

全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

浅野善英¹ 神人正寿² 川口鎮司³ 桑名正隆⁴ 後藤大輔⁵ 佐藤伸一⁶
竹原和彦⁷ 波多野将⁸ 藤本 学⁹ 麦井直樹¹⁰ 尹 浩信¹¹

1. 診断基準

大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

小基準

- ①手指に局限する皮膚硬化*1
- ②爪郭部毛細血管異常*2
- ③手指尖端の陥凹性癬痕,あるいは指尖潰瘍*3
- ④両側下肺野の間質性陰影
- ⑤抗 Scl-70 (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 III 抗体のいずれかが陽性

除外基準

以下の疾患を除外すること

腎性全身性線維症, 汎発型限局性強皮症, 好酸球性筋膜炎, 糖尿病性浮腫性硬化症, 硬化性粘液水腫, ボルフィリン症, 硬化性萎縮性苔癬, 移植片対宿主病, 糖尿病性手関節症, Crow-Fukase 症候群, Werner 症候群

診断の判定

大基準, あるいは小基準①及び②~⑤のうち1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断する。

注釈

*1 MCP 関節よりも遠位にとどまり, かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る

*2 肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる#, または capillaroscopy あるいは dermoscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる##

*3 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

爪上皮出血点 (図1) は出現・消退を繰り返すため, 経過中に2本以上の指に認められた場合に陽性と判断する

図2に示すような, 毛細血管の拡張 (矢頭), 消失 (点線内), 出血 (矢印) など

2. 重症度分類 総論

総論

Medsgger らは, 重症度 (severity) は damage (不可逆的な変化) と activity (可逆的な変化) の相加的

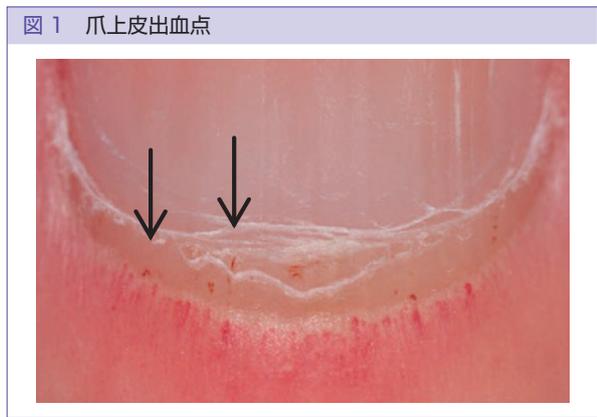
- 1) 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
- 2) 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野准教授
- 3) 東京女子医科大学リウマチ科臨床教授
- 4) 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野大学院教授
- 5) 筑波大学医学医療系内科准教授
- 6) 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
- 7) 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授
- 8) 東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座特任准教授
- 9) 筑波大学医学医療系皮膚科教授
- 10) 金沢大学附属病院リハビリテーション部作業療法士
- 11) 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授

表1 新 Minds 推奨グレード

推奨の強さの提示について	
推奨グレード	
1	強く推奨する
2	提案する
なし	決められない場合
エビデンスのレベル分類	
A	効果の推定値に強く確信がある
B	効果の推定値に中程度の確信がある
C	効果の推定値に対する確信は限定的である
D	効果の推定値がほとんど確信できない

旧エビデンスレベル分類		本ガイドラインにおけるエビデンスレベル分類	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス	A	I, II
II	1つ以上のランダム化比較試験による	B	III
III	非ランダム化比較試験による	C	IV
IV ^a	分析疫学的研究(コホート研究)	D	VまたはVI
IV ^b	分析疫学的研究(症例対照研究, 横断研究)		
V	記述研究(症例報告やケース・シリーズ)		
VI	患者データに基づかない, 専門委員会や専門家個人の意見		

推奨文は推奨の強さにエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記する。
 (例) 1) 患者Pに対して治療Iを行うことを推奨する(1A) = (強い推奨, 強い根拠に基づく)
 2) 患者Pに対して治療Cに比べ治療Iを行うことを提案する(2C) = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
 3) 患者Pに対して治療Cも治療Iも行わないことを提案する(2D) = (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
 4) 患者Pに対して治療Iを行わないことを強く推奨する(1B) = (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)



なものと定義している¹⁾。国際的には、本症の重症度としては、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) が使用され²⁾、各種臨床試験の endpoint として評価の中心となっている。確かに mRSS は、一般的に内臓病変などとも相関し、治療などにより比較的短期間に変化することより、1~2年以内の臨床試験には有用であろう。

しかしながら、皮膚硬化は、軽度ながらも肺線維症の高度な例も存在することより、個々の症例においては、mRSSのみが重症度を反映しているとはいえない。したがって、本重症度指針では、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度 score の高いものをその症例の重症度としたい。

文献

1) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akeson A, et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*, 1999; 26:

2159-2167.

2) Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, et al: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (Modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1995; 22: 1281-1285.

全身一般 (表3)

Medsgger の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

3. 重症度分類 皮膚

皮膚硬化

mRSS	
0 (normal)	0
1 (mild)	1~9
2 (moderate)	10~19
3 (severe)	20~29
4 (very severe)	>30

関節 (表4)

各関節の正常可動域：手首関節 160°，肘関節 150°，膝関節 130°

次に各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度

0 (normal)	0
1 (mild)	1~3

図2 capillaroscopy 像

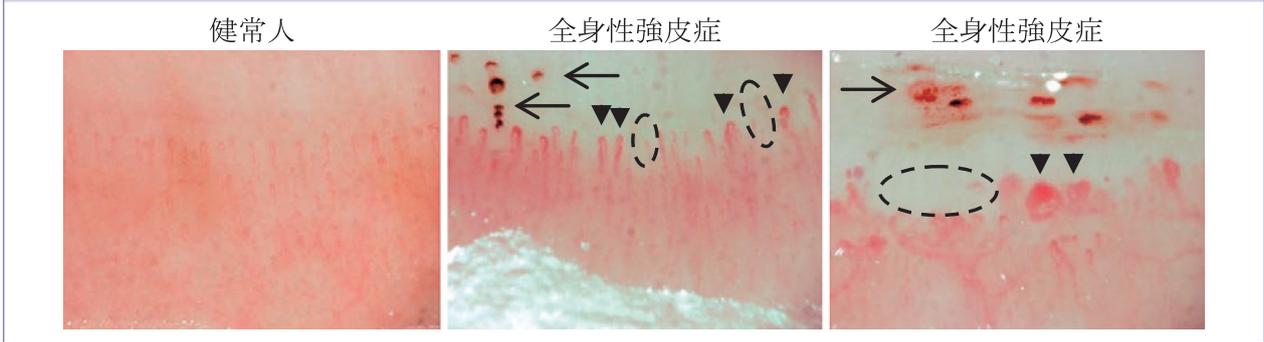


表3 重症度分類 全身一般

0 (normal)	: normal
1 (mild)	: 発症前に比較して 5% ~ 10% 未満の体重減少
2 (moderate)	: 発症前に比較して 10% ~ 20% 未満の体重減少
3 (severe)	: 発症前に比較して 20% ~ 30% 未満の体重減少
4 (very severe)	: 発症前に比較して 30% 以上の体重減少

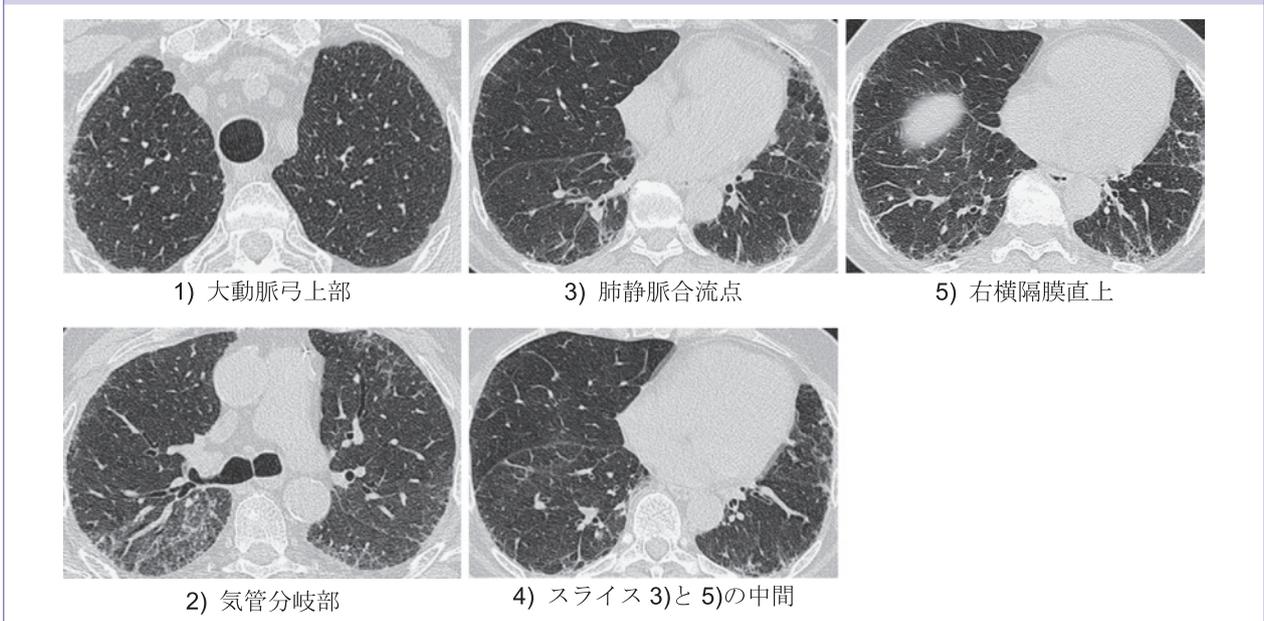
除外項目：患者自身の意図的なダイエットを除く

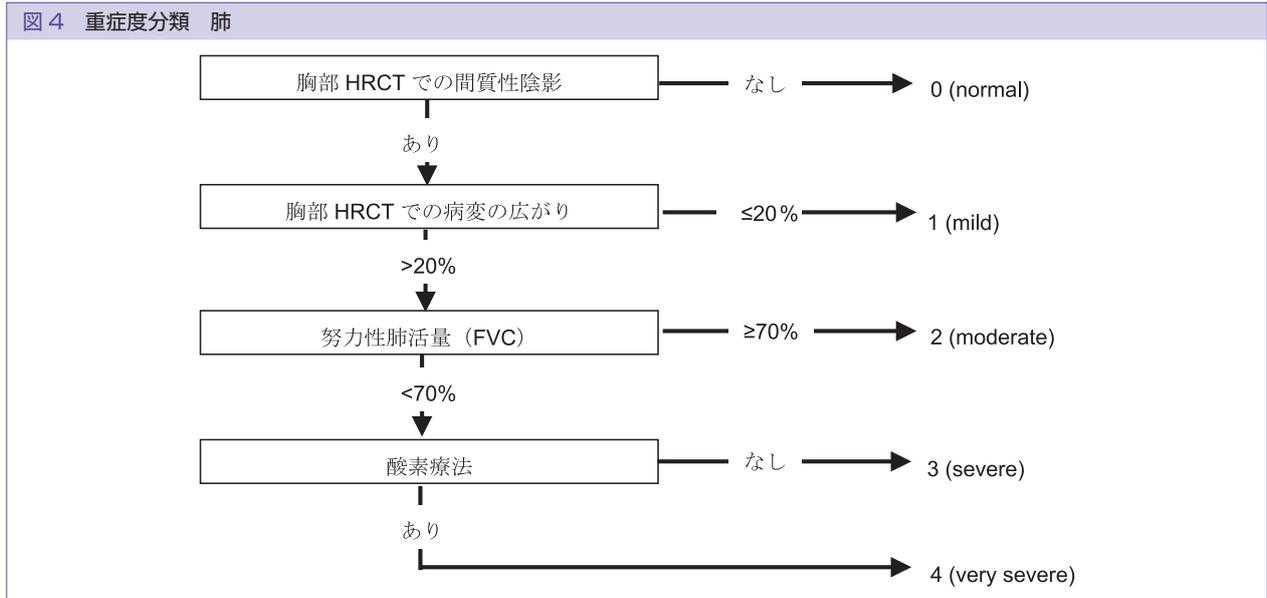
検討項目：①貧血（ヘマトクリット） ②血小板数 ③血沈
④LDH ⑤HAQ ⑥血清IgG値

表4 関節可動域

ポイント	基準	手関節	肘関節	膝関節
0	95% 以上	152° 以上	142.5° 以上	123.5° 以上
1	75% 以上 ~ 95% 未満	120° 以上 152° 未満	112.5° 以上 142.5° 未満	97.5° 以上 123.5° 未満
2	50% 以上 ~ 75% 未満	80° 以上 120° 未満	75° 以上 112.5° 未満	65° 以上 97.5° 未満
3	25% 以上 ~ 50% 未満	40° 以上 80° 未満	37.5° 以上 75° 未満	32.5° 以上 65° 未満
4	25% 未満	40° 未満	37.5° 未満	32.5° 未満

図3 胸部HRCTによる病変の広がりの評価法





2 (moderate) 4~7
3 (severe) 8 以上

注意事項：可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

4. 重症度分類 肺

肺病変 (図 3, 図 4)

図 3 に示す 5 スライスで ILD と関連する全ての陰影 (すりガラス影, 網状影, 蜂窩影, 嚢胞影) の占めるおおよその面積比を求め (5% 単位), それらの平均を病変の広がりとする. (Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-54) HRCT 下の病変の広がり と 努力性肺活量 (FVC) 酸素療法の有無を組み合わせる重症度分類を行う (図 4).

5. 重症度分類 消化管

消化管病変

(1) 上部消化管病変

- 0 (normal) 正常
- 1 (mild) 食道下部蠕動運動低下 (自覚症状なし)
- 2 (moderate) 胃食道逆流症 (GERD)
- 3 (severe) 逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難

4 (very severe) 食道狭窄による嚥下困難

(2) 下部消化管病変

- 0 (normal) 正常
- 1 (mild) 自覚症状を伴う腸管病変 (治療を要しない)
- 2 (moderate) 抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
- 3 (severe) 吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
- 4 (very severe) 中心静脈栄養療法が必要

6. 重症度分類 腎

腎病変

- | | |
|-----------------|-----------------------------------|
| | eGFR (mL/分/1.73 m ²)* |
| 0 (normal) | 90 以上 |
| 1 (mild) | 60 から 89 |
| 2 (moderate) | 45 から 59 |
| 3 (severe) | 30 から 44 |
| 4 (very severe) | 29 以下または血液透析導入 |

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合, この基準での評価から除外する.

*全身性強皮症では, 筋肉量が低下することがあり, 筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する.

男性: $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性: $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

表5 重症度分類 心臓

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率 (EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NHYA I度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NHYA II度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NHYA III度	カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NHYA IV度			

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

7. 重症度分類 心臓

心臓病変 (表5)

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

拡張早期左室流入波 (E波) と僧帽弁輪速度 (e'波) の比 E/e'>15 を拡張障害と定義する。

8. 重症度分類 肺高血圧症

肺高血圧症

0 (normal)	肺高血圧症 (PH) なし
1 (mild)	PH あり, かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり, かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり, かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり, かつ WHO クラス IV

右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4 m/分を超える場合 (= 三尖弁圧較差が 46 mmHg を超える場合) に PH と診断する。

9. 重症度分類 血管

血管病変

0 (normal)	normal
1 (mild)	Raynaud's phenomenon
2 (moderate)	digital pitting ulcers
3 (severe)	other skin ulcerations
4 (very severe)	digital gangrene

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

*Digital pitting ulcers は、手指近位指節間関節より

も遠位の小潰瘍病変とする

10. 診療ガイドライン 皮膚

皮膚硬化

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か？

推奨文：mRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。

推奨度：1B

解説：皮膚硬化を正確に定量する方法にはこれまでに確立したものはなく、触診のみで皮膚硬化を半定量的に評価するスキンスコアが広く用いられており、現在用いられている中でもっとも有用な指標と考えられている。

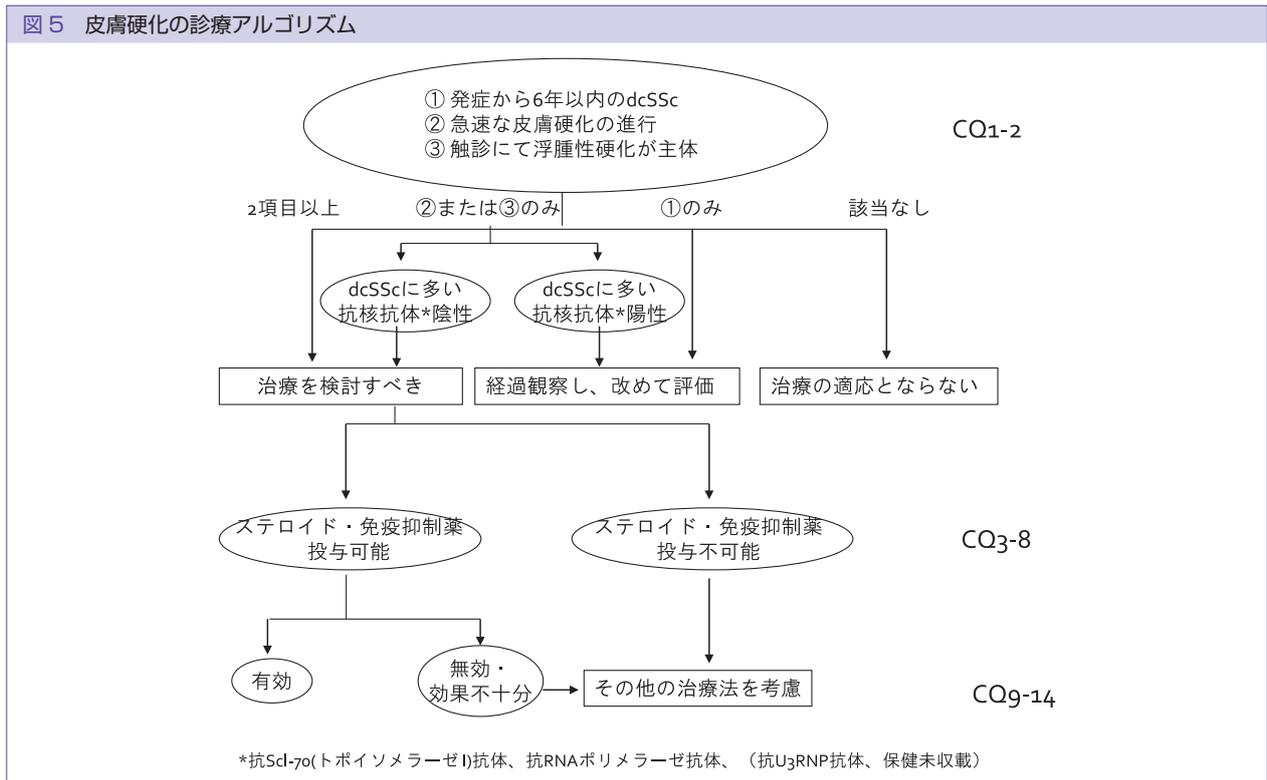
現在国際的に広く用いられているスキンスコアは、Clements らによって発表された modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) である³⁾。これは、身体を 17 の部位 (両手指, 両手背, 両前腕, 両上腕, 顔, 前胸部, 腹部, 両大腿, 両下腿, 両足背) に分け、皮膚硬化を 0~3 の 4 段階で評価する (0= 正常, 1= 軽度, 2= 中等度, 3= 高度)。総計は 0~51 となる。スコアをとる際は、皮膚を両拇指ではさみ、皮膚の厚さと下床との可動性を評価する。皮膚が下床との可動性をまったく欠く場合を 3、明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを 1 とし、その中間を 2 と判定する。

mRSS による部位毎の皮膚硬化の判定は以下のように行う。

手指：近位指節間関節 (PIP 関節) と中手指節間関節 (MP 関節) の間の指背で評価する。

前腕・上腕：屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価する。

図5 皮膚硬化の診療アルゴリズム



顔：前額部ではなく頬部（頬骨弓から下顎の間）で評価する。

前胸部：坐位で、胸骨上端から下端まで、胸を含めて評価する。

腹部：背臥位で、胸骨下端から骨盤上縁までを評価する。

大腿・下腿・足背：背臥位で膝を立てた状態で評価する。

mRSSは検者の主観が入りうる判定法であるが、米国および英国の3施設におけるmRSSの観察者間変動は、各施設でほぼ同程度であったことから、施設が異なってもその正確性は維持できるものと考えられている³⁾。また、Clementsらによれば、mRSSの観察者間変動が25%、観察者内変動が12%であったと報告されている⁴⁾。前者は正確性、後者は再現性を示している。関節リウマチにおいて用いられている同様の指標は、それぞれ37%、43%であることを考えると、mRSSは正確性、再現性ともに十分許容できる指標と考えられている。

Furstらは、前腕からの皮膚生検の重量は、前腕部の生検部のスキンスコアに相関するのみならず、全身のmRSSとも相関することを報告している⁵⁾。この結果はmRSSがSScの病理学的な線維性変化を反映する

ことを示しており、mRSSの妥当性を示している。

Medsggerらによる欧米人を対象としたmRSSによる皮膚の重症度分類は、0=normal, 1~14=mild, 15~29=moderate, 30~39=severe, 40以上=endstageとされている⁶⁾。しかしながら、厚生労働省強皮症研究班による治療指針策定の際（2004年、2007年改訂）には、本邦患者においては、0=normal, 1~9=mild, 10~19=moderate, 20~29=severe, 30以上=very severeとすべきであると提案されており、これに従うのが適当であると考えられる。

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？

推奨文：①皮膚硬化出現6年以内のdcSSc、②急速な皮膚硬化の進行（数カ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を対象とすべきと提案する。強皮症特異抗核抗体も参考にする。

推奨度：2D

解説：SScの皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとる。SScは皮膚硬化の範囲によって、四肢近位（上腕、大腿）または体幹に硬化の及ぶdcSSc

表 6 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か？	1B	mRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。
CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？	2D	①皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc, ②急速な皮膚硬化の進行(数カ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲, 程度が進行)が認められる, ③触診にて浮腫性硬化が主体である, のうち 2 項目以上を満たす例を対象とすべきと提案する。強皮症特異抗核抗体も参考にする。
CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？	2C	副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用であり、投与することを提案する。
CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？	1C	副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。
CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？	2B	D-ペニシラミンは SSc の皮膚硬化を改善しないと考えられており、投与しないことを提案する。
CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？	2A	シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の 1 つとして考慮することを提案する。
CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？	2D	メトトレキサート (MTX) は皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。
CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？	シクロスポリン：2C, タクロリムス：2C, MMF：2C, アザチオプリン：2D	シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を皮膚硬化に対する治療の選択肢の 1 つとして提案する。
CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？	2B	皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択しながら投与することを提案する。
CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？	1A, TNF 阻害薬：なし, トシリズマブ：なし, IFN γ ：なし, IVIG：なし	IFN α は使用しないことを推奨する。TNF 阻害薬、トシリズマブ、IFN γ 、IVIG の有用性は明らかでない。
CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？	2A	皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与しないことを提案する。
CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？	ミノサイクリン：1A, トラニラスト：なし, ボセンタン：なし, シルデナフィル：なし	ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを推奨する。トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィルの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。
CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？	2A	皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。
CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？	2C	長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合があり、行うことを提案する。

と四肢遠位（前腕，下腿まで）および顔面に硬化が限局する lcSSc の 2 型に分類される⁷⁾。dcSSc 患者では、発症 6 年以内に皮膚硬化が進行し、この進行時期に一致して肺，消化管，腎，心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。重篤な皮膚硬化の 70% が発症 3 年以内に生じると報告されている。一方、発症 6 年以降に皮膚硬化が再び悪化することは稀である。これに対して、lcSSc 患者では長期間（数年から数十年）のレイノー現象の後に皮膚硬化は緩徐に生じる。したがって、進行している時期の dcSSc の皮膚硬化は治療の対象となり、lcSSc の皮膚硬化は積極的な治療の対象とはならない。しかしながら、lcSSc であっても、進行が急速で今後広範囲の皮膚硬化をきたすおそれがある場合には治療の対象と考えるべきである。

以上より、①皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、②急

速な皮膚硬化の進行（数カ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲，程度が進行）が認められる，③触診にて浮腫性硬化が主体である，のうち 2 項目以上を満たす例を治療の対象とすべきと考えられる。

なお、lcSSc で今後広範囲の皮膚硬化をきたすかどうかは、強皮症特異抗核抗体も参考にすべきである⁸⁾⁹⁾。抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性である場合や抗 U3RNP 抗体の存在が疑われる場合には、dcSSc に進展する可能性が高い。一方、抗セントロメア抗体陽性の場合には lcSSc のままで皮膚硬化は進行しない可能性が高い。

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進

行している例においては有用であり、投与することを提案する。

推奨度：2C

解説：SScの皮膚硬化に副腎皮質ステロイドが有用であることを立証した報告は少ないが、Sharadaらによる35例を対象とした無作為二重盲検試験でデキサメサゾン静注パルス療法（月1回100mg、6カ月間）の有効性を示した報告がある¹⁰⁾。治療群（n=17）ではmRSSが 28.5 ± 12.2 から 25.8 ± 12.8 に低下したが、対照群（n=18）では 30.6 ± 13.2 から 34.7 ± 10 へ増加したと報告されている。また、Takeharaは、コントロールのない後ろ向き研究ではあるが、早期の浮腫性硬化を呈し急速に進行している23例に対して低用量ステロイド内服を行った結果、mRSSが 20.3 ± 9.3 から1年後に 12.8 ± 7.0 に低下したことを報告している¹¹⁾。

このように、ステロイドの有効性を示す十分な科学的データには欠けるが、ステロイドは、発症早期で現在皮膚硬化が進行している症例に限っては経験的に有効であると考えられており、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て推奨度を2Dとした。CQ2に示した治療の対象となるSSc患者に対して、プレドニゾロン（PSL）20～30mg/日を初期量の目安として投与する。初期量を2～4週続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後2週～数カ月ごとに約10%ずつゆっくり減量し、5mg/日程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進展が長期間止まる、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば中止してよい。

副腎皮質ステロイド投与にあたって、SSc患者で特に問題になるのが腎クリーゼを誘発する可能性である。欧米に比べて日本人では腎クリーゼの発症率は低いですが、CQ4で述べるように十分に注意しながら投与すべきである。

CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文：副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。

推奨度：1C

解説：副腎皮質ステロイド投与は皮膚硬化に有効であると考えられる反面、腎クリーゼを誘発するリスクが以前より指摘されてきた。欧米における3つの後ろ向き研究において、ステロイドの使用と腎クリーゼの発症に相関が認められている。Steenらは、ケースコ

ントロール研究で、6カ月以内にPSL換算15mg/日以上ステロイド内服していた例の36%が腎クリーゼを発症したのに対し、対照群では12%であったと報告されており（OR [95% CI] : 4.4 [2.1～9.4], $p < 0.0001$ ）、可能であればPSL換算10mg/日に抑えるように推奨されている¹²⁾。DeMarcoらは、腎クリーゼ発症例の61%が過去3カ月間にステロイド内服があったと報告している（RR [95% CI] : 6.2 [2.2～17.6]）¹³⁾。また、1989年のHelfrichらの報告においても、正常血圧腎クリーゼ発症例で、過去2カ月以内にPSL換算30mg/日以上ステロイド内服していた例が多かった（64% v.s. 16%）とされている¹⁴⁾。なお、Pennらは、単施設における110例の腎クリーゼ患者の後ろ向きの解析によって、ステロイドの使用の有無によって腎クリーゼの予後には違いはなかったと報告している¹⁵⁾。

腎クリーゼ発症のリスクは、抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性例に高いことが示されている。本邦では、抗RNAポリメラーゼIII抗体の陽性率は欧米に比べて低いと推定されており¹⁶⁾、日本人SSc例における腎クリーゼ自体の発症率も欧米に比べて低い。

ステロイド投与が考慮される患者は、発症早期で皮膚硬化が高度あるいは急速に進行している例であることから、腎クリーゼの高リスク群と重複している。上述のように副腎皮質ステロイド投与によって腎クリーゼ誘発のリスクが上がるかどうかに関しては必ずしも明確なエビデンスはないが、ステロイド投与にあたっては、血圧および腎機能を慎重にモニターすることは有用である。特に抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性と考えられる例では十分な注意が必要である。

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられており、投与しないことを提案する。

推奨度：2B

解説：D-ペニシラミンは1966年にSScの皮膚硬化を改善すると報告されて以来¹⁷⁾、その有用性について多くの報告があり¹⁸⁾、SScの治療にしばしば用いられてきた。しかしながら、1999年にdcSSc早期例を対象として、大量のD-ペニシラミン（750～1,000mg/日）と少量のD-ペニシラミン（125mg/日、隔日）の投与群を比較する二重盲検試験が行われた。その結果、この両群間には皮膚硬化に有意差は認められなかった¹⁹⁾。この試験は倫理上の問題からプラセボではなく

少量のD-ペニシラミンとの比較であったが、D-ペニシラミンは有効ではないと考えられるようになっていく。一方、2008年にDerkらは、後ろ向きは無作為コホート研究によって、D-ペニシラミンの皮膚硬化に対する有効性を報告している²⁰⁾。しかしながら、D-ペニシラミンは副作用も高頻度であり、現在多くの専門家がその有用性に対して否定的に考えていることから、積極的に使用すべきではないと考えられる。

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の1つとして考慮することを提案する。

推奨度：2A

解説：Tashkinらは、シクロホスファミド内服(1 mg/kg/日)は肺線維症に対する多施設二重盲検試験において、12カ月後の評価時における皮膚硬化の有意な改善が認められたことを報告している²¹⁾。シクロホスファミド投与を受けた54例ではmRSSが15.5±1.3から11.9±1.3に改善したが、プラセボ投与の55例では14.6±1.4から13.7±1.4に変化したのみであった。シクロホスファミド投与群では、dcSSc群で21.7±10.1から15.9±11.0と比較的大きな変化が認められており、一方、lcSSc群では6.1±3.6から5.0±4.3への変化であった。しかしながら、24カ月後の評価についての報告では、dcSScにおいてmRSS改善には有意差をもちや認められなかったとされている²²⁾。

一方、シクロホスファミド静注パルス療法により皮膚硬化が改善されるかどうかについてはこれまで報告されていない。しかしながら、シクロホスファミド内服においては投与総量が多くなることを考慮すると、静注パルス療法を選択する方がよい場合も多いと考えられる。

シクロホスファミドはSScの肺病変の治療に主に用いられるが、皮膚硬化の改善も示されているため、ステロイドの無効例や投与できない例などに対して副作用に注意しながら投与してもよいと考えられる。

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：メトトレキサート(MTX)は皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。

推奨度：2D

解説：MTXに対する二重盲検試験は過去に2報ある。Van den Hoogenらによる29例を対象にした試験では、MTX筋注(15 mg/週, 24週)により皮膚硬化が改善する傾向がみられたが、有意差は認められなかった($p=0.06$)²³⁾。MTX投与群($n=19$)ではmRSSは0.7の低下が認められたが、プラセボ投与群($n=12$)では1.2の上昇であった。一方、Popeらによる73例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX経口投与(10 mg/週, 12カ月)によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった²⁴⁾。mRSSはMTX投与群($n=35$)では27.7±2.4から12カ月後に21.4±2.8に、プラセボ投与群($n=36$)では27.4±2.0から26.3±2.1に、それぞれ推移した($p<0.17$)。しかしながら、このデータをベイズ統計学によって解析すると、mRSSやその他の指標に関してMTX群において有意な改善が認められた²⁵⁾。したがって、現時点では、その有効性は立証されていないと言わざるを得ないが、他の治療が無効である例に対しては投与を考慮してもよい。しかしながら、MTXでは間質性肺炎を誘発するリスクがあるので、使用にあたっては注意が必要である。MTXは本症に対する保険適応はない。

CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を皮膚硬化に対する治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度：シクロスポリン：2C, タクロリムス：2C, MMF：2C, アザチオプリン：2D

解説：シクロスポリン内服(2 mg/kg/日)は1年後に皮膚硬化を改善させたという二重盲検試験が報告されている²⁶⁾。これによれば、mRSSは15.2±2.0から1年後に11.3±1.8($p=0.008$)に改善した。しかしながら、これは単一施設での10例ずつの少人数の試験であり、現時点ではまだその有効性は確立されているとはいえない。一方、シクロスポリン内服によって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり²⁷⁾²⁸⁾、投与に当たっては腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

タクロリムス内服(平均0.07 mg/kg/日)は少人数(8例)のオープン試験のうち4例で皮膚硬化の改善をみたと述べられている²⁹⁾。しかしながら、この報告に

は mRSS などの具体的なデータが示されておらず、詳細が不明である。また、シクロスポリンと同様に腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

アザチオプリンについては、Nadashkevich らはシクロホスファミド (2 mg/kg/日, 12 カ月, 続いて 1 mg/kg/日, 6 カ月) とアザチオプリン (2.5 mg/kg/日, 12 カ月, 続いて 2 mg/kg 日, 6 カ月) を各々 30 例に投与し、シクロホスファミド投与群では mRSS の改善が認められたのに対して、アザチオプリン投与群では認められなかった、すなわちシクロホスファミドに対して劣位性が認められたと報告している²⁹⁾。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、皮膚硬化については 5 つの報告がある。Derk らのオープン試験では、早期の dcSSc 15 例に MMF (1,000 mg/日より開始し 2,000 mg/日に増量, 可能なら 3,000 mg/日に増量) を 12 カ月以上にわたって投与し、前向きに観察した³⁰⁾。mRSS は 22.4 から、6 カ月後に 13.6, 試験終了時に 8.4 に低下した。Mendoza らは、早期で未治療の SSc 25 例に MMF を疾患修飾薬としては単独で使用し (中央値 2,000 mg/日), 前向きに観察した。18.2 ± 8.73 カ月後に mRSS は 24.56 ± 8.62 から 14.52 ± 10.9 へと有意に低下した (p=0.0004)³¹⁾。また、Stratton らは、早期 SSc 13 例を対象としたパイロット研究で、抗胸腺細胞グロブリン投与後、MMF 0.5 g を 1 日 2 回投与で開始し、1 g を 1 日 2 回投与に増量して 11 カ月継続した。この治療によって mRSS が 28 ± 3.2 から 12 カ月後には 17 ± 3.0 と皮膚硬化の有意な改善が認められた (p<0.01)³²⁾。また、Vanthuyne らは、16 例に対して、MMF とステロイドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られたと報告している³³⁾。一方、Nihtyanova らは、109 例の MMF 投与群と 63 例の他の免疫抑制薬投与群を比較した 5 年間の経過の後ろ向き研究で、mRSS の変化には差がなかったと述べている³⁴⁾。なお、シクロスポリン、タクロリムス、および MMF は本症に対する保険適応はない。

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か?

推奨文: 皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択しながら投与することを提案する。

推奨度: 2B

解説: リツキシマブ (RTX) については、最初に報告された Lafyatis らによる 20 例を対象としたオープン試験においては、皮膚硬化の改善は認められなかったと報告されている³⁵⁾。その後、Daoussis らはオープン試験を行い、RTX を 6 カ月間隔で 2 クールの投与を受けた 14 例で、mRSS が 13.5 ± 6.84 (投与前) から 1 年後に 8.37 ± 6.45 へと有意に低下し³⁶⁾、4 クールの治療を受けた 8 例で投与前からの mRSS が 2 年後に有意に改善した (4.87 ± 0.83 vs. 13.5 ± 2.42, p<0.0001) と報告している³⁷⁾。同様に、Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で、RTX を 6 カ月間隔で 2 コール投与し、mRSS が 24.8 ± 3.4 から 24 週後に 14.3 ± 3.5, 24 カ月後には 13 へと有意に低下したと報告している³⁸⁾。また、Bosello らは、20 例に RTX を 1 コール投与し、8 例では再投与を行った。mRSS は投与前の 22.3 ± 9.5 から 6 カ月後に 14.4 ± 8.4 (p<0.001), 12 カ月後に 11.2 ± 7.5, 24 カ月後に 9.95 ± 6.9, 36 カ月後に 8.1 ± 5.2, 48 カ月後に 9.8 ± 7.2 (p<0.0001) と有意に低下した³⁹⁾。さらに、EUSTAR のグループによる 63 例の前向き研究⁴⁰⁾では、RTX 治療群ではコントロール群に比べて mRSS の改善率が有意に大きく (-24.0 ± 5.2% vs -7.7 ± 4.3%; p=0.03), mRSS の平均も有意に低下した (26.6 ± 1.4 vs 20.3 ± 1.8; p=0.0001)。以上から、RTX は皮膚硬化の治療に有効であることが示唆されるが、重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましい。なお、RTX は本症に対する保険適応はない。

CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?

推奨文: IFN α は使用しないことを推奨する。

推奨度: 1A

TNF 阻害薬, トシリズマブ, IFN γ , IVIG の有用性は明らかでない。

TNF 阻害薬: なし, トシリズマブ: なし, IFN γ : なし, IVIG: なし

解説: TNF 阻害薬に関しては、Lam らによる SSc 18 例の後ろ向きコホート研究では⁴¹⁾、エタネルセプトを週 2 回 25 mg または週 1 回 50 mg を平均 30 カ月投与し、mRSS は 6.63 ± 6.35 から 3.98 ± 2.38 に低下したが、有意な変化ではなかった。Denton らは、悪化傾向にある dcSSc 16 例 (平均罹病期間 25.7 カ月) にインフリキシマブ 5 mg/kg を 0, 2, 6, 14, 22 週に投与したが⁴²⁾、mRSS は不変であった (平均値, 治療前 26, 治療後 22)。Bosello らは、SSc 4 例にメソトレキサ-

トを併用しながらインフリキシマブ 3 mg/kg を 0, 2, 6, 14 週に投与し、その後エタネルセプト 25 mg を週 2 回投与した。mRSS は各々の例で改善を示したが (35 → 16, 12 → 7, 16 → 7, 8 → 3)、有意ではなかった⁴³⁾。このように、TNF 阻害薬は皮膚硬化の改善に有用であるとする十分なエビデンスはない。

抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブについては、皮膚硬化が改善したとする症例報告および症例集積研究がある⁴⁴⁾⁴⁵⁾。このほか、抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ) が有効だったとするオープン試験 (Becker Ann Rheum Dis 2011) および症例報告⁴⁶⁾、抗 CD52 抗体 (アレムツズマブ)⁴⁷⁾ の奏効した症例報告も報告されている。

インターフェロン γ については、Grassegger らが、44 例を対象とした二重盲検試験の結果を報告している⁴⁸⁾。インターフェロン γ 100 μg の週 3 回の皮下投与が 12 カ月にわたって行われた。皮膚硬化の有意な改善は認められなかったが、開口制限はインターフェロン γ 投与群で有意な改善が認められた (38.46 mm から 13 ~ 18 カ月後に 47.66 mm, コントロール群では 40.18 mm から 43.65 mm, $p < 0.01$)。一方、Black らは、インターフェロン α について、35 例を対象とした二重盲検試験において皮膚硬化は改善せず、むしろ肺機能の悪化が認められたと報告しており⁴⁹⁾、有害である可能性がある。

免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) では、3 つの報告がある。Levy らは、3 例の dcSSc に投与し、全例で mRSS の低下を報告している⁵⁰⁾。本邦では、Ihn らの 5 例の dcSSc に対する使用経験で、全例で mRSS が低下したとの報告がある⁵¹⁾。さらに、Nacci らは 7 例の SSc に投与し、6 カ月後に mRSS が 29.2 ± 8.3 から 21.1 ± 4.6 に有意に低下し ($p < 0.005$)、関節症状も改善したと報告している⁵²⁾。また、Poleman らの後ろ向き研究では、mRSS が投与前の 29.6 ± 7.2 から 6 カ月後に 24.1 ± 9.6 ($n = 29$, $p = 0.0011$)、12 カ月後に 22.5 ± 10.0 ($n = 25$, $p = 0.0001$)、18 カ月後に 20.6 ± 11.8 ($n = 23$, $p = 0.0001$)、24 カ月後に 15.3 ± 6.4 ($n = 15$, $p < 0.0001$) に低下し、12 カ月では他臨床試験のコントロール群と比較しても有意な改善がみられた⁵³⁾。しかしながら、国内で行われたプラセボ対照ランダム化比較試験 (400 mg/kg/日 \times 5 日間、単クール投与) では、mRSS の変化は IVIG 群で -3.3 ± 4.2 であり、プラセボ群の -4.2 ± 4.6 と比較して有意差はなかった⁵⁴⁾。

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与しないことを提案する

推奨度：2A

解説：イマチニブの有用性については、mRSS が改善したとする症例報告や症例集積研究が報告されており^{55)~57)}、Gordon らによる 17 例のオープン試験では、24 カ月後に mRSS (中央値) が 21 から 16 に低下したと報告されている ($p = 0.002$)⁵⁸⁾。また、Khanna らや Spiera らによるオープン試験でも、mRSS の低下が報告されている⁵⁹⁾⁶⁰⁾。

一方、Pope らによる 10 例を対象とした 6 カ月間の二重盲検試験 (200 mg/日) および Fraticelli らによる 30 例を対象とした 6 カ月間のオープン試験 (200 mg/日) では、mRSS に有意な改善はみられなかった⁶¹⁾⁶²⁾。さらに、Prey らによる 28 例のランダム化二重盲検コントロール比較試験でも、イマチニブ 400 mg/日かプラセボが 6 カ月投与されたが、mRSS の改善に有意差はみられなかった⁶³⁾。一方、忍容性の面では、浮腫をはじめとする有害事象がイマチニブ群で有意に多くみられた。

CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

推奨文：ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを推奨する。

推奨度：1A

トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィルの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。

トラニラスト：なし、ボセンタン：なし、シルデナフィル：なし

解説：皮膚硬化に対するミノサイクリン内服は、1998 年に、11 例のオープン試験において 4 例で内服 1 年後に皮膚硬化が完全に消退したと報告された⁶⁴⁾。その後 dcSSc 早期例 36 例を対象として多施設オープン試験が行われたが、ミノサイクリン内服 1 年後の皮膚硬化の改善率と D-ペニシラミンとの二重盲検試験で得られた自然経過における皮膚硬化の改善率と比べた場合に有意差は得られなかった⁶⁵⁾。

トラニラストはケロイド・肥厚性癬痕に対して有効であることから、SSc の皮膚硬化の治療に用いられることがあると考えられるが、これまでに有用性を検討

した研究の報告はなされていない。

エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの皮膚硬化に対する有用性に関しては、2報の報告がある。Kuhnらは、10例のオープン試験において、ボセンタンを125 mg/日を4週間、次いで250 mg/日に増量して20週間投与した⁶⁶⁾。mRSSは、12週と24週の時点で投与前に比べて有意に低下した。Giordanoらの後ろ向き研究でも、24週と48週の時点でmRSSの有意な低下が認められた⁶⁷⁾。なお、ボセンタンは本症の皮膚硬化に対する保険適応はない。

PDE5阻害薬のシルデナフィルに関しては、mRSSが低下したとする症例報告がみられる⁶⁸⁾。なお、シルデナフィルは本症に対する保険適応はない。

CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。

推奨度：2A

解説：1990年代より重症のSSc症例に対して造血幹細胞移植による治療の試みが行われている。初期の臨床試験においては、皮膚硬化の有意な改善が認められたものの、高率な移植関連死が問題となった⁶⁹⁾。そのため、それ以後、有効性と安全性に関して、対象症例の選択とプロトコルの検討が行われてきた。同種幹細胞移植による皮膚硬化の改善も報告されているが、近年は自己幹細胞移植が主に行われており、これまでに第II相試験と第III相試験の結果がそれぞれ1つずつ報告されている。

第II相試験 (ASSIST)⁷⁰⁾は、骨髄非破壊的自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法のランダム化オープン比較試験であり、主な組み入れ基準はdcSSc、60歳未満、mRSS15以上かつ臓器障害あり、またはmRSS14以下肺病変あり、主な除外基準は%VC<45%、LVEF<40%、症候性心病変あり、血清Cre値177 mmol/l以上、6回以上のシクロホスファミドパルス療法の既往、4年より長い罹病期間で、19例が組み入れられた。G-CSFおよびシクロホスファミド投与により幹細胞を分離し、シクロホスファミドと抗胸腺細胞グロブリンによる移植前処置の後、幹細胞移植を行った。最初に幹細胞移植に割り付けられた10例はmRSSが28 (治療前) から15 (1年後) に改善したが、コントロール群の9例では16から22に悪化した。

コントロール群のうち悪化した7例は1年後に幹細胞移植群に再割り付けされ、27から15 (1年後) に改善した。幹細胞移植群全体では、mRSSは治療前の29から12カ月後に15、24カ月後に12に低下した。死亡例はなかった。

第III相試験 (ASTIS)⁷¹⁾は、ヨーロッパとカナダの全28施設によるほぼ同様のプロトコルによる自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法 (月1回、全12クール) のランダム化オープン比較試験で、156例が組み入れられた。mRSSの変化は、幹細胞移植群で-19.9、コントロール群で-8.8と有意差がみられた ($p<0.001$)。幹細胞移植群における1年以内の治療関連死は79例中8例であった。

以上のように、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるが、移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。また、現時点では、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは安全性の観点からは推奨されない。なお、本治療は本症に対する保険適応はない。

CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合があり、行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：SScの皮膚硬化に対する紫外線療法として、少人数を対象とした報告であるが、古くはソラレン+UVA (PUVA)、最近ではUVA1の有用性の報告がある。

PUVAは、Moritaら⁷²⁾は外用PUVAの奏効した1例、Kanekuraら⁷³⁾は外用PUVAの奏効した3例、Hoferら⁷⁴⁾は内服PUVAの奏効した4例をそれぞれ報告している。

UVA-1は、Moritaらは4例を対象に毎日60 J/cm²照射し、9~29回の照射で全例に皮膚硬化、関節可動域の改善が認められたと報告している⁷⁵⁾。von Kobyletzkiらは、8例を対象に、手指硬化に対して、30 J/cm²を8週間週4回、ついで6週間週3回の計50回照射 (合計1,500 J/cm²) を行い、1例で軽度の改善、7例で著明な改善を認め、重症度スコアが21.5から16.0に低下した⁷⁶⁾。また、Kreuterらも18例の手指硬化をvon Kobyletzkiらと同様のプロトコルで治療し、16例で皮膚硬化が改善し、平均約25%のスコアの改善を認めた ($p<0.0001$)⁷⁷⁾。一方、Draandらは、9例を対象に、検者側を盲検とした、無作為化コントロール試

験を行ったが、有意な差は認められなかったと報告している⁷⁸⁾。しかしながら、これは症例数がきわめて少ないため、今後大規模での検討が必要と考えられる。

以上のように、SScにおける紫外線療法はまだ十分なエビデンスがあるとはいえないが、複数の有効性の報告があり、重篤な副作用は認められないことから、特にUVA1療法は症例を選んで行ってもよいと考えられる。ただし、免疫抑制薬との併用は皮膚癌発生のリスクについて注意する必要がある。

文献

- 3) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al: Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol*, 1993; 20: 1892-1896.(レベル III)
- 4) Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1995; 22: 1281-1285.(レベル III)
- 5) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al: The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1998; 25: 84-88.(レベル III)
- 6) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol*, 1999; 26: 2159-2167.(レベル III)
- 7) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol*, 1988; 15: 202-205.(レベル VI)
- 8) Nihtyanova SI, Denton CP: Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol*, 2010; 6: 112-116.(レベル VI)
- 9) Cepeda EJ, Reveille JD: Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol*, 2004; 16: 723-732.(レベル VI)
- 10) Sharada B, Kumar A, Kakker R, et al: Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatology international*, 1994; 14: 91-94.(レベル II)
- 11) Takehara K: Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol*, 2004; 22 (Suppl 33): S87-89.(レベル V)
- 12) Steen VD, Medsger TA Jr: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 1613-1619.(レベル IVb)
- 13) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 2983-2989.(レベル IVb)
- 14) Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1989; 32: 1128-1134.(レベル IVa)
- 15) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Qjm*, 2007; 100: 485-494.(レベル IVa)
- 16) Kuwana M, Pandey JP, Silver RM, et al: HLA class II alleles in systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase I/III antibody: associations with subunit reactivities. *J Rheumatol*, 2003; 30: 2392-2397.(レベル IVa)
- 17) Harris ED Jr, Sjoerdsma A: Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet*, 1966; 2: 996-999.(レベル V)
- 18) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP: D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med*, 1982; 97: 652-659.(レベル IVa)
- 19) Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al: High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 1194-1203.(レベル II)
- 20) Derk CT, Huaman G, Jimenez SA: A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol*, 2008; 158: 1063-1068.(レベル IVa)
- 21) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2655-2666.(レベル II)
- 22) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176: 1026-1034.(レベル II)
- 23) van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al: Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 364-372.(レベル II)
- 24) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1351-1358.(レベル II)
- 25) Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al: Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*, 2009; 36: 323-329.(レベル II)
- 26) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al: Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 992-996.(レベル III)
- 27) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al: Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 90-

- 92.(レベル V)
- 28) Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 865-869.(レベル III)
- 29) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 205-212.(レベル III)
- 30) Derk CT, Grace E, Shenin M, et al: A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1595-1599.(レベル III)
- 31) Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al: A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1241-1247.(レベル III)
- 32) Stratton RJ, Wilson H, Black CM: Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 84-88.(レベル III)
- 33) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al: A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: 287-292.(レベル III)
- 34) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al: Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 442-445.(レベル IVb)
- 35) Lafyatis R, Kissin E, York M, et al: B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 578-583.(レベル III)
- 36) Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 49: 271-280.(レベル III)
- 37) Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, et al: Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30 (Suppl 71): S17-22.(レベル III)
- 38) Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 193-197.(レベル III)
- 39) Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al: Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2015; 44: 428-436.(レベル III)
- 40) Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 1188-1194.(レベル IVb)
- 41) Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al: Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol*, 2007; 34: 1636-1637.(レベル III)
- 42) Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al: An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1433-1439.(レベル III)
- 43) Bosello S, De Santis M, Tolusso B, et al: Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med*, 2005; 143: 918-920.(レベル III)
- 44) Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al: The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 2408-2412.(レベル V)
- 45) Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al: Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 2015; 54: 371-372.(レベル V)
- 46) Scherer HU, Burmester GR, Riemekasten G: Targeting activated T cells: successful use of anti-CD25 monoclonal antibody basiliximab in a patient with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2006; 65: 1245-1247.(レベル V)
- 47) Isaacs JD, Hazleman BL, Chakravarty K, et al: Monoclonal antibody therapy of diffuse cutaneous scleroderma with CAMPATH-1H. *J Rheumatol*, 1996; 23: 1103-1106.(レベル V)
- 48) Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, et al: Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol*, 1998; 139: 639-648.(レベル II)
- 49) Black CM, Silman AJ, Herrick AI, et al: Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 299-305.(レベル II)
- 50) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, et al: Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin Rheumatol*, 2000; 19: 207-211.(レベル V)
- 51) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al: High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol*, 2007; 156: 1058-1060.(レベル V)
- 52) Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al: Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 977-979.(レベル III)
- 53) Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al: Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2015; 42: 236-342.(レベル IVb)
- 54) Takehara K, Ihn H, Sato S: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31 (Suppl 76): 151-156.(レベル II)
- 55) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, et al: Imatinib for

- the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 735-737.(レベル V)
- 56) Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, et al: Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 94-99.(レベル V)
- 57) Guo L, Chen XX, Gu YY, et al: Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 1395-1400.(レベル V)
- 58) Gordon J, Udeh U, Doobay K, et al: Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open label, extension phase, single-centre trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2014; 32 (Suppl 86): S-189-193.(レベル III)
- 59) Khanna D, Saggarr R, Mayes MD, et al: A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3540-3546.(レベル III)
- 60) Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al: Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1003-1009.(レベル III)
- 61) Pope J, McBain D, Petrlich L, et al: Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3547-3551.(レベル II)
- 62) Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al: Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther*, 2014; 16: R144.(レベル III)
- 63) Prey S, Ezzedine K, Doussau A, et al: Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis: a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1138-1144.(レベル II)
- 64) Le CH, Morales A, Trentham DE: Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet*, 1998; 352: 1755-1756.(レベル III)
- 65) Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, et al: Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an open-label multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 553-557.(レベル II)
- 66) Kuhn A, Haust M, Ruland V, et al: Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 1336-1345.(レベル III)
- 67) Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al: Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2010; 23: 1185-1194.(レベル IVb)
- 68) Gheita TA, Ammar H, Kenawy SA: Potential effect of Sildenafil beyond pulmonary hypertension in a patient with diffuse systemic sclerosis and cryoglobulinemic vasculitis. *Springer Plus*, 2014; 3: 559.(レベル V)
- 69) Binks M, Passweg JR, Furst D, et al: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*, 2001; 60: 577-584.(レベル III)
- 70) Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*, 2011; 378: 498-506.(レベル II)
- 71) van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 311: 2490-2498.(レベル II)
- 72) Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, et al: Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol*, 1995; 22: 2361-2365.(レベル V)
- 73) Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, et al: Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol*, 1996; 23: 455-459.(レベル V)
- 74) Hofer A, Soyer HP: Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Arch Dermatol*, 1999; 135: 603-604.(レベル V)
- 75) Morita A, Kobayashi K, Isomura I, et al: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol*, 2000; 43: 670-674.(レベル III)
- 76) von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, et al: Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol*, 2000; 136: 275-276.(レベル III)
- 77) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al: Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol*, 2004; 50: 740-747.(レベル III)
- 78) Durand F, Staumont D, Bonnevalle A, et al: Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*, 2007; 23: 215-221.(レベル II)

11. 診療ガイドライン 肺

間質性肺疾患 (ILD)

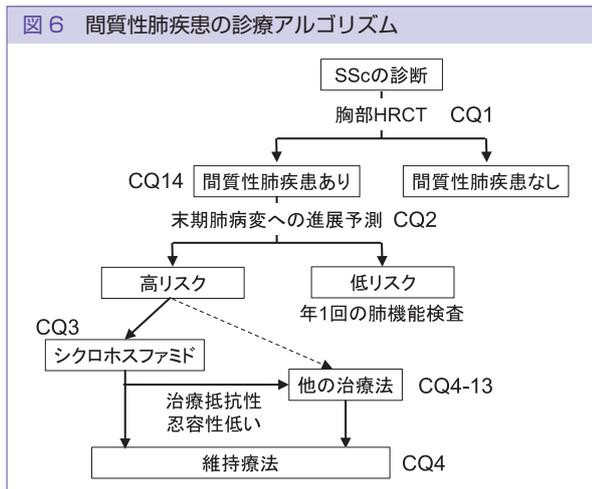
CQ1 SSc 診断時に ILD のスクリーニングをすべきか?

推奨文：すべての例で高解像度 CT による ILD のスクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：SScにおけるILDの頻度は検出法により異なり、高解像度CT（HRCT）では50～60%で検出される⁷⁹⁾⁸⁰⁾。それに対して、自覚症状での息切れ、聴診所見、胸部単純X線、肺機能検査での拘束性換気障害（努力肺活量 [FVC]<80%）による検出感度は半分程度である⁸⁰⁾。このことは、聴診や胸部単純X線のみで

ILDを見逃す場合があることを示す。ILDはSScの死因として最多であることから⁸¹⁾⁸²⁾、その有無に関する情報は予後を予測する上できわめて重要である。また、ILDはSSc発症早期から存在することが多く、罹病期間が3年を過ぎてから新たに出現することはまれである⁸³⁾。したがって、SScと診断した例では罹病期間を問わずILDの有無を確認することが予後予測や治療適応の判断に有用と考えられる。仰臥位での撮影では重力効果でSSc-ILDの好発部位である下肺野背側の評価が難しい場合があるため、ILDの検出を目的とする場合は腹臥位での撮影が望ましい。HRCTによる放射線被ばくが懸念されるが、HRCTのスライスを9まで減らすことで、検出感度や正確度を下げることなく放射線被ばくを約1/25に軽減できることが示されている⁸⁴⁾。



CQ2 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は？

推奨文：HRCTにおける線維化所見と病変あるいは病変全体の広がり、肺機能検査による努力肺活量

表7 Clinical Questionのまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 SSc診断時にILDのスクリーニングをすべきか？	1C	すべての例で高解像度CTによるILDのスクリーニングを行うことを推奨する。
CQ2 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は？	1C	HRCTにおける線維化所見と病変あるいは病変全体の広がり、肺機能検査による努力肺活量（FVC）予測値により末期肺病変への進行リスクを予測し、治療適応を判断することを推奨する。
CQ3 シクロホスファミドは有用か？	1A	進行が予測されるSSc-ILDに対してシクロホスファミドの使用を推奨する。
CQ4 アザチオプリンは有用か？	2C	SSc-ILDに対してCYC治療後の維持療法として使用することを提案するが、ファーストラインとして単独で使わないことを提案する。
CQ5 ミコフェノール酸モフェチルは有用か？	2C	SSc-ILDに対してミコフェノール酸モフェチル（MMF）をCYCの代替療法として使用することを提案する。
CQ6 カルシニューリン阻害薬は有用か？	2D	SSc-ILDに対してタクロリムス、シクロスポリンをファーストライン治療薬として使わないことを提案する。
CQ7 副腎皮質ステロイドは有用か？	2D	SSc-ILDに対してCYCやMMFなどの免疫抑制薬に中等量以下を併用することを提案するが、パルス療法を含むステロイドを単独で実施しないことを提案する。
CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は有用か？	2B	SSc-ILDに対する治療としてボセンタン、マシテンタン、アンプリセンタンを使用しないことを提案する。
CQ9 イマチニブは有用か？	2C	CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対して少量イマチニブの使用を選択肢の一つとして提案する。
CQ10 生物学的製剤（TNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ）は有用か？	なし	SSc-ILDに対してTNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブの有用性は明らかでない。
CQ11 リツキシマブは有用か？	2C	CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対してリツキシマブを使用することを提案する。
CQ12 ビルフェニドンは有用か？	2D	CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対する選択肢の一つとしてビルフェニドンをを用いることを提案する。
CQ13 自己末梢血造血幹細胞移植は有用か？	2A	CYC抵抗性のSSc-ILDに対する選択肢の一つとして自己末梢血造血幹細胞移植を提案するが、移植関連死が起こり得るため慎重に選択する必要がある。
CQ14 プロトンポンプ阻害薬は有用か？	2D	SSc-ILDではプロトンポンプ阻害薬の使用を提案する。

(FVC) 予測値により末期肺病変への進行リスクを予測し、治療適応を判断することを推奨する。

推奨度：1C

解説：SSc-ILDの経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。北米のコホートでは、ILDを有する例のうち全経過を通じてFVCが75%以下まで低下した例は40%、50%以下まで低下した例は13%に過ぎない⁸⁵⁾⁸⁶⁾。特にSSc発症から4年以内に進行する例が多く、その後は無治療でも多くの例で進行は緩徐になる⁸⁵⁾。254例のFVCの経時的変化を履歴的に調べた報告では、初回FVC60%未満がさらにゆっくり低下した例が5.5%、60%未満から改善した例13.8%、60~80%から低下した例9.5%、60~80%から横ばいの例19.7%、60%以上から改善した例31.1%、80%以上から改善16.1%、80%以上から横ばい4.3%であった⁸⁷⁾。FVCが経時的に低下した例は15%に過ぎず、また初回に拘束性換気障害を認めてもそれ以降悪化するとは限らない。生命予後不良の進行例が存在するが、ILDを有する例全体の5年生存率は85%、10年生存率は60~70%程度である⁸⁵⁾⁸⁸⁾。酸素療法や肺移植を必要とする末期肺病変へと進展し、予後不良な進行例はILDを有するSSc症例の13~15%程度である。したがって、SSc-ILD全例で治療を必要とせず、進行が予測される例のみが治療の適応となる。そのため、SSc-ILDでは進行予測がきわめて重要である。

SSc-ILDの生命予後不良因子として男性、心筋病変の併存が報告されているが⁸⁵⁾、dcSSc/lcSScの病型、modified Rodnan skin thickness score (mRSS)による皮膚硬化の程度、抗トポイソメラーゼI抗体を含めた自己抗体の有無でILDの予後に差はない⁸⁵⁾⁸⁶⁾。抗U11/U12RNP抗体陽性例が生命予後不良のILDと関連することを示す履歴的研究はあるが⁸⁹⁾、本抗体の陽性率はSScの5%未満とまれで、一般診療で測定ができない。自覚的な息切れがある例はその後のFVC低下と関連するが⁸⁷⁾、各種dyspnea index (Mahler, Borg, Saint George, MMRCなど)、HAQ-DI, SF-36、咳の頻度と程度はFVCと相関するものの、進行予測に有用とする報告はない^{90)~92)}。6分間歩行試験における歩行距離は必ずしもILD重症度と相関せず、肺高血圧症、筋骨格系の障害など複合的要因を包括した評価である⁹³⁾。一方、6分間歩行中の酸素飽和度の最低値は生命予後予測に有用であり、89%未満または4%以上の低下は死亡リスクを2.4倍高める⁹⁴⁾。ただし、SScで

は末梢循環障害のため手指での酸素飽和度測定の再現性に乏しく、前額部での測定が推奨される⁹⁵⁾。FVCが70%未満の例ではその後の死亡リスクが2.1倍高く、FVCは生命予後予測に有用な指標であることが示されている⁹⁶⁾。胸部HRCTではすりガラス影、網状影、肺泡間隔壁の肥厚、牽引性気管支拡張、蜂窩影、嚢胞影が様々な程度で混在し、通常型間質性肺炎(UIP)または非特異的間質性肺炎パターン(NSIP)を呈する。牽引性気管支拡張など線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化はその後のFVCやDLCO低下を予測するよい指標とされるが⁹⁷⁾、肺高血圧症がなければDLCOとの相関の方が強い⁹⁸⁾。さらに、経時的な線維化所見の拡大は拘束性換気障害や息切れの進行と相関し⁹⁹⁾、肺機能低下の予測に有用である¹⁰⁰⁾。一方、すりガラス影は肺機能や息切れの程度と相関せず、ILD進行を予測する指標とならない^{97)100)~102)}。ILDの予後を予測するための様々なHRCTスコアリングが提唱されてきたが¹⁰³⁾¹⁰⁴⁾、病変の広がり(面積比)が簡便かつ有用である。全てのパターンを包括した病変の広がりが20%以上、35%以上で死亡リスクがそれぞれ2.5~3.0、3.9倍高い⁸²⁾⁹⁶⁾¹⁰⁵⁾。英国のグループが提唱したFVCとHRCT上の病変の広がりを組み合わせたステージングが広く用いられている⁹⁶⁾。HRCT上の病変が20%を越える、またはFVC70%未満をextensive diseaseと呼び、それを満たさないlimited diseaseに比べて死亡リスクが3.5倍高い。一方、気管支肺胞洗浄液(BALF)中の細胞数や分画ではILD進行予測にならない^{106)~108)}。血清KL-6、SP-Dは半数以上で基準値を越えるが、SP-DはFVC低下の予測に有用でなく¹⁰⁹⁾、KL-6については長期の観察データはない。むしろ、これら指標の上昇はHRCT上のすりガラス影やBALF中の炎症性細胞比率上昇などの炎症性病態と関連する¹¹⁰⁾。FVC低下予測に有用な血中バイオマーカーとしてCRPが報告されている¹¹¹⁾。肺生検組織は予後予測に有用でないが、lcSScに限定した報告ではUIPの方がNSIPより予後不良の傾向が示されている¹¹²⁾。99mTc-DTPA肺クリアランス¹¹³⁾、呼気中の一酸化窒素濃度¹¹⁴⁾、肺エコーでのB lineまたはコメットサイン¹¹⁵⁾¹¹⁶⁾がFVC低下の予測に有用との報告があるが、前向き観察データはない。ILD進行と死亡を予測する因子を解析した統合的レビューでは、高齢、FVC低下、DLCO低下、HRCTにおける病変の広がりが生命予後不良と関連し、男性、HRCTにおける病変の広がり線維化所見、KL-6上昇がILD進行予測に有用な可能性が示

された¹¹⁷⁾。ただし、ILD 進行と生命予後不良の両者と関連する独立因子は HRCT における病変の広がりのみであった。

CQ3 シクロホスファミドは有用か？

推奨文：進行が予測される SSc-ILD に対してシクロホスファミドの使用を推奨する。

推奨度：1A

解説：大規模コホートの履歴的研究でシクロホスファミド (CYC) 経口 (1~2 mg/kg) が SSc-ILD の進行を遅らせ、生命予後を改善する効果が示されている¹¹⁸⁾¹¹⁹⁾。また、履歴的研究で CYC 使用が FVC 低下を抑制する可能性が示されている⁸⁷⁾。少数例を対象にした CYC 経口または間欠静脈投与 (IVCY) のオープン試験が多数実施された^{120)~129)}。IVCY の投与量は報告により様々で、1 回量 0.4~1 g/m² または 0.5~1 g を 1~3 カ月間隔で 1~24 回実施しており、多くで少量~大量のプレドニゾン、一部でステロイドパルス療法が併用されている。最長 4 年まで経過観察され、54~93% の例で FVC の不変または改善が報告されているが、長期観察研究では 5 年以内に半数以上でILDの悪化を認めている¹³⁰⁾。アザチオプリン (AZ; 2.5 mg/kg) を対照薬とした比較試験では、CYC 投与群は AZ 群に比べて 18 カ月後の FVC 低下が有意に抑制された¹³¹⁾。これまで実施された唯一の CYC の多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が Scleroderma Lung Study (SLS) である¹³²⁾。罹病期間 7 年以内で労作時息切れ、HRCT のすりガラス影または BALF 炎症細胞比率上昇を有する 158 例を組み入れ、CYC 経口 (2 mg/kg) とプラセボの 2 群に振り分け 1 年間観察した。その結果、CYC 群ではプラセボ群に比べて FVC 低下が 2.53% 抑制された。長期の観察研究では、CYC による FVC 進行抑制効果は投与中止 1 年後に消失しており、維持療法の必要性が示された¹³³⁾。同時期に FVC が 70% 以上の早期または軽症 SSc-ILD 45 例を対象とした IVCY の効果を検討した無作為前向き比較試験が実施された¹³⁴⁾。IVCY 群では、プレドニゾン (PSL) 20 mg 隔日を投与した上で CYC (600 mg/m²) を月 1 回で計 6 回投与し、CYC 終了後は AZ (2.5 mg/kg) による維持療法を行った。無治療の観察群と比較したところ、IVCY 群では観察群に比べて FVC 低下が 4.2% 抑制されたが、両群間で統計学的な有意差はなかった。これらの結果をもとにヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) の推奨では、SSc-ILD に対して安全性に配慮しながら

CYC の使用を考慮すべきと記載されている¹³⁵⁾。SSc-ILD に対する CYC 療法のメタ解析では、CYC は FVC 低下を短期間阻止するものの、その効果は限定的かつ持続しない^{136)~138)}。その結果、多くの例で肺機能は緩徐に低下する。また、CYC は感染症、血球減少などの有害事象が多く¹³⁹⁾、長期的には膀胱癌、造血器腫瘍など悪性腫瘍のリスクを高める。そのため、リスク-ベネフィットに基づいた予測式では CYC 経口 1 年間の治療は質調整生存率 (QALY) を有意に改善しない¹⁴⁰⁾。CYC の治療効果予測の指標として HRCT 上の線維化所見、高い mRSS、低い dyspnea index、治療前の FVC 軽度低下 (60~80%)、呼気中一酸化窒素濃度上昇が挙げられている⁸⁷⁾¹⁰⁰⁾¹⁰⁷⁾¹³²⁾¹⁴¹⁾¹⁴²⁾。したがって、CYC 療法はILD進行が予測され (CQ2 を参照)、かつ上記の特徴を有して有効性が期待できる例が適応となる。ただし、長期安全性に対する懸念から 1 年以内の期間限定もしくは総投与量 36 g 以内で使用し¹⁴³⁾、その後は維持療法として AZ などの安全性の高い他の免疫抑制薬にスイッチする。経口薬の方が高いエビデンスを有するが、IVCY は CYC 総投与量を減らすことで安全性が高い利点がある。

CQ4 アザチオプリンは有用か？

推奨文：SSc-ILD に対して CYC 治療後の維持療法として使用することを提案するが、ファーストラインとして単独で使用しないことを提案する。

推奨度：2C

解説：CYC との前向き比較試験において、AZ (2.5 mg/kg) 群は 18 カ月後に FVC、DLCO とともに 10% 以上低下したことから¹³¹⁾、SSc-ILD に対するファーストライン治療として AZ は推奨されない。ただし、CYC 治療後の維持療法として用いることで FVC 低下を抑制した可能性が履歴的調査¹²⁶⁾やオープン試験¹⁴⁴⁾で示されている。

CQ5 ミコフェノール酸モフェチルは有用か？

推奨文：SSc-ILD に対してミコフェノール酸モフェチル (MMF) を CYC の代替療法として使用することを提案する。

推奨度：2C

解説：CYC の効果が限定的である理由の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。そこで、ループス腎炎などで CYC と同等の効果 (非劣勢) が示されている MMF の SSc-ILD における有用

性が検討されている。履歴的あるいはオープン試験で MMF (2~3 g) による FVC の安定化と高い安全性が示されているが^{145)~148)}、これまでプラセボ対照の比較試験の報告はない。2年を越える長期のオープン試験でも FVC の低下は少なく、忍容性も高いことが示されている¹⁴⁹⁾。一方、MMF にステロイドパルス療法を月 1 回計 6 回繰り返す治療を組み合わせたオープン試験では FVC と DLCO の改善が報告されている¹⁵⁰⁾。MMF で治療した 10 例と背景因子を一致させた CYC 治療群 10 例の 2 年間の治療経過を比較した症例対照研究では、FVC の推移に差はなかったが、MMF 群でのみ HRCT スコアの悪化がみられた¹⁵¹⁾。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、ひとつの前向きオープン試験のメタ解析では、計 69 例の MMF 投与例 (62% は CYC を中心とした他の免疫抑制薬の前投与あり) で FVC、DLCO とともに 12 カ月間有意な変化はみられなかったが、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されていない¹⁵²⁾。MMF は安全性プロフィールで CYC より優れているものの、効果面で CYC と同等で代替になり得るかに関するエビデンスは現状でない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、MMF は SSc に対して保険適応はない。

CQ6 カルシニューリン阻害薬は有用か？

推奨文：SSc-ILD に対してタクロリムス、シクロスポリンをファーストライン治療薬として使用しないことを提案する。

推奨度：2D

解説：SSc に対してタクロリムス、シクロスポリンを使用したケースシリーズの報告はあるが¹⁵³⁾¹⁵⁴⁾、皮膚硬化や関節炎に対する使用がほとんどである。シクロスポリンを投与した膠原病に伴うILDの履歴的研究では、SSc-ILD4 例のうち 1 例が死亡、1 例が一過性の効果、残りの 2 例は進行がみられなかったことが報告されている¹⁵⁵⁾。ただし、カルシニューリン阻害薬は腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており¹⁵⁶⁾¹⁵⁷⁾、dcSSc 早期など腎クリーゼの高リスク例では使用は避けるべきである。有効性に関する報告に乏しいことから、リスク-ベネフィットの観点から SSc-ILD に対するファーストライン治療としての使用は推奨されない。タクロリムス、シクロスポリンとともに SSc に対して保険適応はない。

CQ7 副腎皮質ステロイドは有用か？

推奨文：SSc-ILD に対して CYC や MMF などの免疫抑制薬に中等量以下を併用することを提案するが、パルス療法を含むステロイドを単独で実施しないことを提案する。

推奨度：2D

解説：履歴的コホート研究ではパルス療法を含めた大量ステロイド単独で FVC 低下を抑制できなかったことが示されている⁸⁵⁾。一方、SSc-ILD71 例を対象とした履歴的調査では、平均 30 mg の PSL 単剤治療群でも免疫抑制薬投与群と同等の FVC 低下抑制効果が報告されている¹⁵⁸⁾。FVC が低下する発症 4 年以内の早期 dcSSc では腎クリーゼのリスクが高いことから、腎クリーゼのリスクを上げる中等量 (15 mg) 以上のステロイド投与はリスク-ベネフィットの観点から推奨されない¹⁵⁹⁾。ただし、オープン試験で中等量以下のステロイド (PSL 換算 25 mg 以下) を併用することで CYC の作用を増強する可能性が指摘されている¹²³⁾¹⁴⁶⁾。CYC や MMF など免疫抑制薬にステロイドパルス療法を組み合わせて FVC の改善や安定化を示したオープン試験もある^{150)160)~162)}。ただし、いずれも比較群のないオープン試験であることから、ステロイド単独療法の効果に関する評価は困難である。なお、ステロイドパルス療法は SSc に対して保険適応はない。

CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は有用か？

推奨文：SSc-ILD に対する治療としてボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタンを使用しないことを提案する。

推奨度：2B

解説：ボセンタンは肺高血圧症のない SSc-ILD を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験で FVC 低下や症状悪化を抑制する効果がないことが示されている¹⁶³⁾。また、CYC 使用後の進行例や安全性に対する懸念から CYC の使用が困難な例を対象とした単施設オープン試験でも FVC 低下を抑制せず、同様の背景因子を有する historical control に対する優位性を示すことができなかった¹⁶⁴⁾。マシテンタン、アンブリセンタンの SSc-ILD を対象とした臨床試験の報告はないが、両薬剤ともに特発性肺線維症を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験でプラセボ群に対して FVC 低下、急性増悪、死亡を抑制する効果は実証されていない¹⁶⁵⁾¹⁶⁶⁾。アンブリセンタンについては、

アンブリセタン群の方がむしろ進行例（FVC 低下、呼吸器症状悪化による入院・死亡）が統計学的に有意に多かった¹⁶⁴。この結果を踏まえて、間質性肺炎の患者は慎重投与となっている。特発性肺線維症と SSc-ILD の病態は同一でないが¹⁶⁷、SSc-ILD の病態を悪化させる可能性が否定できないため、肺動脈性肺高血圧症を有する場合には薬剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で投与の可否を慎重に判断することが望ましい。なお、ボセンタン、マシテンタン、アンブリセタンは SSc-ILD に対して保険適応はない。

CQ9 イマチニブは有用か？

推奨文：CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対して少量イマチニブの使用を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

解説：TGF-β/PDGF シグナル阻害活性を持つチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブの SSc への効果が期待され、dcSSc を対象としたオープン試験が実施され、そのうち 2 試験で SSc-ILD に関する評価が行われた。イマチニブ（400～600 mg）を 1 年間投与した Spiera らによる報告では、dcSSc 30 例中 6 例が副作用で脱落したが、残りの症例は 1 年間の投与を完遂し、FVC が 6.4% 改善した¹⁶⁸。ただし、FVC 改善は画像上 ILD のない例でより顕著であったことから、胸郭皮膚硬化の改善を反映した可能性が指摘されている。Khanna らの報告では SSc-ILD 20 例を対象として、そのうち 7 例が副作用で脱落し、FVC 改善は 1.74% にとどまった¹⁶⁹。いずれの試験でも消化器症状、末梢性浮腫など副作用が半数以上の例でみられ、有害事象による脱落例も多く、忍容性が課題となった。SSc を対象としたイマチニブの 5 つのオープン試験のレビューでは、結果に大きなばらつきがあり、副作用による低い忍容性とその要因と考察されている¹⁷⁰。そこで、忍容性を考慮したイマチニブ少量投与（200 mg）が試され、6 例のケースシリーズでは ILD を有した 2 例で FVC 低下はみられず、副作用も少なく 2 年に渡る長期投与が可能であったことが報告されている¹⁷¹。さらに、CYC 投与にもかかわらず ILD が進行した 26 例に対してイマチニブ少量投与（200 mg）の効果を検証するオープン試験が実施され、6 カ月後に FVC が 15% 以上増加した改善例は 15%、FVC 15% 以上低下した悪化例が 27%、不変例が 58% であった¹⁷²。また、SSc-ILD 5 例に対してイマチニブ 200 mg と IVCY の併用療法が行

われ、忍容性は高かったが FVC 改善がみられたのはわずか 1 例であったことが報告されている¹⁷³。イマチニブが SSc-ILD の進行を抑制する可能性はあるが、これまでプラセボなど対照群を設定した比較試験が実施されておらず、効果に関する評価は困難である。SSc-ILD に対して通常用量のイマチニブは忍容性の点から推奨されないが、少量投与での忍容性は高く、CYC に対する不応または効果不十分な例で考慮してもよい治療法と考えられる。なお、イマチニブは SSc に対して保険適応はない。

CQ10 生物学的製剤（TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ）は有用か？

推奨文：SSc-ILD に対して TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブの有用性は明らかでない。

推奨度：なし

解説：SSc の皮膚硬化や関節・腱病変に対して関節リウマチに効能を有する生物学的製剤（インフリキシマブ、エタネルセプト、アバタセプト、トシリズマブ）を投与した観察研究、オープン試験が報告されているが、治療経過中に FVC を含めた肺機能の有意な変化は報告されていない¹⁷⁴～¹⁷⁶。症例報告では、CYC、MMF、MTX、ステロイドなどの治療に上乗せしてアバタセプトを投与した dcSSc で FVC や HRCT 所見の改善が示されている¹⁷⁷。また、トシリズマブを投与された dcSSc で肺機能や HRCT 所見の悪化がなかったことも報告されている¹⁷⁸。ただし、現状では SSc-ILD に対する有用性に関する評価は困難なため、これら薬剤の使用を提案する根拠はなく、SSc に対して保険適応もない。

CQ11 リツキシマブは有用か？

推奨文：CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対してリツキシマブを使用することを提案する。

推奨度：2C

解説：SSc 病態形成における B 細胞の重要性、特に病初期からの肺組織への浸潤から ILD に対する B 細胞除去療法が検討されている¹⁷⁹。CYC 不応例に対して肺機能の安定化、軽度の改善が症例報告で示されている¹⁸⁰～¹⁸²。早期 dcSSc を対象としてリツキシマブ 1,000 mg を 2 週間毎に 2 回投与するオープン試験では投与後 1 年間 FVC、DLCO の低下を認めなかった¹⁸³。CYC 不応性の SSc-ILD 9 例を対象としたリツキシマブ

1,000 mg を 2 週間毎に 2 回投与するオープン試験でも 1 年後に FVC, DLCO が維持された¹⁸⁵⁾。SSc-ILD に対する前向き比較試験が実施されている¹⁸⁶⁾。この試験では、登録例を無作為に 2 群に分け、リツキシマブ群 8 例では 375 mg/m³ を 1 週毎に計 4 回を 1 クールとして 24 カ月間隔をあけて 2 クール実施し、対照群 6 例では既存治療 (CYC, MMF, 少量ステロイドなど) を継続した。1 年後の肺機能評価では、リツキシマブ群で FVC が 7.5%, DLCO が 9.75% 改善したのに対し、対照群では FVC が 4.3%, DLCO が 5.2% 悪化した。リツキシマブ群 8 例はさらに 6 カ月おきにリツキシマブを 2 クール追加して 2 年後まで観察し、投与前に比べて FVC が 9%, DLCO が 10.9% 改善した¹⁸⁷⁾。これまでの報告例では感染症を含めた重篤な有害事象はきわめて少なく忍容性は高い。EULAR データベース参加施設でのリツキシマブ使用例を集積した報告では、FVC70%未満の 9 例で投与後 4~12 カ月後に FVC に変化なかったが (60.6±2.4% から 61.3±4.1%), DLCO は軽度の改善を認めた (41.1±2.8% から 44.8±2.7%)¹⁸⁸⁾。背景因子を一致させた対照群と比較すると、リツキシマブ群で FVC 低下が有意に抑制されていた。現時点でプラセボ対照の二重盲検比較試験は実施されていないが、CYC 不応例で考慮してもよい治療法と考えられる。なお、リツキシマブは SSc に対して保険適応はない。

CQ12 ピルフェニドンは有用か？

推奨文：CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対する選択肢の一つとしてピルフェニドンをを用いることを提案する。

推奨度：2D

解説：ピルフェニドンは特発性肺線維症で急性増悪や肺機能低下の抑制効果が報告されているが、SSc-ILD での報告はきわめて少ない。SSc-ILD5 例にピルフェニド 600 mg を投与したケースシリーズでは、懸念されていた消化器症状については管理可能で忍容性は高く、全例で VC の改善が得られたことが示されている¹⁸⁹⁾。現時点で有用性を評価できるだけのエビデンスはないが、CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対して試みてもよい治療薬と考えられる。現在、北米で SSc-ILD を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、ピルフェニドンは SSc-ILD に対して保険適応はない。

CQ13 自己末梢血造血幹細胞移植は有用か？

推奨文：CYC 抵抗性の SSc-ILD に対する選択肢の一つとして自己末梢血造血幹細胞移植を提案するが、移植関連死が起こり得るため慎重に適応を選択する必要がある。

推奨度：2A

解説：生命予後不良が予想される重症 SSc に対する造血幹細胞移植が試みられている。これまで対象症例の選択とプロトコルの検討が行われ、現時点での主な適応は皮膚硬化が進行する早期 dcSSc, 拘束性機能障害が進行する ILD (FVC70%未満) とされている。最近と同種移植や骨髄移植ではなく、自己末梢血造血幹細胞移植が主流になっているが、プロトコルは施設によって異なる。移植する細胞は CYC 投与と G-CSF により末梢血中に動員された造血幹細胞、造血前駆細胞を CD34 陽性細胞として回収するが、T 細胞除去操作を追加するプロトコルと追加しないプロトコルがある。また、コンディショニングも大量 CYC 単独または抗胸腺免疫グロブリンを併用する骨髄非破壊的 (non-myeloablative) なプロトコルと、大量 CYC に全身放射線照射やブスルファンを併用する骨髄破壊的 (myeloablative) なプロトコルがある。EMBT/EULAR が中心となって欧州で初期に行った第 I/II 相試験では、早期 dcSSc に加えて lcSSc でも進行性の ILD や肺高血圧症を有する 41 例を組み入れている¹⁹⁰⁾。移植後に 69% で皮膚硬化の著明な改善 (mRSS が 25% 以上改善) が得られたが、VC が 15% 以上改善した例は 16%, 15% 以上悪化した例は 24%, 不変例が 68% であった。ただし、移植関連死が 17% と高率にみられた。さらに 25 例を加えて再解析した追加報告でも肺機能の改善効果はみられなかったが、症例選択を厳格にしたことで移植関連死は 8.7% に減少した¹⁹¹⁾。米国で実施されたオープン試験では 34 例を組み入れ、同様に皮膚硬化に対する効果が得られたが、FVC は 2.11% 改善したものの DLCO は 6.0% 低下した¹⁹²⁾。ただし、この試験における移植関連死は 23% に達した。これらはオープン試験として実施されたために比較群がなく、ILD 進行の抑制効果を評価することは困難であった。引き続き米国で骨髄非破壊的な末梢血自己造血幹細胞移植群と IVCY 群の無作為オープン比較試験が実施された¹⁹³⁾。12 カ月後の FVC の変化は移植群 (10 例) で 15% 改善、IVCY 群 (9 例) で 9% 低下と統計学的な有意差を認め、改善例の 80% で移植後 2 年まで効果が維

持した。一方、欧州とカナダで実施された末梢血自己造血幹細胞移植とIVCY（月1回計12回）を比較するランダム化オープン試験では156例とより多くの症例が組み入れられた¹⁹⁴。死亡もしくは臓器不全をエンドポイントとすると、1年後は移植群でイベントが多い傾向にあったが、2年後に両群間でイベント発生率が逆転し、7年まで追跡したところ移植群で統計学的に有意に少なかった。2年後のFVCの変化は移植群で6.3%の改善、IVCY群で2.8%の低下で、その差は統計学的に有意であった。移植群における治療関連死は10%にみられ、感染症や心不全などの重篤な有害事象も有意に多かった。一方、疾患による死亡は移植群の11%に比べてIVCY群では25%と多かった。これら比較試験から自己末梢血造血幹細胞移植により肺機能の進行が抑制されることが示されたが、5~10%で移植関連死がみられるため適応となる症例を慎重に選択する必要がある。なお、本治療法はSScに対して保険適応はない。

CQ14 プロトンポンプ阻害薬は有用か？

推奨文：SSc-ILDではプロトンポンプ阻害薬の使用を提案する。

推奨度：2D

解説：古くからILDを有するSScでは食道拡張や胃食道逆流症（GERD）の頻度が高く¹⁹⁵⁾¹⁹⁶⁾、食道機能評価を行うと上部食道までの逆流が高頻度にみられることが示されている¹⁹⁷⁾。また、HRCT上の小葉中心性の線維化所見、同部位の生検組織で塩基性物質の沈着が高率に検出されることから¹⁹⁸⁾、胃内容物の微小誤嚥がILDの促進因子となる可能性が指摘されている¹⁹⁹⁾。プロトンポンプ阻害薬がILD進行を抑制する前向きデータは現状でないが、SScでは病初期から高率に食道病変を併発することから、臨床的なGERDの有無にかかわらずSSc-ILD全例でプロトンポンプ阻害薬を使用してもよいと考えられる²⁰⁰⁾。ただし、すべてのプロトンポンプ阻害薬はSSc-ILDに対して保険適応はない。

文献

- 79) Steele R, Hudson M, Lo E, et al: Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*, 2012; 64: 519-524.(レベルIVb)
- 80) White B: Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003; 29: 371-390.(レベルVI)

- 81) Steen VD, Medsger TA: Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 940-944.(レベルIVa)
- 82) Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al: Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1809-1815.(レベルIVa)
- 83) Ostojic P, Damjanov N: Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 453-457.(レベルIVb)
- 84) Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TD, et al: Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 2069-2073.(レベルIVb)
- 85) Steen VD, Conte C, Owens GR, et al: Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 1283-1289.(レベルIVa)
- 86) Morgan C, Knight C, Lunt M, et al: Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 2003; 62: 146-150.(レベルIVa)
- 87) Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al: Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modeling. *Rheumatology (Oxford)*, pii: kev016 [Epub ahead of print].(レベルIVa)
- 88) Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al: Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149: 1583-1590.(レベルIVa)
- 89) Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al: Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum*, 2009; 61: 958-965.(レベルIVb)
- 90) Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al: Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 592-600.(レベルIVa)
- 91) Beretta L, Santaniello A, Lemos A, et al: Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2007; 46: 296-301.(レベルIVb)
- 92) Theodore AC, Tseng CH, Li N, et al: Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest*, 2012; 142: 614-621.(レベルIVa)
- 93) Buch MH, Denton CP, Furst DE, et al: Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 169-173.(レベルIVb)

- 94) Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al: Exercise peripheral oxygen saturation (SpO₂) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO₂) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax*, 2009; 64: 626-630.(レベル IVb)
- 95) Wilsher M, Good N, Hopkins R, et al: The six-minute walk test using forehead oximetry is reliable in the assessment of scleroderma lung disease. *Respirology*, 2012; 17: 647-652.(レベル IVb)
- 96) Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177: 1248-1254.(レベル IVa)
- 97) Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al: High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest*, 2008; 134: 358-367.(レベル IVa)
- 98) Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al: Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, doi: 10.1136/annrhumdis-2014-206076 [Epub ahead of print].(レベル IVa)
- 99) Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al: Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3078-3085.(レベル IVa)
- 100) Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al: Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest*, 2009; 136: 1333-1340.(レベル II)
- 101) Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, et al: Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 1317-1321.(レベル IVb)
- 102) Shah RM, Jimenez S, Wechsler R: Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging*, 2007; 22: 120-124.(レベル IVa)
- 103) Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, et al: Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest*, 2007; 131: 672-681.(レベル IVb)
- 104) Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al: A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28 (Suppl 62): S26-35.(レベル IVb)
- 105) Moore OA, Goh N, Corte T, et al: Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)*, 2013; 52: 155-160.(レベル IVa)
- 106) Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al: Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 2005-2012.(レベル IVa)
- 107) Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al: Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2008; 177: 91-98.(レベル IVa)
- 108) Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al: Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 40: 73-88.(レベル I)
- 109) Elhaj M, Charles J, Pedroza C, et al: Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? *J Rheumatol*, 2013; 40: 1114-1120.(レベル IVa)
- 110) Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al: Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol*, 2009; 36: 773-780.(レベル IVb)
- 111) Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al: Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res*, 2013; 65: 1375-1380.(レベル IVa)
- 112) Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al: Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest*, 2008; 134: 601-605.(レベル IVb)
- 113) Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C, et al: Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *Eur Respir J*, 2011; 38: 184-190.(レベル IVb)
- 114) Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al: Alveolar concentration of nitric oxide predicts pulmonary function deterioration in scleroderma. *Thorax*, 2012; 67: 157-163.(レベル IVb)
- 115) Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al: Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1382-1387.(レベル IVb)
- 116) Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al: Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 390-395.(レベル IVb)
- 117) Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al: Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest*, 2014; 146: 422-436.(レベル I)
- 118) Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al: Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 1290-1296.(レベル IVa)
- 119) White B, Moore WC, Wigley FM, et al:

- Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 947-954.(レベル IVa)
- 120) Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al: Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol*, 1993; 20: 838-844.(レベル V)
- 121) Várai G, Earle L, Jimenez SA, et al: A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol*, 1998; 25: 1325-1329.(レベル V)
- 122) Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al: Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol*, 2002; 29: 298-304.(レベル V)
- 123) Beretta L, Caronni M, Raimondi M, et al: Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre. *Clin Rheumatol*, 2007; 26: 168-172.(レベル V)
- 124) Airò P, Danieli E, Rossi M, et al: Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: 293-296.(レベル V)
- 125) Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al: Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J*, 2008; 2: 39-45.(レベル V)
- 126) Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al: Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol*, 2008; 35: 1064-1072.(レベル V)
- 127) Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, et al: High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis*, 2009; 12: 239-242.(レベル V)
- 128) Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, et al: Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol*, 2011; 21: 296-301.(レベル V)
- 129) Abhishek A, Yazdani R, Pearce F, et al: Outcome of systemic sclerosis associated interstitial lung disease treated with intravenous cyclophosphamide. *Clin Rheumatol*, 2011; 30: 1099-1104.(レベル V)
- 130) Mittoo S, Wigley FM, Wise RA, et al: Long term effects of cyclophosphamide treatment on lung function and survival in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Open Rheumatol J*, 2011; 5: 1-6.(レベル V)
- 131) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 205-212.(レベル III)
- 132) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med*, 2006; 354: 2655-2666.(レベル II)
- 133) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*, 2007; 176: 1026-1034.(レベル II)
- 134) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2006; 54: 3962-3970.(レベル II)
- 135) 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: 620-628.(レベル VI)
- 136) Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al: Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther*, 2008; 10: R124.(レベル I)
- 137) Broad K, Pope JE: The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. *Med Sci Monit*, 2010; 16: RA187-190.(レベル I)
- 138) Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al: Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int*, 2012; 32: 2431-2444.(レベル I)
- 139) Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, et al: Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med*, 2011; 124: 459-467.(レベル II)
- 140) Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al: Oral cyclophosphamide for active scleroderma lung disease: a decision analysis. *Med Decis Making*, 2008; 28: 926-937.(レベル IVb)
- 141) Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al: Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 2797-2808.(レベル IVa)
- 142) Tiev KP, Rivière S, Hua-Huy T, et al: Exhaled NO predicts cyclophosphamide response in scleroderma-related lung disease. *Nitric Oxide*, 2014; 40: 17-21.(レベル IVb)
- 143) Faurischou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al: Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol*, 2008; 35: 100-105.(レベル IVa)
- 144) Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al: Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: 613-616.(レベル V)

- 145) Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al: Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med*, 2008; 102: 150-155.(レベル V)
- 146) Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA: Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest*, 2008; 133: 455-460.(レベル V)
- 147) Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, et al: Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*, 2010; 29: 1167-1168.(レベル V)
- 148) Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al: Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol*, 2011; 30: 1393-1398.(レベル V)
- 149) Yilmaz N, Can M, Kocakaya D, et al: Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis*, 2014; 17: 923-928.(レベル V)
- 150) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al: A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: 287-292.(レベル V)
- 151) Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, et al: Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung*, 2013; 191: 483-489.(レベル IVb)
- 152) Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al: Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med*, 2012; 2012: 143637.(レベル I)
- 153) Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 865-869.(レベル V)
- 154) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al: Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 992-996.(レベル V)
- 155) Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, et al: Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol*, 2002; 12: 305-310.(レベル V)
- 156) Chen WS, Young AH, Wang HP, et al: Hemolytic uremic syndrome with ischemic glomerulonephropathy and obliterative vasculopathy in a systemic sclerosis patient treated with cyclosporine-A. *Rheumatol Int*, 2009; 29: 821-824.(レベル V)
- 157) Nunokawa T, Akazawa M, Yokogawa N, et al: Late-onset scleroderma renal crisis induced by tacrolimus and prednisolone: a case report. *Am J Ther*, 2014; 21: e130-133.(レベル V)
- 158) Ando K, Motojima S, Doi T, et al: Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Investig*, 2013; 51: 69-75.(レベル IVb)
- 159) Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al: Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 110-116.(レベル IVa)
- 160) Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al: Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2002; 29: 731-736.(レベル V)
- 161) Griffiths B, Miles S, Moss H, et al: Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol*, 2002; 29: 2371-2378.(レベル V)
- 162) Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, et al: Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung disease. *Rheumatol Int*, 2007; 27: 357-361.(レベル V)
- 163) Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al: Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2010; 62: 2101-2108.(レベル II)
- 164) Furuya Y, Kuwana M: Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol*, 2011; 38: 2186-2192.(レベル V)
- 165) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 641-649.(レベル II)
- 166) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al: Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J*, 2013; 42: 1622-1632.(レベル II)
- 167) Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al: Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol*, 2014; 66: 1967-1978.(レベル VI)
- 168) Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al: Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1003-1009.(レベル V)
- 169) Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, et al: A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3540-3546.(レベル V)
- 170) Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP: Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: a review of published experience on the first 108 patients treated

- with imatinib. *Semin Arthritis Rheum*, 2013; 42: 377-390. (レベル I)
- 171) Guo L, Chen XX, Gu YY, et al: Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 1395-1400. (レベル V)
- 172) Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al: Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther*, 2014; 16: R144. (レベル V)
- 173) Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, et al: A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 49-52. (レベル V)
- 174) Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al: Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol*, 2007; 34: 1636-1637. (レベル V)
- 175) Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al: An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1433-1439. (レベル V)
- 176) Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al: Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis*, 2012; 72: 1217-1220. (レベル V)
- 177) de Paoli FV, Nielsen BD, Rasmussen F, et al: Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol*, 2014; 43: 342-345. (レベル V)
- 178) Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al: Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)*, 2015; 54: 371-372. (レベル V)
- 179) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al: Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 40: 127-136. (レベル I)
- 180) Yoo WH: Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int*, 2012; 32: 795-798. (レベル V)
- 181) Haroon M, McLaughlin P, Henry M, et al: Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Thorax*, 2011; 5: 299-304. (レベル V)
- 182) McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al: Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 552-553. (レベル V)
- 183) Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 193-197. (レベル V)
- 184) Layafitis R, Kissin E, York M, et al: B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 578-583. (レベル V)
- 185) Bosello S, De Santis M, Lama G, et al: B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther*, 2010; 12: R54. (レベル V)
- 186) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 271-280. (レベル III)
- 187) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al: Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30 (Suppl 71): S17-22. (レベル III)
- 188) Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*, doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522 [Epub ahead of print]. (レベル IVa)
- 189) Miura Y, Saito T, Fujita K, et al: Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*, 2014; 31: 235-238. (レベル V)
- 190) Binks M, Passweg JR, Furst D, et al: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*, 2001; 60: 577-584. (レベル V)
- 191) Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al: Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis*, 2004; 63: 974-981. (レベル V)
- 192) Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al: High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood*, 2007; 110: 1388-1396. (レベル IVa)
- 193) Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al: Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet*, 2011; 378: 498-506. (レベル II)
- 194) van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al: Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 311: 2490-2498. (レベル II)
- 195) Marie I, Dominique S, Levesque H, et al: Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001; 45: 346-354. (レベル IVb)

- 196) Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, et al: Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2013; 40: 850-858.(レベル IVb)
- 197) Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al: Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 408-413.(レベル IVb)
- 198) de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, et al: Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration*, 2009; 77: 389-397.(レベル V)
- 199) Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, et al: Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum*, 2010; 40: 241-249.(レベル IVb)
- 200) Hershcovici T, Jha LK, Johnson T, et al: Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 2011; 34: 1295-1305.(レベル I)

12. 診療ガイドライン 消化管

消化管病変

CQ1 上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善は有用か？

推奨文：上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：普段の生活から1) 脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘いもの、香辛料の入った料理、アルコール²⁰¹⁾、喫煙を避け、低残渣食を摂取し、2) 少量を頻回に摂取する食事形態とし、3) 就寝前の食事を避け、食後数時間は横にならない、などの生活習慣の改善が重要である²⁰²⁾。

脂肪分の多い食事やチョコレートは下部食道括約筋圧を低下させ胃酸を含む胃内容物の逆流を生じることが知られ²⁰³⁾²⁰⁴⁾、脂肪や繊維成分の多い食餌は、胃での消化時間を延長させる²⁰⁵⁾。また、一度に大量の食餌を摂取しないように注意し、また、過度の運動も避けることが望ましい²⁰⁵⁾。さらに、食後すぐに横になることも避けるべきで、就寝時には頭部を高くすることも有用とされる²⁰⁶⁾。

また、抗コリン薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬などは、蠕動運動能の低下や、下部食道括約筋圧の低下をきたす可能性があり、併用薬にも注意が必要である²⁰⁷⁾。

なおエビデンスレベルの高い報告はないが、上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことは重要であり、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Cとした。

CQ2 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨満、偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを推奨する。

推奨度：ドンペリドンとモサプリド、エリスロマイシン：1B. メトクロプラミド：2B. イトプリド、アコチアミド、トリメブチン：2C.

解説：強皮症に対する根治的な疾患修飾薬が存在しないため、消化管病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、消化管症状に対する治療も対症療法が主体とならざるをえない。

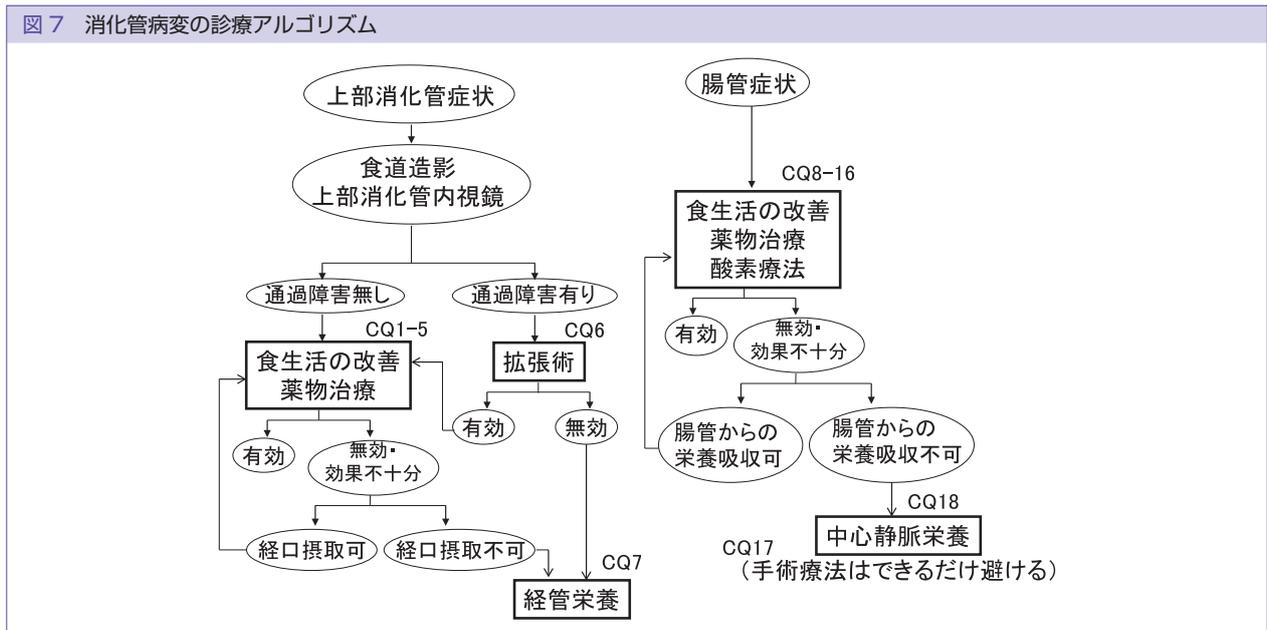
ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミドは上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られている²⁰⁸⁾²⁰⁹⁾が、神経症状に注意する必要がある²⁰⁵⁾。ドンペリドンは末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しない為にメトクロプラミドと異なり神経症状の副作用が出難い利点がある。セロトニン作動薬のモサプリドも、やはりメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる^{210)~212)}。

蠕動促進薬で最も検証されているのはアセチルコリン放出促進薬のシサプリドであるが、副作用の為に発売中止となっている。しかし、シサプリドの研究からプロトンポンプ阻害薬 (PPI) との併用療法が単独療法に比して有用であった結果²¹³⁾から、蠕動促進薬とPPIの併用により、更に有効な治療が行える可能性がある。

また、エリスロマイシンはマクロライド系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用がある^{205)214)~216)}。

ドパミン遮断薬とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つイトプリド、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つアコチアミド、オピオイド様作用のあるトリメブチンも、他の蠕動促進薬と同様の効果が期待されるが、有効性を示す報告はない。

図7 消化管病変の診療アルゴリズム



CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) は有用か？

推奨文：胃食道逆流症に対してPPI投与を行うことを強く推奨する。

推奨度：1A

解説：通常の胃食道逆流症にPPIが有用であるとする十分なエビデンス²¹⁷⁾²¹⁸⁾が存在することから、強皮症においても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。強皮症に合併する胃食道逆流症にPPIが有用であるとする報告^{219)~224)}も出てきており、少数での試験ながら無作為抽出の二重盲検試験による強皮症患者におけるPPIの有効性を示す結果も報告されている²²⁵⁾²²⁶⁾。ただ、強皮症の胃食道逆流症の治療に関する報告は、ほとんどがオメプラゾールでの治療報告であり、一部ランソプラゾールでの試験も報告²²⁶⁾されている。オメプラゾールの使用量は日本での保険上の最大使用量である20 mg/日での有効性も示されているが、保険適応外の40 mg/日での有効性を示したものもある²²⁰⁾²²³⁾²²⁴⁾。長期間治療継続中の症状悪化も認められ、実際の治療に際しては、可能な限り高用量でPPIを治療に使用することが推奨される²²¹⁾²²⁷⁾。

慢性的な胃食道逆流症は食道の狭窄や閉塞²²⁸⁾、およびBarrett食道と呼ばれる扁平上皮から円柱上皮への粘膜の変化を生じ²¹⁹⁾²²⁹⁾²³⁰⁾、そこから腺癌が発症することが有る。従って、Barrett食道を生じた場合には、

少なくとも定期的な内視鏡検査と、必要に応じた生検による組織診断を行う必要がある。また、バレット食道の粘膜変化が広範囲になった場合には、ラジオ波焼灼療法(RFA)や内視鏡的切除術での治療を検討しても良い²⁰⁷⁾²³¹⁾。

CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か？

推奨文：上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：漢方薬の六君子湯(2.5 g×3回/食前)は強皮症での十分なエビデンスは無いが、少数例での強皮症患者への使用において有効性を示す報告²³²⁾が有る。胃壁運動を促進し、胸焼け、膨満感、悪心等の症状を改善することで、上部消化管の症状を改善する薬剤として期待される^{233)~235)}。

CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か？

推奨文：上部消化管の胃食道逆流症に対して、限られた症例においてのみ、適切な術式での手術療法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：胃食道逆流症をもつ強皮症患者に対して、噴門形成術を施行することにより、腹満²³⁶⁾や嚥下障害などの症状が悪化する可能性もあり、重症な胃食道逆流

表 8 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善は有用か？	1C	上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことを推奨する。
CQ2 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？	ドンペリドンとモサブリド、エリスロマイシン：1B、メトクロプラミド：2B、イトプリド、アコチアミド、トリメブチン：2C。	嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨満、偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを推奨する。
CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬（PPI）は有用か？	1A	胃食道逆流症に対して PPI 投与を行うことを強く推奨する。
CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か？	2D	上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か？	2D	推奨文：上部消化管の胃食道逆流症に対して、限られた症例においてのみ、適切な術式での手術療法を選択肢の一つとして提案する。
CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か？	2D	上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。
CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か？	2D	上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。
CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か？	1D	腸内細菌叢異常増殖に対して、細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することを推奨する。
CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？	2D	腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。
CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？	1D	腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を推奨する。
CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か？	2B	腸の蠕動運動低下に対して、消化管機能改善薬が無効の症例においてオクトレオチドでの治療を提案する。
CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か？	2D	腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か？	2D	腸の蠕動運動低下に対して、パントテン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か？	2D	腸の蠕動運動低下に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か？	2D	腸管囊腫様気腫症に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か？	2D	腸の蠕動運動低下に対して、ネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か？	1D	重篤な下部消化管病変による通過障害に対して、限られた場合を除き、手術療法を行わないことを推奨する。
CQ18 重篤な下部消化管病変に対して在宅中心静脈栄養は有用か？	2D	重篤な下部消化管病変である蠕動運動低下による偽性イレウスや吸収障害に対して、在宅中心静脈栄養法を選択肢の一つとして提案する。

症や逆流性食道炎のある患者に限り、術者の経験も含めて判断すべきである²³⁷⁾。

食道切除術は、死亡率を上昇させたとの報告が有り、適応を十分に検討すべきである²³⁸⁾。

ただ、Roux-en-Y 胃バイパス術は、少数例で、内視鏡的噴門形成術施行群より症状を改善したとの報告²³⁸⁾も有り、病状によっては検討してもよいかも知れない。

また、重症の胃蠕動運動低下例に幽門切除術が当初は有効とされたが、長期的には無効であるとされている²³⁹⁾。

CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か？

推奨文：上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：食道に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行され、通過障害が改善された報告²⁴⁰⁾もあり、重症例においては考慮してもよいと思われる。ただし、狭窄部位は線維化/硬化が強く、無理な操作は穿孔のリス

クもあることから、慎重に行われるべきである。そして、拡張後には、消化液が食道内へ逆流することによる粘膜への影響を軽減するために、カモスタットやプロトンポンプ阻害薬、アルギン酸ナトリウム等を用いることも考慮する必要がある。

本治療は、再狭窄を生じることも多く、何度も繰り返し治療を行う必要が有る場合もあることを理解しておく必要もある。

CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か？

推奨文：上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：基本的に胃食道の蠕動が低下している時には、低残渣食が推奨される²⁴¹⁾。また、強皮症での検証は無いものの、胃十二指腸までの蠕動が低下している場合には、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い²⁰⁵⁾²⁰⁷⁾²⁴²⁾。

CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か？

推奨文：腸内細菌叢異常増殖に対して、細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することを推奨する。

推奨度：1D

解説：強皮症による腸内での細菌異常増殖と吸収不良に対して抗菌薬が有効であることは周知されていることではあるが、プラセボを対象とした厳格な研究は存在しない。しかし、一般的に、下痢、脂肪便、慢性腹痛、腹部膨満、体重減少、ビタミンB12欠乏症などの症状を呈する腸内細菌叢異常増殖²⁰⁷⁾に対しては、広域スペクトラムの抗菌薬であるキノロン系やアモキシシリンを基本に、順次変更しながら治療することが多い²⁴³⁾。メトロニダゾール²⁴⁴⁾、ニューキノロン系のノフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミノグリコシド系のゲンタマイシン、ST合剤7の有効性が報告されており、テトラサイクリン²⁴⁵⁾やネオマイシン²⁴⁶⁾の単独治療は有効性がやや低いと考えられる。また、最近、海外では非吸収性の抗生剤であるリファキシミン（本邦未承認）を使用されることが増

えてきており、有効性を示す報告^{247)~249)}も散見され、将来、本邦でも使用可能となった際には治療薬の一つとなると思われる。

実際には特に決められた抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などに関しては一定の見解は無く、各症例により判断することになる。

簡便な腸内細菌異常増殖の診断法として、グルコースやラクチュロースを用いた呼吸試験が知られている²⁴⁴⁾²⁴⁶⁾。

なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎を考慮する必要がある。

エビデンスレベルの高い報告はないが、一般的に行われている治療であり、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。

推奨度：2D

解説：便秘に対しては積極的な水分摂取を行い²⁵⁰⁾、高繊維成分の食品を避けることが望ましい。

また、吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪など栄養補充が大切である²⁵¹⁾²⁵²⁾。

CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を推奨する。

推奨度：1D

解説：ドンペリドンは偽性腸閉塞に有用²³⁹⁾²⁵³⁾で、メトクロプラミドは小腸と大腸、両方の蠕動運動改善作用を有する²⁵¹⁾²⁵⁴⁾²⁵⁵⁾とされる。また、モサプリドは、上部消化管のみならず、腸管にも有効とする報告²¹⁰⁾もある。PGF2α製剤のジノプロストが有効であったとする報告²⁵⁶⁾もある。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には消化管機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による腸内細菌の過剰増殖を抑制することが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

なおエビデンスレベルの高い報告はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を

1D とした。

CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、消化管機能改善薬が無効の症例においてオクトレオチドでの治療を提案する。

推奨度：2B

解説：健常人のみならず強皮症患者においても、オクトレオチドにより腸蠕動が亢進することが報告されている²⁵⁷⁾。数例の症例報告でも、胃腸機能調整薬が無効であった症例に、オクトレオチドを使用し、小腸の蠕動運動改善に有効かつ安全であったとしている²⁵⁸⁾。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間有効となる症例もある²⁵⁹⁾²⁶⁰⁾。ただし、十分な検証がなされているわけではない為、他剤が無効な難治例に対して考慮してもよい治療である。なお、オクトレオチドは腸の蠕動運動低下に対して保険適応はない。

CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：大建中湯は消化管蠕動運動の改善作用を示す基礎研究²⁶¹⁾は多く、種々の原因による便秘症の患者を対象とした臨床研究においても、症状の改善を示す報告²⁶²⁾²⁶³⁾がみられる。しかし、強皮症の消化管蠕動運動低下に対しては、症例報告²⁶⁴⁾がある程度で、有効であるとする十分な研究結果は無い。

CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、パントテン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：主として術後腸管麻痺に対してパントテン酸(皮下注、筋注または静注)は使用されるが、強皮症患者でもパントテン酸が消化管蠕動運動低下に有効であった報告がある²⁶⁵⁾²⁶⁶⁾。しかし、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性がある。また、十分な有効性を示した研究結果は存在しない。

CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：術後の消化管運動低下症状の改善の報告では、高圧酸素療法が安全であり高齢者でも有効性の高い治療と報告されている²⁶⁷⁾。

また、経鼻から酸素投与(2 l/分)の開始により腸管蠕動が回復した症例報告もある²⁶⁸⁾。

CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か？

推奨文：腸管囊腫様気腫症に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：強皮症において、治療抵抗性の腸管囊腫様気腫症、気腹症に試みられた報告がある²⁶⁹⁾が、可能な施設に限られる。

腸蠕動の改善や、腸内細菌叢異常増殖の治療により改善することも有り、これらの治療も検討すべきである。

CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、ネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン(皮下注、筋注または点滴静注)は強皮症での研究結果の報告は無いが、手術など種々の原因による偽性腸管閉塞に有効であるとする報告がある²⁷⁰⁾。

コリン類似薬の塩化ベタネコールは種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ベタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする結果が出ている²⁷¹⁾。しかしながら、いずれの薬剤も強皮症の腸管蠕動運動低下を改善するという十分な研究結果は得られていない。

CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変による通過障害に対

して、限られた場合を除き、手術療法を行わないことを推奨する。

推奨度：1D

解説：重篤な下部消化管病変による通過障害の原因は主として蠕動低下によるものであり、さらに術後に腸閉塞の症状が悪化することがしばしば認められる²⁷²⁾ことから、出来る限り保存的な治療が行われることが望ましい。手術療法が推奨されるのは、治療抵抗性の重症の偽性腸管閉塞や腸管囊腫様気症部位での消化管穿孔の場合となる²⁵¹⁾²⁷³⁾。手術療法の場合、結腸亜全摘術は時に有用である場合もある²⁷⁴⁾が、回盲弁を温存することが望ましい²⁷²⁾。

なおエビデンスレベルの高い報告はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

CQ18 重篤な下部消化管病変に対して在宅中心静脈栄養は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変である蠕動運動低下による偽性イレウスや吸収障害に対して、在宅中心静脈栄養法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善が無い場合には、腹部症状の改善と良好な生活の質を維持する為に、在宅中心静脈栄養法（TPN）が適用となる^{241)275)~280)}。TPNは完全皮下埋め込み型（ポート型）を用い、夜間のみTPNを行う間欠投与も可能である。ただし、カテーテル感染症、心不全等の合併症があるので注意する必要がある。

文献

201) Nebel OT, Fornes MF, Castell DO: Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. *Am J Dig Dis*, 1976; 21: 953-956.(レベル IVa)

202) De Vault KR, Castell DO: The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology: Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med*, 1995; 155: 2165-2173.(レベル V)

203) Wright LE, Castell DO: The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis*, 1975; 20: 703-707.(レベル III)

204) Murphy DW, Castell DO: Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol*, 1988; 83: 633-636.(レベル III)

205) Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al: Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol*, 2013; 108: 18-37.(レベル IVb)

206) Rose S, Young MA, Reynolds JC: Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am*, 1998; 27: 563-594.(レベル V)

207) Kirby DF, Chatterjee S: Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*, 2014; 26: 621-629.(レベル IVb)

208) Johnson DA, Drane WE, Curran J, et al: Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. Effect on esophageal and gastric motility abnormalities. *Arch Intern Med*, 1987; 147: 1597-1601.(レベル III)

209) Sridhar KR, Lange RC, Magyar L, et al: Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *J Lab Clin Med*, 1998; 132: 541-546.(レベル IVb)

210) 佐藤慎一, 室井栄治, 小村一浩, 原 肇秀, 小川文秀: 全身性強皮症に伴う上部および下部消化器症状に対するクエン酸モサプリドの有効性について. *臨床と研究*, 2007; 84: 1553-1556.(レベル IVb)

211) Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, et al: Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 194-197.(レベル V)

212) 佐藤伸一, 竹原和彦: 全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対するクエン酸シサプリドの臨床効果の比較検討. *臨床と研究*, 2002; 79: 2033-2035.(レベル IVb)

213) Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al: A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med*, 1995; 333: 1106-1110.(レベル IVb)

214) Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al: Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol*, 1994; 29: 807-813.(レベル III)

215) Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al: Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology*, 1992; 102: 823-828.(レベル IVb)

216) Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al: Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci*, 1986; 31: 157-161.(レベル IVb)

217) Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al: Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology*, 1997; 112: 1798-1810.(レベル IVb)

218) Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al: Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev*, 2006; 3: CD002095.(レベル IVb)

219) Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, et al: Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med*, 2014; 43: e279-291.(レベル IVb)

220) Olive A, Maddison PJ, Davis M: Treatment of

- oesophagitis in scleroderma with omeprazole. *Br J Rheumatol*, 1989; 28: 553. (レベル IVb)
- 221) Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al: Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther*, 2006; 24: 1593-1601. (レベル III)
- 222) Herrick AL: Development of agents for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs*, 2001; 10: 1255-1264. (レベル VI)
- 223) Shoenut JP, Wieler JA, Mieflikier AB: The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993; 7: 509-513. (レベル IVb)
- 224) Hostein J, Li V, Carpentier P, et al: Omeprazole: crucial progress in the treatment of esophagitis in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterol Clin Biol*, 1991; 15: 460-461. (レベル V)
- 225) Kundrotas L, Ward RW: Omeprazole vs ranitidine in pts with progressive systemic sclerosis and symptomatic esophagitis (abstract 34). *Am J Gastroenterol*, 1992; 87: 1250. (レベル II)
- 226) Pakozdi A, Wilson H, Black CM, et al: Does long-term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2009; 27: 5-8. (レベル II)
- 227) Hendel L, Hage E: Therapeutic monitoring of omeprazole treatment of gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology*, 1993; 104 (suppl): A99. (レベル IVb)
- 228) Fussner H, Kreis M, Weiser HF: Motility disorders of the esophagus in progressive systemic sclerosis. Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hautarzt*, 1988; 39: 291-297. (レベル VI)
- 229) Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al: Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med*, 1987; 82: 46-52. (レベル IVb)
- 230) DeVault K, McMahon BP, Celebi A, et al: Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci*, 2013; 1300: 278-295. (レベル V)
- 231) Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al: American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology*, 2011; 140: e18-e52. (レベル IVb)
- 232) 長谷川道子, 永井弥生, 石川 治: 強皮症に伴う胃食道逆流症に対する六君子湯の使用経験. *皮膚臨床*, 2011; 53: 1767-1770. (レベル IVb)
- 233) 西野圭一郎, 村上匡人, 村上重人ほか: 胃瘻患者の半固形化栄養における六君子湯を含む胃運動改善剤の胃排出能の改善に対する有用性の検討. *在宅医療と内視鏡治療*, 2011; 15: 12-18. (レベル III)
- 234) Tatsuta M, Iishi H: Effect of treatment with liu-jun-zitang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther*, 1993; 7: 459-462. (レベル IVb)
- 235) Takahashi T, Endo S, Nakajima K, et al: Effect of rikkunshito, a Chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World J Surg*, 2009; 33: 296-302. (レベル IVb)
- 236) Stirling MC, Orringer MB: Continued assessment of the combined Collis-Nissen operation. *Ann Thorac Surg*, 1989; 47: 224-230. (レベル IVb)
- 237) Poirier NC, Tallefer R, Topart P, et al: Antireflux operation in patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg*, 1994; 58: 66-67. (レベル V)
- 238) Kent MS, Luketich JD, Irshad K, et al: Comparison of surgical approaches to recalcitrant gastroesophageal reflux disease in the patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg*, 2007; 84: 1710-1715. (レベル IVb)
- 239) Sjögren RW: Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*, 1996; 8: 569-575. (レベル VI)
- 240) 池田正仁, 中村 彰, 石川浩一ほか: 進行性全身性硬化症患者の逆流性食道炎に対するバルーン拡張術の経験. *臨床と研究*, 1992; 69: 3541-3544. (レベル V)
- 241) Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P: Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 1994; 24: 29-39. (レベル V)
- 242) McCallum R, Lin Z, Wetzel P, et al: Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 2005; 3: 49-54. (レベル IVb)
- 243) Kowal-Bielecka O, Landewe 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: 620-628. (レベル VI)
- 244) Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al: Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis*, 2007; 25: 237-240. (レベル VI)
- 245) Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al: Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 2000; 14: 551-556. (レベル IVb)
- 246) Pimentel M, Chow EJ, Lin HC: Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol*, 2003; 98: 412-419. (レベル I)
- 247) Butt S, Emmanuel A: Systemic sclerosis and the gut. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 2013; 7: 331-339. (レベル IVb)
- 248) Pimentel M: Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs*, 2009; 18: 837-838. (レベル IVb)
- 249) Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, et al: High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther*, 2007; 25: 781-786. (レベル II)
- 250) Young MA, Rose S, Reynald JC: Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am*, 1996; 22: 797-823. (レベル V)

- 251) Sjögren RW: Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 1265-1282.(レベル VI)
- 252) Lundeberg AC, Akesson A, Akesson B: Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 1992; 51: 1143-1148.(レベル IVb)
- 253) Panganamula KV, Parkman HP: Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol*, 2005; 8: 3-11.(レベル VI)
- 254) Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al: Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med*, 1981; 94: 749-752.(レベル IVb)
- 255) Snape WJ Jr: Myoelectric and motor activity of the colon in normal and abnormal states. *Scand J Gastroenterol Suppl*, 1984; 96: 55-60.(レベル VI)
- 256) 永田成治: 下部消化管疾患におけるプロスタルモン F の使用経験. 現代医療, 1985; 17: 952-955.(レベル IVb)
- 257) Soudah HC, Hasler WL, Owyang C: Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med*, 1991; 325: 1461-1467.(レベル III)
- 258) Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, et al: Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: A prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol*, 2007; 13: 119-123.(レベル IVb)
- 259) Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al: Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci*, 1995; 40: 1892-1901.(レベル IVb)
- 260) Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al: Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 1545-1549.(レベル V)
- 261) Tokita Y, Yuzurihara M, Sakaguchi M, et al: The pharmacological effects of Daikenchuto, a traditional herbal medicine, on delayed gastrointestinal transit in rat postoperative ileus. *J Pharmacol Sci*, 2007; 104: 303-310.(レベル IVa)
- 262) Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N: Effect of Japanese medicine, Daikenchuto (TJ-100) in patients with chronic constipation. *Gastroenterol Res*, 2010; 3: 151-155.(レベル III)
- 263) Numata T, Takayama S, Tobita M, et al: Traditional Japanese medicine Daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2014; 2014: 231258 (Epub).(レベル III)
- 264) 神尾芳幸, 小川文秀, 鎌塚 大, 宇谷厚志, 川上 純: 全身性強皮症に合併した麻痺性イレウスの2例. 西日皮膚, 2012; 74: 5-9.(レベル V)
- 265) 佐々木哲雄, 矢田佳子, 伊東祥雄ほか: 偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の1例, 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; 253-257.(レベル V)
- 266) 梶野かおり, 松浦浩徳, 中西 元ほか: 偽性腸閉塞を伴った overlap 症候群と全身性強皮症. 臨皮, 2006; 60: 247-251.(レベル V)
- 267) Ambiru S, Furuyama N, Aono M, et al: Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology*, 2007; 54: 1925-1929.(レベル IVb)
- 268) Saketkoo LA, Espinoza LR: Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol*, 2007; 34: 1777-1778.(レベル V)
- 269) 前田陽男, 吉村浩子, 牟田龍史ほか: 高圧酸素療法が有効であった腸管嚢胞様気腫症の1例. 消化器内視鏡, 1999; 11: 338-341.(レベル V)
- 270) Loftus CG, Harewood GC, Baron TH: Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97: 3118-3122.(レベル IVb)
- 271) Law NM, Bharucha AE, Undale AS, et al: Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in human. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2001; 281: G1228-1237.(レベル IVb)
- 272) Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG: Subtotal colectomy and cecostigmoide anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum*, 2003; 46: 1706-1711.(レベル V)
- 273) Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al: Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci*, 1995; 310: 252-255.(レベル V)
- 274) Davis RP, Hines JR, Flinn WR: Scleroderma of the colon with obstruction: report of a case. *Dis Colon Rectum*, 1976; 19: 256-259.(レベル V)
- 275) Cheng S, Clements PJ, Brequist WE: Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum*, 1988; 32: 212-216.(レベル V)
- 276) 石川 守, 岡田 純, 石川 章ほか: 偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討. リウマチ, 1999; 39: 768-779.(レベル V)
- 277) Grabowski G, Grant JP: Nutritional support in patients with scleroderma. *J Parenter Enteral Nutr*, 1989; 13: 147-151.(レベル V)
- 278) Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al: Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol*, 2003; 21 (suppl 29): S15-18.(レベル VI)
- 279) Maddern GJ, Horowitz M, Janieson GG, et al: Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology*, 1984; 87: 922-926.(レベル IVb)
- 280) Stafford-Brady FJ, Kahn HJ, Ross TM, et al: Advanced scleroderma bowel: complications and management. *Rheumatology*, 1988; 15: 869-874.(レベル V)

13. 診療ガイドライン 腎

腎病変

CQ1 SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ (SRC) 以外の病態も存在するか？

推奨文：SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ以外に存在し、薬剤性腎障害、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎との鑑別をすることを推奨する。

推奨度：1C

解説：SScの腎障害は、最も重要であり生命予後に関わる病態として強皮症腎クリーゼがある。その頻度は、欧米では、SSc患者の10～19%と報告されていた²⁸¹⁾²⁸²⁾。近年、国際的にSRC調査が行われ、びまん皮膚硬化型では4.2%、限局皮膚硬化型では1.1%との頻度と報告された²⁸³⁾。以前の北米からの頻度とは大きく異なり、かなり希少な合併症と考える。日本では、以前より、頻度は5%以下と考えられていた²⁸⁴⁾。

SRCとは異なり、半月体形成性糸球体腎炎を合併することが稀にある。日本からは、1990年代に、高血圧症を伴わず、抗ミエロペルオキシダーゼ-好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性の腎障害がSScに合併すると報告された^{285)~287)}。SScにANCA関連血管炎が合併したと考えられる。SScにANCAが合併する頻度は、7～13%との報告があるが、ANCA関連血管炎を併発することは極めてまれである²⁸⁵⁾²⁸⁸⁾²⁸⁹⁾。

薬剤性腎障害の原因となる治療薬は、D-ペニシラミンであった²⁹⁰⁾²⁹¹⁾。1990年代までは、SScの線維化病変に対して広く使用されていたが、その有用性が大規模臨床試験で疑問視されてから使用頻度は減少している。免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻害薬は腎障害を呈することがあり注意が必要である²⁹²⁾。

一方、SRCは、急性あるいは亜急性に腎機能障害が進行し、血漿中レニン活性が上昇し高血圧症を合併する。病理学的に免疫複合体の沈着や好中球浸潤に伴う血管炎の所見は認めず、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う細小動脈の内膜の肥厚が認められる病態とする²⁹³⁾。SRCは、突然に出現した高血圧症と急速あるいは亜急性に進行する腎障害を特徴とする。臨床症状としては、易疲労感、高血圧症に伴う頭痛、悪心、視力障害などがみられる。血液検査所見では、血清クレアチニンおよびシスタチンの上昇、

貧血、血漿レニン活性上昇、尿所見では、蛋白尿や血尿が認められる。進行すれば、高血圧、腎不全に伴う心拡大、心嚢液貯留、高血圧症網膜症がみとめられる²⁸¹⁾²⁹⁴⁾。

CQ2 正常血圧性SRCは、どのように診断するか？

推奨文：SRCの数パーセントには、高血圧症を伴わない病態が存在する。血漿レニン活性高値などの所見を参考にして診断することを推奨する。

推奨度：1C

解説：正常血圧性SRCの存在は、SRCで血漿レニン活性が高値でありアンジオテンシン変換酵素阻害薬が有効であることがわかる以前から知られていた²⁸¹⁾²⁹⁵⁾。SRCと診断した症例の数パーセント²⁹⁵⁾に見られるこの病態においては、血漿レニン活性が上昇している症例と正常範囲内の症例がある。つまり、血漿レニン活性が正常であり、血圧が正常である腎障害においても、他の疾患や薬剤性腎障害を除外すれば正常血圧性SRCと診断する。この場合には、可能であれば腎生検を行い、病理学的な検索を行うことが推奨される。病態は不明であるが、60%程度の症例で、血栓性微小血管障害を合併している²⁹⁵⁾²⁹⁶⁾。腎機能の予後を検討した研究では、正常血圧性SRCは、高血圧を伴うSRCより予後が悪いことが報告された²⁹⁷⁾。

CQ3 SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か？

推奨文：SRCの発症を予測する危険因子として、抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性を考慮することを推奨する。

発症4年以内のびまん皮膚硬化型、急速に皮膚硬化が進行、新規の貧血、新規の心嚢液貯留、うっ血性心不全、高用量副腎皮質ステロイド使用を考慮することを提案する。

推奨度：抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性：1A、

発症4年以内のびまん皮膚硬化型・急速に皮膚硬化が進行・新規の貧血・新規の心嚢液貯留・うっ血性心不全・高用量副腎皮質ステロイド使用：2C

解説：SRCの発症予測因子や臨床症状に関しては、ピッツバーグ大学の臨床データを用いて詳細に検討された²⁸¹⁾。その結果、推奨文での項目がSScにおいて、SRC発症を予測する因子である。抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性で急速に皮膚硬化が進行するびまん皮

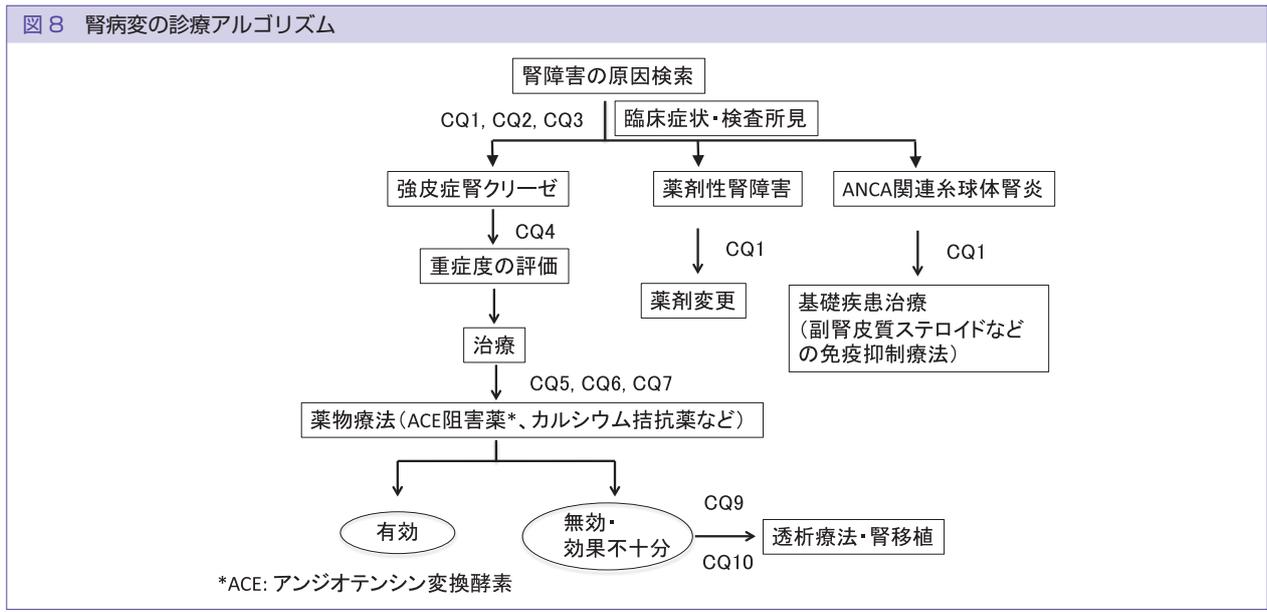


表 9 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ (SRC) 以外の病態も存在するか?	1C	SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ以外に存在し、薬剤性腎障害、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎との鑑別をすることを推奨する。
CQ2 正常血圧性SRCは、どのように診断するか?	1C	SRCの数パーセントには、高血圧症を伴わない病態が存在する。血漿レニン活性高値などの所見を参考にして診断することを推奨する。
CQ3 SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か?		抗RNAポリメラーゼ抗体陽性：1A、発症4年以内のびまん皮膚硬化型・急速に皮膚硬化が進行・新規の貧血・新規の心嚢液貯留・うっ血性心不全・高用量副腎皮質ステロイド使用：2C
CQ4 SRCにおける重症度や予後を決する因子は何か?	1C	SRCの重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量 (eGFR) にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シタチン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。
CQ5 SRCの治療にはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は有用か?	1C	アンジオテンシン変換酵素阻害薬は SRC 治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。
CQ6 SRCの治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か?	2C	アンジオテンシン受容体拮抗薬は、SRCの第一選択薬としては使用しないことを提案する。
CQ7 ACE阻害薬に治療抵抗性のSRCに有用な治療薬は何か?	2D	ACE阻害薬にて治療を行っても、正常の血圧を維持できない場合には、カルシウム拮抗薬の併用を選択薬のひとつとして提案する。
CQ8 SRCの予防にACE阻害薬は有用か?	1B	SRCの予防効果の報告はなく、SRC予防のために投薬しないことを推奨する。
CQ9 SRCにおける血液透析は有用か?	1C	SRCは、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があり、そのような症例では血液透析での治療を推奨する。
CQ10 SRCの腎移植療法は有用か?	2C	SRCによる透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢のひとつとして提案する。

膚硬化型の症例では、高用量の副腎皮質ステロイド使用がSRC発症の誘因となる。このことは、多くの臨床研究により再現されている²⁹⁵⁾²⁹⁷⁾²⁹⁸⁾。副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン換算で15 mg/日以上の使用を6

カ月以上続ける場合に高用量使用歴と考える。一方、危険因子であるびまん皮膚硬化型のSScであっても抗Scl70抗体陽性では、SRCの発症はすくない²⁸¹⁾。しかし、頻度は不明であるが抗Scl70抗体陽性症例でも

SRC 併発はありうる。

基礎研究において、欧米で 1,519 人の SSc のコホート研究で 90 人の SRC 症例が抽出され、比較検討にて、HLA DRB1*0407, DRB1*1304 の遺伝子が SRC 発症と関連があることがわかっている²⁹⁹⁾。日本人での研究で、血清可溶性 CD147 高値が SRC の発症に関連していたことが報告された³⁰⁰⁾。

抗 RNA ポリメラーゼ抗体は、人種や国によって SSc に発現する頻度は大きく異なる (0~41%)³⁰¹⁾。日本人での抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の出現頻度は、6~10.7% と報告されている³⁰²⁾³⁰³⁾。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の ELISA 法が開発され、その ELISA index の値は、SRC 発症と関連することが報告された³⁰²⁾。

CQ4 SRC における重症度や予後を決定する因子は何か？

推奨文：SRC の重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量 (eGFR) にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シスタチン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。

推奨度：1C

解説：診断時の腎機能により治療反応性が異なる。今までの報告では、血清クレアチニンが 3.0 mg/dl を超えていない、心不全徴候がない、治療開始後 3 日以内に正常血圧にもどす、という項目を満たした症例では、予後が良い³⁰⁴⁾³⁰⁵⁾。血清クレアチニン値、心不全徴候、血圧の正常化にかかる時間は、腎機能の予後にかかわる。

重症度分類としては、糸球体濾過量 (eGFR, mL/分/1.73 m²)* をもちいた。

0 (normal)	90 以上
1 (mild)	60 から 89
2 (moderate)	45 から 59
3 (severe)	30 から 44
4 (very severe)	29 以下または血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

CQ5 SRC の治療にはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は有用か？

推奨文：アンジオテンシン変換酵素阻害薬は SRC 治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度：1C

解説：SRC と診断した場合は、すみやかに ACE 阻害薬での治療を開始する³⁰⁴⁾³⁰⁶⁾³⁰⁷⁾。カプトプリルを少量より開始し、24 時間で収縮期血圧を 20 mmHg、拡張期血圧は 10 mmHg ずつ低下させる。3 日以内には、収縮期血圧を 140 mmHg 以下にするように慎重にコントロールする。エナラプリルも同様に有効である³⁰⁸⁾。

CQ6 SRC の治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か？

推奨文：アンジオテンシン受容体拮抗薬は、SRC の第一選択薬としては使用しないことを提案する。

推奨度：2C

解説：アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は、ACE 阻害薬と同様にアンジオテンシン II の作用を抑制することにより高血圧症の治療薬として汎用されている。しかしながら、SRC の高血圧および腎症の治療には効果が不十分である²⁸¹⁾³⁰⁹⁾。ACE 阻害薬のみでは、血圧の正常化に不十分であれば、ACE 阻害薬に ARB を併用することは有効であると報告されている²⁸¹⁾。

併用により、副作用として、高カリウム血症、血管浮腫、腎障害などが出現する可能性があり、注意が必要である。

CQ7 ACE 阻害薬に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

推奨文：ACE 阻害薬にて治療を行っても、正常の血圧を維持できない場合には、カルシウム拮抗薬の併用を選択薬のひとつとして提案する。

推奨度：2D

解説：レニン-アンジオテンシン系の阻害薬 (ACE 阻害薬、アンジオテンシン受容体阻害薬) を用いて治療を行っても、血圧を正常域に維持できない場合には、他の降圧薬を併用する必要がある。その第 1 選択薬は、カルシウム拮抗薬である²⁸¹⁾。β ブロッカーや利尿剤は、有効性の報告はない。

一方、エンドセリン受容体拮抗薬と直接レニン阻害薬に関しては、症例報告において、有効性の報告がある³¹⁰⁾。

ACE 阻害薬を最大量用いて、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン受容体阻害薬を併用しても降圧が得られない時には、αブロッカーを用いることもある³¹¹⁾。

CQ8 SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

推奨文：SRC の予防効果の報告はなく、SRC 予防のために投薬しないことを推奨する。

推奨度：IB

解説：早期の SSc に ACE 阻害薬を少量服用させ、SRC の発症の予防効果を見た研究が、QUINS trial であったが、予防効果はみられなかった³¹²⁾。また、多施設、2重盲検法での検討においても少量での ACE 阻害薬の SRC 予防効果は認められなかった³¹³⁾。近年、少量の ACE 阻害薬を SRC 発症前から内服していた SSc では、SRC 発症後の生命予後が有意に悪いことが示された³¹⁴⁾。

CQ9 SRC における血液透析は有用か？

推奨文：SRC は、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があり、そのような症例では血液透析での治療を推奨する。

推奨度：1C

解説：短期間にて腎機能が悪化する症例があり、ACE 阻害薬での治療が確立した現在でも、30～60%の症例にて血液透析の導入にいたっている²⁸¹⁾²⁹⁷⁾³¹⁵⁾。これらの頻度の研究は、ACE 阻害薬が治療薬として用いられるようになった 2000 年代の研究である。そのうち、血液透析を一過性で離脱できたのは、導入された患者の 20～50%であった。血液透析を導入された患者の半数以上は永続的な透析を必要としたことになる。血液透析導入後も ACE 阻害薬の治療は低血圧症が生じない限り継続する。この場合、AN69 膜での透析は、ACE 阻害薬併用によりアナフィラキシー様症状を呈することが報告されているため、併用禁忌とされている。ACE 阻害薬の継続使用が可能で透析膜の種類を検討する必要がある。

無作為コントロール試験は行われていないが、本ガイドライン作成委員会でのコンセンサスが得られたため、推奨レベルを 1C とした。

CQ10 SRC の腎移植療法は有用か？

推奨文：SRC による透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢のひとつとして提案する。

推奨度：2C

解説：腎移植は、SRC 症例において有用である³¹⁶⁾。SRC は、進行が急速であり、ACE 阻害薬などでの血圧管理を行うが、腎不全に進行した症例では、血液透析を導入する。その後、血液透析が永続的となった症例に関しては、腎移植療法を考慮する。オーストラリアでの末期腎不全患者での検討では³¹⁷⁾、約 40 年間の期間に組み込まれた患者 (40,238 名) のうち、SSc は、127 名でわずか 0.3%であった。その 127 名で、腎移植が行われたのは、22 名であった。腎移植が行われなかった症例では、ACE 阻害薬治療が導入後でも 5 年生存率は 40%であった。一方、移植が行われた症例の 5 年後の移植腎の生着率は 53%であった。

移植腎における再発率は、20%程度みられるが、その腎障害が SRC であるのか、移植に起因する血管傷害なのかは不明である³¹⁸⁾。

文献

- 281) Steen VD: Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003; 29: 315-333.(レベル II)
- 282) Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al: Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease: A retrospective cohort study. *QJM*, 2010; 103: 109-115.(レベル IVa)
- 283) Walker UA, Tyndall A, Czirkjak L, et al: Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 754-763.(レベル IVa)
- 284) Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al: Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 272-279.(レベル IVa)
- 285) Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, et al: Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*, 1996; 134: 407-410.(レベル V)
- 286) Endo H, Hosono T, Kondo H: Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1994; 21: 864-870.(レベル V)
- 287) Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al: Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Intern Med*, 1997; 36: 508-513.(レベル V)
- 288) Locke IC, Worrall JG, Leaker B, et al: Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 1997; 24: 86-89.(レベル IVb)
- 289) Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al: Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2002; 29: 918-923.(レベル IVb)
- 290) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP: D-penicillamine

- therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med*, 1982; 97: 652-659. (レベル IVa)
- 291) Derk C, Jimenez S: Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol*, 2003; 30: 1616-1620. (レベル V)
- 292) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al: Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporine A: a report of three cases. *B J Rheumatol*, 1994; 33: 90-92. (レベル V)
- 293) Moore H, Sheehan H: The kidney of scleroderma. *Lancet*, 1952; 1: 68-70. (レベル IVa)
- 294) Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S: Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum*, 2015; E-pub. (レベル II)
- 295) Helfrich D, Banner B, Steen V, et al: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1989; 32: 1128-1134. (レベル IVa)
- 296) Manadan AM, Harris C, Block JA: Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34: 683-688. (レベル V)
- 297) Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al: Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 110-116. (レベル IVa)
- 298) Steen VD, Medsger TA Jr: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*, 1998; 41: 1613-1619. (レベル IVa)
- 299) Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al: HLA-DRB1 *0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 530-534. (レベル IVb)
- 300) Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al: Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 835-839. (レベル IVb)
- 301) Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al: Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2014; 66: 407-417. (レベル IVa)
- 302) Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al: Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies. *Arthritis Rheum*, 2015; 67: 1045-1052. (レベル IVa)
- 303) Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al: Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked sorbent assay. *Rheumatology*, 2009; 48: 1570-1574. (レベル IVb)
- 304) Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med*, 1990; 113: 352-357. (レベル II)
- 305) Steen VD, Medsger TA: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med*, 2000; 133: 600-603. (レベル IVa)
- 306) Zawada ET, Clements PJ, Furst DA, et al: Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron*, 1981; 27: 74-78. (レベル IVb)
- 307) Walder K, Pope J: Expert Agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2011; 38: 1326-1328. (レベル I)
- 308) Smith CD, Smith RD, Korn JH: Hypertensive crisis in systemic sclerosis: treatment with the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 (Enalapril) in captopril-intolerant patients. *Arthritis Rheum*, 1984; 27: 826-828. (レベル V)
- 309) Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al: Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet*, 1997; 349: 620. (レベル III)
- 310) Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, et al: Endothelin receptor antagonist and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *Am J Kidney Dis*, 2009; 54: 726-731. (レベル V)
- 311) Walker KM, Pope J: Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails-a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum*, 2012; 42: 42-55. (レベル V)
- 312) Maddison P: Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology*, 2002; 41: 965-971. (レベル III)
- 313) Giddon AE, Dore CJ, Black CM, et al: Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 3837-3846. (レベル II)
- 314) Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al: Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis: Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum*, 2014; 43: 666-672. (レベル IVa)
- 315) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM*, 2007; 100: 485-494. (レベル IVa)
- 316) Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al: Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant*, 2005; 5: 2565-2569. (レベル V)
- 317) Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al: End-stage kidney disease due to scleroderma-outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant*, 2011; 26: 3165-3171. (レベル IVa)
- 318) Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al: Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant*, 2004; 4: 2027-2031. (レベル IVa)

14. 診療ガイドライン 心臓

心臓病変

CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？

推奨文：拡張障害はSScに合併する心臓病変として最も頻度が多く、約20%のSSc患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：Gooteらは、570人のSSc患者からなるフランスのコホートから、左室弛緩遅延 ($E/A \leq 1$ 及び左室流入血流減速時間 ($DcT > 240$ ms)、もしくは拘束型左室流入血波形 ($E/A > 2$, もしくは $E/A > 1$ かつ $DcT \leq 140$ ms) により定義した拡張障害を17.7%に認めたことを報告している³¹⁹⁾。また、Hinchcliffらは153名のSSc患者の心エコーを解析したところ、「側壁の僧帽弁輪速度 ($e' < 10$ cm/s (55歳未満の場合), $e' < 9$ cm/s (55~65歳の場合), $e' < 8$ cm/s (65歳を超える場合)」により定義した拡張障害を23%に認めたことを報告している³²⁰⁾。一方、Meuneらは100名のSSc患者の解析を行い、拡張障害を $e' < 10$ cm/s と定義した場合にその頻度を30%としている³²¹⁾。しかし、この報告の対象患者の平均年齢は 54 ± 14 歳であることから、対象患者の中には55歳以上の者も多く含まれ、Meuneらの定義した拡張障害を有する患者の一部はHinchcliffらの拡張障害の定義を満たさないと考えられる。近年では、拡張障害の評価法としては、前負荷に依存する E/A よりもこれに依存しない E/e' の方が好ましいとされ、 $E/e' > 15$ を拡張障害と定義することが一般的である。Leeらは、SSc患者においても E/A よりも E/e' の方が拡張障害を鋭敏に反映することを報告するとともに、 $E/e' > 15$ で定義したSSc患者における拡張障害の頻度を17.1% (6/35) と報告している³²²⁾。このように、拡張障害をどのように定義するかによりその頻度は若干異なるが、SSc患者の約20%に拡張障害を認めると考えられる。

CQ2 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？

推奨文：SScに合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症 (大動脈弁、僧帽弁) などがあり、その検索を行うこと

を推奨する。

推奨度：1C

解説：SScに合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症 (大動脈弁、僧帽弁) などがあり、その合併頻度はびまん皮膚硬化型全身性強皮症 (diffuse cutaneous SSc: dcSSc) で10~32%、限局皮膚硬化型全身性強皮症 (limited cutaneous SSc: lcSSc) で12~23%とされている³²³⁾。自覚症状のないものも含めればほとんどの症例に存在するとも言われる。心機能が正常であっても、ほとんどの症例でびまん性の心筋線維化を認める。進行すると収縮不全を呈することもあるが、収縮能が正常な症例であっても、多くの場合拡張障害を認める (CQ1参照)。また、冠動脈疾患の合併率も高く、Ungprasertらが行ったメタ解析によれば、SSc患者における合併率は年齢や性別を合わせた対照群の1.82倍にもなるため³²⁴⁾、問診などから冠動脈疾患の合併を疑った場合には運動負荷試験や冠動脈CTなどの精査を考慮する。さらに、洞房結節、房室結節の線維化により、洞不全、I°房室ブロック、心房細動、上室性・心室性期外収縮、上室性頻拍、心室頻拍などの様々な不整脈が認められる³²⁵⁾。40%以上の症例に心嚢液貯留を認めたとの報告もあるが、多くの場合臨床的には問題とはならない³²⁶⁾。SSc患者の18%に大動脈弁閉鎖不全症 (AR) を、48%に僧帽弁閉鎖不全症 (MR) を認めたとの報告があるが、多くは軽症である³²⁷⁾。年齢と相関があるとされているが、SSc患者においてAR及びMRが多い原因は分かっていない。

CQ3 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？

推奨文：心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーのBNPまたはNT-proBNPの測定を提案する。

推奨度：2C

解説：BNP及びNT-proBNPはSSc-PAH患者においてその重症度に相関して上昇するため、肺高血圧症 (PH) の血清学的マーカーとして重要であるが、PHがなくても何らかの心筋障害があれば上昇するため、広く心臓病変全体の血清学的マーカーとして重要である。Ivanovicらは、50人のSSc患者を年齢を合わせた対照群と比較したところ、BNPは左室拡張障害の予測因子となることを報告している³²⁸⁾。また、Allanoeらが69人のSSc患者について検討したところ、左室も

図9 心臓病変の診療アルゴリズム

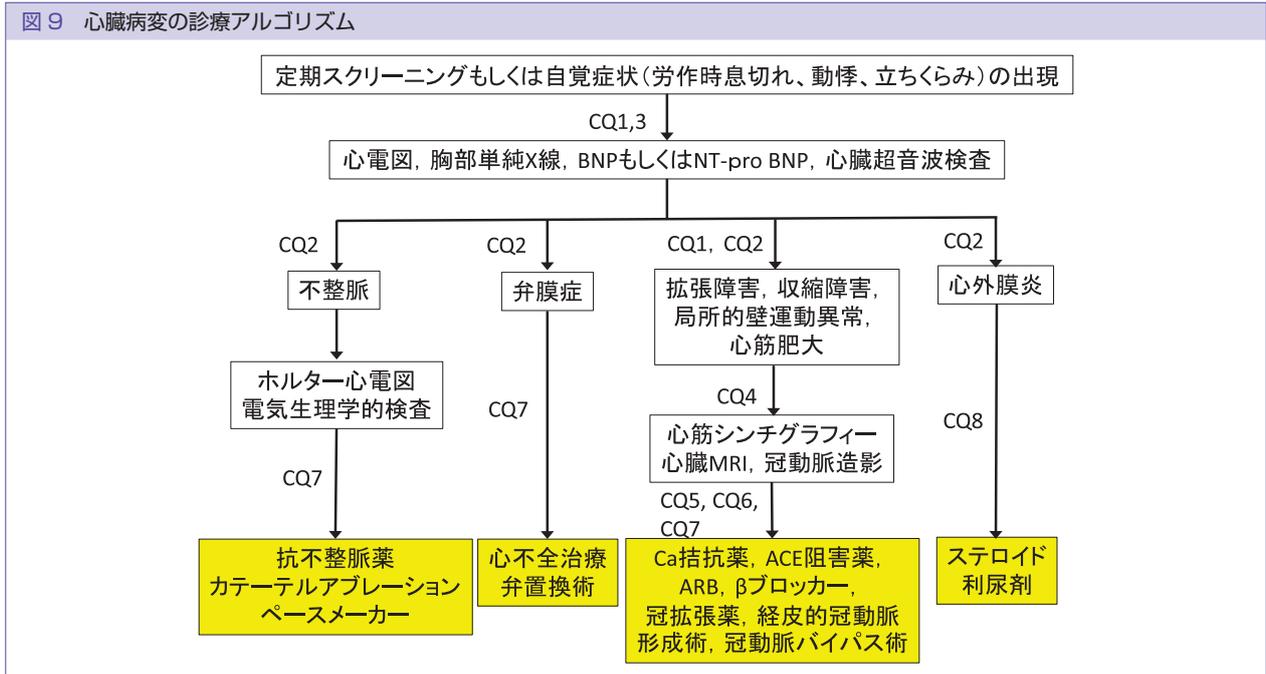


表10 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？	1C	拡張障害はSScに合併する心臓病変として最も頻度が多く、約20%のSSc患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。
CQ2 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？	1C	SScに合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症（大動脈弁、僧帽弁）などがあり、その検索を行うことを推奨する。
CQ3 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？	2C	心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーのBNPまたはNT-proBNPの測定を提案する。
CQ4 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？	2C	SScに伴う心臓病変の検出には心臓MRI及び心筋シンチグラフィを行うことを提案する。
CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？	2C	Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。
CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変にACE阻害薬やARBは有用か？	2C	ACE阻害薬やARBはSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。
CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？	2C	SScに伴う心臓病変に特異的な治療法はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。
CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？	心外膜炎に対するステロイド投与=2D その他の心臓病変に対する免疫抑制療法=なし	SScに伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SScに伴うその他の心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

しくは右室の収縮障害を有している患者では、有していない患者に比して有意にNT-proBNPが高値であったことを報告しており、125 pg/mLをカットオフとすると感度92%、特異度71%で収縮障害を予測できるとしている³²⁹⁾。また、BNPは心房細動発症の予測因子になるとの報告もある³³⁰⁾。

CQ4 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？

推奨文：SScに伴う心臓病変の検出には心臓MRI及び心筋シンチグラフィを行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：心筋の線維化を評価するに当たっては心臓MRIが有用である。遅延造影MRIによりSSc患者の約2/3に心筋の線維化を認めたとの報告もある^{331)~333)}。また、長期間（15年以上）Raynaud現象を認める症例ほど線維化の領域が大きいとも言われる³³¹⁾。実際、剖検例では冠動脈の支配領域に一致しない心筋の斑状の線維化、収縮帯の壊死が両心室に認められ、病理組織で微小冠動脈の内膜肥厚を認めることから、微小冠血管攣縮（cardiac Raynaud's phenomenon）が心筋線維化に関与していると考えられている。また、SSc患者では、冠動脈造影で有意狭窄を認めない場合でも心筋血流シンチグラフィで集積低下を認める場合があり³³⁴⁾、心筋シンチグラフィも心臓病変の検出に有用である。Papagorasらは、無症状のSSc患者の60%（21/35）において負荷心筋血流シンチグラフィで血流低下を認めたことを報告しており³³⁵⁾、SScによる心筋障害の早期診断に有用と考えられる。MRIや心筋血流シンチグラフィが実施できる施設は限られているが、可能な施設においては施行することを提案する。

CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？

推奨文：Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

解説：Allanoreらは、EULAR Scleroderma Trial and Research groupのデータベースから129人の左室駆出率（LVEF）の低下した（<55%）SSc患者と256人のLVEFの正常なSSc患者の背景を比較したところ、Ca拮抗薬の投与はLVEF保持の独立した予測因子となることを報告しており³³⁶⁾、Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対して有用である可能性がある。この報告ではCa拮抗薬の種類については触れられていないが、Vignauxらは心不全兆候や肺高血圧症のない18人のSSc患者に対して14日間ニフェジピン投与を行い、その前後でMRI及び心エコーで評価を行ったところ、心筋還流及び心機能が有意に改善したことを報告している³³⁷⁾。また、Kahanらは、20人のSSc患者にニカルジピン40mgを経口で単回投与したところ、LVEFが有意に増加したことを報告している³³⁸⁾。

CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変にACE阻害薬やARBは有用か？

推奨文：ACE阻害薬やARBはSScに伴う心臓病変

に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

解説：Kahanらは、12人のSSc患者に対してカプトプリル投与を行ったところ、タリウム心筋シンチグラムにおける血流が改善したことを報告している³³⁹⁾。また、Leeらは35人のSSc患者のうち、ACE阻害薬もしくはARB投与を受けていた患者（12人）の方が、受けていない患者（23人）よりも有意に拡張能が良かったことを報告している³²²⁾。ただし、ACE阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防効果は得られず、逆に発症後の生命予後を悪化させることが示されている。このため、SSc患者に対するACE阻害薬の投与は慎重に検討するべきである。

CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

推奨文：SScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：SScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はないため、原因疾患に応じた治療を行うのが原則となる。具体的には、収縮不全に対してはACEもしくはARB、及びβブロッカー投与を、冠動脈疾患に対しては冠拡張薬投与、及び必要に応じてカテーテル治療もしくは冠動脈バイパス術を、不整脈に対しては抗不整脈薬、カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーを、弁膜症に対しては弁形成もしくは置換術を考慮する。SScに限らず、拡張障害に対してエビデンスのある治療薬は現時点では存在しない。ボセンタンが心筋血流及び心機能を改善したとの報告もあるが³⁴⁰⁾、左室収縮不全の患者を対象とした二重盲検試験ではボセンタンは有効性を示すことができなかったため³⁴¹⁾、左室収縮不全の患者に対するボセンタンの投与は慎重に検討する。

CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SScに伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SScに伴うその他の心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

推奨度：心外膜炎に対するステロイド投与=2D、その他の心臓病変に対する免疫抑制療法=なし

解説：SScに伴う重症の心外膜炎に対して中等量のステロイド療法が有効であったとの症例報告があるの

みで³⁴²⁾、その他の心臓病変に対して免疫抑制療法が有用であったとの報告はなく、むしろ無効であったとの報告もあるため³⁴³⁾、心外膜炎以外の心臓病変に対する免疫抑制療法は慎重に検討する。

文献

- 319) de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al: Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 31-36.(レベル IVa)
- 320) Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, et al: Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30 (Suppl 71): S30-S37.(レベル III)
- 321) Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al: Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*, 2008; 58: 1803-1809.(レベル III)
- 322) Lee SW, Choi EY, Jung SY, et al: E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2010; 28 (Suppl. 58): S12-S17.(レベル III)
- 323) Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T: Scleroderma. *N Engl J Med*, 2009; 360: 1989-2003.(レベル I)
- 324) Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P, et al: Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*, 2014; 33: 1099-1104.(レベル I)
- 325) Vacca A, Meune C, Gordon J, et al: Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2014; 53: 1172-1177.(レベル I)
- 326) Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al: Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum*, 2005; 34: 721-727.(レベル IVb)
- 327) Allanore Y, Meune C, Kahan A: Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2008; 47 (Suppl 5): v51-53.(レベル IVb)
- 328) Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic MM, et al: Which factors impact myocardial function in systemic sclerosis? *Echocardiography*, 2012; 29: 307-317.(レベル III)
- 329) Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, et al: N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1885-1889.(レベル III)
- 330) Giallafos I, Triposkiadis F, Oikonomou E, et al: Incident atrial fibrillation in systemic sclerosis: the predictive role of B-type natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol*, 2014; 55: 313-321.(レベル III)
- 331) Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, et al: Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*, 2009; 68: 1878-1884.(レベル IVb)
- 332) Kobayashi H, Yokoe I, Hirano I, et al: Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2009; 36: 106-112.(レベル IVb)
- 333) Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al: Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 3827-3836.(レベル IVb)
- 334) Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, et al: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*, 1984; 310: 142-148.(レベル IVb)
- 335) Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N: Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol*, 2014; 33: 1105-1111.(レベル III)
- 336) Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al: Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 218-221.(レベル IVa)
- 337) Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al: Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2005; 64: 1268-1273.(レベル IVb)
- 338) Kahan A, Devaux JY, Amor B: Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol*, 1990; 15: 249-253.(レベル IVb)
- 339) Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al: The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther*, 1990; 47: 483-489.(レベル IVb)
- 340) Allanore Y, Meune C, Vignaux O, et al: Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol*, 2006; 33: 2464-2469.(レベル III)
- 341) Packer M, McMurray J, Massie BM, et al: Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*, 2005; 11: 12-20.(レベル II)
- 342) Sato T, Oominami SY, Souma T, et al: A case of systemic sclerosis and Sjogren's syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis. *Jpn J Allergol*, 2006; 55: 827-831.(レベル V)
- 343) Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al: Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol*, 2002; 29: 1767-1773.(レベル V)

15. 診療ガイドライン 肺高血圧症

肺高血圧症

CQ1 全身性強皮症 (SSc) における肺高血圧症 (PH) の成因と頻度は？

推奨文：SScに合併するPHには肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 左心疾患によるPH (PVH), 間質性肺疾患によるPH (ILD-PH) がある。PAHはSSc患者の約10%に合併し, SSc-PAH, PVH, ILD-PHの比は10:10:2.5~3程度である。

推奨度：なし

解説：合計3,818人のSSc患者を解析したメタ解析では, SSc患者におけるPAHの有病率は9%であった³⁴⁴。SSc患者におけるPAHの有病率の報告は複数あるが, いずれも有病率は7~12%と報告しており^{345~348}。PAHはSSc患者の約10%に合併するものと考えられる。一方, フランスの多施設前向き調査では384例のSSc患者を3年間追跡し, その間のPH発症率は100人・年あたり1.37例, PAHが0.61例, PVHが0.61例, ILD-PHが0.15例と報告されている³⁴⁹。これによればPAHとILD-PHの比は4:1程度ということになるが, 北米のレジストリー (PHAROS) (49:15)³⁵⁰やイギリスのコホート (343:86, ただし, SSc以外の膠原病も含む)³⁵¹でもほぼ同様の数字を報告しており, PAHとILD-PHの発症頻度は概ね10:2.5~3と考えてよい。一方, PAHとPVHの発症頻度は先の報告によれば1:1となるが, PHAROSレジストリーにおけるPAHとPVHの発症頻度は49:7と大きく異なる。ただし, PHAROSレジストリーはPAHのハイリスク患者を対象としたものであることに注意が必要である。実際, FOXらもPAHとPVHの有病率を29:24と報告しており³⁵²。SSc患者におけるPAHとPVHの有病率はほぼ等しいと考えられる。

CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) をきたすリスク因子は何か？

推奨文：lcSSc, 抗セントロメア抗体, 抗U1RNP抗体がPAHのリスク因子となるが, すべてのSSc患者で年1回の定期的なスクリーニングを推奨する。

推奨度：1C

解説：米国やイギリスでは, 間質性肺疾患 (ILD) を伴わないPH (isolated PH; 臨床分類上はPAHに相当

する) は罹病期間の長いlcSScにみられることが多い³⁵³。ILDを伴わないPHを有するlcSSc症例の60%以上で抗セントロメア抗体が陽性となるが, ILDを伴わないPHの頻度は抗セントロメア抗体陽性, 陰性lcSScの間で差がない³⁵⁴。その後の報告で, 抗セントロメア抗体陽性lcSScと抗Th/To抗体陽性lcSScにおけるILDを伴わないPHの頻度が同等なこと³⁵⁵。dcSScでILDを伴わないPHと関連する自己抗体として抗U3RNP抗体が報告された³⁵⁶。一方, 我が国では, 抗U1RNP抗体陽性の重複症状をもつSScにILDを伴わないPHが多い³⁵⁷。PAHを有するSSc 78例を後向きに検討したフランスからの報告では, SSc発症5年以内に診断されたPAH早期発症例が55%であり, そのうち16%はdcSScであった³⁵⁸。また, PAH早期発症例とSSc診断5年以降にPAHを発症した例との間に病型や自己抗体の分布に差がなかった。このように, PAHのリスク因子には民族差があり, 必ずしも再現性が得られない。そのため, SSc患者のすべてがPAHのハイリスク集団とみなして年1回の定期的なスクリーニングが推奨される³⁵⁹。

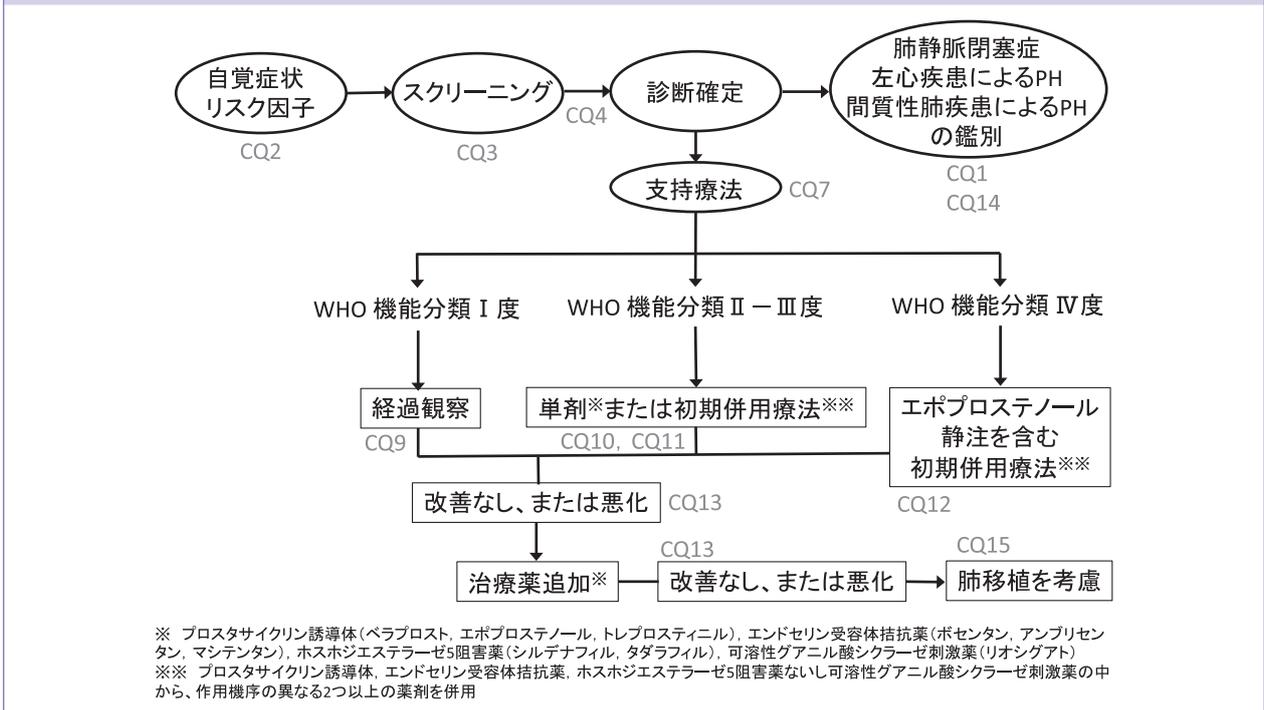
CQ3 SSc-PAHのスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？

推奨文：身体所見 (毛細血管拡張), 血清学的検査 (血清BNPもしくはNT-proBNP高値, 血清尿酸値高値), 心電図 (右軸偏位), 呼吸機能検査 (% FVC/% DLCO高値), 心エコーが有用であり, その施行を推奨する。

推奨度：1C

解説：心エコーについてはCQ4を参照。北米及び欧州を中心として行われた多施設共同研究 (DETECT study) によれば, 多くの非侵襲的検査の中からSSc-PAHのスクリーニングに有用なものとして, 呼吸機能検査における% FVC/% DLCO高値, 現在もしくは過去の毛細血管拡張, 抗セントロメア抗体陽性, 血清NT-proBNP高値, 血清尿酸値高値, 心電図上の右軸偏位をあげている³⁶⁰。呼吸機能検査では% DLCOの低下が重要で, DETECT studyのエントリー基準も罹病期間 (3年以上) とともに% DLCO<60%としている。MukerjeeらはSSc-PAHの患者で% DLCOが60%を超えるのは1/6に満たないと報告しており³⁶¹。PHAROSレジストリーでは, PHのハイリスク群として, % DLCO<55%もしくは% FVC/% DLCO≥1.6をエントリー基準としている³⁶⁰。血清学的検査では

図 10 肺高血圧症の診療アルゴリズム



BNP, NT-proBNP のいずれもスクリーニングに有用であり, Cavagna らは BNP > 64 pg/mL なら特異度 87%, NT-proBNP > 239.4 pg/mL なら特異度 80% で SSc-PAH の存在を予測できるとしている³⁶²⁾。また, 同じ報告では, BNP と NT-proBNP を比較すると, 若干 BNP の方がスクリーニングとして優れているとしている。血清尿酸値は SSc-PAH のみならず種々の原因の PAH 患者において上昇していることが報告されており, やはりスクリーニングとして有用である^{363)~365)}。以上より, エビデンスレベルの高い文献はないが, その重要性から当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと, 推奨度を 1C とした。

CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？

推奨文：心エコーにて三尖弁逆流速度 (TRV) が 3.4 m/s を超える, もしくは推定右室収縮期圧 (RVSP) が 50 mmHg を超える場合には PH である可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV ≤ 3.4 m/s もしくは RVSP ≤ 50 mmHg の場合には, その他に PH を疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。

推奨度：TRV > 3.4 m/s もしくは RVSP > 50 mmHg の場合 = 2A TRV ≤ 3.4 m/s もしくは RVSP ≤ 50 mmHg の場合 = 2B

解説：ESC, ERS, ISHLT の合同ガイドラインによれば, 心エコー上 TRV > 3.4 m/s もしくは RVSP > 50 mmHg の場合には PH である可能性が高いため, 確定診断のために右心カテーテルを行うことを提案する。また, TRV ≤ 3.4 m/s もしくは RVSP ≤ 50 mmHg の場合であっても, 肺動脈弁逆流の流速上昇, 右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮, 右心系の拡大, 心室中隔の扁平化, 右室壁肥大, 肺動脈主幹部の拡大といった所見を認める場合には PH である可能性がある³⁶⁶⁾。特に, CQ3 で述べた DETECT study では TRV 以外に重要な心エコーのパラメーターとして右心房の拡大をあげている。なお, ここでいう RVSP は右房圧を 5 mmHg と仮定しているものであり, TRPG では 45 mmHg に相当する。実際, SSc 患者においても後ろ向きではあるが, 連続 197 名の患者に対して心エコーによるスクリーニングを行ったところ, TRPG ≥ 40 mmHg であった 36 名のうち, 右心カテーテルを施行できた 32 名全例に PH を認めたことが報告されており³⁶⁷⁾, 上記のカットオフ値は妥当と考えられる。一方, Mukerjee らは SSc 患者 137 例を対象として心エコーによる肺動脈収縮期圧と右心カテーテルで測定した平均肺動脈圧を比較したところ, 両者は正の相関を示したが ($r^2 = 0.44$), 偽陽性のみならず, PH があるにもかかわらずドプラエコーで TRPG 31 mmHg を越えない

表 11 Clinical Question のまとめ		
Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症 (SSc) における肺高血圧症 (PH) の成因と頻度は？	なし	SSc に合併する PH には肺動脈性肺高血圧症 (PAH), 左心疾患による PH (PVH), 間質性肺疾患による PH (ILD-PH) がある。PAH は SSc 患者の約 10% に合併し, SSc-PAH, PVH, ILD-PH の比は 10 : 10 : 2.5 ~ 3 程度である。
CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) をきたすリスク因子は何か？	1C	lcSSc, 抗セントロメア抗体, 抗 U1RNP 抗体が PAH のリスク因子となるが, すべての SSc 患者で年 1 回の定期的なスクリーニングを推奨する。
CQ3 SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？	1C	身体所見 (毛細血管拡張), 血清学的検査 (血清 BNP もしくは NT-proBNP 高値, 血清尿酸値高値), 心電図 (右軸偏位), 呼吸機能検査 (%FVC/%DLCO 高値), 心エコーが有用であり, その施行を推奨する。
CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？	TRV > 3.4m/s もしくは RVSP > 50mmHg の場合 = 2A TRV ≤ 3.4m/s もしくは RVSP ≤ 50mmHg の場合 = 2B	心エコーにて三尖弁逆流速度 (TRV) が 3.4m/s を超える, もしくは推定右室収縮期圧 (RVSP) が 50mmHg を超える場合には PH である可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV ≤ 3.4m/s もしくは RVSP ≤ 50mmHg の場合には, その他に PH を疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。
CQ5 全身性強皮症に伴う PH の中で, 肺静脈閉塞症 (PVOD) 様病変の合併頻度は? その鑑別法は?	2C	重症の SSc-PAH には約半数で PVOD 様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが, 胸部 CT で小葉間隔壁の肥厚, 小葉中心性のすりガラス影, 縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うことを提案する。
CQ6 全身性強皮症に伴う PAH の予後を規定する因子は?	年齢, 心係数 (CI) = 1C 性別, サブタイプ, WHOFC, 肺血管抵抗 (PVR) = 2C	年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であるため, これらの因子を考慮することを推奨する。性別 (男性), サブタイプ (限局皮膚硬化型), WHOFC, 肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため, これらの因子も考慮することを提案する。
CQ7 SSc-PAH に対して支持療法は必要か?	2C	右心不全に対する利尿剤投与, PaO ₂ 60mmHg を維持するための酸素療法を行うことを提案する。
CQ8 全身性強皮症に伴う PH に免疫抑制療法は有用か?	2C	SSc-PAH に対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。
CQ9 肺動脈圧が境界域高値 (21 ~ 24mmHg), あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入するべきか?	なし	肺動脈圧が境界域 (21 ~ 24mmHg), あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。
CQ10 WHO 機能分類 (FC) II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は?	ERA, PDE5 阻害薬, sGC 刺激薬 = 1B ベラプロスト徐放剤 = 2C ベラプロスト通常錠 = 2D	エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) (ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), 可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 (リオシグアト) を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。また, ベラプロスト及びその徐放剤を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。
CQ11 WHO 機能分類 III 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は?	ERA, PDE5 阻害薬, リオシグアト, エボプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入 = 1B ベラプロスト, トレプロステニル静注 = 2B 初期併用療法 = 2A	ERA (ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, エボプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入を WHOFC III 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。
CQ12 WHO 機能分類 IV 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は?	エボプロステノール静注 = 1A 初期併用療法 = 2A ERA (ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロプロスト吸入 = 2C	WHOFC IV 度の SSc-PAH に対してはエボプロステノール静注を推奨する。ERA (ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロプロスト吸入, これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。
CQ13 SSc-PAH の治療目標は?	1C	WHOFC I 度ないし II 度, 心エコー上右室機能の正常化, 右心カテーテルにて右房圧 < 8mmHg 及び心係数 > 2.5 ~ 3.0L/min/m ² , 6 分間歩行距離 > 380 ~ 440m, BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する。
CQ14 間質性肺病変に伴う PH (ILD-PH) の場合に肺血管拡張薬を使用するべきか?	2C	ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。
CQ15 SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か?	2C	難治性 SSc-PAH や ILD に対しては肺移植の適応を評価することを提案する。
CQ16 SSc-PAH に対してイマチニブは有用か?	2B	イマチニブは難治性 PAH に有用である場合があるが, 安全性の観点から投与しないことを提案する。
CQ17 SSc-PAH に対してリツキシマブは有用か?	なし	SSc-PAH に対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

偽陰性となる例が10%程度存在することを報告している³⁶¹⁾。このため、 $TRV \leq 3.4$ m/sもしくは $RVSP \leq 50$ mmHgの場合であっても、上述したPHを疑うエコー所見や、その他PHを疑う自覚症状、身体所見がある場合には右心カテーテルを行うことを考慮する。

CQ5 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)様病変の合併頻度は？その鑑別法は？

推奨文：重症のSSc-PAHには約半数でPVOD様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが、胸部CTで小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うことを提案する。

推奨度：2C

解説：Overbeekらは、8名の限局皮膚硬化型全身性強皮症(lcSSc)に合併するPAH患者について、肺移植などの際に得られた病理組織像を検討し、8名中4名(50%)にPVODで認められるような肺うっ血像を認めたことを報告している³⁶⁸⁾。一方、Guntherらは前毛細管性PHを呈するSSc患者26名のHRCT画像を解析したところ、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚といった、PVODで認める特徴的な所見を高率に有し、16名(61.5%)の患者でこれらの所見を複数認めたことを報告している³⁶⁹⁾。さらに、これらの患者においては臨床経過もPVODに類似しており、8名(50%)が肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じており、3年生存率も30%以下と、PVODに特徴的なCT所見を1つ以下しか有しなかった患者の約80%と比べ生命予後も有意に悪かった。このことから、SSc-PAHには半数以上の割合でPVOD様病変を合併している可能性がある。ただし、Overbeekらの報告は肺移植となった症例や死亡例が対象であるため、重症例における合併率と理解するべきである。軽症例まで含めた全てのSSc-PAHの患者におけるPVOD様病変の合併率は実際にはもっと低いと考えられるが、いずれにしてもSSc-PAHには一定頻度でPVOD様病変を合併することは事実である。なお、呼吸不全に関する調査研究班の定義するPVODの診断基準では、「間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患を除外できる」ことが条件となっており、SSc-PAHの患者に合併するのはあくまでも「PVOD様病変」であり、孤発性のPVODとは異なることに注意が必要である。

PVOD様病変の合併は、前述のように胸部CTで小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うほか、ILDの合併がないかごく軽度の場合であって、安静時の動脈血酸素分圧の低下が高度(70 mmHg以下)な場合や呼吸機能検査にて肺拡散能の著明な低下(%DLCO<55%)の場合に疑う。

CQ6 全身性強皮症に伴うPAHの予後を規定する因子は？

推奨文：年齢及び心係数がSSc-PAHの予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。

推奨度：年齢、心係数(CI)=1C 性別、サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR)=2C

解説：フランスのレジストリーのデータでは、単変量解析では年齢及び心係数がSSc-PAHの予後規定因子であり、性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるとの結果であった。多変量解析では性別(男性)のみが有意な予後不良の規定因子であった³⁷⁰⁾。Humbertらは、症状が出現してから診断されたSSc-PAHでは90%近くがWHOFC III度ないしIV度なのに対し、心エコーによる積極的なスクリーニングを行うと半数がI度ないしII度で診断することができ、その予後も良好なことを報告しており³⁷¹⁾、WHOFCが予後を規定する因子であると考えられる。ただし、HachullaらはSSc-PAHの患者は診断時WHOFC II度であってもその後しばしば重症化して予後不良であることを報告しており³⁷²⁾、FC II度は必ずしも予後良好であることを意味しないことに注意が必要である。血行動態については、Campoらも一回拍出係数(SVI)(CIを心拍数で割ったもの)及びPVRがSSc-PAHの予後規定因子となることを報告しており、SVI 30 mL, PVR 7.22 wood単位をカットオフ値としている³⁷³⁾。

CQ7 SSc-PAHに対して支持療法は必要か？

推奨文：右心不全に対する利尿剤投与、 PaO_2 60 mmHgを維持するための酸素療法を行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：PAHに右心不全徴候を伴う場合は、ナトリウム

ムおよび水制限の指導とともに利尿薬の使用が自覚症状の改善をもたらすことは経験的に有用だが、利尿剤の使用がPAHの予後に与える影響を検討した試験は実施されていない。低酸素が肺血管の収縮要因であることから酸素療法が広く行われているが、その効果を確認するための比較試験は実施されていない。第5回世界PHシンポジウムでは、動脈血酸素分圧60 mmHg以上を維持するように在宅酸素療法を導入することが推奨されている³⁷⁴。その他の支持療法としては、ジギタリス製剤の静脈投与が一時的に心拍出量を増やすことが報告されているが³⁷⁵、経口薬の継続投与が長期的な効果を示す成績はない。ジギタリス製剤は上室性頻脈の脈拍数コントロールを目的として使用することもある。低心拍出で左心不全徴候を有する症例や上室性頻脈で使用を考慮する。また、PAHの病態形成に微小血栓形成の関与が想定されるため、古くからワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた。これまでIPAH/HPAHを対象とした前向き試験が1件、後ろ向き解析が6件報告されている³⁷⁶。FusterらはIPAH患者115例のうち診断から12カ月以内にワルファリンを開始した78例とそれ以外の37人を後ろ向き検討したところ、3年生存率を比較するとワルファリン早期開始例の方が有意に高かった(36% vs 7%)³⁷⁷。IPAHを対象とした大量カルシウム拮抗薬の効果を検討したRichらの検討のサブ解析で、カルシウム拮抗薬に対する急性反応の有無にかかわらずワルファリンによる抗凝固療法を併用した群が非併用群より3年生存率が高かった(62% vs 31%)³⁷⁸。一方、FrankらによるIPAHを対象とした検討では、抗凝固療法の有無による生存率に差はなかった³⁷⁹。このように、5試験で抗凝固療法の有用性が示されているが、2試験で否定されている。SSc-PAH患者に対する有用性を検討した試験も2件あるが、これらの結果も controversial である。Johnsonらによれば、SSc-PAH及びIPAHの cohort を解析したところ、SSc-PAH患者では28%、IPAH患者では59%がワルファリンの投与を受けていたが、いずれもワルファリン投与による予後改善効果は認められなかったとのことであった³⁸⁰。一方で、CTD-PAH患者117名(SSc-PAH患者104名を含む)の予後を解析した報告では、PAH治療薬の併用療法及びワルファリンの投与が予後を改善させる効果があったとしている³⁸¹。これらの試験の問題点は、抗凝固療法の使用が無作為に振り分けられていないことである。ボセンタンはワルファリンの血中濃度を低下させ、ワルファリ

ンとエポプロステノールとの併用は出血のリスクを上げる。特に、エポプロステノールとワルファリンを併用した31例中9例(29%)で肺胞出血を認めたことが報告されている³⁸²。一方、ESC、ERS、ISHLTの合同ガイドラインでは、持続静注療法を必要とする重症例でPT-INR 1.5~2.5ないし2.0~3.0のワルファリン使用を推奨している³⁸⁶。そのため、現状ではエビデンスレベルの高いPAH治療薬の使用を優先し、長期臥床や抗リン脂質抗体陽性など静脈血栓のリスクを有する症例や血中二次線溶マーカー高値を伴う例で出血リスクの高くない場合は抗凝固療法を使用することが望ましい。

CQ8 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SSc-PAHに対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。

推奨度：2C

解説：Sanchezらによれば、SSc-PAH 8名を含む28名のCTD-PAH患者に対してシクロフォスファミド(CYC) 600 mg/m²の1カ月間の間欠的静注と中等量以上のステロイドの併用(22例)またはCYC単独(6例)による治療を行ったところ、全身性エリテマトーデスもしくは混合性結合組織病では20例中8例で長期に渡ってPAHの進行が抑制されたのに対し、SSc-PAHではレスポナーは1例もいなかった³⁸³。この結果を受けてSSc-PAHに対して免疫抑制療法は無効であると理解されており、その後その有用性を検討する試験はほとんど行われていないが、Miyamichi-Yamamotoらが13名のCTD-PAHの患者に対して積極的免疫抑制療法の効果を検討した報告の中に1例SSc-PAHが含まれていたが、その結果はやはりノンレスポナーであった³⁸⁴。以上よりSSc-PAHに対して原則免疫抑制療法は推奨されない。

CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21~24 mmHg)、あるいはWHO機能分類I度の症例に対して薬剤介入すべきか？

推奨文：肺動脈圧が境界域(21~24 mmHg)、あるいはWHO機能分類I度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。

推奨度：なし

解説：国内外のPAHガイドラインともに肺動脈圧が境界域高値(21~24 mmHg)、あるいはWHO機能

分類 I 度の症例に対する薬剤介入については、現状ではデータがないため触れられていない。ただし、これはこれらの症例に対する治療介入の効果を検討した報告が極めて少ないことによるものであり、今後新たなエビデンスが出てくれば推奨度は変わってくる可能性がある。実際、我が国で行われたベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では 44 例中 6 例が FC I 度の症例であり、クラス別のサブ解析は実施されていないが、SSc を含む膠原病症例では 12 週間後の 6 分間歩行距離が有意に改善した³⁸⁵⁾。安静時には PH を認めなくても、運動時のみ PH を認めるような SSc の患者はその後 19% で PH を発症し、発症した症例のうち半数は 5 年以内に死亡しているとの報告もある³⁵¹⁾。Kovacs らは、mPAP が正常上限程度 (15.5 ± 3.2 mmHg) であった SSc 患者 10 名につき、12 カ月間無治療で経過観察し、その後 6 カ月間ボセンタン投与を行ったところ、12 カ月後には 18.0 ± 3.2 mmHg と有意な mPAP の上昇を認めたが、ボセンタン投与により 15.5 ± 3.1 mmHg と低下を認めたことを報告している³⁸⁶⁾。このように、SSc-PAH は進行性の病態と考えられることから、より早期に治療介入を行うことは血行動態や予後を改善できる可能性があり、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

CQ10 WHO 機能分類 (FC) II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) (ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン)、ホスホジエステラーゼ (PDE) 5 阻害薬 (シルデナフィル、タダラフィル)、可溶性グアニル酸シクラーゼ (sGC) 刺激薬 (リオシグアト) を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。また、ベラプロスト及びその徐放剤を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。

推奨度：ERA, PDE5 阻害薬, sGC 刺激薬 = 1B ベラプロスト徐放剤 = 2C ベラプロスト通常錠 = 2D

解説：ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン、シルデナフィル、タダラフィル、リオシグアトはいずれも WHOFC II 度の患者を含む RCT で有用性が示されている^{387)~392)}。ただし、WHOFC II 度の患者に限定した RCT が行われたのはボセンタンのみである (EARLY 試験)³⁸⁷⁾。この試験における主要評価項目は 6 カ月後の肺血管抵抗及び 6 分間歩行距離の変化であり、6 分間歩行距離についてはプラセボ群に比し延長する傾向にとどまったが ($+11.2$ m vs -7.9 m,

$p=0.07$)、肺血管抵抗はボセンタン群で有意な改善を認めた (-16.8% vs $+7.5\%$, $p<0.0001$)。その他の薬剤においては FC II 度以外の重症度の患者も含まれていたが、いずれの薬剤も主要評価項目においてプラセボ群と比して有意な改善を認めている。ボセンタン及びマシテンタン以外の試験における主要評価項目は 6 分間歩行距離の変化であり、いずれもプラセボ群と比較して 12 ないし 16 週後の 6 分間歩行距離を有意に延長させることが示されている^{388)390)~392)}。また、マシテンタンについては主要評価項目が臨床的悪化発生までの期間であり、プラセボ群と比して有意に臨床的悪化発生までの期間を延長することが示されている³⁸⁹⁾。ただし、いずれも SSc-PAH の患者に限定した試験ではなく、SSc 患者に限定したサブ解析も行われていないが、シルデナフィルについては SSc-PAH の患者を 45% 含む CTD-PAH 患者におけるサブ解析が行われ、プラセボ群と比して 12 週後の 6 分間歩行距離を 55 m 延長させ、血行動態も有意に改善した³⁹³⁾。一方、ボセンタン、シタクセンタン (エンドセリン受容体 A 及び B の両者を阻害する ERA, 肝障害のため現在は開発が中止されている) 及びシルデナフィルの運動耐容能への有用性を検討したメタ解析では、大部分が SSc-PAH 患者からなる CTD-PAH においては有意な運動耐容能の改善は認められなかった³⁹⁴⁾。以上のことから PDE5 阻害薬 (シルデナフィル) を WHOFC II 度及び III 度の SSc-PAH 患者における第一選択薬としている文献もあるが³⁹⁵⁾、各薬剤の直接比較を行った試験は存在しないため、実際の薬剤選択は認容性や安全性などを総合的に勘案して行うべきである。ベラプロストについては欧州、米国のそれぞれで行われた 2 つの RCT において、その有用性はいずれも 3~6 カ月間という短期の運動耐容能の改善にとどまり、それ以上長期の有用性を示せず、また血行動態の改善も認めなかったことから推奨度は低い³⁹⁶⁾³⁹⁷⁾。しかし、その後徐放剤が使用可能となり、この徐放剤の有用性を検討した国内試験では、投与開始前と比して投与 12 週後に有意な運動耐容能及び血行動態の改善を認めた³⁸⁵⁾。本試験はオープンラベル試験のためエビデンスレベルは弱い³⁸⁵⁾が、44 例中 28 例 (63.6%) が FC II 度の患者であり、ベラプロスト (徐放剤) は FC II 度の患者にも有用である可能性がある。また、SSc-PAH に限定したサブ解析は行われていないが、SSc-PAH 6 例を含む CTD-PAH 19 例におけるサブ解析においても、投与 12 週後に有意な 6 分間歩行距離の延長を認めた。

CQ11 WHO機能分類III度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文：ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），PDE5阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），リオシグアト，エボプロステノール静注，トレプロステニル皮下注，イロプロスト吸入をWHOFC III度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。

ベラプロスト，トレプロステニル静注をWHOFC III度のSSc-PAHに対して使用することを提案する。また，これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：ERA，PDE5阻害薬，リオシグアト，エボプロステノール静注，トレプロステニル皮下注，イロプロスト吸入=1B ベラプロスト，トレプロステニル静注=2B 初期併用療法=2A

解説：WHOFC II度のSSc-PAHの治療にも用いる薬剤についてはCQ12を参照。初期併用療法についてはCQ13を参照。ボセンタンについてはEARLY試験よりも前にWHOFC III度及びIV度の患者を対象としたRCTが行われ，16週後にプラセボ群に比し有意に6分間歩行距離を延長させることが示されている³⁹⁸。SSc-PAH患者に限定すると有意差は認められなかったが，サブ解析のため患者数が少数であり（実薬群33名，プラセボ群14名），その解釈には注意が必要である。エボプロステノールはWHOFC IIIないしIV度のPAH患者に対して3つのRCTで有用性が示されており^{399)~401)}，うち一つはCTD-PAHの患者を対象としたものである⁴⁰¹⁾。これはSSc-PAH患者78名，WHOFC III度87名を含むCTD-PAH患者111名に対して基礎治療にエボプロステノール静注を追加することの有用性を検討したオープンラベルのRCTであり，エボプロステノール静注追加は基礎治療のみの群に比し12週後の運動耐容能及び血行動態を有意に改善することが示されている。ベラプロストについてはCQ10の解説を参照のこと。トレプロステニル皮下注についてはCTD-PAH 90名（19%），WHOFC III度396名（84%），IV度34名（7%）を含む469名が参加したRCTが行われ，プラセボ群と比し12週後の6分間歩行距離を有意に延長させることが示されている⁴⁰²⁾。また，その改善度は用量依存性に大きくなることも報告されている。トレプロステニル静注についても同様にRCTが行われ，12週後の6分間歩行距離をプラセ

ボ群と比し有意に延長させたが，死亡を含む重大な有害事象が多く発生したため試験は早期中止となった⁴⁰³⁾。このため，トレプロステニル静注は安全性に十分に注意して行うことを提案する。イロプロスト吸入については，WHOFC IIIないしIV度のPAH及び慢性血栓性肺高血圧症の患者を対象としたRCTが行われ，12週後のWHO機能分類の改善及び6分間歩行距離の10%以上の延長により定義した主要評価項目において，イロプロストはプラセボ群に比して有意な改善効果を認めた⁴⁰⁴⁾。

また，従来は1剤ずつ治療効果を見ながら3~6カ月ごとに薬剤を追加していく，逐次併用療法が推奨されてきたが，初めから複数の薬剤を投与する，初期併用療法の有用性も報告されている。Galieらは，アンブリセンタンとタダラフィルを初期から併用すると，それぞれの単剤群（併用群とアンブリセンタン単剤群，タダラフィル単剤群を2:1:1に割付け）と比べて臨床的失敗（死亡，PAH悪化による入院，病状の進行，治療に対する不十分なレスポンス，による複合エンドポイントとして定義）のリスクを50%低下させることを報告している（AMBITION試験⁴⁰⁵⁾。さらに，2015年の欧州リウマチ学会では，AMBITION試験のCTD-PAHに対するサブ解析の結果が発表された⁴⁰⁶⁾。これによれば，SSc 118名を含むCTD-PAH 187名においても，併用群は単剤群と比べて臨床的失敗のリスクを57%低下させ，NT-Pro BNPなどの副次エンドポイントについても，単剤群と比して併用群でより改善していた。このため，WHO機能分類III度のSSc-PAHに対しては初期併用療法を行うことも提案する。

CQ12 WHO機能分類IV度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文：WHOFC IV度のSSc-PAHに対してはエボプロステノール静注を推奨する。ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），PDE5阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），リオシグアト，トレプロステニル皮下注及び静注，イロプロスト吸入，これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：エボプロステノール静注=1A 初期併用療法=2A ERA（ボセンタン，アンブリセンタン，マシテンタン），PDE5阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル），リオシグアト，トレプロステニル皮下注及び静注，イロプロスト吸入=2C

解説：各薬剤のエビデンスについてはCQ12及び13

を参照。初期併用療法についてはその有用性を示した RCT がないためエビデンスレベルは低いが、少数例の報告や後ろ向きの解析からはその有用性が示唆される。Sitbon らは、19 名 (FC III 度 8 名, IV 度 11 名) に対してエポプロステノール静注, ボセンタン, シルデナフィルによる初期併用療法を行い, 4 カ月後には平均肺動脈圧が 65.8 ± 13.7 から 45.7 ± 14.0 まで低下 ($p < 0.01$) し, その効果は 32 ± 19 カ月間のフォローアップ期間中維持されたことを報告している⁴⁰⁷。また, 最終フォローアップ時には全例 WHOFC II 度以下となっており, 3 年生存率は 100% であった。また, Bergot らは, 後ろ向きの解析ではあるが, French PH registry に登録されている特発性/遺伝性/やせ薬誘発性 PAH 患者でエポプロステノール静注を行われた 78 名について解析したところ, エポプロステノールを含む初期併用療法を行われた群が最も予後が良かった (1 年生存率 92%, 3 年生存率 88%) ことを報告している⁴⁰⁸。これらの解析に SSc-PAH の患者は含まれていないが, WHOFC III 度及び IV 度の患者が極めて予後不良であることから, SSc-PAH の患者においても重症例に対しては初期併用療法を考慮するべきである。

CQ13 SSc-PAH の治療目標は?

推奨文: WHOFC I 度ないし II 度, 心エコー上右室機能の正常化, 右心カテーテルにて右房圧 < 8 mmHg 及び心係数 $> 2.5 \sim 3.0$ L/min/m², 6 分間歩行距離 $> 380 \sim 440$ m, BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する。

推奨度: 1C

解説: 第 5 回世界 PH シンポジウムで決定した PAH の治療目標を掲げた⁴⁰⁹。ただし, これらは SSc-PAH に限定したのではなく, SSc は全身疾患であることから WHOFC や 6 分間歩行距離, BNP などは純粋に PAH の重症度を反映しているものではないことに注意が必要である。実際, CQ7 で述べたように SSc-PAH の患者は診断時 WHOFC II 度であってもその後しばしば重症化して予後不良であるし³⁷², Mathai らは血行動態は同程度の重症度であっても, SSc-PAH の患者の方が IPAH の患者よりも有意に NT-proBNP が高いことを報告している⁴¹⁰。Mathai らは別の報告で, 臨床的に意味のある最小限の 6 分間歩行距離の改善度を 33 m と報告していることから⁴¹¹。運動耐容能の観点からは 6 分間歩行距離を概ね 30 m 以上延長させることが目標となる。また, Mauritz らは, PAH 患者に対して

NT-proBNP を 1 年当たり 15% 以上改善させると予後が改善することを報告しており, NT-proBNP についてはこれを目標とするのが良い⁴¹²。心エコー上は右心室のサイズ及び収縮能の正常化が目標となるが, 近年, 三尖弁輪部収縮期移動距離 (TAPSE) が右心機能の簡便な指標として重要視されてきており, SSc-PAH においても TAPSE ≤ 1.7 cm が予後不良の予測因子と報告されているため⁴¹³, TAPSE > 1.7 cm とすることが心エコー上の治療目標の一つとなる。

CQ14 間質性肺病変に伴う PH (ILD-PH) の場合に肺血管拡張薬を使用すべきか?

推奨文: ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

推奨度: 2C

解説: Mathai らは SSc に伴う PAH 39 例と ILD に伴う PH 20 例を後ろ向きに比較し, ILD に伴う PH の生命予後が悪く ($P < 0.01$), 死亡リスクが 5 倍高いことを報告した⁴¹⁴。ILD に対する治療を行うとともに, 利尿剤や酸素療法などの基礎療法を行うことが推奨される⁴¹⁵, その有用性を示す成績はない。一方で, ILD に伴う PH に対する PGI₂ 製剤, ボセンタン, シルデナフィルの有効性に関する十分なデータは現時点でない。Minai らは SSc 4 例を含む中等度以上の ILD に伴う PH 19 例にエポプロステノール ($n=10$) またはボセンタン ($n=9$) を投与し, そのうち 15 例で 6 分間歩行距離が 50 m 以上延長したことを報告している⁴¹⁶。Ghofrani らは SSc 5 例を含む中等度以上の ILD と mPAP が 35 mmHg 以上の PH を有する 16 例をランダムに 2 群に分け, それぞれにエポプロステノール, シルデナフィルを投与したところ, シルデナフィル群のみガス交換の効率が向上した⁴¹⁷。一方, エポプロステノール群ではシャント血流量増加から換気血流ミスマッチが増大し, 酸素飽和度が低下した。同様のガス交換効率の悪化はボセンタンでも報告されており⁴¹⁸, PAH 治療薬が酸素化を悪化させる可能性がある。したがって, 中等度以上の ILD を有する例への PAH 治療薬の使用は慎重に行う必要がある。さらに, 特発性肺線維症 (IPF) 患者を対象としたアンプリセンタンの二重盲検試験では, プラセボ群に比して実薬群で有意に呼吸不全に関連する入院が多く, 死亡も多い傾向があったため, 試験は早期に中止となった⁴¹⁹。このため, 中等度以上の ILD を有する患者へのアンプリセンタン投与は慎重に判断する。一方, 同様に IPF 患者を対

象としたシルデナフィルのランダム化二重盲検試験では、12週間後の動脈酸素分圧や呼吸苦の自覚症状はシルデナフィル群で偽薬群に比べて有意に良好で、シルデナフィルが換気血流ミスマッチを改善することが示された⁴²⁰⁾。

CQ15 SSc-PAHやILDに対して肺移植は有用か？

推奨文：難治性SSc-PAHやILDに対しては肺移植の適応を評価することを提案する。

推奨度：2C

解説：SScの患者は逆流性食道炎を合併していることが多く、移植後の誤嚥性肺炎のハイリスクとなる。また、腎障害を有していることも多く、腎毒性の強い免疫抑制薬使用の障害となる。このため、SScを基礎疾患に有する患者はPAHにしてもILDにしても移植が困難なケースが多い。しかし、SSc-PAHやSSc-IDのために肺移植を受けた患者の予後は、30日で69～91%、1年で59～93%、3年で46～73%と、報告によって数字に差はあるものの、それぞれの報告においてはSSc以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者の成績とほとんど差がないことが近年明らかとなっており⁴²¹⁾、肺移植レシピエント登録が可能な年齢（両肺移植ならば55歳未満、片肺移植ならば60歳未満）の患者では、肺移植の適応を評価することを提案する。

CQ16 SSc-PAHに対してイマチニブは有用か？

推奨文：イマチニブは難治性PAHに有用である場合があるが、安全性の観点から投与しないことを提案する。

推奨度：2B

解説：イマチニブは先行するII相試験の結果から重症例に対する有用性が期待され⁴²²⁾、既存のPAH治療薬を2剤以上投与しても肺血管抵抗が800 dyne・sec/cm⁵以上の重症PAH患者を対象として国際共同II/III相試験が行われた。この結果、主要評価項目である24週後の6分間歩行の変化について、実薬群ではプラセボ群に比して有意な(32 m, p=0.002)延長を認めたものの、イマチニブは臨床的悪化までの時間を延長させることができなかった⁴²³⁾。また、重大な有害事象の発生率や服薬の中断率はイマチニブ群で高く(順に44% vs 30%, 33% vs 18%)、特にワルファリンとイマチニブを併用している患者において8人に硬膜下血

腫が発生したことが問題となった。このため、イマチニブは難治性PAHに有用である場合があるものの、安全性の観点から投与しないことを提案する。

CQ17 SSc-PAHに対してリツキシマブは有用か？

推奨文：SSc-PAHに対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

推奨度：なし

解説：ILD-PHに対してリツキシマブが有用であったとの症例報告はあるが⁴²⁴⁾、SSc-PAHに対するリツキシマブの有用性を示した報告は現在のところない。現在、海外でSSc-PAHに対する有用性を検討するII相試験が行われている段階である⁴²⁵⁾。

文献

- 344) Avouac J, Airò P, Meune C, et al: Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol*, 2010; 37: 2290-2298.(レベル I)
- 345) Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID: A study of the prevalence of systemic sclerosis in north-east England. *Rheumatology (Oxford)*, 2004; 43: 596-602.(レベル IVb)
- 346) Mayes MD: Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am*, 2003; 29: 239-254.(レベル I)
- 347) Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al: Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French Nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum*, 2005; 52: 3792-3800.(レベル IVa)
- 348) 吉田俊治, 深谷修作: 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析, 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書: 2004; 40-43.(レベル IVa)
- 349) Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al; Itiné r AIR Sclé rodermie Study Group: The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 1831-1839.(レベル IVb)
- 350) Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, et al: Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*, 2011; 38: 2172-2179.(レベル IVa)
- 351) Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009; 179: 151-157.(レベル IVa)

- 352) Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al: High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2013; 42: 1083-1091.(レベル IVb)
- 353) Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al: Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1986; 29: 515-524.(レベル IVb)
- 354) Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr: Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1988; 31: 196-203.(レベル IVb)
- 355) Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al: A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 203-209.(レベル IVb)
- 356) Sacks DG, Okano Y, Steen VD, et al: Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol*, 1996; 23: 639-642.(レベル IVb)
- 357) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al: Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 75-83.(レベル IVb)
- 358) Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al: Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*, 2009; 136: 1211-1219.(レベル IVb)
- 359) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al: ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 53: 1573-1619.(レベル I)
- 360) Coghlan JG, Denton CP, Grünig E: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*, 2014; 73: 1340-1349.(レベル IVa)
- 361) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al: Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2004; 43: 461-466.(レベル IVa)
- 362) Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al: Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2010; 37: 2064-2070.(レベル IVa)
- 363) Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al: Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int*, 2011; 31: 263-267.(レベル IVa)
- 364) Zhang CY, Ma LL, Wang LX: Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Exp Clin Cardiol*, 2013; 18: e37-39.(レベル III)
- 365) Kim KJ, Baek IW, Park YJ, et al: High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis*, 2014; doi: 10.1111/1756-185X.12262.[Epub ahead of print].(レベル IVa)
- 366) Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al: Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*, 2009; 30: 2493-2537.(レベル I)
- 367) Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al: Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol*, 2007; 34: 1005-1011.(レベル IVb)
- 368) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al: Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J*, 2009; 34: 371-379.(レベル IVb)
- 369) Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al: Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 2995-3005.(レベル IVb)
- 370) Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al: Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*, 2013; 72: 1940-1946.(レベル IVa)
- 371) Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al: Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3522-3530.(レベル IVa)
- 372) Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al: Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 940-944.(レベル IVb)
- 373) Campo A, Mathai SC, Le Pavec J: Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 182: 252-260.(レベル IVa)
- 374) Galiè N, Corris PA, Frost A, et al: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (Suppl): D60-72.(レベル I)
- 375) Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al: The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest*, 1998; 114: 787-792.(レベル III)
- 376) Johnson SR, Mehta S, Granton JT: Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J*, 2006; 28: 999-1004.(レベル I)
- 377) Fuster V, Steele PM, Edwards ED, et al: Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation*, 1984; 70: 580-587.(レベル IVb)

- 378) Rich S, Kaufmann E, Levy PS: The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1992; 327: 76-78.(レベル III)
- 379) Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al: The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest*, 1997; 112: 714-721.(レベル IVa)
- 380) Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA, et al: Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease. *J Rheumatol*, 2012; 39: 276-285.(レベル I)
- 381) Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al: Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*, 2012; 14: R213.(レベル IVa)
- 382) Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, et al: Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension-anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J*, 2005; 69: 216-220.(レベル IVb)
- 383) Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al: Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2006; 130: 182-189.(レベル IVb)
- 384) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al: Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*, 2011; 75: 2668-2674.(レベル V)
- 385) Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al: Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*, 2009; 50: 513-529.(レベル III)
- 386) Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al: Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1257-1262.(レベル IVa)
- 387) Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLYstudy): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 2093-2100.(レベル II)
- 388) Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008; 117: 3010-3019.(レベル II)
- 389) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 809-818.(レベル II)
- 390) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2148-2157.(レベル II)
- 391) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894-2903.(レベル II)
- 392) Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 330-340.(レベル II)
- 393) Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al: SUPER Study Group: Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*, 2007; 34: 2417-2422.(レベル II)
- 394) Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y: Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 808-814.(レベル I)
- 395) Chaisson NF, Hassoun PM: Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *CHEST*, 2013; 144: 1346-1356.(レベル I)
- 396) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1496-1502.(レベル II)
- 397) Barst RJ, McGoan M, Mc Laughlin VV, et al: Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2125.(レベル II)
- 398) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 346: 896-903.(レベル II)
- 399) Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 1990; 112: 485-491.(レベル II)
- 400) Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al: Primary Pulmonary Hypertension Study Group: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1996; 334: 296-302.(レベル II)
- 401) Badesch DB, Tapon VF, McGoan MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 425-434.(レベル II)
- 402) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 800-804.(レベル II)
- 403) Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al: Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 137-149.(レベル II)

- 404) Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al: Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322-329.(レベル II)
- 405) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al: Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. *N Engl J Med*, 2015; 373: 834-844.(レベル II)
- 406) Coghlan JG, Galiè N, Barbera JA, et al: Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74 (Suppl 2): 173.(レベルなし)
- 407) Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1691-1697.(レベル V)
- 408) Bergot E, Sitbon O, Cottin V: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol*, 2014; 172: 561-567.(レベル IVa)
- 409) McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al: Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2013; 62 (Suppl): D73-81.(レベル I)
- 410) Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al: Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2010; 35: 95-104.(レベル IVa)
- 411) Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA: The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*, 2012; 186: 428-433.(レベル II)
- 412) Mauritz GJ, Rizopoulos D, Groepenhoff H, et al: Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*, 2011; 108: 1645-1650.(レベル IVb)
- 413) Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, et al: Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol*, 2011; 38: 2410-2418.(レベル IVb)
- 414) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al: Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 569-577.(レベル IVb)
- 415) Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al: Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2009; 54 (Suppl): S85-96.(レベル I)
- 416) Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al: Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med*, 2008; 102: 1015-1020.(レベル IVa)
- 417) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet*, 2002; 360: 895-900.(レベル II)
- 418) Stolz D, Rasch H, Linka A, et al: A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J*, 2008; 32: 619-628.(レベル II)
- 419) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*, 2013; 158: 641-649.(レベル II)
- 420) Zisman DA, Schwarz M, et al: Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network: A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2010; 363: 620-628.(レベル II)
- 421) Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al: Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med*, 2013; 107: 2081-2087.(レベル I)
- 422) Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al: Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med*, 2010; 182: 1171-1177.(レベル II)
- 423) Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al: Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*, 2013; 127: 1128-1138.(レベル II)
- 424) McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al: Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 552-553.(レベル V)
- 425) National Institutes of Health Clinical Center: A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II multicenter trial of a monoclonal antibody to CD20 (rituximab) for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). NCT01086540. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01086540>. Accessed December 12, 2012.(レベルなし)

16. 診療ガイドライン 血管

血管病変

CQ1 血管病変の出現を予測する指標はあるか？

推奨文： 指尖潰瘍のリスクファクターとして、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを考慮する事を提案する。

推奨度： 2C

解説： 指尖潰瘍のリスクファクターについて、近年いくつかの研究報告が存在する。SSc 患者 85 例の検討では指尖潰瘍は 29 例に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治

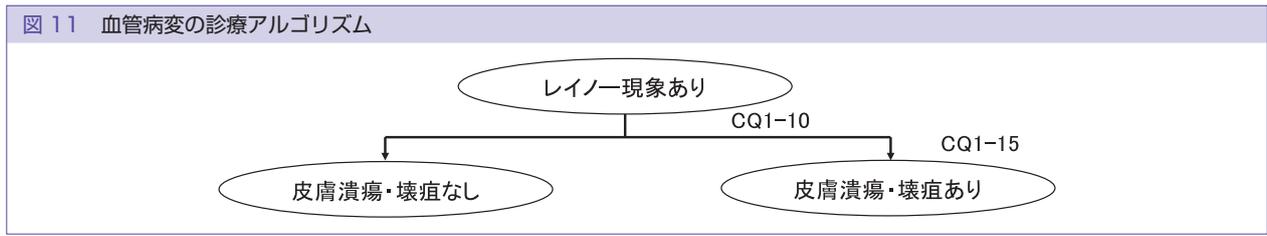


表 12 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 血管病変の出現を予測する指標はあるか？	2C	指尖潰瘍のリスクファクターとして、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを考慮する事を提案する。
CQ2 禁煙は血管病変の予防・改善に有用か？	1C	喫煙は血管病変の危険因子であり、その予防・改善に禁煙を推奨する。
CQ3 カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？	1A	カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する。
CQ4 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か？	1C	抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは SSc のレイノー現象に有用であり推奨する。塩酸サルボグレラートは皮膚潰瘍に対しても有用である。
CQ5 プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？	1C	アルプロスタジルはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する。
CQ6 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か？	2D	アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく、使用しない事を提案する。
CQ7 抗トロンピン薬は血管病変に有用か？	1C	抗トロンピン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する。
CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？	ボセンタンの指尖潰瘍新生予防：1A、 その他は 2C	ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する。症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小、他の部位の潰瘍にも効果が期待できる。アンプリゼンタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ9 ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は血管病変に有用か？	シルденаフィルのレイノー現象に対する治療：2B、 その他は 2C	ホスホジエステラーゼ阻害薬のうち、シルденаフィルをレイノー現象の緩和のための治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。症例によっては指尖潰瘍の治療にも効果が期待できる。タダラフィルやバルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ10 高圧酸素療法は血管病変に有用か？	2D	高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられ、治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ11 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？	1D, 1D	皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する。皮膚潰瘍・壊疽に対し、安易な切断術は行わない事を推奨する。
CQ12 交感神経切除術は血管病変に有用か？	2D	交感神経切除術の血管病変に対する有用性が示されており、手術後の合併症の問題もあり、行わない事を提案する。
CQ13 交感神経ブロックは血管病変に有用か？	2D	交感神経ブロックを血管病変に対する治療として選択肢の一つとして提案する。
CQ14 スタチンは血管病変に有用か？	2B	スタチンを血管病変に対する治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。
CQ15 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用薬は？	1D	トラフェルミン、プロスタグランジン E1 軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクアラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する。
CQ16 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？	硝酸グリセリンおよび ボツリヌス毒素は 2C、その他は 2D	血管病変に対する効果が期待されている治療として、陰圧閉鎖療法、間欠的空気圧迫治療、濃厚血小板血漿、硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており、難治例では治療の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

療の遅れが危険因子であると報告されている⁴²⁶⁾。さらに大規模な解析では 1,881 例の SSc 患者の 24.1% に指尖潰瘍がみられ、男性、肺動脈性肺高血圧症、食道病

変、びまん性皮膚硬化（肺動脈性肺高血圧症が存在する場合）、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、レイノー現象の若年発症、血沈の亢進をリスクファクターとしてい

る⁴²⁷⁾。中国人患者 267 例では 29.6% に指尖潰瘍を認め、特に抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、消化管病変、若年発症の 3 つが関連した⁴²⁸⁾。さらに発症 3 年以内の患者 1,301 例では滑膜炎の存在が指尖潰瘍の出現を予測した⁴²⁹⁾。

Silva らは 2015 年の集計では、リスクファクターとして広範な皮膚硬化、レイノー現象あるいはその他の症状の若年発症、そして抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを危険因子として挙げる研究報告が多かった⁴³⁰⁾。また、video capillaroscopy による late SSc pattern や SSc pattern の悪化などを危険因子として挙げている報告も散見される⁴³⁰⁾。

CQ2 禁煙は血管病変の予防・改善に有用か？

推奨文：喫煙は血管病変の危険因子であり、その予防・改善に禁煙を推奨する。

推奨度：1C

解説：喫煙と血管病変との関係に対する検討としては、SSc 患者 101 例において喫煙の有無と指趾の虚血性変化についての解析が行われ、喫煙患者は非喫煙患者と比較して潰瘍処置を受ける頻度 (odds ratio 4.5) や、血管拡張薬点滴のために入院する頻度 (odds ratio 3.8) が有意に高いことが報告されている⁴³¹⁾。また SSc 患者 85 例における検討では指尖潰瘍は 29 例に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが指尖潰瘍の危険因子であると報告されている⁴²⁶⁾。エビデンスレベルの高い文献はないが、日常診療では重要な生活指導の一つであることから、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を 1C とした。

CQ3 カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？

推奨文：カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する。

推奨度：1A

解説：SSc 患者のレイノー現象に対する、カルシウム拮抗薬の有用性を検討した英文報告は 29 あるが、多くの報告が少人数の患者における検討であり、プラセボとの有意な差を見いだしていない。ニフェジピンの有用性を検討した報告では、SSc 患者 16 例においてランダム化クロスオーバー試験が行われ、プラセボと比較しニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている⁴³²⁾。また SSc 患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬のメタアナリ

シスでは、5 つの試験でニフェジピン (10~20 mg 3 回/日) が合計 44 名の SSc 患者に 2~12 週間投与され、プラセボと比較してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている⁴³³⁾。ニカルジピン (60 mg/日) の検討ではプラセボと比較し有意な差は得られていないが、症例数が 15 名と少ないためと考えられた⁴³³⁾。なおカルシウム拮抗薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対する有用性は検討されておらず不明である。

CQ4 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か？

推奨文：抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは SSc のレイノー現象に有用であり推奨する。塩酸サルボグレラートは皮膚潰瘍に対しても有用である。

推奨度：1C

解説：SSc の血管病変に対する抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムの有用性に関する報告の多くは症例報告で、有効例も無効例も存在する。

SSc 患者 12 例の検討では、ベラプロストナトリウム徐放剤はレイノースコアや自覚症状を有意に改善した⁴³⁴⁾。一方、107 名の SSc 患者を対象とした多施設ランダム化比較試験では、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較して指尖潰瘍やレイノー現象に対する有意な抑制効果を示さなかったが、指尖潰瘍を減少させる傾向があり、overall well being を有意に改善させた⁴³⁵⁾。

塩酸サルボグレラートの効果については SSc 患者 57 例において、冷感が 29% の症例で改善、しびれ感が 35% で改善、疼痛が 28% で改善したと報告されている⁴³⁶⁾。さらに 43% の症例でレイノー現象の頻度の減少を認め、また持続時間が 43% 減少し、レイノー現象の頻度及び持続時間はベラプロストナトリウムと比較して有意に改善したと報告されている。加えて、SSc 11 例の検討でも皮膚潰瘍径および Skindex-16 が有意に改善した⁴³⁷⁾。

シロスタゾールについても SSc 患者 10 例において、内服 3 カ月後にはレイノースコアが有意に改善したことが報告されている⁴³⁸⁾。その後、SSc 患者 10 例に対する食前投与でも内服 4 週間後のレイノースコアの改善が認められている⁴³⁹⁾。またレイノー現象を有する症例に対してシロスタゾールの有効性をみるランダム化比較試験を行い、シロスタゾール投与群では投与 6 週間

後に平均撓骨動脈径の有意な拡大を見たとする報告もある⁴⁴⁰。皮膚潰瘍・壊疽に対する直接的な作用を見たエビデンスレベルの高い報告はみられないが、レイノー現象に関するエビデンスが存在することから有用性を期待できる。

以上、エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Cとした。

CQ5 プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？

推奨文：アルプロスタジルはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する。

推奨度：1C

解説：36例のSSc患者に冬期アルプロスタジル5日間連続投与/週が6週間行われ、レイノー現象と指尖潰瘍の治療に関して検討されている⁴⁴¹。アルプロスタジル投与は投与前と比較して有意にレイノー現象の頻度を減少させ[1週後に20%減(P<0.05), 2週後に41%減(P<0.005), 3週後に53%減(P<0.0005)], レイノー現象の程度も減少させた。アルプロスタジル投与後、14例の指尖潰瘍を有する症例のうち12例が完全に治癒したと報告されている⁴⁴¹。エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Cとした。

イロprostについては欧米でいくつかのランダム化比較試験が行われ、レイノー現象や指尖潰瘍に対する効果が認められているが^{442/443}、本邦では現時点では発売されていない。

CQ6 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

推奨文：アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく、使用しない事を提案する。

推奨度：2D

解説：アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血管病変に対する検討として、キナプリルを用いた多施設ランダム化比較試験が行われている⁴⁴⁴。SSc患者186名、レイノー患者24名の合計210名を対象として指尖潰瘍の新生数、レイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。結果としてキナプリルは指尖潰瘍の新生を抑制せず、レイノー現象の頻度と重症度も改善しなかつ

た⁴⁴⁴。以上の結果よりアンジオテンシン変換酵素阻害薬は血管病変に有用ではないと考えられる。

アンジオテンシンII受容体拮抗薬に関しては、ロサルタンを用いてニフェジピンとのランダム化比較試験が行われている⁴⁴⁵。SSc患者27名、レイノー患者25名の合計52名を対象としてレイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。全体の症例においてはロサルタン内服群ではレイノー現象の頻度(P<0.009)と重症度(P<0.0003)が有意に改善した。SSc患者だけで検討した場合、レイノー現象の頻度(P<0.091)と重症度(P<0.064)が改善傾向を示したが有意ではなかった。皮膚潰瘍に対する有用性の報告はない。

以上に加えて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防できず、逆に有意に発症後の生命予後を悪化させる可能性が示されている⁴⁴⁶。よって、アンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシンII受容体拮抗薬を血管病変の目的のみで導入することには問題がある可能性があり、現時点では推奨しない(推奨度2D)とした。

CQ7 抗トロンビン薬は血管病変に有用か？

推奨文：抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する。

推奨度：1C

解説：抗トロンビン薬はSScの皮膚潰瘍治療に使用されているが、その有効性に関する研究には乏しい⁴⁴⁷⁻⁴⁴⁹。清水らはSScに伴う難治性皮膚潰瘍に対してアルガトロバンを投与し、治癒に至った症例を報告している⁴⁴⁷。またSSc患者を含む皮膚潰瘍に対するアルガトロバンの有効性に関する研究において、アルガトロバンの投与にて皮膚潰瘍の有意な縮小が観察されている⁴⁴⁹。以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告は少ないものの、アルガトロバンはSScの皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Cとした。

CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

推奨文：ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する。症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小、他の部位の潰瘍にも効果が期待できる。アンプリセンタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度：ボセンタンの指尖潰瘍新生予防；1A，その他は2C

解説：血管病変に対しボセンタンを使用した症例報告がこれまで数多く存在し，有効例も無効例も報告されている。レイノー現象に対しては，SSc 3例でボセンタン投与による頻度の減少および程度の改善が認められ⁴⁵⁰⁾，14例に対する検討でもレイノー現象を有意に改善したが⁴⁵¹⁾，よりエビデンスレベルの高い研究である Korn らの122例のSSc患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験⁴⁵²⁾，あるいは17例に対するランダム化比較試験⁴⁵³⁾ではレイノー現象の頻度や症状を有意に改善しなかった。指尖潰瘍に対しては，Korn らの122例のSSc患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験にてボセンタン投与は現存する皮膚潰瘍の改善を促進しなかったが，皮膚潰瘍の新生を有意に抑制した⁴⁵²⁾。188人のRAPIDS-2ランダム化比較試験でも同様の結果を得ており⁴⁵⁴⁾，メタアナリシスでも予防効果が確認されている⁴⁵⁵⁾。これらの試験では現存する潰瘍には有意な改善は認められなかったが，有用性を示す報告が多数なされていることから^{456)~459)}，皮膚潰瘍治療に関しては推奨度2Cとした。指尖部以外の潰瘍については5例の検討で既存の潰瘍の治癒が促進された⁴⁶⁰⁾。

一方，アンプリセンタンについては6例，あるいは20例の検討で，指尖潰瘍の数や径の有意な改善効果が報告されている⁴⁶¹⁾⁴⁶²⁾。一方，指尖潰瘍の予防効果は認められていない。また，現時点ではSScの血管病変に対する保険適応もない。

CQ9 ホスホジエステラーゼ5阻害薬は血管病変に有用か？

推奨文：ホスホジエステラーゼ阻害薬のうち，シルデナフィルをレイノー現象の緩和のための治療として提案するが，適応を慎重に考慮する必要がある。症例によっては指尖潰瘍の治療にも効果が期待できる。タダラフィルやバルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：シルデナフィルのレイノー現象に対する治療；2B，その他は2C

解説：シルデナフィルの血管病変に対する有用性に関する症例報告は多数存在するが，エビデンスレベルの高い報告として，Fries らはSSc患者16例を対象にランダム化クロスオーバー試験を行い，シルデナフィルのレイノー現象に対する有用性を検討した⁴⁶³⁾。シル

デナフィル投与によってレイノー現象の頻度・時間・レイノースコアが有意に改善した。その後，limited cutaneous SSc 57例に対するランダム化比較試験でも，シルデナフィル徐放剤はレイノー現象の頻度を有意に抑制している⁴⁶⁴⁾。一方，シルデナフィルの皮膚潰瘍に対する有効性をみた19例の検討では，指尖潰瘍が有意に改善している⁴⁶⁵⁾。

タダラフィルについては，39例に対するランダム化クロスオーバー試験にてレイノー現象のスコア，頻度，期間を有意に改善しなかった⁴⁶⁶⁾。その後，24例のランダム化クロスオーバー試験ではこれらを有意に改善している⁴⁶⁷⁾。

バルデナフィルについて，SScを対象にしたエビデンスの高いスタディは存在しないものの，SSc患者38名を含むレイノー病患者53人に対するランダム化クロスオーバー試験で有意な改善を認めており⁴⁶⁸⁾，レイノー現象に対して有効である可能性がある。

以上の結果から，PDE5阻害薬は血管病変，特にレイノー現象の緩和に有用と考えられるが本邦での報告はほとんどなく，薬価が高価で本邦ではオーファンドラグでありSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ10 高圧酸素療法は血管病変に有用か？

推奨文：高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられ，治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：高圧酸素療法の血管病変に対する有効性に関しては症例報告が散見される。Markus らは四肢皮膚潰瘍を形成したSSc患者2例に高圧酸素療法を行い，皮膚潰瘍の改善を見たと報告している⁴⁶⁹⁾。また本邦からも難治性皮膚潰瘍を有するSSc患者4例に対して高圧酸素療法を行い，皮膚潰瘍の改善を認めたという報告がなされている⁴⁷⁰⁾。

以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告はないものの，高圧酸素療法はSScの皮膚潰瘍治療に有用であると考えられる。

CQ11 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する。

推奨度：1D

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対し，安易な切断術は行わない事を推奨する。

推奨度：1D

解説：皮膚潰瘍に対する分層植皮術の有用性に関しては多くの症例報告がなされている⁴⁷¹⁾⁴⁷²⁾。これらの報告では、当然のこととして内服、外用、デブリードメントを行い潰瘍での血流の改善、肉芽形成後に分層植皮術を行い潰瘍の上皮化を得ている⁴⁷¹⁾⁴⁷²⁾。以上より分層植皮術は皮膚潰瘍に有用と考えられる。

一方、DeguchiらはSSc患者6例に動脈バイパス術を試行しその結果を報告している⁴⁷³⁾。6例中5例でバイパスした動脈が閉塞し、下肢切断に至ったあるいは皮膚潰瘍が持続したため⁴⁷³⁾、報告は少ないものの動脈バイパス術は皮膚潰瘍に有用ではないと考えられる。

潰瘍を有する指趾、あるいは下肢の切断に関しては、切断断端に潰瘍・壊疽が生じた報告も多いため簡単に切断せず、敗血症の誘因となっているなどの他の要因のある場合に慎重に検討すべきである。

以上、エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Dとした。

CQ12 交感神経切除術は血管病変に有用か？

推奨文：交感神経切除術の血管病変に対する有用性が示されておらず、手術後の合併症の問題もあり、行わない事を提案する。

推奨度：2D

解説：SSc患者のレイノー現象に対する、交感神経切除術の有用性を検討した報告は現在まで全て症例報告である⁴⁷⁴⁾⁴⁷⁵⁾。レイノー現象による疼痛の改善が見られたとする報告が多いが、皮膚温の改善は認められず、また術後敗血症や術創部の癒痕形成、術後指趾切断例も報告されており⁴⁷⁴⁾、有効性が明らかでないばかりか手術後の合併症の問題もあり推奨されない。

CQ13 交感神経ブロックは血管病変に有用か？

推奨文：交感神経ブロックを血管病変に対する治療として選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：SSc患者の血管病変に対する交感神経ブロックの有用性は、現在まで数例の症例報告で示唆されているのみである⁴⁷⁶⁾⁴⁷⁷⁾。従来の治療抵抗性の症例に対して有効であったという報告もあり、エビデンスには乏しいが、血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

CQ14 スタチンは血管病変に有用か？

推奨文：スタチンを血管病変に対する治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：2B

解説：SSc患者の血管病変に対する、スタチンの有用性に関するランダム化比較試験の結果が報告されている⁴⁷⁸⁾。84例のSSc患者を対象として、56例がスタチン40mgを4か月内服し、28例がプラセボを内服した。スタチン内服群はレイノー現象のVAS値、指尖潰瘍の重症度、疼痛スケールがプラセボ群と比較して低値であった⁴⁷⁸⁾。一方、脂質異常を伴わない症例への安全性が確立せず、重篤な副作用の報告もあるため適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ15 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用薬は？

推奨文：トラフェルミン、プロスタグランジンE1軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する。

推奨度：1D

解説：SScの皮膚潰瘍に対するトラフェルミンの有用性については多くの症例報告が存在し^{479)~481)}、他の治療で難治であった皮膚潰瘍がトラフェルミンによって治癒した例などが報告されている。

プロスタグランジンE1軟膏を皮膚潰瘍に用いた症例報告は散見されるものの⁴⁸²⁾、その有用性に関する記載には乏しい。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏のSScの皮膚潰瘍に対する有用性については報告がなく、専門家の意見として紹介されているのみである⁴⁸³⁾。

ブクラデシンナトリウム軟膏は多くの症例報告で使用されており⁴⁸⁴⁾⁴⁸⁵⁾SScの難治性皮膚潰瘍を上皮化させる作用が指摘されている。

以上のように、外用薬が有効であるとするエビデンスレベルの高い文献はないが、実臨床で頻繁に使用され経験上潰瘍に有効であり、比較的副作用の少ない治療である事から、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Dとした。他の外用薬についても報告には乏しいが、創のコンディションによって使用を考慮しても良い。

CQ16 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？

推奨文：血管病変に対する効果が期待されている治療として、陰圧閉鎖療法、間欠的空気圧迫治療、濃厚血小板血漿、硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており、難治例では治療の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：硝酸グリセリンおよびボツリヌス毒素は2C、その他は2D

解説：SScの血管病変に対してはこれまで様々な治療が試みられている。以下に挙げるものについては報告数が少なくエビデンスレベルは低いが、副作用に注意しながら治療の選択肢の一つとして検討しても良いと考える⁴⁸⁶⁾⁴⁸⁷⁾。

陰圧閉鎖療法はSScの指尖潰瘍、他の部位の潰瘍および壊疽に対して効果的であったとする症例報告がそれぞれ存在する^{488)~490)}。間欠的空気圧迫治療についてもSSc患者を含む上肢の潰瘍26例に対して有効性を示した報告がある⁴⁹¹⁾。また、濃厚血小板血漿が強皮症の皮膚潰瘍に有効であった症例報告が一報存在する⁴⁹²⁾。硝酸グリセリン貼付は219例の一次性・二次性のレイノー現象に対する多施設ランダム化比較試験にて有効性が示されている⁴⁹³⁾。

自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法についても、難治性潰瘍に有効であった検討が報告されている⁴⁹⁴⁾⁴⁹⁵⁾。一方、閉塞血管のPercutaneous Transluminal Angioplasty (PTA)については潰瘍に対する有効例も悪化例も報告されている⁴⁹⁶⁾⁴⁹⁷⁾。

その他、今後さらなる有用性の検討が望まれる治療として、ボツリヌス毒素は細動脈拡張作用を有する可能性があり⁴⁹⁸⁾、SSc 12例の検討においてレイノー現象への有効性が示された⁴⁹⁹⁾。また、 α 受容体遮断薬も2つのランダム化試験でレイノー現象に対する緩徐な効果を示しているが、副作用が高頻度に生じる事が指摘されている⁵⁰⁰⁾。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の一つであるリオシグアトについてもレイノー現象に対しての有用性が指摘されており⁵⁰¹⁾、全身性強皮症に対して臨床試験が行われている。

文献

426) Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al: A score of

risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheum*, 2009; 28: 807-813.(レベル IVb)

- 427) Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, et al: Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol*, 2009; 160: 835-853.(レベル IVb)
- 428) Xu D, Li MT, Hou Y, et al: Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with digital ulcers in China. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31: 46-49.(レベル IVb)
- 429) Avouac J, Walker UA, Hachulla E, et al: Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis*, 2014 in press.(レベル IVb)
- 430) Silva I, Almeida J, Vasconcelos C: A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev*, 2015; 14: 140-152.(レベル IVb)
- 431) Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, et al: Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2002; 46: 3312-3316.(レベル IVb)
- 432) Finch MB, Dawson J, Johnson GD: The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin Rheumatol*, 1986; 5: 493-498.(レベル II)
- 433) Thompson AE, Shea B, Welch V, et al: Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1841-1847.(レベル I)
- 434) 浅野善英, 玉城善史郎, 住田準一ほか: 全身性強皮症に伴う肺高血圧症およびレイノー現象に対するベラプロストナトリウム徐放錠の有用性の検討. *臨床と研究*, 2013; 90: 698-702.(レベル IVb)
- 435) Vayssairat M: Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol*, 1999; 26: 2173-2178.(レベル II)
- 436) 西岡 清, 片山一朗, 近藤恵文ほか: 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する薬物療法の評価, 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成7年度研究報告書; 2248-2257.(レベル IVb)
- 437) Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, et al: Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol*, 2012; 39: 536-540.(レベル IVb)
- 438) 佐藤伸一, 室井栄治, 小村一浩ほか: 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: 984-986.(レベル IVb)
- 439) 富田 元, 小川文秀, 鉾塚 大ほか: 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食前投与の有効性. *新薬と臨床*, 2011; 60: 2063-2067.(レベル IVb)
- 440) Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al: Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol*, 2003; 92: 1310-1315.(レベル II)
- 441) Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al: Treatment

- of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2001; 28: 786-794.(レベル IVb)
- 442) Riemekasten G, Sunderkötter C: Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2006; 45: 49-51.(レベル IVb)
- 443) 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: 620-628.(レベル II)
- 444) Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al: Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum*, 2007; 56: 3837-3846.(レベル II)
- 445) Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al: Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum*, 1999; 42: 2646-2655.(レベル II)
- 446) Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al: Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis—results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum*, 2014; 43: 666-672.(レベル IVb)
- 447) 清水隆弘, 郷良秀典, 藤田直紀: 足背動脈の閉塞を伴った全身性強皮症—アルガトロパンが有効であった1例. *皮膚臨床*, 2005; 47: 638-639.(レベル V)
- 448) 川筋綾子, 長谷川稔, 竹原和彦: 全身性強皮症による足趾潰瘍. *皮膚診療*, 2005; 27: 71-74.(レベル V)
- 449) 古川福美, 瀧川雅浩, 白浜茂穂ほか: 皮膚潰瘍に対する選択的抗トロンピン剤 (Argatroban) の臨床的検討. *皮膚紀要*, 1995; 90: 415-422.(レベル IVb)
- 450) Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, et al: Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology*, 2006; 45: iii45-48.(レベル V)
- 451) Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al: Bosentan treatment for Raynaud's phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol*, 2010; 23: 1185-1194.(レベル IVb)
- 452) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al: Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelial receptor antagonist. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 3985-3993.(レベル II)
- 453) Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al: Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology*, 2010; 49: 583-587.(レベル II)
- 454) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al: Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 32-38.(レベル II)
- 455) Tingey T, Shu J, Smuczek J: Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res*, 2013; 65: 1460-1471.(レベル I)
- 456) Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al: Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2008; 47: 464-466.(レベル IVb)
- 457) Humbert M, Cabane J: Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology*, 2003; 42: 191-193.(レベル V)
- 458) Tillon J, Herve F, Chevallier D, et al: Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. *Br J Dermatol*, 2006; 154: 1000-1002.(レベル V)
- 459) Chamailard M, Heliot-Hosten I, Constans J, et al: Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. *Arch Dermatol*, 2007; 143: 125-126.(レベル V)
- 460) Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, et al: Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol*, 2012; 166: 417-421.(レベル V)
- 461) Parisi S, Peroni CL, Laganà A, et al: Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology*, 2013; 52: 1142-1144.(レベル IVb)
- 462) Chung L, Ball K, Yaqub A, et al: Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol*, 2014; 71: 400-401.(レベル IVb)
- 463) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al: Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation*, 2005; 112: 2980-2985.(レベル II)
- 464) Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al: Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 775-782.(レベル II)
- 465) Brueckner CS, Becker MO, Kroencke T, et al: Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 1475-1478.(レベル IVb)
- 466) Schiopu E, Hsu VM, Impens AJ, et al: Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2009; 36: 2264-2268.(レベル II)
- 467) Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al: Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology*, 2010; 49: 2420-2428.(レベル II)
- 468) Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al: Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med*, 2012; 172: 1182-1184.(レベル II)

- 469) Markus YM, Bell MJ, Evans AW, et al: Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. *J Rheumatol*, 2006; 33: 1694-1696.(レベル V)
- 470) 尹 浩信, 青井 淳, 牧野貴充ほか: 高圧酸素療法が有効であった全身性強皮症に伴う指趾潰瘍の4例, 厚生労働科学研究費補助金特定疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」平成2年度総括・分担研究報告書: 2009: 22-25.(レベル V)
- 471) Hafner J, Kohler A, Enzler M, et al: Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa*, 1997; 26: 302-304.(レベル V)
- 472) 井上有紀子, 越後岳士, 長谷川稔ほか: 全身性強皮症にみられた難治性下腿潰瘍 巨大子宮筋腫と抗リン脂質抗体が誘因と考えられた1例. *臨床皮膚*, 2006; 60: 1002-1005.(レベル V)
- 473) Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, et al: Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic sclerosis. *J Vasc Surg*, 2009; 49: 918-923.(レベル V)
- 474) Stratton R, Howell K, Goddard N, et al: Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma. *Br J Rheumatol*, 1997; 36: 1338-1339.(レベル V)
- 475) Hafner J, Della Santa D, Zuber C, et al: Digital sympathectomy (microarteriolytic) in the treatment of severe Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Br J Dermatol*, 1997; 137: 1019-1020.(レベル V)
- 476) Klyszcz T, Junger M, Meyer H, et al: Improvement of acral circulation in a patient with systemic sclerosis with stellate blocks. *Vasa*, 1998; 27: 39-42.(レベル V)
- 477) Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al: Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol*, 2002; 29: 102-106.(レベル V)
- 478) 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: 1801-1808.(レベル II)
- 479) Yamanaka K, Inaba T, Nomura E, et al: Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis*, 2005; 76: 373-376.(レベル V)
- 480) 牧野貴充, 丸尾圭志, 古城八寿子ほか: 抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の1例. *皮膚臨床*, 2007; 49: 435-437.(レベル V)
- 481) 長谷川稔, 佐藤伸一, 竹原和彦ほか: 全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラストスプレー (遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子) の使用経験. *臨床と研究*, 2002; 79: 2022-2025.(レベル V)
- 482) 鉾塚 大, 穂山雄一郎, 富村沙織ほか: 若年性全身性強皮症の3例. *西日本皮膚科*, 2008; 70: 371-376.(レベル V)
- 483) 尹 浩信: 膠原病のプライマリ・ケア—早期診断と治療指針 強皮症. *総合臨床*, 2007; 56: 497-501.(レベル VI)
- 484) 福沢正男, 小岩原冬子, 王 玉来ほか: 下肢の難治性潰瘍を合併した全身性強皮症. *皮膚診療*, 1996; 18: 693-696.(レベル V)
- 485) 馬野詠子, 伊藤祐成, 永島敬士: Dibutyryl Cyclic AMP の皮膚潰瘍に対する臨床的応用. *西日皮膚*, 1988; 50: 130-134.(レベル V)
- 486) Moran ME: Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *J Wound Care*, 2014; 23: 510-516.(レベル II)
- 487) Herrick AL: Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep*, 2013; 15: 303.(レベル II)
- 488) Pauling JD, Brown SJ, James J, et al: Vacuum-assisted closure therapy: a novel treatment for wound healing in systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2011; 50: 420-422.(レベル V)
- 489) Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, et al: Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. *Mod Rheumatol*, 2014; 24: 374-376.(レベル V)
- 490) 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: 803-806.(レベル V)
- 491) Pfizenmaier DH 2nd, Kavros SJ, Liedl DA, et al: Use of intermittent pneumatic compression for treatment of upper extremity vascular ulcers. *Angiology*, 2005; 56: 417-422.(レベル V)
- 492) Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, et al: Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol*, 2014; 16: 1-2.(レベル V)
- 493) Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al: MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum*, 2009; 60: 870-877.(レベル II)
- 494) Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, et al: Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol*, 2010; 20: 263-272.(レベル V)
- 495) Takagi G, Miyamoto M, Tara S, et al: Therapeutic vascular angiogenesis for intractable macroangiopathy-related digital ulcer in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*, 2014; 53: 854-859.(レベル V)
- 496) Appel H, Sieper J, Golder W, et al: Autoantibodies against centrosomes in a patient with limited systemic sclerosis with ulcera cruris and arteriopathy—case report and review of the literature. *Z Rheumatol*, 1997; 56: 298-305.(レベル V)
- 497) Hafner J, Schneider E, Burg G, et al: Management of leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis or systemic sclerosis: the importance of concomitant arterial and venous disease. *J Vasc Surg*, 2000; 32: 322-329.(レベル V)
- 498) Iorio ML, Masden DL, Higgins JP: Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Sem Arthritis Rheum*, 2012; 41: 599-603.(レベル II)

- 499) Uppal L, Dhaliwal K, Butler PE: A prospective study of the use of botulinum toxin injections in the treatment of Raynaud's syndrome associated with scleroderma. *J Hand Surg Eur Vol*, 2014; 39: 876-880.(レベル IVb)
- 500) Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al: Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*, 2000; 2: CD000956.(レベル II)
- 501) Huntgeburth M, Kießling J, Weimann G, et al: The sGC-stimulator Riociguat for the treatment of Raynaud's phenomenon: A single-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over study (DIGIT). *BMC Pharmacology and Toxicology*, 2015; 16 (Suppl 1): A58.(レベル II)

17. 診療ガイドライン リハビリテーション

リハビリテーション

CQ1 全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度にはどのようなものがあるか？

推奨文：HAQは全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度として一般的であり、推奨する。一般的なQOLスコアとしてSF-36の使用も散見する。ただし全身性強皮症のQOLを反映しているとはいきれない。呼吸機能評価としては、Saint George's Respiratory Questionnaireの使用が多く、使用を提案する。またCATも簡便であり、使用を提案する。

推奨度：HAQは1A, 呼吸機能評価のSaint George's Respiratory Questionnaireは2C, CATは2C

解説：全身性強皮症の機能障害は、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって手指を中心とした関節可動域制限や筋力低下、巧緻運動障害が生じる。そして皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の運動が制限、開口制限がみられる。さらに間質性肺炎や肺高血圧症がみられる場合は呼吸障害が生じる。

これら機能障害の評価尺度として最も一般的なものはHAQである⁵⁰²。HAQは日本語版がある。HAQは治療効果の判定等、幅広く使用されている。個々の機能障害に関して、手はHand Mobility in Scleroderma (HAMIS)⁵⁰³、Duruoz's Hand Index (DHI)⁵⁰⁴、Hand functional disability scale⁵⁰⁵、ABILHAND (著作権あり)⁵⁰⁶、さらに間質性肺炎合併の呼吸機能評価としては、Saint George's Respiratory Questionnaire⁵⁰⁷やCOPD assessment test (CAT)⁵⁰⁸の使用が報告されている。Saint George's Respiratory Questionnaireは日本語版の使用には許可が必要である。口腔機能障害で

はMouthon LらのMHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis)がある⁵⁰⁹が日本語版はない。

CQ2 リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？

推奨文：手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用であり、推奨する。装具療法は末梢循環障害を考慮すると行わないことを提案する。

推奨度：手指の屈曲伸展運動は1B, 装具療法は2C

解説：全身性強皮症ではびまん皮膚硬化型でより手指に強く皮膚硬化がみられ、屈曲・伸展が困難なために日常生活活動が困難なケースが多く存在する。

手指の屈曲伸展運動は温熱療法との併用として、またMugiiらのようにストレッチによるROM訓練⁵¹⁰としてPooleが効果をレビューしている⁵¹¹。

パラフィン浴と手指の屈曲伸展運動の併用では、Askewらは10例を対象に関節可動域や握力の有意な改善⁵¹²。Pilsらはコントロールにはパラフィン浴なしとRCT各8例で3カ月間の治療、全例で関節可動域の改善がみられたが、パラフィン浴の有無で有意差はなかった⁵¹³。同様にSandqvistらはコントロールにはパラフィン浴なしとRCT各17例で1カ月間の治療、全例で関節可動域の改善がみられ、パラフィン浴ありで有意な改善であった⁵¹⁴。MancusoとPooleは3例で8週間行った。3例とも関節可動域が改善した⁵¹⁵。温熱療法との併用が多く報告されているが、皮膚潰瘍の状態によっては感染なども考慮し、慎重に使用する必要がある。Seegerらは19例に2週間の装具療法を実施したが効果はなく、半数以上が脱落した。また皮膚に対する持続的圧迫や伸張などを考慮すると皮膚潰瘍などの末梢循環障害のリスクも高い⁵¹⁶。

CQ3 全身性強皮症に伴う間質性肺炎や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションは有用か？

推奨文：間質性肺炎に対するリハビリテーションは有用であり、治療の選択肢の1つとして提案する。肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは、強皮症に対して報告は少なく有効性は示されていないが、雇用予防の目的で、治療の選択肢の1つとして考慮してもよい。

推奨度：間質性肺炎に対するリハビリテーションは2C, 肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは2D

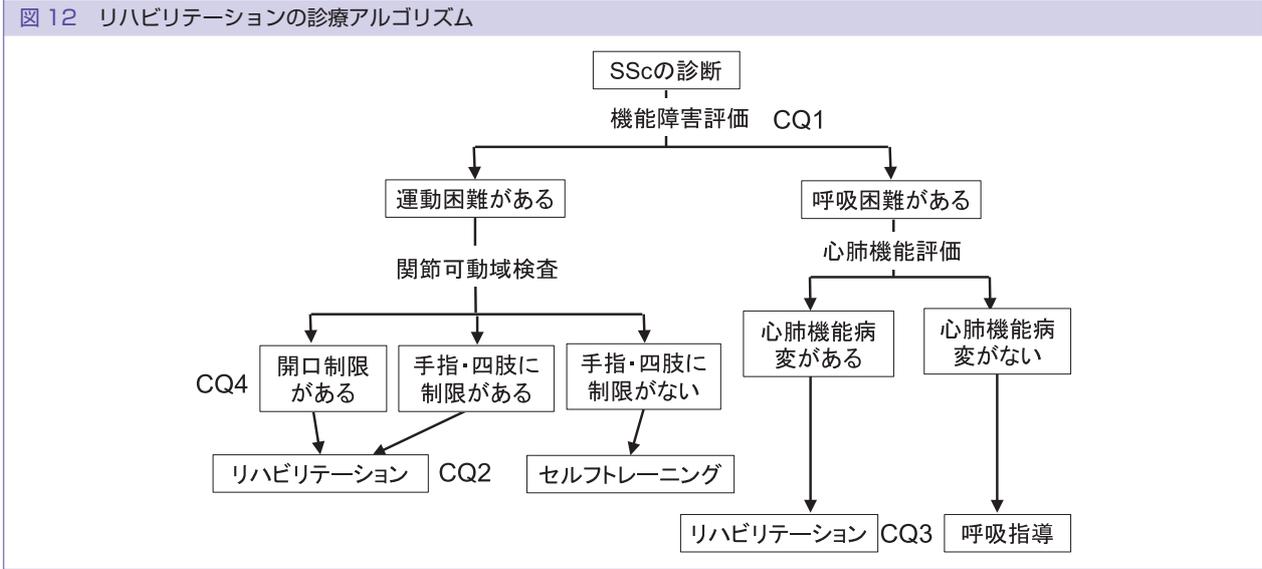


表 13 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度にはどのようなものがあるか？	HAQは1A, 呼吸機能評価のSaint George's Respiratory Questionnaireは2C, CATは2C	HAQは全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度として一般的であり、推奨する。一般的なQOLスコアとしてSF-36の使用も散見する。ただし全身性強皮症のQOLを反映しているとはいきれない。呼吸機能評価としては、Saint George's Respiratory Questionnaireの使用が多く、使用を提案する。またCATも簡便であり、使用を提案する。
CQ2 リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？	手指の屈曲伸展運動は1B, 装具療法は2C	手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用であり、推奨する。装具療法は末梢循環障害を考慮すると行わないことを提案する。
CQ3 全身性強皮症に伴う間質性肺炎や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションは有用か？	間質性肺炎に対するリハビリテーションは2C, 肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは2D	間質性肺炎に対するリハビリテーションは有用であり、治療の選択肢の1つとして提案する。肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは、強皮症に対して報告は少なく有効性は示されていないが、廃用予防の目的で、治療の選択肢の1つとして考慮してもよい。
CQ4 全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？	2C	顔面、口腔に対しての自動ストレッチ運動は有用であり、治療の選択肢の1つとして提案する。

解説：呼吸のリハビリテーションでは間質性肺炎に対するリハビリテーションの効果の報告は少なかった。近年は閉塞性肺疾患に対するリハビリテーションと類似した方法で能力改善の報告を散見する。麦井らは2カ月間の短期⁵¹⁷⁾、7カ月間の中期にわたるリハビリテーションの介入効果を症例報告した⁵¹⁸⁾。呼吸リハビリテーションでは、間質性肺炎の運動時の低酸素化の特徴を踏まえ、休憩を挟むインターバルトレーニングが有効である。Someyaらは16名の間質性肺炎を伴う全身性強皮症に平均55日間のリハビリテーションを施行、6分間歩行距離の延長を認めた⁵¹⁹⁾。

肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは全身性強皮症に限定した報告はなく、エビデンスが確立されていない。6分間歩行などの機能評価の報告にとど

まっている。過度の安静に対しては、運動時の低酸素化や心拍数をモニターしつつ休憩を挟むインターバルトレーニングによる廃用予防が必要である。

CQ4 全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？

推奨文：顔面、口腔に対しての自動ストレッチ運動は有用であり、治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度：2C

解説：これまでの顔面、口腔に対してのリハビリテーションでは、Melvinが顔面の表情をつくる様々な筋肉の自動運動を16種類に分けて紹介している⁵²⁰⁾⁵²¹⁾。また、Naylorは開口運動を徒手によりストレッチする

ことや舌圧子による口腔内のストレッチを報告している⁵²²⁾⁵²³⁾。麦井らの行った自動ストレッチ運動は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvinの紹介したプログラムを毎日継続していけるように、より簡便に絞り込み、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れた。35例を対象とした自動ストレッチ運動は1カ月の短期でも2年の経過でも開口幅に効果がみられた⁵²⁴⁾⁵²⁵⁾。Maddali-Bongiらは週2回9週間の徒手療法と自主訓練により、開口幅、顔のスキンスコア、MHSSに改善を認めた⁵²⁶⁾。Yuenらは48例を対象に6カ月間のランダム化比較試験を実施、3カ月で開口幅は改善、6カ月時点では脱落者が多く改善なしという結果であった⁵²⁷⁾。

文献

- 502) Poole JL, Steen VD: The use of the Health Assessment Questionnaire (HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.(レベル IVb)
- 503) Sandqvist G, Eklund M: Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care Res*, 2000; 6: 382-387.(レベル IVb)
- 504) Silman A, et al: Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol*, 1998; 25: 79-83.(レベル IVb)
- 505) Sandqvist G, Eklund M, et al: Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol*, 2004; 33: 102-107.(レベル IVb)
- 506) Vanthuyne M, et al: Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*, 2009; 61: 695-703.(レベル IVb)
- 507) Beretta L, et al: Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*, 2007; 46: 296-301.(レベル IVb)
- 508) Someya F, et al: Application of the COPD assessment test (CAT) to patients with interstitial lung disease. *Health*, 2014; 6: 2562-2569.(レベル IVb)
- 509) Mouthon L, et al: Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 1651-1655.(レベル IVb)
- 510) 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.(レベル III)
- 511) Poole JL: Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*, 2010; 22: 205.(レベル I)
- 512) Askew LJ, Beckett VL, An K, et al: Objective evaluation of hand function in scleroderma to assess effectiveness of physical therapy. *Br J Rheumatol*, 1983; 22: 224-232.(レベル III)
- 513) Pils K, Graninger W, Sadil F: Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil*, 1991; 1: 19-21.(レベル II)
- 514) Sandqvist G, Akesson A, Eklund M: Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil*, 2004; 26: 981-987.(レベル II)
- 515) Mancuso T, Poole JL: The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. *J Hand Ther*, 2009; 22: 71-77.(レベル V)
- 516) Seeger MW, Furst DE: Effects of splinting in the treatment of hand contractures in progressive systemic sclerosis. *AJOT*, 1987; 41: 118-121.(レベル III)
- 517) 麦井直樹ほか：間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション。総合リハ, 2002; 30: 563-566.(レベル V)
- 518) Mugii N, et al: Reduced hypoxia risk in a systemic sclerosis patient with interstitial lung disease after long-term pulmonary rehabilitation. *Clinical Medicine Insights Case Reports*, 2011; 4: 53-56.(レベル V)
- 519) Someya F, et al: Pulmonary rehabilitation outcome of exercise-induced oxygen desaturation in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Health*, 2013; 5: 1-5.(レベル IVa)
- 520) Melvin JL: Systemic sclerosis. In: Melvin JL, ed. *Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation*, Philadelphia: FA Davis, 1989.(レベル VI)
- 521) Melvin JL: *Caring for your hands and face*, AOTA, 1994.(レベル VI)
- 522) Naylor WP: Oral management of the scleroderma patient. *J Am Dent Assoc*, 1982; 105: 814-817.(レベル V)
- 523) Naylor WP, et al: The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. *Oral Surg*, 1984; 57: 508-511.(レベル III)
- 524) 麦井直樹ほか：全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み、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18年度総括・分担研究報告書：2006; 224-232.(レベル IVa)
- 525) 麦井直樹, 長谷川稔ほか：全身性強皮症の顔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22年度総括・分担研究報告書：2010; 191-198.(レベル IVa)
- 526) Maddali-Bongi S, et al: The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int*, 2010; 18: 1382-1389.(レベル II)
- 527) Yuen HK, et al: Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil*, 2012; 34: 84-89.(レベル II)