするため、細胞外マトリックスの1つであり、microfibrilに分類され、生体内におけるTGF- β 活性分子として知られるthrombospondin-1が注目された。SSc線維芽細胞はthrombospondin-1を過剰産生し、過剰産生されたthrombospondin-1が内因性TGF- β を細胞膜表面で活性化していることも明らかとなった²⁰⁾。これらの点から、今後インテグリン $\alpha\beta 5$ やthrombospondin-1がSScの線維化に対する治療のターゲットとして注目されている。

近年遺伝子の転写後発現調節に関与するmicroRNAに関する研究も盛んである。SScではmiR-150の発現低下が生じて、その結果インテグリン $\beta 3$ の発現が亢進し、TGF- β 情報伝達亢進が生じるという報告も興味深く²¹⁾、SScの病態に関与するmicroRNAに関するさらなる研究が求められている。

ま と め

SScの病態に関する理解は急速に深まってきた。しかしながら、SScの病因を明らかにするにはさらなる詳細な検討が必要である。

文 献

- 1) Ihn H. Pathogenesis of fibrosis: role of TGF- β and CTGF. *Curr Opin Rheumatol* 2002; 14: 681.
- 2) Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet* 2004; 364: 603.
- 3) Allanore Y, Batteux F, Avouac J, et al. Levels of circulating endothelial progenitor cells in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 60.
- 4) Cipriani P, Guiducci S, Miniati T, et al. Impairment of endothelial cell differentiation from bone marrow-derived mesenchymal stem cells: new insight into the pathogenesis of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1994.
- 5) Rajkumar VS, Sundberg C, Abraham D, et al. Activation of microvascular pericytes in autoimmune

- Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 : 930.
- 6) Baroni SS, Santillo M, Bevilacqua F, et al. Stimulatory autoantibodies to the PDGF receptor in systemic sclerosis. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2667.
 - 7) Sakkas LI, Platsoucas CD. Is systemic sclerosis an antigen-driven T cell disease? *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1721.
 - 8) Deleuran B, Abraham DJ. Possible implication of the effector CD4⁺ T-cell subpopulation TH17 in the pathogenesis of systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2007 ; 3 : 682.
 - 9) Radstake TR, van Bon L, Broen J, et al. Increased frequency and compromised function of T regulatory cells in systemic sclerosis (SSc) is related to a diminished CD69 and TGF β expression. *PLoS One* 2009 ; 4 : e5981.
 - 10) Higashi-Kuwata M, Jinnin M, Makino T, et al. Characterization of monocyte/macrophage subsets in the skin and peripheral blood derived from patients with systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* 2010 ; 12 : R128.
 - 11) Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Altered blood B lymphocyte homeostasis in systemic sclerosis : expanded naive B cells and diminished but activated memory B cells. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 1918.
 - 12) Saito E, Fujimoto M, Hasegawa M, et al. CD19-dependent B lymphocyte signaling thresholds influence skin fibrosis and autoimmunity in the tight-skin mouse. *J Clin Invest* 2002 ; 109 : 1453.
 - 13) Ihn H. The role of TGF- β signaling in the pathogenesis of fibrosis in scleroderma. *Arch Immunol Ther Exp* 2002 ; 50 : 325.
 - 14) Jinnin M, Ihn H, Yamane K, et al. α 2(I) collagen gene regulation by protein kinase C signaling in human dermal fibroblasts. *Nucleic Acids Res* 2005 ; 33 : 1337.
 - 15) Ihn H, Tamaki K. Increased phosphorylation of transcription factor Sp1 in scleroderma fibroblasts : association with increased expression of type I collagen gene. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 2240.
 - 16) Ihn H, Yamane K, Kubo M, et al. Blockade of endogenous transforming growth factor β signaling prevents up-regulated collagen synthesis in scleroderma fibroblasts : association with increased expression of transforming growth factor β receptors. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 474.
 - 17) Ihn H. Scleroderma, fibroblasts, signaling, and excessive extracellular matrix. *Curr Rheumatol Rep* 2005 ; 7 : 156.
 - 18) Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. Impaired Smad7-Smurf-mediated negative regulation of TGF- β signaling in scleroderma fibroblasts. *J Clin Invest* 2004 ; 113 : 253.
 - 19) Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. Increased expression levels of integrin α v β 5 on scleroderma fibroblasts. *Am J Pathol* 2004 ; 164 : 1275.
 - 20) Mimura Y, Ihn H, Jinnin M, et al. Constitutive thrombospondin-1 overexpression contributes to autocrine transforming growth factor- β signaling in cultured scleroderma fibroblasts. *Am J Pathol* 2005 ; 166 : 1451.
 - 21) Honda N, Jinnin M, Kira-Etoh T, et al. miR-150 down-regulation contributes to the constitutive type I collagen overexpression in scleroderma dermal fibroblasts via the induction of integrin β 3. *Am J Pathol* 2013 ; 182 : 206.

* * *

特集

リウマチ性疾患の診療ガイドライン・推奨・治療指針

全身性強皮症*

尹 浩 信**

Key Words : skin sclerosis, vascular damage, pulmonary fibrosis, renal crisis

はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis; SSc)は均一な疾患ではなく、多様な臨床像を呈するため、その診断、評価には各種診断基準、病型分類、特異抗核抗体が用いられ、また皮膚病変、内臓病変の精査の後、個々の患者の重症度・予後を判定し、治療方針を決定することが可能となる。本稿ではSScの診断および治療方針の立て方について本邦の治療指針を用いて概説した。

SScの分類基準

SScの診断に際しては国際的にはアメリカリウ

表1 全身性強皮症の分類予備基準

大基準	近位皮膚硬化 (手指あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化)
小基準	1. 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化 2. 手指陥凹性瘢痕, あるいは指腹の萎縮 3. 両側性の肺基底部の肺線維症

大基準あるいは小基準2項目以上を満足すれば全身性強皮症と診断。ただし限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する。

(アメリカリウマチ協会による, 1980年)

マチ協会の分類予備基準が広く参考とされている(表1)¹⁾。大基準である近位皮膚硬化が存在するか、あるいは小基準(強指症, 指尖陥凹性瘢痕, 両側性肺線維症)の2項目以上が存在すればSScと診断される。

2003年に厚生労働省強皮症調査研究班(班長:

表2 厚生労働省強皮症調査研究班による全身性強皮症の診断基準

大基準	手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*
小基準	1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化 2) 手指指尖の陥凹性瘢痕, あるいは指腹の萎縮** 3) 両側性肺基底部の線維症 4) 抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体陽性
判定:	大基準あるいは小基準1)および2)~4)の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

* 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する。

** 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く。

* Guidelines for systemic sclerosis.

** Hironobu IHN, M.D., Ph.D.: 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(☎860-8556 熊本県熊本市中央区本荘1-1-1); Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Kumamoto 860-8556, JAPAN

竹原和彦教授)によって、本邦におけるSSc診断基準(表2)が改訂された²⁾。以前の研究班による診断基準は項目数が多く、記憶しにくいという問題点があったが、今回の改訂では国際的に広く用いられているアメリカリウマチ協会の分類予備基準をそのまま採用し、小基準を1項目追加した形となり、記憶しやすくなった。加えられた小項目は「抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体陽性」であり、これらの自己抗体は、SSc特異的でSScの診断上不可欠であり、また保険収載となっており一般臨床の場でも容易に測定可能である。

また、2013年に改訂された米国リウマチ学会(ACR)と欧州リウマチ学会(EULAR)による分類基準も用いられるようになった(表3)³⁾。本基準は早期例の診断にも有用となるように改訂されている。この欧米の診断基準の改訂を受け、平成26年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業 研究課題名「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドライン作成事業」(研究代表者 尹 浩信)においてSScの診断基準・重症度分類・治療指針が改訂中である。

皮膚硬化と病型分類

SScにおいては皮膚硬化が最も重要な症状である。皮膚硬化の有無、程度は前腕伸側の皮膚生検による病理組織像で確認することが必要であり、特定疾患の申請にも記載が求められている。

皮膚硬化の範囲により病型分類がなされ、現在ではLeRoy分類が一般的に用いられている。LeRoyらはlimited cutaneous systemic sclerosis (lcSSc)とdiffuse cutaneous systemic sclerosis (dcSSc)の2型に分類することを提唱し、世界的に広く使用されている⁴⁾。この分類は皮膚硬化の範囲だけではなく、いくつかの臨床所見、検査所見を加味した総合的分類である(表4)。

SScでは抗核抗体の陽性率が95%以上と高く、さまざまな核抗原に対する自己抗体が検出され、抗核抗体の検出はSScの診断や病型分類に有用である。抗トポイソメラーゼI抗体は本邦SScの約30%で陽性となり、dcSScに多く、間質性肺疾患、皮膚潰瘍と相関する。抗セントロメア

表3 強皮症分類基準2013

大基準	
近位皮膚硬化(両側MP関節を越える皮膚硬化) 9点	
小基準	
1) 強指症: 指の腫脹のみ	2点
PIP関節とMP関節間の皮膚硬化	4点
2) 手指尖端の病変: PIP関節より遠位の潰瘍	2点
陥凹性癬痕	3点
3) 毛細血管拡張	2点
4) 爪上皮毛細血管異常(≡爪上皮出血点)	2点
5) 肺高血圧症/間質性肺炎	2点
6) レイノー現象	3点
7) 抗セントロメア抗体/抗トポイソメラーゼI 3点	
抗体/抗RNAポリメラーゼIII抗体	

9点以上で全身性強皮症と診断。

1)～7)の項目は各項目点数の高い1つのみ算定する。強指症がない症例は適応外、NSF, generalized morphea, 好酸球性筋膜炎, 硬化性粘液水腫, 糖尿病性浮腫性硬化症, 肢端紅痛症, ボルフィリン症, 硬化性苔癬, GVHD, 手関節症。

ア抗体は本邦SScの約30%で陽性となり、lcSScに多く、内臓病変の合併は少ないが10%程度に肺動脈性肺高血圧症を合併し、ときに原発性胆汁性肝硬変を合併することが知られている。抗RNAポリメラーゼIII抗体は本邦SScの数%で陽性となり、dcSScに多く、腎クリーゼと相関する。抗U1RNP抗体は本邦SScの10～15%で陽性となり、間質性肺疾患、色素沈着と相関があり、overlap症候群が多いことが知られている。なお抗U1RNP抗体は全身性エリテマトーデスや混合性結合組織病でも検出されるので注意を要する。

SScの治療指針

現在SScの基礎治療薬として症状全般に有効であると考えられる薬剤などはなく、皮膚を含めた各臓器の重症度を把握し、臓器ごとに治療を考慮することが重要である。2004年に厚生労働省強皮症調査研究班が作成したSScの「重症度分類・治療指針案(2004)」と2010年に厚生労働省強皮症調査研究班が作成した「全身性強皮症診療ガイドライン(2010)」が参考となるので是非一読をお勧めする。以下に臓器ごとの治療指針を簡単に記す。