



表題：B型ボツリヌス毒素局所注入療法は、全身性強皮症に伴うレイノー現象・手指潰瘍に対して良好な治療効果を示した

—強皮症に伴うレイノー現象の新たな治療法に向けて—

趣旨

レイノー現象とは、寒冷刺激や精神的ストレスによって手指の血流障害が起こり、手指の色調が白、紫、赤と変色する現象です。多くの全身性強皮症患者で初発症状として出現し、長時間にわたって疼痛、痺れを来すために患者の日常生活に著しい影響を及ぼし QOL の低下をもたらします。さらに血流障害が進行すると手指に潰瘍（キズ）を生じます。手指の潰瘍は治りにくく、これまでに確立された治療法がないために新たな治療法が切望されています。

今回、私たちの研究グループは、レイノー現象や手指潰瘍をもつ全身性強皮症患者に対する B 型ボツリヌス毒素局所注入療法の安全性・有効性について検討しました。その結果、B 型ボツリヌス毒素局所注入療法によって、レイノー症状の重症度と痛みの改善ばかりでなく、手指潰瘍の縮小、治癒もみられました。本研究成果によって、B 型ボツリヌス毒素局所注入療法のレイノー現象に対する高い有効性・安全性が示され、今後、新たな治療法となる可能性が期待されます。本研究は、国際雑誌 *Acta Dermato-Venereologica* に 3 月 30 日にオンライン掲載されました。

概要

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学の石川 治教授、茂木精一郎講師と群馬大学医学部附属病院臨床試験部の中村哲也教授、伊達佑生准教授のグループは、全身性強皮症に伴うレイノー現象・手指潰瘍に対する新たな治療法の効果を臨床研究として実施しました。

全身性強皮症は、皮膚および内臓が硬くなる変化（硬化、もしくは線維化という）、血管障害、免疫異常を特徴とする発症機序不明の全身性疾患であり特定疾患に指定されています。国内では約 3 万人の患者さんがいます。レイノー現象とは、寒冷刺激や精神的ストレスによって手指の血流障

害が起こり、手指の色調が白、紫、赤と変色する現象です。多くの全身性強皮症患者で初発症状として出現し、長時間にわたって疼痛、痺れを来すために患者の日常生活に著しい影響を及ぼし、QOL の低下をもたらします。さらに血流障害が進行すると手指に潰瘍（キズ）を生じます。レイノー現象や手指潰瘍は治りにくく、感染を起こすと潰瘍が拡大し、指趾切断に至る可能性もあるため、有効な治療が切望されています。

これまでに有効な治療法は確立されていませんが、近年、欧米から A 型ボツリヌス毒素の局所注入によって症状が改善したという報告がみられています。ボツリヌス毒素は、神経伝達物質を阻害する機能を持ち、眼瞼攣縮、片側顔面痙攣、痙性斜頸、四肢痙縮、下肢痙縮による尖足、腋窩多汗症などへの使用が保険で認められている薬剤です。以前に、私たちの研究グループは、レイノー現象をもつ 10 人の全身性強皮症患者に対して A 型ボツリヌス毒素を手指基部に注入し、本邦においてもレイノー現象に対するボツリヌス毒素の高い有効性・安全性を示しました。

今回は、レイノー現象や手指潰瘍をもつ 45 人の全身性強皮症患者を①無投与群、および B 型ボツリヌス毒素を片手に 250、1000、2000 単位注入する 4 群に無作為化割り付けを行いました。A 型と B 型の違いは、B 型は、値段が A 型の約 6 割と安いこと、効果発現が早いこと、自律神経に対する効果が高いことなどが知られています。B 型ボツリヌス毒素は、手指基部に注入しました。レイノースコアによるレイノー症状の重症度（頻度、色調、持続時間など）と痛み（VAS）は、投与前と比較して投与 4 週間後では、1000、2000 単位群において、無投与群、250 単位群と比べて有意に改善し、その効果は 1 回の注入で 16 週間持続して観察されました。冷水負荷直後から 10 分後の皮膚温度の回復度は、投与前と比べて 4 週間後では、2000 単位群において有意に上昇していました。手指潰瘍は、無投与群と比べて、1000、2000 単位群で著明な縮小・治癒がみられました。また、1000、2000 単位群では、手指潰瘍の新生も有意に抑制されました。2000 単位群で一時的な軽度の筋力低下が 1 例でみられましたが、重篤な副作用はありませんでした。これらの結果より、レイノー現象および手指潰瘍に対する B 型ボツリヌス毒素の高い有効性・安全性を示すことが出来ました。

社会的意義とこれからの展望

今回の研究による成果によって、将来、B 型ボツリヌス毒素局所注入療法が強皮症に伴うレイノー現象・手指潰瘍に対する新たな治療法として臨床応用される可能性が期待されます。現在、世界中でボツリヌス毒素が強皮症のレイノー現象・手指潰瘍に対する治療法として認可されている国はありませんが、本研究成果を発展させることで、今後、ボツリヌス毒素が、レイノー現象や手指潰瘍に対して治療薬として使用できるようになり、痛みやしびれに困っている強皮症患者さんを救うことができる画期的な治療法になる可能性があります。

本邦における適応拡大に向けて、2016 年 12 月より当院にて医師主導治験としてランダム化二重盲検試験を開始しています。

<http://ciru.dept.showa.gunma-u.ac.jp/information/pdf/bosyu201612.pdf>

掲載論文

雑誌名 : Acta Dermato-Venereologica (2017 年 3 月 30 日オンライン掲載)

Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis.

Sei-ichiro Motegi #, Akihito Uehara, Kazuya Yamada, Akiko Sekiguchi, Chisako Fujiwara, Sayaka Toki, Yuki Date, Tetsuya Nakamura and Osamu Ishikawa

(#責任著者)

本件に関するお問い合わせ先 :

国立大学法人群馬大学大学院医学系研究科

皮膚科学 講師 茂木 精一郎 (もてぎ せいいちろう)

取材対応窓口 :

国立大学法人群馬大学昭和地区事務部総務課

広報係長 田原 美粧 (たはら みさ)

電話 :027-220-7895

F A X :027-220-7720

E-mail: m-koho@jimu.gunma-u.ac.jp