

全身性強皮症診療ガイドライン

全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会

佐藤伸一	藤本 学	桑名正隆	川口鎮司	後藤大輔	遠藤平仁
尹 浩信	小川文秀	浅野善英	石川 治	高橋裕樹	山本俊幸
竹原和彦					

1. はじめに

2004年に、厚生労働省強皮症調査研究班により「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」が作成され、2007年に改訂された。2010年はその3年後の改訂にあたる年であるが、最近10年間で全身性強皮症（systemic sclerosis；SSc）に対しても、欧米で多数のコントロール試験が行われ、EBMに基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた。そこで、今回はガイドラインを改訂するのではなく、EBMに基づいたガイドラインを全く新たに作成した。ただし、2007年の改訂版の「診断基準と病型分類」および「重症度分類」については、今回のガイドラインにも掲載した。

SSc診療ガイドラインは、厚生労働省強皮症調査研究班の班員、強皮症研究会議の代表世話人によって構成されたSSc診療ガイドライン作成委員会（表1）が作成したものである。本ガイドラインは、SScについて、主として治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question（CQ）に対する回答・解説を記載した「診療ガイドライン」から構成されている。各CQに対する回答・解説は、「推奨文」と「推奨度」の後に詳しい「解説」を付ける形で掲載している。

1. 本ガイドラインの目的と対象

医師は常に最新、最良の医療情報に基づく医療、すなわち、evidence-based medicine（EBM）を背景とした最適な医療を施すことが要求される。しかし、様々な診療事項について、一人の医師が個人的にEBMの手法で情報を収集し評価することは容易でない。そこで、利用しやすい、最新の文献、情報に基づいた信頼

できる「SSc診療ガイドライン」を作成した。本ガイドラインは、現在の医療現場の状況を認識した上で、SScに関する診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを主眼としている。本ガイドラインでは、主として治療について指針を示すことを第一義とし、診断については治療と密接に関連するものを選択して取り上げた。

2. ガイドライン作成の基本方針と構成

まず各疾患の担当委員が治療上の問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙し、そのリストを委員全員で検討し、最終的に取捨選択した（目次のCQ一覧を参照）。これらの各CQについて国内外の文献、資料を網羅的に収集した。収集した文献については表2に示す「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベルIからVIまでの6段階に分類した。次に各CQにつき、上記のごとくレベル分類した文献を参考とし、本邦における人種差も考慮した上で、CQに対する推奨文を作成した。そして、表3のMinds診療グレードによって各推奨文の推奨度をAからDまでに分類した。ただし、文献的な推奨度と担当委員が考える推奨度が異なった場合には、委員会のコンセンサスとしての推奨度を決定した。この場合には、解説に、例えば「文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした」といった注釈を付けることとした。各推奨文の後には「解説」を設け、根拠となる文献の要約や解説を記載し、該当事項に関する理解を深められるようにした。さらに、委員会では主要病態の診療ガイドラインをなるべくアルゴリズムの形式で提示し、上述のCQをこのアルゴリズム上に位置づけた。アルゴリズムについては、原則として判断に関する項目は○で囲み、治療行為に関する項目については□で囲むこととした。

本ガイドラインの利用に当たって留意すべきことは、本来、ガイドラインは個々の状況に応じて柔軟に

所属は表1を参照

表 1 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会メンバー

執筆担当	
委員長	
佐藤伸一（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学）	
委員	
藤本 学（金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学）	皮膚硬化
桑名正隆（慶応義塾大学医学部リウマチ内科）	肺高血圧症
川口鎮司（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター）	肺線維症・心臓病変
後藤大輔（筑波大学大学院人間総合科学研究科膠原病リウマチアレルギー）	消化管病変
遠藤平仁（東邦大学医療センター大森病院膠原病科）	腎臓病変
尹 浩信（熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学）	血管病変
小川文秀（長崎大学医学部・歯学部附属病院皮膚科・アレルギー科）	皮膚石灰沈着
浅野善英（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学）	
石川 治（群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学）	
高橋裕樹（札幌医科大学医学部第一内科臨床免疫学）	
山本俊幸（福島県立医科大学医学部皮膚科）	
竹原和彦（金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学）	診断基準と病型分類

表 2 エビデンスのレベル分類

エビデンスのレベル分類（質の高いもの順）	
I	システマティック・レビュー/RCT のメタアナリシス
II	1 つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）
IVb	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

表 3 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内容
A	強い科学的根拠があり，行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり，行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが，行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく，行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり，行わないよう勧められる。

使いこなすべきものであり，医師の裁量権を規制するものではないということである。本ガイドラインを医療紛争や医療訴訟の資料として用いることは本来の目的から逸脱するものであり，適切ではない。本ガイドラインは SSc の基本的かつ標準的な診断・治療の目安を示すものである。しかし，SSc の病態は多彩であり，症状の軽重も様々である。従って，診療方針は，個々の医師が症例毎の病態を踏まえて診療を組み立てるものであって，その内容の全てが本ガイドラインに合致することを求めるものではない。すなわち，診療

にあたる個々の医師の見解と方針がより優先されるものであることを明記する。また，本ガイドラインに治療として取り上げられている薬剤は，2010 年 1 月現在で使用できる薬剤であり，また，必ずしも保険で認可されているわけではない。なお，本ガイドラインは不備な点の修正・補充を含め，今後 3 年毎に改訂作業を行うのが望ましいと考えている。

3. 本ガイドラインを通して用いた略語

以下の略語については，本ガイドラインを通じて用

いた。

①全身性強皮症 (systemic sclerosis) = SSc

②びまん皮膚硬化型 全身性強皮症 (diffuse cutaneous SSc) = dcSSc

③限局皮膚硬化型 全身性強皮症 (limited cutaneous SSc) = lcSSc

その他の略語は、各パートで初出した時点で定義した。

CQ 一覧表

1. 皮膚硬化

CQ1. modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

CQ2. どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

CQ3. 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

CQ4. 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があるか？

CQ5. D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

CQ6. シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

CQ7. メソトレキサートは皮膚硬化に有用か？

CQ8. その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

CQ9. その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

CQ10. 造血幹細胞移植は皮膚硬化に有用か？

CQ11. 紫外線療法は皮膚硬化に有用か？

CQ12. リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？

2. 肺高血圧症

CQ1. SSc で PAH をきたすリスク因子は何か？

CQ2. PAH 早期発見のためのスクリーニングとして有用な検査は？

CQ3. ドプラエコーによる PH の存在を示すカットオフは？

CQ4. SSc における PH の成因には何があるか？

CQ5. 急性肺血管反応試験は治療方針決定のために有用か？

CQ6. 基礎療法は必要か？

CQ7. 避妊は必要か？

CQ8. どのような症例で免疫抑制療法の効果が期待できるか？

CQ9. WHO クラス I の PAH に対して薬剤介入すべきか？

CQ10. WHO クラス II の PAH の治療に用いる薬剤は？

CQ11. WHO クラス III の PAH の治療に用いる薬剤は？

CQ12. WHO クラス IV の PAH の治療に用いる薬剤は？

CQ13. 併用療法で選択すべき薬剤の組合せは？

CQ14. 治療のゴールはどのように設定すべきか？

CQ15. イマチニブは PAH に有用か？

CQ16. ILD に伴う PH に対する治療は？

3. 間質性肺病変

CQ1. 胸部単純レントゲン写真で早期の間質性肺病変が診断できるか？

CQ2. 間質性肺病変の合併を示唆する血清学的指標はあるか？

CQ3. 皮膚硬化の範囲および自己抗体の種類と、間質性肺病変の合併に関連はあるか？

CQ4. 間質性肺病変の進行を予測する指標はあるか？

CQ5-1. 確立された治療方法はあるのか？

CQ5-2. 確立された治療方法はあるのか？

CQ6-1. 間質性肺病変の発症・進行に影響する因子はあるか？

CQ6-2. 間質性肺病変の発症・進行に影響する因子はあるか？

4. 消化管病変

CQ1. 上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善は有用か。

CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

CQ3. 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) は有用か。

CQ4. 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。

CQ5. 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か。

CQ6. 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か。

CQ7. 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。

CQ8. 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。

CQ9. 小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は有用か。

CQ10. 小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

CQ11. 小腸・大腸の蠕動運動低下にオクトレオチ

ドは有用か。

CQ12. 小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。

CQ13. 小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。

CQ14. 小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か。

CQ15. 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か。

CQ16. 小腸・大腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か。

CQ17. 下部消化管の通過障害に手術療法は有用か。

CQ18. 下部消化管の通過障害に在宅中心静脈栄養は有用か。

5. 腎臓病変

CQ1. SScの腎障害のなかで強皮症腎クリーゼ(SRC)と診断する特徴的な臨床所見, 検査所見は何か?

CQ2. SScの腎障害の中でSRCと鑑別すべき病態は何か?

CQ3. SRCにおける重症度, 予後を規定する因子は何か。

CQ4. SRCに対する治療薬の選択はどのようにすればよいか?

CQ5. SRCの腎不全症例における透析療法の適応基準は何か?

CQ6. SRCの腎移植療法の適応はあるか?

6. 心臓病変

CQ1. SScの心病変の検査方法は?

CQ2. SScにおける心病変とは?

CQ3. 心病変の血清学的指標はあるのか?

CQ4. 心病変の治療法は?

7. 血管病変

CQ1. 禁煙は血管病変に有用か?

CQ2. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?

CQ3. 抗血小板薬あるいはペラプロストナトリウムは血管病変に有用か?

CQ4. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?

CQ5. 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?

CQ6. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か?

CQ7. ボセンタンは血管病変に有用か?

CQ8. シルデナフィルは血管病変に有用か?

CQ9. 高圧酸素療法は血管病変に有用か?

CQ10. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?

CQ11. 交感神経切除術は血管病変に有用か?

CQ12. 交感神経ブロックは血管病変に有用か?

CQ13. スタチンは血管病変に有用か?

CQ14. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は?

8. 皮膚石灰沈着

CQ1. 皮膚石灰沈着は治療した方がよいのか?

CQ2. 皮膚石灰沈着を認めたときはどのような検査が必要か?

CQ3. 皮膚石灰沈着に対して, ワーファリン投与は有効か?

CQ4. 皮膚石灰沈着に対して, 外科的摘出もしくはCO₂レーザーは有効か?

CQ5. 皮膚石灰沈着に対して, 症状を軽快する可能性のある他の治療はあるか?

II. 診断基準と病型分類

1. 診断基準

SScの診断基準は早期診断には無力であり, 非合致によって診断を否定することは戒めなければならない。そもそも, 国際的な診断基準は疫学調査あるいは薬剤の治療評価などの際に用いるものとして作成されている。すなわち, 国際的にデータの比較をする際に, 対象とする患者が同一の根拠をもって診断され選択されることが必要であり, この際に診断基準が使用されるのである。現在今なお, 最も広く使用されているのは1980年にアメリカリウマチ協会が作成した分類予備基準である(表4)¹⁾。

この場合診断基準は, 患者群と患者群の比較のために作成されたのであって, 個々の症例の診断のためではないことに留意すべきである。また我が国では厚生労働省によって「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを目的として診断基準が作成されており, 2003年10月に新基準が作成された(表5)²⁾。その特徴を以下にまとめた。

①今回の診断基準は, 国際的に統一的に使用されているアメリカリウマチ協会のものに準じており, 小基準(4)の自己抗体を新たに加えたものである。

②アメリカリウマチ協会の診断基準が提唱された時期には小基準(4)の自己抗体はごく一部の研究室でしか測定できなかったため取り入れられなかったが, これらの抗体測定は現在では保険診療でも認められてお

表 4 米国リウマチ協会による分類予備基準

大基準
近位皮膚硬化（手指あるいは足趾より近位に及び皮膚硬化）
小基準
1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮
3) 両側性肺基底部の線維症
大基準、あるいは小基準の 2 項目以上を満たせば全身性強皮症と判断 （限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する）

表 5 SSc・診断基準 2003

大基準
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*
小基準
1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは指腹の萎縮**
3) 両側性肺基底部の線維症
4) 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体陽性
大基準、あるいは小基準 1) 及び 2) ～ 4) の 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断
*限局性強皮症（いわゆるモルフィア）を除外する
**手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

表 6 SSc 病型分類（LeRoy と Medsger による、一部改変）

	diffuse cutaneous SSc (dcSSc)	limited cutaneous SSc (lcSSc)
皮膚硬化	肘関節より近位皮膚硬化	肘関節より遠位皮膚硬化
進行	急速（皮膚硬化出現 2 年以内）	緩徐（皮膚硬化出現 5 年以上）
Raynaud 現象と皮膚硬化	皮膚硬化が先行するかほぼ同時	Raynaud 現象が先行
毛細管顕微鏡	毛細血管の脱落	毛細血管の蛇行、拡張
爪上皮内出血点	進行期には消失	多数
腱摩擦音	腱摩擦音（+）（但し日本人では少ない） 腱摩擦音（-）	
間接拘縮	高度	軽度
石灰沈着	まれ	多い
主要臓器病変	肺、腎（日本人ではまれ）、心、食道	肺高血圧症（日本人ではまれ）、食道
主要抗核抗体	抗トポイソメラーゼ I 抗体 抗 RNA ポリメラーゼ抗体	抗セントロメア抗体

り、日常診療でもルーチン化しているようになってい
るので今回加えた。

③旧診断基準と比較して極めて簡便で覚えやすい。

④皮膚生検を必須としないため、内科医も利用しや
すい。

【診断基準の使い方】

診断基準はあくまで定型例を抽出することを目的と
して作成されていることに十分注意して、日常の診療
に診断基準を応用しなければならない。一般に診断基
準の感受性は 90% 以上とされているが、これはあくま
で確実例と他疾患をもとに算出された数字であり、早
期例、非定型例をも含む症例を対象とすると感受性は
さらに低下する。従って、本症を疑った際には診断基準

に含まれない種々の症状の観察、可能であれば診断基
準に含まれない特殊な自己抗体の検出、前腕伸側より
の皮膚生検などによって積極的に診断を進める必要が
ある。すなわち、診断基準を満足しなかったことによ
って、せっかく SSc を疑いながらも診断確定が遅れて早
期治療を逸することは厳に避けなければならない。

文 献

- 1) Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Ar-

thritis Rheum 1980, 23: 581-90.

2. 病型分類

本症において、過去にさまざまな病型分類が提唱されてきたが、国際的には、LeRoy & Medsger の提唱したびまん皮膚硬化型 SSc [diffuse cutaneous SSc (dcSSc)] と限局皮膚硬化型 SSc [limited cutaneous SSc (lcSSc)] の2型分類にほぼ統一されて使用されるに至っている¹⁾²⁾。従って、わが国においても本病型分類を採用したい。dcSSc と lcSSc の病型分類は、基本的には皮膚硬化の範囲によって規定され、肘関節より近位に至るものを dcSSc、遠位に留まるものを lcSSc とするが、表6に示したように他の要因を加味して総合的に判断することが、この病型分類の特徴とも言える¹⁾。極めて病初期で進行が急速なものの肘関節を越えて皮膚硬化が拡大していない例や、皮膚硬化が軽度でありながら、活動性の肺線維症を伴う例などの取り扱いについても、表3を参考に判断する。

文献

- 1) 竹原和彦：全身性強皮症の病型分類。皮膚科の臨床。1988, 30: 1499-1505
- 2) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer F, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis, *J Rheumatol* 1988, 15: 202-204.

III. 診療ガイドライン

1 皮膚硬化 (図1)

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

推奨文：

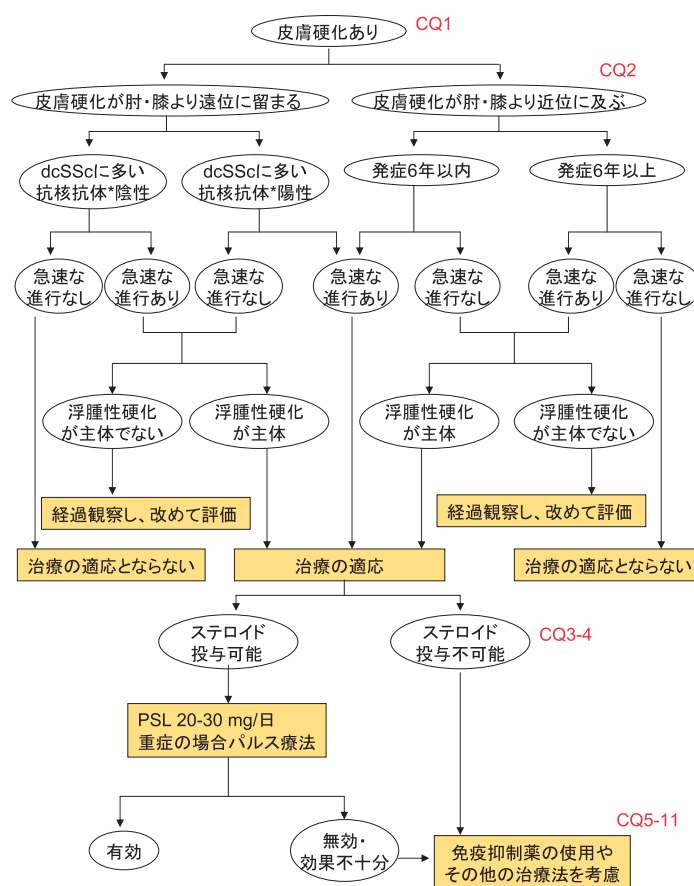
MRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度：A

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

図1 皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体、抗U3RNP抗体

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 skinthickness score (MRSS) である¹⁾。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。

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、各施設では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¹⁾。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²⁾。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³⁾。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⁴⁾。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対象と考えるべきか？

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である。抗核抗体も参考にする。

推奨度：C1

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 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。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、抗核抗体も参考にすべきである。抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ I/III 抗体が高力価で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る。

推奨度：B

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 100 mg, 6 カ月間）の有効性を示した報告がある⁵⁾。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 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⁶⁾。

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 B とした。CQ2 に示した治療の対象となる SSc 患者に対して、プレドニゾン（PSL）20～30 mg/日を初期量の目安として投与する。皮膚硬化の重症度が very severe に相当する例（TSS が 30 以上の例）には、ステロイドパルス療法を考慮してもよい。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、5 mg/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¹¹⁾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投与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。

推奨度：B

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 15 mg/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 10 mg/日に抑えるように推奨されている⁷⁾。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]）⁸⁾。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 30 mg/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⁹⁾。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¹⁰⁾。

腎クリーゼ発症のリスクは、抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例に高いことが示されている。本邦では、抗 RNA ポリメラーゼ抗体の陽性率は欧米に比べて低いと推定されており¹¹⁾、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いる。

推奨度：C2**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¹²⁾、その有用性について多くの報告があり¹³⁾、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(750～1,000 mg/日)と少量のD-ペニシラミン(125 mg/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¹⁴⁾。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る。一方、2008年にDerkらは、後ろ向きの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¹⁵⁾。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に有用か？**推奨文：**

シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に考慮してよい。

推奨度：B**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¹⁶⁾。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改善には有意差をともなわず認められなかったとされている¹⁷⁾。

一方、シクロホスファミド経静脈パルス療法により

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 メソトレキサートは皮膚硬化に有用か？**推奨文：**

メソトレキサート(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：C1**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($P=0.06$)¹⁸⁾。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¹⁹⁾。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。

CQ8 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化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、ミコフェノレートモフェチルは、それぞれの有効例は報告されているものの、皮膚硬化に対する有用性は確立されていない。

推奨度：シクロスポリン=C1、タクロリムス=C2、

アザチオプリン=C2, ミコフェノレートモフェティル=C1

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²⁰⁾。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²¹⁾²²⁾, 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²²⁾。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²³⁾。

ミコフェノレートモフェティル (MMF) は, 皮膚硬化については3つの報告がある。Stratton らは, 早期SSc13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, MMF0.5 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カ月継続している。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 ($P<0.01$)²⁴⁾。しかしながら, 手指の屈曲拘縮は増悪したと報告されている。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²⁵⁾。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²⁶⁾。

CQ9 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：

皮膚硬化に対する有用性が確立している薬剤はない。

推奨度：インターフェロン γ =C2, インターフェロン α =D, ミノサイクリン=C2, トラニラスト=C2, イマチニブ=C1, ビタミンD₃=C1, リツキシマブ=C1, 免疫グロブリン大量静注療法=C1

解説：

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²⁷⁾。インターフェロン γ 100 g μ 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²⁸⁾, 有害である可能性がある。

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褪したと報告された²⁹⁾。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³⁰⁾。

トラニラストはケロイド・肥厚性瘢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。

イマチニブは抗線維化作用をもつと考えられているが, これまでにSScの皮膚硬化に対する有用性を検討した研究はない。Sfikakis らは, 6週間の投与 (400 mg/日) によってMRSSが44から33に改善した1例を報告している³¹⁾。

ビタミンD₃内服は, 1993年にHumbert らによって, 11例を対象としたオープン試験において皮膚硬化の改善が認められたとの報告がある³²⁾。しかしながら, その後, 多症例を対象とした二重盲検試験の報告はない。

リツキシマブについては、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³³⁾。一方、Daoussis らは 14 例を対象にオープン試験を行い、投与群での 1 年後の MRSS が投与前に比べて 13.5 ± 6.84 から 8.37 ± 6.45 へと有意に低下した³⁴⁾と、Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で、24 週後に MRSS が 24.8 ± 3.4 から 14.3 ± 3.5 へと有意に低下した³⁵⁾と、それぞれ報告している。

免疫グロブリン大量静注療法では、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³⁶⁾。本邦では、Ihn らが 5 例の dcSSc に対する使用経験の報告があり、全例で MRSS が低下したと報告されている³⁷⁾。現在、国内で臨床試験が行われている。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³⁸⁾。他の薬剤に比べて、発症後長期間経過している例でも有効である可能性がある。

CQ10 造血幹細胞移植は皮膚硬化に有用か？

推奨文：

皮膚硬化に対する有効性が示されているが、重篤な副作用や治療関連死亡率も高いことから、現段階では実験的治療であり、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは推奨されない。

推奨度：C1

解説：

1990 年代より重症の SSc 症例に対して高用量免疫抑制 + 自己幹細胞移植療法の試みが行われている。G-CSF およびシクロホスファミド投与により CD34 陽性造血幹細胞を分離しておき、全身放射線照射、大量シクロホスファミド静注、抗胸腺細胞グロブリン、ステロイドパルスの組み合わせによる移植前処置によって全身のリンパ球を除去した後、幹細胞移植を行う。早期 dcSSc41 例を対象に行われた臨床試験では、25% 以上の MRSS の改善が 69% に認められ、悪化は 7% であった³⁹⁾。しかしながら、移植関連死が 17% と高率にみられたことが大きな問題であった。その後、対象症例選択と治療プロトコルの改変が試みられ、特に放射線照射時に臓器をシールドすることにより移植関連死を下げる方法が模索されている。有効率や死亡率は報告によって異なるが、Vonk らによるフランスとオランダからの報告によれば、26 例において 25%

以上の MRSS 改善が 1 年後に 73%、5 年後に 94% で認められ、移植関連死は 3.4% であった⁴⁰⁾。Nash によるアメリカからの報告では、30.12 であった MRSS が最終評価時に 22.08 (70.3%) 減少したが、移植関連死は 23.5% であった。なお、本邦から 8 例を対象とした I/II 相臨床試験の報告があり、同様に皮膚硬化の有意な改善が報告されている⁴¹⁾。

現在では SSc に対する治療プロトコルとして、G-CSF 投与による幹細胞動員に、肺（と腎）をシールドした全身放射線照射 (8 Gy)、大量シクロホスファミド静注 (120 mg/kg)、抗胸腺細胞グロブリン (90 mg/kg) による前処置が主流となり、現在欧米で大規模な臨床試験が進行中である。しかしながら、シールドすることにより、本来の免疫のリセットという目的は達成されなくなっているというジレンマがあり、高用量のシクロホスファミドを前処置に用いることから、その効果は幹細胞移植よりも高用量免疫抑制療法によるものとする批判もある。

以上のように、SSc における造血幹細胞移植で最も大きな問題は、高率な移植関連死であり、現在でも依然として高率である。したがって、現時点では、実験的治療としての位置づけと考えられ、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。

CQ11 紫外線療法は皮膚硬化に有用か？

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る。

推奨度：C1

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⁴²⁾は外用 PUVA の奏効した 1 例、Kanekura ら⁴³⁾は外用 PUVA の奏効した 3 例、Hofer ら⁴⁴⁾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⁴⁵⁾。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⁴⁶⁾。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($P<0.0001$)⁴⁷⁾。一方、Durand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⁴⁸⁾。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。

CQ12 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る。

推奨度：B

解説：

SScでは手指の屈曲拘縮を来しやすいので、早期からのリハビリテーションが必要であると考えられている。確立したリハビリテーションのプログラムはないが、Mugiiらは全指全関節の屈曲伸展運動を最大関節可動域で1回5.10秒程度を数回繰り返すプログラムを指導し、1年後に皮膚硬化や罹病期間にかかわらず関節可動域と関連するHAQ項目で改善が見られたことを報告している⁴⁹⁾。拘縮が予防できるという明確なエビデンスはないが、早期から手指の屈曲伸展運動を行うことが望ましいと考えられる。

文 献

- Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, Silman AJ, Allegar N, Varga J, Massa M, et al.: Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993, 20: 1892-6.
- Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, Weinstein A, Weisman M, Mayes M, Collier D, et al.: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995, 22: 1281-5.
- Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, Jr., Masi AT, D' Angelo WA, Lachenbruch PA, Grau RG, Seibold JR: The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998, 25: 84-8.
- Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, Black Cm, Akesson A, Bacon PA, Harris CA, Jablonska S, Jayson MI, Jimenez SA, Krieg T, Leroy EC, Maddison PJ, Russell ML, Schachter RK, Wollheim FA, Zachariae H: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999, 26: 2159-67.
- Sharada B, Kumar A, Kakker R, Adya Cm, Pande I, Upal SS, Pande JN, Sunderam KR, Malaviya AN: Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994, 14: 91-4. (レベル II)
- Takehara K: Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22: S87. 9. (レベル V)
- 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: 1613-9. (レベル IV b)
- DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, Mayes M, White B, Wigley F, Barr W, Moreland L, Medsger TA, Jr., Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner SR, Andrews B, Abeles M, Clements PJ: 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: 2983-9. (レベル IV b)
- Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA, Jr.: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 1128-34. (レベル VI b)
- Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black Cm, Burns A, Denton CP: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007, 100: 485-94. (レベル VI b)
- Kuwana M, Pandey JP, Silver RM, Kawakami Y, Kaburaki J: HLA class II alleles in systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase I/III antibody: associations with subunit reactivities. *J Rheumatol* 2003, 30: 2392-7.
- Harris ED, Jr., Sjoerdsma A: Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966, 2: 996-9.
- Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP: D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982, 97: 652-9. (レベル IV b)
- Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman MH, Barr W, Moreland LW, Medsger TA, Jr., Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles

- M, Seibold JR: Highdose 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: 1194-203. (レベル II)
- 15) 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. *J Dermatol* 2008, 158: 1063-8. (レベル IV a)
 - 16) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006, 354: 2655-66. (レベル II)
 - 17) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, Strange C, Bolster MB, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel D, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M, Khanna D, Li N, Li G: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176: 1026-34. (レベル II)
 - 18) Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB: 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: 364-72. (レベル II)
 - 19) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, Smith CD, Chalmers IM, Hong P, O. Hanlon D, Kaminska E, Markland J, Sibley J, Catoggio L, Furst DE: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1351-8. (レベル II)
 - 20) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, Castagneto C, Derchi L, Gianrossi R, Ropolo F, Zentilin P, Sulli A, Murdaca G, Ghio M, Indiveri F, Puppo F: Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999, 38: 992-6. (レベル III)
 - 21) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black Cm: Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994, 33: 90-2. (レベル V)
 - 22) 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)
 - 23) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006, 25: 205-12. (レベル III)
 - 24) Stratton RJ, Wilson H, Black Cm: Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40: 84-8. (レベル IV a)
 - 25) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, Roufosse F, Cogan E, Coche E, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Houssiau FA: A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral lowdose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25: 287-92. (レベル IV a)
 - 26) Nihtyanova SI, Brough GM, Black Cm, Denton CP: Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis-a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46: 442-5. (レベル V)
 - 27) Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, Salmhofer W, Zahel B, Pinter G, Herold M, Klein G, Fritsch PO: Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998, 139: 639-48. (レベル II)
 - 28) Black Cm, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, Pompon L, Shi-Wen X: 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)
 - 29) Le CH, Morales A, Trentham DE: Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet* 1998, 352: 1755-6. (レベル IV a)
 - 30) Mayes MD, O' Donnell D, Rothfield NF, Csuka ME: Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an open-label multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 553-557. (レベル III)
 - 31) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, Evangelou K, Kostopoulos C, Black Cm: Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47: 735-7. (レベル V)
 - 32) Humbert P, Dupond JL, Agache P, Laurent R, Rochefort A, Drobacheff C, de Wazieres B, Aubin F: Treatment of scleroderma with oral 1, 25-dihydroxyvitamin D3: evaluation of skin involvement using non-invasive techniques. Results of an open prospective trial. *Acta Derm Venereol* 1993, 73: 449-51. (レベル III)
 - 33) Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, Merkel PA, Simms RW: B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 578-83. (レベル III)
 - 34) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, Karampetsou M, Yianopoulos G, Andonopoulos AP: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-

- principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010, 49: 271–80. (レベル III)
- 35) Smith VP, Van Praet JT, Vandooren BR, Vander Cruyssen B, Naeyaert JM, Decuman S, Elewaut D, de Keyser F: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 193–7. (レベル III)
 - 36) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, Lorber M, Rotman P, Fabrizzi F, Shoenfeld Y: Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin Rheumatol* 2000, 19: 207–11. (レベル V)
 - 37) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K: High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol* 2007, 156: 1058–60. (レベル V)
 - 38) Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, Melchiorre D, Sapir T, Blank M, Shoenfeld Y, Pignone AM, Cerinic MM: Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007, 66: 977–9. (レベル V)
 - 39) Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C, Finke J, Peter HH, van Laar J, Breedveld FC, Fibbe WE, Farge D, Gluckman E, Locatelli F, Martini A, van den Hoogen F, van de Putte L, Schattenberg AV, Arnold R, Bacon PA, Emery P, Espigado I, Hertenstein B, Hiepe F, Kashyap A, Kotter I, Marmont A, Martinez A, Pascual MJ, Gratwohl A, Prentice HG, Black C, Tyndall A: 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: 577–84. (レベル III)
 - 40) Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, Larghero J, Gluckman E, Preijers FW, van Dijk AP, Bax JJ, Roblot P, van Riel PL, van Laar JM, Farge D: Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 98–104. (レベル III)
 - 41) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyama T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M: A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2006, 65: 508–14. (レベル III)
 - 42) Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, Yamauchi R, Tsuji T: Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* 1995, 22: 2361–2365. (レベル V)
 - 43) Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kanzaki T: Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996, 23: 455–9. (レベル V)
 - 44) Hofer A, Soyer HP: Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1999, 135: 603–604. (レベル V)
 - 45) Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J: Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43: 670–4. (レベル V)
 - 46) von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, Hoffmann K, Altmeyer P: Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000, 136: 275–6. (レベル V)
 - 47) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, Von Kobyletzki G, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Gambichler T, Altmeyer P: Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 740–7. (レベル V)
 - 48) Durand F, Staumont D, Bonneville A, Hachulla E, Hatron PY, Thomas P: Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007, 23: 215–21. (レベル III)
 - 49) Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, Orito H, Yanaba K, Komura K, Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ikuta M, Tachino K, Fujimoto M, Takehara K, Sato S: The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006, 33: 1586–92. (レベル III)

2 肺高血圧症 (図 2)

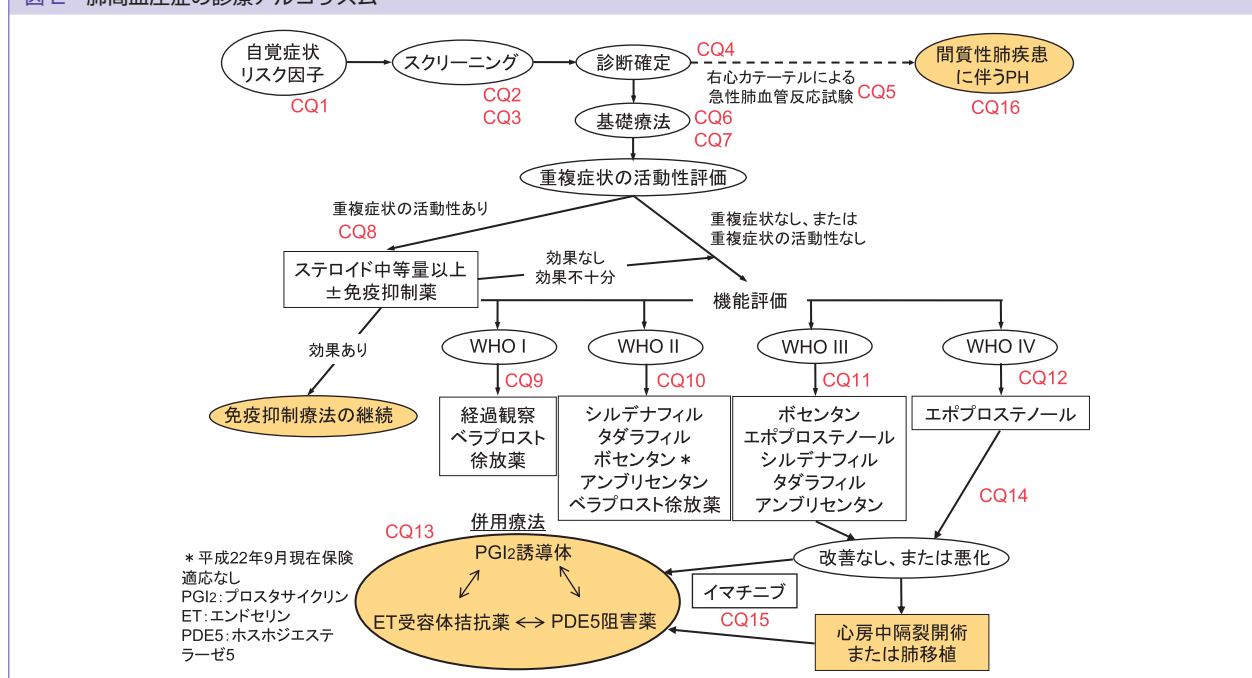
肺高血圧症 (PH) は SSc 患者にみられる難治性病態のひとつである。Koh らの 1996 年の報告では、PH を有する SSc17 例の 1 年生存率は 50%、3 年生存率は 20% 以下とときわめて予後不良であった¹⁾。SSc にみられる PH の主な臨床分類は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) である (表 7 参照)。1990 年代後半以降、プロスタサイクリン (PGI₂) 製剤など PAH に対する新規薬剤が次々に導入され、PAH 患者の生命予後が改善された²⁾。ただし、現状で SSc に伴う PAH に関する治療エビデンスが少ないため、本ガイドラインでは類似病態とされる特発性 PAH (IPAH) や遺伝性 PAH (HPAH) を対象とした臨床試験の成績を参考とした。ただし、SSc に伴う PAH は IPAH に比べて予後不良であることから^{3,4)}、必ずしも同一病態でないことに留意する必要がある。

CQ1 SSc で 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

図2 肺高血圧症の診療アルゴリズム



定期的なスクリーニングが推奨される。

推奨度：B

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⁵⁾。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⁶⁾。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⁷⁾、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⁸⁾。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⁹⁾。PAH を有する SSc78 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¹⁰⁾。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¹¹⁾。一方、ILD に伴う PH と

関連する因子として、横断研究により dcSSc と抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体が報告されている¹²⁾¹³⁾。

CQ2 PAH 早期発見のためのスクリーニングとして有用な検査は？

推奨文：

PAH 早期発見のためのスクリーニング検査として心ドプラエコー、肺機能検査、血中脳性ナトリウム利尿ペプチドが有用である。

推奨度：心ドプラエコー＝A、肺機能検査＝B、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド＝B

解説：

PH のスクリーニングとして身体所見、胸部 X 線、心電図、動脈血ガス分析、肺機能検査、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド (BNP) およびその前駆体 (N-T proBNP)、経胸壁心臓超音波 (心エコー) 検査が行われる。身体所見として肺性 II 音の亢進、胸骨左縁第 IV 肋間での汎収縮期雑音 (吸気時に増強し Rivero-Carvalho 徴候とよばれる)、傍胸骨拍動、右心性 III 音や IV 音、低酸素血症に伴うチアノーゼ、右心不全に伴う頸静脈怒張、肝腫大、腹水、下腿浮腫がみられる。胸部 X 線では左 2, 4 弓および右 2 弓の突出、左右肺動脈中枢側の拡大、末梢肺血管陰影の減弱、心電図では右軸偏位、右房負荷、右室肥大、動脈血ガス分析では低炭酸ガス血症に伴う低酸素血症、心エコーでは右心

表 7 PHの臨床分類 (Dana Point, 2008)²³⁾

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
 - 1.1 特発性 PAH (IPAH)
 - 1.2 遺伝性 PAH (HPAH)
 - 1.3 薬剤/毒物による PAH
 - 1.4 各種疾患に伴う PAH
 - 1.5 新生児持続性 PH
- 1'. 肺静脈性閉塞性疾患/肺毛細血管腫症
2. 左心性疾患に伴う PH
3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う PH
4. 慢性血栓塞栓症による PH (CTEPH)
5. 現状で明らかでない多因子要因による PH

系の拡大とそれに伴う心室中隔の左心側への偏位を認める。以上の所見は労作時息切れなど自覚症状のために受診する incident case の 30~70% で検出されるが、発症早期または軽症例で検出されることは少ない。SSc は PAH の高リスク集団であるため、American College of Cardiology Foundation (ACCF)/American Heart Association (AHA) によるエキスパートオピニオンでは自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングが推奨されている¹¹⁾。スクリーニング方法としてドプラエコーによる三尖弁逆流速度 (TJV) および簡易ベルヌーイ式により計算される三尖弁逆流最大圧較差 (TIPG)、推定収縮期肺動脈圧 (sPAP) の有用性が示されている。フランスで実施された多施設横断的調査では、高度の拘束性換気障害のない SSc 患者 570 例を対象にドプラエコーを実施し、TJV > 3 m/s または TJV 2.5~3 m/s で労作時息切れを有する例で右心カテーテルを行い、18 例を新たに PAH と診断している¹⁴⁾。同様にドプラエコーと右心カテーテルによるスクリーニング法が PAH の早期発見に有用なことが他の報告でも示されている¹⁵⁾¹⁶⁾。肺機能検査による肺拡散能 (DLco) の低下は PAH 診断に先行し、%肺活量 (%VC) 減少に比して %DLco 減少が高度の場合 (%VC/%DLco 比が 1.4, 2.0 以上) は PAH の存在を予測できる¹⁷⁾。バイオマーカーとして BNP, NT-proBNP の PH 診断における有用性が示されているが、SSc では軽度の上昇を示す症例が多く、感度、特異度ともに優れたカットオフの設定が困難である¹⁸⁾。フランスで実施された前向きコホートでは、PH のない SSc 患者 101 例を平均 28 カ月追跡し、8 例が PAH と診断された¹⁹⁾。多変量解析による検討では、PAH の診断を予測する臨床所見として NT-proBNP 上昇と %DLco/VA (alveolar volume) < 70% が抽出され、両者を有する例はそれ以外の症例に比べて 3 年以内に PAH と診断さ

れるリスクが 47.2 倍高いことが示されている。

CCQ3 ドプラエコーによる PH の存在を示すカットオフは？

推奨文：

PH を予測するドプラエコーのカットオフとして三尖弁逆流速度 2.8 m/s (三尖弁逆流最大圧格差 31 mmHg, 推定収縮期肺動脈圧 36 mmHg) が目安となるが、偽陽性、偽陰性が存在することを念頭におく必要がある。

推奨度：B

解説：

ドプラエコーにより三尖弁逆流速度 (TJV)、三尖弁逆流最大圧格差 (TIPG)、推定収縮期肺動脈圧 (sPAP) の測定が可能である。Evian で開催された第 2 回世界 PH シンポジウムで軽症 PH は TJV 2.8~3.4 m/s と暫定的に定義され、この値は TIPG で示せば 31~46 mmHg, 右房圧を 5 mmHg とし sPAP を推定すると 36~51 mmHg となる²⁰⁾。健常人 3,212 名で求めた TIPG のデータでも、一部の高齢者と高度肥満例を除いて安静時の TJV は 2.8 m/s を越えないことから²¹⁾、この設定は基礎疾患のない集団では妥当と考えられる。ただし、SSc 患者でこのカットオフはそのまま適用できない。前出のフランスで実施されたドプラエコーと右心カテーテルによる多施設横断的調査では、TJV > 3 m/s または TJV 2.5~3 m/s で労作時息切れを有する 33 例のうち右心カテーテルで安静時に平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上で PH と診断された例は 14 例のみである¹⁴⁾。Mukerjee らは SSc 患者 137 例を対象としてドプラエコーによる sPAP と右心カテーテルで測定した mPAP を比較した¹⁵⁾。その結果、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 31 mmHg を越えない偽陰性となる例が 10% 程度存在することが示されている。したがって、ドプラエコーによる TJV 2.8 m/s 以上の場合には PH 確定のため右心カテーテルを行うことが推奨される。一方、この値を下回っても PH を疑う自覚症状、身体所見、検査所見がある場合には右心カテーテルを積極的に行うべきである。右心カテーテルにより安静臥床時の mPAP が 25 mmHg 以上であれば PH と診断する²²⁾。なお、2008 年に Dana Point で開催された第 4 回世界 PH シンポジウムにおいて労作時 mPAP は PH の診断項目から除かれた²²⁾。さらに、肺毛細血管楔入圧が 15 mmHg

以下で、カテゴリー 3, 4, 5 が除外されれば PAH と診断する（表 7 参照）。

CQ4 SSc における PH の成因には何があるか？

推奨文：

SSc にみられる PH では PAH の頻度が高いが、その診断には左心疾患に伴う PH、ILD に伴う PH、慢性血栓性肺病に伴う PH の鑑別が必要である。

推奨度：A

解説：

PH の臨床分類は第 4 回世界 PH シンポジウムで改訂された（表 7 参照）²³⁾。SSc 患者にみられる PH にはカテゴリー 1 の PAH、カテゴリー 2 の左心疾患に伴う PH、カテゴリー 3 の ILD に伴う PH、カテゴリー 4 の慢性血栓性肺病に伴う PH（CTEPH）がある。ドプラエコーによるスクリーニングと右心カテーテルを組み合わせた調査では SSc における PAH の頻度は 7～12% と報告されている¹⁴⁾²⁴⁾。一方、SSc では左心疾患を高率に伴うことが示され、570 例の SSc 患者を調査したフランスの 21 施設で実施された横断的研究では、病型（dcSSc、lcSSc）と関係なく左室の肥大と拡張障害をそれぞれ 22.6%、17.7% に認めている²⁵⁾。また、SSc では ILD を高率に伴い、ILD を有する例における PH の頻度はドプラエコーによる推定 sPAP35 mmHg をカットオフとすると 44% と報告されている¹²⁾。一方、SSc197 例を後向きに検討した報告では、PH が 36 例（うち 32 例は右心カテーテルで確認）でみられ、その頻度は ILD の有無で差がなかった¹³⁾。ILD の程度と PH の有無は必ずしも関連しないことから、SSc 患者で ILD と PH が併存する場合には ILD と PAH の合併なのか、ILD に伴う PH かの鑑別は困難である。CTEPH は稀であるが、その除外のための肺換気血流シンチグラムは PAH の診断に必須で、造影 CT が参考となる場合もある。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、左心疾患に伴う PH が 0.61 例、ILD に伴う PH が 0.15 例と報告されている¹⁶⁾。

CQ5 急性肺血管反応試験は治療方針決定のために有用か？

推奨文：

急性肺血管反応性試験は省略してもよい。

推奨度：C2

解説：

IPAH において急性肺血管反応試験の陽性例は高用量カルシウム拮抗薬が持続的に効果を示し、5 年生存率が 95% 以上であることが報告された²⁶⁾。ただし、その後の検討で IPAH における急性肺血管反応の陽性頻度は 12.6% と当初の報告に比べて少ないことが報告された²⁷⁾。また、フランスの登録データでは SSc を主体とする膠原病に伴う PAH97 例での急性肺血管反応陽性頻度は 2.6% と非常に少ない²⁸⁾。また、低心拍出の悪化（カルシウム拮抗薬）、左心機能障害を有する場合は肺水腫の誘発（エポプロステノール）などリスクを伴うため、経験豊富な施設での施行が望ましい。そのため、複数の PAH 治療薬の使用が可能な現状では急性肺血管反応試験は省略してもよい。

CQ6 基礎療法は必要か？

推奨文：

抗凝固療法、右心不全徴候に対する利尿剤、酸素飽和度が 92% 以上を維持するための酸素療法が推奨される。

推奨度：抗凝固療法=B、利尿剤=B、酸素療法=A、ジギタリス=C1

解説：

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²⁹⁾。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%）³⁰⁾。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%）²⁶⁾。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³¹⁾。このように、5 試験で抗凝固療法の有効性が示されているが、2 試験で否定されている。これら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%) で肺出血を認めたことが報告されている³²⁾。一方、ACCF/AHA によるエキスパートオピニオンでは、持続静注療法を必要とする重症例で PT-INR1.5~2.5 のワルファリン使用を推奨している¹¹⁾。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。

右心不全徴候を伴う場合は、ナトリウ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。文献的には推奨度 C1 であるが、委員会のコンセンサスを得て B とした。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 4 回世界 PH シンポジウムでは、酸素飽和度が 92% 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³³⁾。文献的には推奨度 B であるが、委員会のコンセンサスを得て A とした。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³⁴⁾、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。

CQ7 避妊は必要か？

推奨文：

PAH を有する妊娠可能年齢の女性には避妊を指導し、妊娠が判明した場合は速やかに人工中絶を行う。

推奨度：避妊の指導 = A, 人工中絶 = B

解説：

1978 年から 1996 年までの報告例の集計では、PAH を有する女性の妊娠中または出産後の死亡率は 38% に達する³⁵⁾。それに基づいて、European Society of Cardiology と ACCF/AHA のガイドラインでは、PAH を有する妊娠可能年齢の女性には避妊を指導し、もし妊娠が判明したら速やかに人工中絶を行うことが推奨されている³⁶⁾。1997 年以降の統計では妊婦死亡率が 25% まで低下しているが、依然として高い³⁷⁾。死亡の 78% は妊娠中または出産後 1 カ月以内に観察され

ており、IPAH や先天性心疾患に伴う PAH に比べて膠原病に伴う PAH で死亡率が高い³⁷⁾。また、初産婦 (OR=3.7)、全身麻酔 (OR=4.4) が死亡リスクを上げる要因である。

CQ8 どのような症例で免疫抑制療法の効果が期待できるか？

推奨文：

重複症状を有する抗 UIRNP 抗体陽性例で、重複症状の活動性があり、WHO クラス I または II、血行動態が保たれている場合は免疫抑制療法の効果が期待できる。

推奨度：C1

解説：

膠原病に伴う PAH においてステロイドまたは免疫抑制薬の有効性を示す症例報告が散見される。厚生省調査研究班の集計では、1999 年までの本邦での PAH に対して免疫抑制療法を行った報告例のうちステロイドや免疫抑制薬に対して有効と判断している報告は 2/3 を越えているが³⁸⁾、これら記述研究では有効例が報告されやすいバイアスを考慮する必要がある。海外からの報告では、Sanchez らが免疫抑制療法を行った PAH-CTD 患者 28 例の治療前後の機能分類や血行動態の変化を後向きに検討している³⁹⁾。シクロホスファミド (CYC) 600 mg/m² の 1 カ月毎の間欠的静注と中等量以上のステロイドの組合せ (22 例) または CYC 単独 (6 例) による治療を行い、8 例 (29%) が長期に渡って PAH の進行が抑制された。疾患の内訳は、全身性エリテマトーデス (SLE) または混合性結合組織病 (MCTD) 20 例中 8 例が有効であったのに対し、SSc は 8 例全例が無効であった。同研究グループは、対象を SLE と MCTD に絞って CYC とステロイド併用療法の効果を後向きに検討し、WHO クラス I または II、心係数が 3.1 L/分/m² 以上と血行動態が維持されていることが免疫抑制療法に対する効果を予測する因子であることを報告している⁴⁰⁾。経験的に、抗 UIRNP 抗体陽性例で重複症状の活動性がある症例で効果が得られることが多い。

CQ9 WHO クラス I の PAH に対して薬剤介入すべきか？

推奨文：

ベラプロスト徐放薬など薬剤介入を試みてもよい。

推奨度：C1

表8 WHOによるPH機能分類⁷⁹⁾

クラス	自覚症状
I	身体活動に制限のないPH 普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。
II	身体活動に軽度の制限のあるPH 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
III	身体活動に著しい制限のあるPH 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
IV	どんな身体活動もすべて苦痛となるPH これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

解説：

SScで積極的なスクリーニングを行うことにより、自覚症状のないWHOクラスI（表8）のPAHを診断することができる。これまで、クラスI症例の自然経過および薬剤介入の効果を検討した報告はない。ほとんどのPAHに対する薬剤介入試験ではクラスI症例を対象としていないが、我が国で行われた経口PGI₂製剤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例がクラスI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⁴¹⁾。経験的に無治療でも長期に渡って進行しないクラスI症例がある一方で、急速に進行する症例もある。したがって、PAHが予後不良な病態であることを考慮してベラプロスト徐放薬など薬剤介入を試みてもよいが、6カ月毎の自覚症状、身体所見、機能評価、ドプラエコーなどによる慎重な経過観察をしても構わない。

CQ10 WHOクラスIIのPAHの治療に用いる薬剤は？**推奨文：**

シルデナフィル、タダラフィル、ボセンタン、アンブリセンタン、ベラプロスト徐放薬単剤治療はクラスIIのPAHに有用である。

推奨度：シルデナフィル=B、タダラフィル=B、ボセンタン=B、アンブリセンタン=B、ベラプロスト徐放薬=C1

解説：

2000年以降に実施されたPAHに対する薬剤介入試験の多くはクラスII～IV症例を対象としているが、クラスII症例（表8）の割合が低い報告が多いために有効性に関する知見は限られている。ホスホジエステラー

ゼ5 (PDE5) 阻害薬シルデナフィルの12週間のランダム化二重盲検比較試験(SUPER-1)では60 mg/日、120 mg/日、180 mg/日および偽薬の4群間で6分間歩行距離と血行動態が検討された⁴²⁾。その対象例の中から膠原病84例を抽出したサブ解析ではSScを45%、クラスIIを38%含んでおり、偽薬群に比べていずれの投与量のシルデナフィル群も6分間歩行距離およびWHO機能分類を有意に改善した⁴³⁾。シルデナフィルより半減期の長いPDE5阻害薬タダラフィルも膠原病95例（詳細な疾患分布は不明）を含む405例を対象とした16週間のランダム化二重盲検比較試験(PHIRST)が実施された⁴⁴⁾。2.5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日、40 mg/日および偽薬の4群間で6分間歩行距離と血行動態が検討され、40 mg/日投与群のみで6分間歩行距離の有意な改善が得られたが（偽薬群の結果で補正後+33 m）、WHOクラスの改善は得られなかった。長期継続試験では、40 mg/日投与群で症状悪化までの期間が有意に延長する効果が示された。ただし、53%がボセンタンを併用しており、タダラフィル単剤治療症例は47%に過ぎない。本試験ではクラスII症例を130例（32%）含んでおり、クラスIII症例より6分間歩行距離の延長は少なかった。膠原病を対象としたサブ解析は今のところ報告されていないが、膠原病症例でIPAHより6分間歩行距離の改善が顕著な傾向が示されている。エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンではクラスII症例を対象としたランダム化二重盲検比較試験(EARLY)が実施されている(EARLY)⁴⁵⁾。195例のクラスIIのPAH症例（SSc15例を含む）にボセンタン250 mg/日を投与し、6カ月時点での6分間歩行距離はボセンタン群で偽薬群に比べて改善する傾向を認めたが、有意差は得られなかった（ボセンタン群+11.2 m、偽薬群-7.9 m、P=0.07）。一方、肺血管抵

抗はボセンタン群で投与前の83.2%で、偽薬群の107.5%に比べて有意に低下し ($P<0.0001$)、さらにボセンタンが臨床症状増悪のリスクを77%低減することが示された ($P=0.01$)。また、エンドセリン受容体1に対する親和性の高い拮抗薬であるアンプリセンタンのクラスII/IIIのPAHに対する2つのランダム化二重盲検比較試験 (ARIES1 および2) が実施されている。それによると、394例 (うちクラスII151例、膠原病124例) を対象とした二重盲検比較試験で、12週間後の6分間歩行距離、WHOクラス分類、症状悪化までの期間がアンプリセンタン投与群で偽薬群に比べて有意に良好であった⁴⁶⁾。また、2年間の長期観察試験で効果の持続が示され、2年後の生存率が88%、症状悪化なしが72%であった⁴⁷⁾。一方、経口PGI2製剤ベラプロストのクラスII/IIIのPAHに対する2つのランダム化二重盲検比較試験が実施され、ヨーロッパで行われた試験では130例 (うちクラスII64例、膠原病13例)⁴⁸⁾、米国で行われた試験では116例 (うちクラスII61例、膠原病12例)⁴⁹⁾がエントリーされた。いずれも6カ月までの6分間歩行距離を偽薬群に比べてベラプロスト群で有意に改善したが、それ以降は両群間での有意差が認められなかった。ベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では44例中19例が膠原病、28例がクラスII症例であった⁴¹⁾。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が、長期の有効性に関するデータは現状でない。全ての試験でSScのクラスII症例に限定したサブ解析は実施されていない。また、現時点でボセンタンはWHOクラスIIに対する保険適応はない。

CQ11 WHOクラスIIIのPAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文：

エボprostテノール、ボセンタン、シルデナフィル、タダラフィル、アンプリセンタン単剤治療はクラスIIIのPAHの機能を改善し、症状悪化を抑制する効果がある。

推奨度：エボprostテノール=A、ボセンタン=A、シルデナフィル=B、タダラフィル=B、アンプリセンタン=B

解説：

WHOクラスIII (表8) は多くの臨床試験でのエントリー例の大半を占めている。膠原病に伴うPAH患者111例 (うちクラスIII87例、SSc78例) を対象とした

PGI2持続静注薬エボprostテノールの12週間のランダム化比較試験では、基礎治療薬による従来治療群に比べてエボprostテノール群は6分間歩行距離、mPAP、肺血管抵抗を有意に改善した⁵⁰⁾。ただし、エボprostテノール長期投与による生命予後の改善効果はIPAH/HPAHで示されているが、SScに伴うPAHでの報告はない³³⁾。前出の経口PGI2製剤ベラプロストの2つのランダム化試験では、約半数がクラスIIIであったが、いずれも6カ月以降に6分間歩行距離の改善効果がないことが示され、効果は一過性と考えられる⁴⁸⁾⁴⁹⁾。ボセンタンのランダム化二重盲検比較試験 (BREATHE-1) では、213例のPAH (うちクラスIII195例、SSc47例) をボセンタン125mg/日、250mg/日および偽薬の3群間に振り分け、16週後に評価を行っている⁵¹⁾。その結果、ボセンタン群の6分間歩行距離が+36mに対し、偽薬群は-8mに比べて有意に改善し ($P<0.001$)、症状悪化までの期間を有意に延長した ($P=0.01$)。しかし、SScに限定したサブ解析では、ボセンタンによる6分間歩行距離の延長に有意差は得られなかった。Joglekarらも23例のSScに伴うPAH (うちクラスIII14例) にボセンタンを投与したところ、WHO機能分類は投与前に比べて有意に改善したが、その効果は9カ月までで、その時点でのドブラエコーによる推定sPAPは投与前と有意な改善がなかったことを報告している⁵²⁾。一方、Berettaらの20例のSScに伴うPAH (うちクラスIII18例) にボセンタンを投与した試験では、1年後にドブラエコーによる推定sPAP、WHO機能分類ともに有意に改善した⁵³⁾。ボセンタンの長期予後に及ぼす効果については、英国から従来治療を受けた47例 (クラスIII36例) とボセンタン投与を受けた45例 (クラスIII26例) を比べた成績がある⁵⁴⁾。従来治療群とボセンタン群の1年生存率はそれぞれ68%、81%、3年生存率は47%、71%で、ボセンタン投与により生命予後の改善効果が示されている ($P=0.02$)。ボセンタンの臨床試験に参加したクラスIIIのSSc53例を長期に渡って前向きに観察した試験 (TRUST) では、48週後のWHO機能分類悪化が16%に過ぎず、68%が臨床症状の悪化を認めず、生存率は92%であった⁵⁵⁾。アンプリセンタンのランダム化二重盲検試験ARIESにエントリーされた症例のうちクラスIIIが216例 (55%) を占めていた⁴⁶⁾。また、前出のシルデナフィルのランダム化二重盲検試験SUPER-1の膠原病患者サブ解析ではクラスIIIを61%含んでおり、12週後の6分間歩行距離や血行動態に対する有

用性が示されている⁴³⁾。ただし、シルデナフィルの症状悪化抑止や生命予後に対する長期のデータは現状でない。また、タダラフィルが6分間歩行距離の改善と症状悪化を抑止する効果を有する結果を示したランダム化二重盲検試験 PHIRST ではクラス III を 264 例 (65%) 含んでいた⁴⁴⁾。最近行われた経口 PAH 薬 (ボセンタン, シルデナフィル, シタックセンタン [本邦未承認]) のランダム化二重盲検比較試験のメタ解析 (クラス III 70%) では、いずれの実薬群も 12~18 週後の 6 分間歩行距離が投与前に比べて有意に改善していた。しかし、SSc153 例に限定したサブ解析では、投与前と比較した 6 分間歩行距離の改善は統計学的な有意なレベルに達していない⁵⁶⁾。

CQ12 WHO クラス IV の PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：

エボprostetノールはクラス IV の PAH の機能を改善する効果がある。

推奨度：エボprostetノール=B

解説：

これまで実施されてきた PAH を対象とした臨床試験の多くはクラス IV 症例 (表 8) を含んでいるが、数が少ないことからそれらのサブ解析は困難である。クラス IV 症例はきわめて予後不良であることから積極的な治療を行うべきで、単剤で治療するのであれば、SSc に伴う PAH に対して投与前に比べて 6 分間歩行距離を有意に改善する効果が示されている唯一の薬剤であるエボprostetノールの使用が推奨される⁵⁰⁾。また、最初から作用機序の異なる薬剤の併用療法を考慮しても良い³³⁾。

CQ13 併用療法で選択すべき薬剤の組合せは？

推奨文：

エボprostetノール, ボセンタン, シルデナフィル, タダラフィルの併用は単剤治療で効果が不十分な PAH に有用である。

推奨度：エボprostetノール+シルデナフィル=A, ボセンタン+シルデナフィル=B, ボセンタン+タダラフィル=B, エボprostetノール+ボセンタン=C1

解説：

単剤療法で効果不十分であれば、他の薬剤にスイッチするのではなく、異なる機序の薬剤を併用すること

が推奨される³³⁾。また、診断時にクラス IV の重症例では最初から併用療法を考慮しても良い³³⁾。PGI2 製剤 (エボprostetノール, ベラprostet徐放薬), エンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタン, アンプリセンタン), PDE5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル) のうち、異なる作用機序の薬剤を組み合わせる。クラス III または IV の PAH33 例 (SSc5 例) を対象としたエボprostetノールにボセンタンまたは偽薬の併用をするランダム化二重盲検比較試験 (BREATHE-2) では、併用群でエボprostetノール単剤群に比べて 16 週後の血行動態が改善する傾向がみられたが、併用群での脱落 (死亡) が多かった⁵⁷⁾。一方、PAH267 例 (SSc31 例) を対象としたエボprostetノールにシルデナフィルまたは偽薬の併用をするランダム化二重盲検比較試験 (PACES) では、併用群でエボprostetノール単剤群に比べて 16 週後の 6 分間歩行距離と血行動態を有意に改善し、症状悪化までの時間を有意に延長した (P=0.002)⁵⁸⁾。ボセンタンとシルデナフィルを併用するとボセンタン血中濃度が上昇し、シルデナフィル血中濃度が低下することが報告されている⁵⁹⁾。ボセンタンの効果が減弱した IPAH 患者 9 例にシルデナフィルを併用すると 6 分間歩行距離が延長し、その効果は 12 カ月に渡って持続したことが報告された⁶⁰⁾。IPAH に対する同様の効果が別の報告で再現されたが、SSc ではシルデナフィル併用でも 6 分間歩行距離の延長はみられなかったことが報告されている⁶¹⁾。前出のタダラフィルのランダム化二重盲検試験 PHIRST では、53% がボセンタンに追加併用されていた⁴⁴⁾。6 分間歩行距離の改善効果は併用群よりタダラフィル単剤群の方が高い傾向が得られたが、この差は PAH そのものの重症度の違いに起因している可能性も否定できない。上記以外の 2 剤の組合せや PGI2 製剤, エンドセリン受容体拮抗薬, PDE5 阻害薬の 3 剤併用が実地診療で用いられることがあるが、現時点でそれらの有効性を追究した臨床試験の報告はない。

CQ14 治療のゴールはどのように設定すべきか？

推奨文：

治療ゴールとして WHO 機能分類, 6 分間歩行距離, 血行動態 (右房圧, 肺血管抵抗, 心係数) が有用である。

推奨度：B

解説：

IPAH において予後を規定する因子として WHO

機能分類⁶²⁾、6分間歩行距離⁶³⁾、血行動態（右房圧、肺血管抵抗、心係数）⁶⁰⁾、超音波検査での心嚢液貯留⁶⁴⁾、血中BNP⁶⁵⁾などが報告されている。WilliamsらはSSc患者を対象とした多変量解析により、診断時のNT-ProBNPが10倍高いと死亡リスクが4.8倍、経過中のNT-ProBNPが診断時に比べて10倍上昇すると死亡リスクが3.8倍高くなることを報告している¹⁸⁾。これら予後予測因子の改善を治療目標として薬物療法を順次併用していく“goal-oriented strategy”が提唱されている⁶⁶⁾。Hoepferらは治療目標として運動時の最大酸素消費量と収縮期血圧を維持しつつ6分間歩行距離が380m以上を設定し、2.6カ月毎に評価して目標を達成していない場合は治療を強化することで、従来療法に比べて生命予後を改善したことを報告している⁶⁶⁾。一方、GrossiらはWHOクラスIまたはII、6分間歩行距離500m以上（50歳未満）または380m以上（50歳以上）、右房圧10mmHg以下、心係数2.5L/分/m²以上を目標として、3.4カ月毎の評価を勧めている⁶⁷⁾。ただし、SScでは機能障害をきたす多くの要因が存在することから6分間歩行距離が必ずしもPAHの重症度を反映しない⁶⁸⁾。

CQ15 イマチニブはPAHに有用か？

推奨文：

イマチニブは難治性PAHに有用な場合がある。

推奨度：C1

解説：

チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが併用療法でも十分な効果が得られない難治性IPAH症例に有効であった症例報告があり^{69)~71)}、SScに伴うPAHでの報告もある⁷²⁾。ただし、イマチニブには心毒性が知られており⁷³⁾、心機能障害を高頻度に有するSScにおける安全性が懸念される。最近行われたIPAHを対象とした第II相試験では一次評価項目である6分間歩行距離で有意な効果が得られなかったが、血行動態評価では有意な改善を示した⁷⁴⁾。

CQ16 ILDに伴うPHに対する治療は？

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。

推奨度：C1

解説：

MathaiらはSScに伴うPAH39例とILDに伴う

PH20例を後向きに比較し、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⁷⁵⁾。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⁷⁶⁾。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SSc4例を含む中等度以上のILDに伴うPH19例にエボprosteno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50m以上延長したことを報告している⁷⁷⁾。GhofraniらはSSc5例を含む中等度以上のILDとmPAPが35mmHg以上のPHを有する16例をランダムに2群に分け、それぞれにエボprosteno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⁷⁸⁾。一方、エボprosteno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⁷⁹⁾、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。一方、特発性肺線維症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⁸⁰⁾。また、ILDが存在する場合のPHのスクリーニングにドプラエコーが用いられるが、偽陽性が非常に多く、右心カテーテルの結果と比べると陽性的中率が32%に過ぎない⁸¹⁾。したがって、リスクのあるPAH治療薬を投与する際には右心カテーテルによる診断を行うことが推奨される⁷⁶⁾。

文献

- 1) Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-93.
- 2) Galie N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009; 30: 394-403.
- 3) Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003; 123: 344-50.
- 4) Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical dif-

- ferences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension *Arthritis Rheum* 2006, 54: 3043–50.
- 5) Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 515–24.
 - 6) 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.
 - 7) 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: 203–9.
 - 8) 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: 639–42.
 - 9) 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.
 - 10) Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009 May 8. [Epub ahead of print].
 - 11) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 1573–619.
 - 12) Chang B, Wigley FM, White B, et al. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003, 30: 2398–405.
 - 13) 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: 1005–11.
 - 14) 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: 3792–800.
 - 15) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004, 43: 461–6.
 - 16) Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 1831–9.
 - 17) Steen VD, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 516–22.
 - 18) Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006, 27: 1485–94.
 - 19) Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 284–91.
 - 20) McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001, 22: 493–508.
 - 21) McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001, 104: 2797–802.
 - 22) Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S55–66.
 - 23) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54 (1 Suppl): S43–54.
 - 24) Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY, et al. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Intern Med J* 2006, 36: 489–97.
 - 25) 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: 31–6.
 - 26) 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: 76–81. (レベル III)
 - 27) Sitbon O, Humbert M, Jais X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005, 111: 3105–11.
 - 28) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1023–30.
 - 29) 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)
 - 30) Fuster V, Steele PM, Edwards ED, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984, 70: 580. 7. (レベル IV a)
 - 31) Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997, 112: 714–21. (レベル IV a)
 - 32) 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: 216–20.
 - 33) Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1

- Suppl): S78-84.
- 34) 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: 787-92. (レベル IV b)
 - 35) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1650-7. (レベル IV a)
 - 36) Oakley C, Child A, Jung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003, 24: 761-81. (レベル VI)
 - 37) Bedard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009, 30: 256-65. (レベル IV a)
 - 38) 鳥飼勝隆, 片山雅夫, 大島久二, 他. 膠原病合併肺高血圧症の治療に関する研究. 厚生省特定疾患調査研究重点研究事業「特定疾患に伴う肺高血圧症の発症機序の解明と内科的治療指針確立を目指す診療科横断的研究」平成 11 年度研究報告書. 1999, 169-72.
 - 39) Sanchez O, Sitbon O, Jais X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006, 13: 182-9. (レベル IV b)
 - 40) Jais X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 521-31. (レベル IV b)
 - 41) 車谷 元. 経口ベラプロストナトリウム徐放性製剤(ケアロード LA 錠 60 µg, ベラサス LA 錠 60 µg)の特徴および臨床試験成績. *日本薬理学雑誌* 2009, 133: 101-11. (レベル IV a)
 - 42) Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005, 353: 2148-57. (レベル II)
 - 43) Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007, 34: 2417-22. (レベル II)
 - 44) Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009, 119: 2864-903. (レベル II)
 - 45) Galie N, Rubin LJ, Hoepfer M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371: 2093-100. (レベル II)
 - 46) 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: 3010-9. (レベル II)
 - 47) Oudiz RJ, Galie N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54: 1971-81. (レベル III)
 - 48) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 1496-502. (レベル II)
 - 49) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 41: 2119-25. (レベル II)
 - 50) Badesch DB, Tapon VF, McGoon 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: 425-34. (レベル II)
 - 51) 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)
 - 52) Joglekar A, Tasi FS, McCloskey DA, et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma. *J Rheumatol* 2006, 33: 61-8. (レベル IV b)
 - 53) Beretta L, Scorza R, Del Papa N, et al. Bosentan improves functional class, pulmonary artery systolic pressure, and DLco in scleroderma patients with pulmonary hypertension: a possible synergy with iloprost. *J Rheumatol* 2006, 33: 1915-6. (レベル IV b)
 - 54) Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006, 92: 926-32. (レベル IV b)
 - 55) Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 1222-8. (レベル IV a)
 - 56) Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 808-14. (レベル I)
 - 57) Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004, 24: 353-9. (レベル II)
 - 58) Simonneau G, Rubin LJ, Galie N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008, 149: 521-30. (レベル II)
 - 59) Burgess G, Hoogkamer H, Collings, et al. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64: 43-50.
 - 60) Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combina-

- tion therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004, 24: 1007-10. (レベル IV a)
- 61) Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007, 29: 469-75. (レベル IV a)
- 62) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991, 115: 343-9.
- 63) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 487-92.
- 64) Hinderliter L, Willis PW 4th, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999, 84: 481-4.
- 65) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000, 102: 865-70.
- 66) Hoeper MM, Markevych I, Spiekerkoetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005, 26: 858-63.
- 67) Grossi M, Palazzini M, Manes A, et al. Results of aggressive follow-up strategy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007, 28: 308 (abstract).
- 68) Garin MC, Highland KB, Silver RM, et al. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2009, 36: 330-6.
- 69) Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005; 1412-3. (レベル V)
- 70) Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, et al. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006, 145: 152-3. (レベル V)
- 71) Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long-term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006, 61: 736. (レベル V)
- 72) ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Bovenschulte H, et al. Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* 2009, 98: 265-7. (レベル V)
- 73) Kerkela R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006, 12: 908-16.
- 74) Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL, et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S108-17.
- 75) 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: 569-77.
- 76) Hoeper MM, Barbera JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S85-96.
- 77) Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with 35 pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008, 102: 1015-20. (レベル IV a)
- 78) 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)
- 79) Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008, 32: 619-28. (レベル II)
- 80) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010, 363: 620-8. (レベル II)
- 81) Arcasoy M, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 735-40.
- 82) Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43 (12 Suppl S): S40-7.

3 間質性肺病変 (図 3)

CQ1 胸部単純レントゲン写真で早期の間質性肺病変が診断できるか?

推奨文:

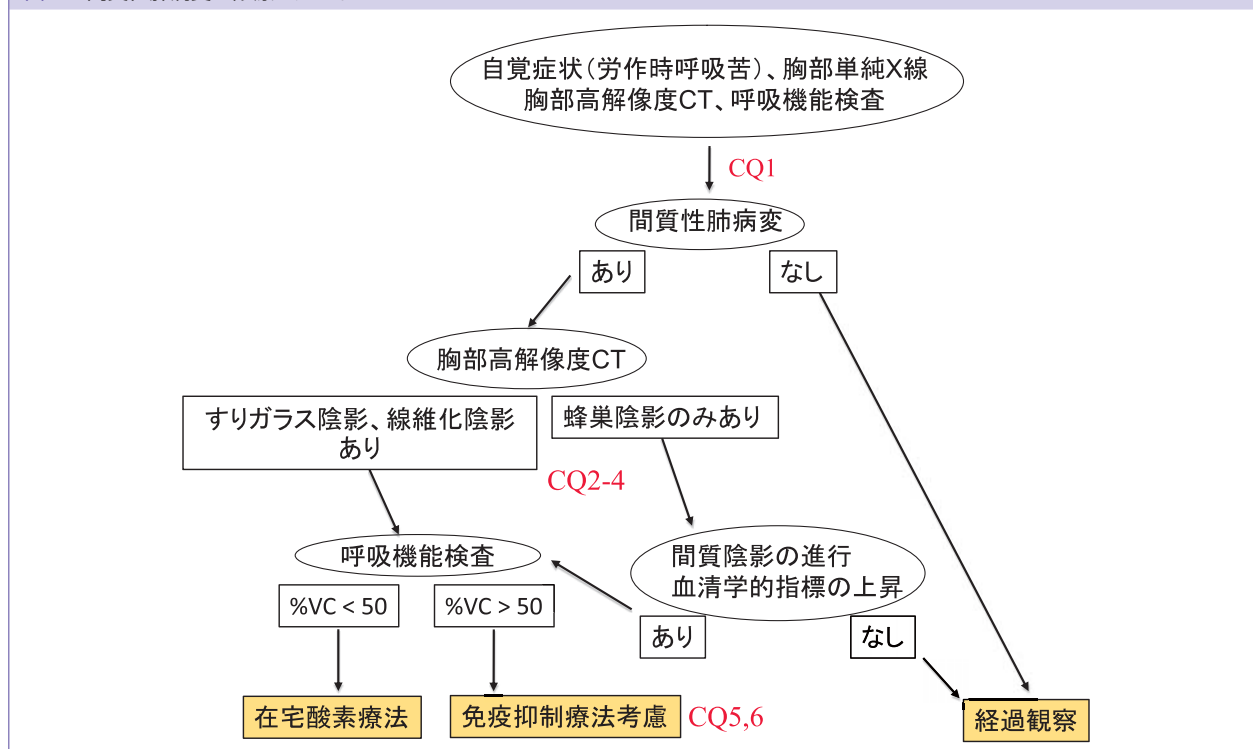
胸部高解像度 (HR) CT と比較し検出感度は低い。

推奨度: A

解説:

胸部単純レントゲンでは、HRCT 上ですりガラス陰影のみが認められる早期の間質性肺病変を検出できないことがある。SSc 患者の肺病変の評価には、HRCT を定期的に行う必要がある。また、すりガラス陰影の確認には HRCT が必須であり、治療選択においても HRCT が重要である¹⁾²⁾。

図3 間質性肺病変の診療アルゴリズム



CQ2 間質性肺病変の合併を示唆する血清学的指標はあるか？

推奨文：

KL-6, surfactant protein A (SP-A), SP-D, CC chemokine ligand 18 (CCL18) は、間質性肺病変の進行を予測する血清学的指標となる。

推奨度：B

解説：

KL-6 は、Krebs von den Lungen-6 の略であり、II 型肺胞上皮細胞から産生される。KL-6 の上昇は、直接的な肺胞の傷害と炎症を反映する。SSc の間質性肺病変において上昇していることが報告されており、HRCT におけるすりガラス陰影の増減に相関することが示された。また、呼吸機能検査での%DLco や%VC と負の相関を示す³⁾⁴⁾。

SP-A, SP-D は、II 型肺胞上皮細胞、Clara 細胞から産生され、肺の内因性の免疫機構に関与している。特発性間質性肺炎患者において血清中で高値を呈する。SSc においても間質性肺病変の合併症例においては、SP-A および SP-D とともに異常高値を呈する。HRCT でのすりガラス陰影の増減との相関は認められないが、%VC および%DLco との逆相関は認められる^{4)~6)}。

CCL18 はケモカインの一つであり、肺胞マクロファージの活性化に関与している。以前は、pulmonary and activation-related protein と呼ばれていた因子である。SSc において間質性肺病変の合併症例で高値を呈することが報告されている。さらに、%VC との逆相関が示されている⁷⁾⁸⁾。保険収載はされていないため、検査会社での測定は今のところ困難である。

CQ3 皮膚硬化の範囲および自己抗体の種類と、間質性肺病変の合併に関連はあるか？

推奨文：

dcSSc および抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体陽性の SSc では間質性肺病変合併の頻度が高い。

推奨度：A

解説：

皮膚硬化の範囲が広い dcSSc では間質性肺病変の頻度が高く、さらに血清中にみられる自己抗体が間質性肺病変合併と関連している。抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体は dcSSc を呈し、間質性肺病変の合併が 70% 以上にみられる。一方、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は dcSSc を呈するが、間質性肺病変の合併例は少ない⁹⁾。

CQ4 間質性肺病変の進行を予測する指標はあるか？

推奨文：

HRCT 上でのすりガラス陰影および線維化（網状粒状）陰影の存在は、間質性肺病変の進行と関連するが、蜂巣陰影は進行との相関はない。

推奨度：B

解説：

SSc に伴う間質性肺病変は、HRCT 上ではすりガラス陰影と網状粒状陰影が主体であり、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) パターンを呈するものが大部分である。初診時の HRCT 評価において、すりガラス陰影を呈した症例では 5 年後 50% の症例に線維化の進行が認められた。一方、最初に異常が認められなかった症例では 15% にだけ進行が認められた¹⁰⁾。すりガラス陰影は炎症細胞の間質への浸潤と活動性の alveolitis の存在を示唆しており、進行を予測する画像所見であると考えられていた。一方、欧米で行われたシクロホスファミド内服療法の有効性を評価する無作為コントロール試験の結果から HRCT に関するサブ解析が最近発表された¹¹⁾¹²⁾。その報告では、すりガラス陰影ではなく、網状粒状陰影を主とする線維化陰影の存在が、1 年後における呼吸機能悪化と有意な関連を示した。従来の報告では、すりガラス陰影が間質性肺病変の進行と関連すると信じられていたが、否定する報告が発表されたことから、今後さらに検討が必要と考えられる。気管支肺泡洗浄液 (BAL) は、SSc の肺病変において感染症の否定と alveolitis の存在を評価する上で有用であると報告された¹³⁾。特に、好中球の増加は進行した線維化病変と関連し、好酸球の増加は早期の alveolitis と関連があった¹⁴⁾。ところが、最近の報告では、SSc の間質性肺病変の進行を予測する因子として、BAL の有用性は HRCT に比較して同等であることが示された¹⁵⁾¹⁶⁾。特に、シクロホスファミド治療前後での測定において、臨床症状、HRCT での改善があるにもかかわらず、BAL の細胞数には変化がなく、進行あるいは活動性の指標としての有用性が疑問視されている。BAL は侵襲的な検査であり、感染症や悪性腫瘍との鑑別を除き、間質性肺病変の評価において HRCT より有用である根拠はないと考える。

CQ5-1 確立された治療方法はあるのか？

推奨文：

進行の予測される間質性肺病変に対してシクロホス

ファミドが有用である。

推奨度：A

解説：

2 種類のプラセボコントロールを用いた無作為研究 (RCT) において、シクロホスファミドは呼吸機能、自覚症状を改善させた¹⁷⁾¹⁸⁾。米国の Scleroderma Lung Study Research Group (SLSRG) の研究では、経口のシクロホスファミド治療を行い、1 年後の間質性肺病変に対する治療効果をプラセボ群と比較している。その結果、%VC の有意な改善が認められた¹⁷⁾。一方、英国の研究では、シクロホスファミドの点滴静注療法を月 1 回行い、少量の経口ステロイド療法を併用している。この検討においても、%VC の軽度の改善が認められた¹⁸⁾。SLSRG は 2 年後の結果を発表しており、1 年後に改善が認められた %VC は、2 年後には治療群とプラセボ群で有意な差が消失していたとしている¹⁹⁾。さらに、2008 年に 3 つの RCT と 8 つの観察研究において meta 解析の結果が報告された。1 年後の %VC および拡散能を指標として検討しているが、シクロホスファミドによって SSc に伴う間質性肺病変は有意に改善したとは認められなかった²⁰⁾。このようにシクロホスファミドは未だに確立された治療方法ではない。しかしながら、2009 年に発表された欧州リウマチ学会が推奨する間質性肺病変の治療はシクロホスファミド療法である²¹⁾。また、ドイツからの報告においても、治療効果の確証はないが、間質性肺病変にシクロホスファミドを中心とした免疫抑制療法が用いられていることが報告されている²²⁾。

シクロホスファミド療法の 1 年以内の短期治療における有用性を示す報告はあるが、2 年以上の長期では有用性が低いと考えられる。シクロホスファミドは、発癌性、免疫抑制、卵巣機能障害の副作用の面から長期に継続することは推奨されない。そこで、シクロホスファミドの有効性を長期に反映させるために併用療法が提唱されている¹⁸⁾²³⁾。2008 年にシクロホスファミドの大量静注療法を月に 1 回、6 カ月間継続して有効であった 70% の症例に対して、後療法としてアザチオプリン内服療法を継続した研究が報告された²³⁾。2 年後においても半数以上の症例で有用性が見いだされた。

CQ5-2 確立された治療方法はあるのか？

推奨文：

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) が有用であ

る。

推奨度：C1

解説：

MMF は臓器移植時に用いられる免疫抑制薬である。日本でも移植時での免疫抑制薬として保険適応がある。細胞増殖抑制効果や TGF- β 産生抑制効果が報告されており、間質性肺病変に効果がある可能性が報告されていた。2008 年に SSc に伴う間質性肺病変に対する MMF の治療効果が、13 例の間質性肺病変を有する SSc を対象とした後ろ向き研究で報告された²³⁾。1 g/日以上以上の MMF を 6 カ月以上内服した症例に対して、1 年後の %VC と %DLco によって評価し、%VC の改善が認められた。症例もまだ少なく、コントロール研究ではないことより今後さらなる研究が必要である。

CQ6-1 間質性肺病変の発症・進行に影響する因子はあるか？

推奨文：

重症の胃食道逆流が間質性肺病変の発症・進行に関与している可能性がある。

推奨度：B

解説：

間質性肺病変を合併した SSc では、合併していない SSc に比較して、食道への胃酸の逆流の頻度が有意に高かった。また、食道上部までへの逆流の頻度も有意に高かった²⁴⁾。胃食道逆流が間質性肺病変の発症・進行に関わるかどうかは不明であるが、間質性肺病変を有する SSc では、胃酸の逆流に対する治療を行うことが推奨される（胃食道逆流の治療については、消化管病変の CQ3 を参照）。

CQ6-2 間質性肺病変の発症・進行に影響する因子はあるか？

推奨文：

喫煙は間質性肺病変の発症・進行に関与している可能性がある。

推奨度：B

解説：

SSc における間質性肺病変と喫煙との関連を示した論文はないが、間質性肺病変の発症に喫煙が関与しているとする論文は多数ある²⁴⁾。禁煙の指導は間質性肺病変の発症あるいは進行を防ぐのに有用と考えられる。

文献

- 1) Antouniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-96. (レベル I)
- 2) 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: 358-67. (レベル IV b)
- 3) Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang H-J, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36: 773-80. (レベル IV b)
- 4) Yamabe K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Comparative study of serum surfactant protein D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1112-20. (レベル IV b)
- 5) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 258-63. (レベル IV b)
- 6) Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1363-9. (レベル IV b)
- 7) Koder M, Hasegawa M, Komura K, et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2889-96. (レベル IV b)
- 8) Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1685-1693. (レベル IV b)
- 9) 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 IV b)
- 10) Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1789-801. (レベル IV b)
- 11) 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: 358-67. (レベル II)
- 12) 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. *Chest* 2009; 136: 1333-40. (レベル II)
- 13) Behr J, Bogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma

- disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 400-6. (レベル IV b)
- 14) Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearances. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 462-8. (レベル IV b)
 - 15) 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: 2005-12. (レベル IV b)
 - 16) 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: 91-8. (レベル IV b)
 - 17) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66. (レベル II)
 - 18) 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: 3962-70. (レベル II)
 - 19) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effect of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 year in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-34. (レベル II)
 - 20) 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 observational prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R124. (レベル I)
 - 21) 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: 620-8. (レベル I)
 - 22) Hunzelmann N, Moinzadeh P, Genth E, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R30. (レベル IV a)
 - 23) Berezne 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: 1064-72. (レベル III)
 - 24) Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effects of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133: 455-60. (レベル IV b)
 - 25) Savarino E, Bazzica M, Zentilin P et al. Gastroe-

sophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-13. (レベル IV b)

- 26) Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84. (レベル IV a)

4 消化管病変 (図 4)

基本的なことであるが、消化器症状を訴えた場合に直ちに SSc による消化管病変と考えるのではなく、消化管潰瘍や悪性腫瘍による症状でないことを除外する必要がある。また、増悪時の治療の基本は絶食・輸液での消化管安静と、適宜、胃管・腸管カテーテルで減圧することである¹⁾。

CQ1 上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善は有用か。

推奨文：

上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善が有用と考えられる。

推奨度：A

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、アルコール、喫煙を避け、2) 少量を頻回に摂取する食事形態とし、3) 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²⁾。文献的には推奨度は C1 であるが、委員会のコンセンサスを得て A とした。

CQ2 上部消化管蠕動運動低下に胃腸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胃腸機能調整薬を考慮しても良い。

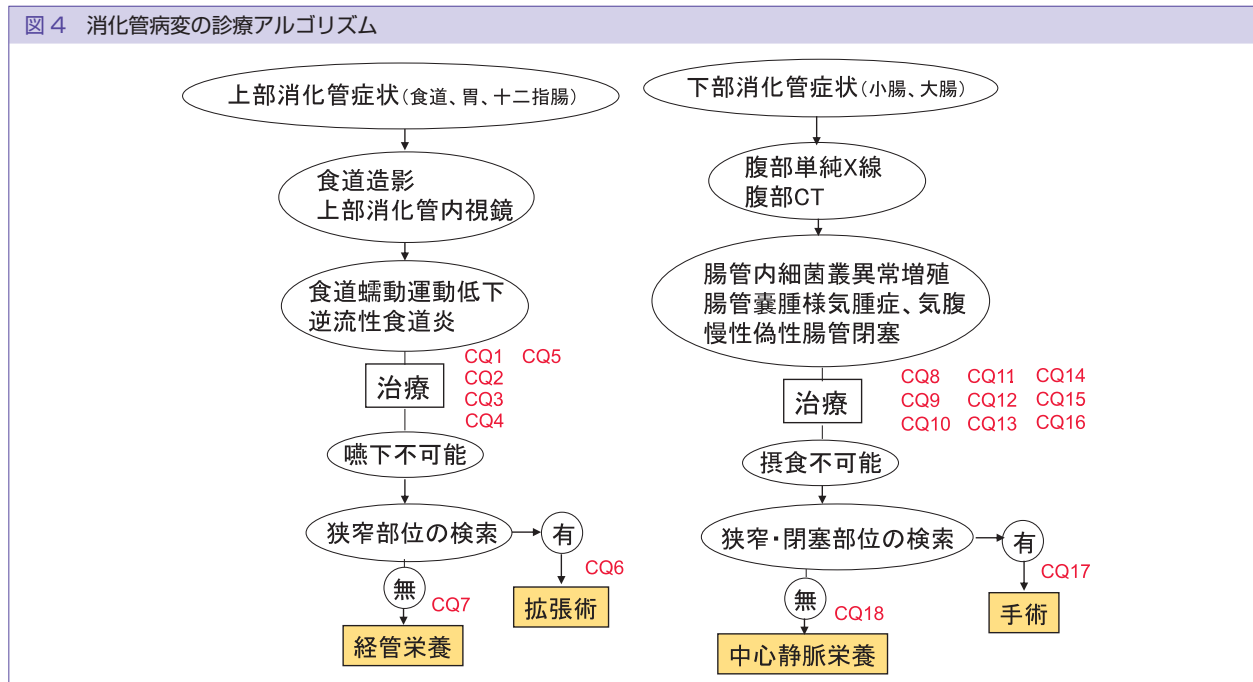
推奨度：B

解説：

SSc の皮膚硬化を抑制する確立された治療法がないのと同様に、食道病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、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 (プリンペラン[®]) 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³⁾。ドンペリドン (ナウ

図 4 消化管病変の診療アルゴリズム



ゼリン®)は末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同様の作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しないため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クエン酸モサプリド(ガスモチン®)もメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる⁴⁾。

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、副作用のため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⁵⁾が示されており、蠕動促進薬とPPIの併用により、さら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を持つ⁶⁾⁷⁾。

ドパミン受容体拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用の両方の作用を持つ塩酸イトブリド(ガナトン)、オピオイド様作用のあるマレイン酸トリメブチン(セレキノ®)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。文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした。

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PPIを考慮しても良い。

推奨度：A

解説：

SScに合併する胃食道逆流症にPPIが有用であるとする報告はあるが⁸⁾⁹⁾、十分なエビデンスは存在しない。ただし、通常の胃食道逆流症にPPIが有用であるとするエビデンスは存在する¹⁰⁾¹¹⁾ことから、SSc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。SScの胃食道逆流症の治療に関する報告では、オメプラゾール(オメプラール®, オメプラゾン®)での治療報告が多い。その用量は日本での最大用量の20 mg/日での有効性も示されているが、日本では保険適応外ながら80 mg/日や140 mg/日といった大量での有効性を示したものもある^{9)12)~15)}。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¹⁶⁾。文献的には推奨度はBであるが、委員会のコンセンサスを得てAとした。

CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。

推奨文：

六君子湯も上部消化管蠕動運動異常の症状の治療薬として考慮しても良い。

推奨度：C1

解説：

漢方薬の六君子湯（2.5 g×3 回/日）は SSc でのエビデンスはないが、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¹⁷⁾¹⁸⁾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。

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：**

限られた症例に対して行われることもあるが、避けることが望ましい。

推奨度：C2**解説：**

胃食道逆流症をもつ SSc 患者に対して噴門形成術を施行することにより、腹満⁹⁾や嚥下障害などの症状が悪化する可能性もある。手術療法を行う際は、対象を重症な胃食道逆流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²⁰⁾。

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²¹⁾。

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：**

重症例においてはバルーン拡張術を考慮しても良い。

推奨度：C1**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た報告²²⁾もあり、重症例においては考慮しても良いと思われる。

CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。**推奨文：**

空腸以降の蠕動が良好で通過障害がない場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブは考慮しても良い。

推奨度：C1**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²³⁾。また、SSc での検証はないものの、胃十二指腸までの蠕動が低下し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²⁴⁾。

CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。**推奨文：**

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が有用と考えられる。

推奨度：B**解説：**

SSc 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とする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、腹部膨満などの症状を呈する腸内細菌叢異常増殖に対しては、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（オーグメンチン[®]）を基本に治療することが多い²⁵⁾。メトロニダゾール²⁶⁾、ニューキノロン系のノルフロキサシン（バクシダール[®]）、シプロフロキサシン（シプロキサ[®]）の有効性が報告されており、テトラサイクリン²⁷⁾やネオマイシン²⁸⁾の単独治療は有効性がやや低いと考えられる。実際には特に決められた抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などの見解はなく、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気試験が知られている²⁶⁾²⁸⁾。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。文献的には推奨度は C1 であるが、委員会のコンセンサスを得て B とした。

CQ9 小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は有用か。**推奨文：**

小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は考慮してもよい。

推奨度：A**解説：**

便秘に対しては積極的な水分摂取を行い¹⁾、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、中鎖脂肪などの栄養補充が大切である²⁹⁾³⁰⁾。文献的には推奨度は C1 であるが、委員会のコンセンサスを得て A とした。

CQ10 小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

推奨文：

小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は考慮してもよい。

推奨度：C1

解説：

ドンペリドンは偽性腸閉塞に有用²¹⁾³¹⁾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²⁹⁾³²⁾³³⁾とされる。PGF2α 製剤のジノプロストが有効であったとする報告³⁴⁾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胃腸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。

CQ11 小腸・大腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か。

推奨文：

オクトレオチドは胃腸機能調整薬が無効の症例に考慮しても良い。(適用外使用)

推奨度：C1

解説：

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(サンドスタチン®)を0.1 mg×2回/日[あるいは筋注用オクトレオチド®のlong-acting-release (LAD)を20 mg/月]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³⁵⁾。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³⁶⁾³⁷⁾。ただし、十分な検証がなされている訳ではなく、適用外使用となるため、他剤が無効な難治例に対して考慮しても良い治療である。

CQ12 小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。

推奨文：

小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯での治療を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説：

大建中湯による消化管蠕動運動の改善作用を示す基礎研究³⁸⁾は多く、症例報告レベルながら実際の患者に

おいて消化管の蠕動運動改善作用を示す報告がみられる。しかし、SScの消化管蠕動運動低下に対して有効であるとする十分な研究結果はない。

CQ13 小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。

推奨文：

小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸での治療を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説：

主として術後腸管麻痺に対してパントテン酸(パントール®; 50~500 mg/回で1日1~3回、皮下注、筋注または静注)が使用されるが、SSc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とする報告がある³⁹⁾⁴⁰⁾。しかし、いずれも抗菌薬などの併用治療であり、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 小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か。

推奨文：

小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は考慮しても良い。

推奨度：C1

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⁴¹⁾。また、経鼻的に酸素投与(2l/分)することにより腸管蠕動が回復した症例報告もある⁴²⁾。

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高圧酸素療法は考慮しても良い。

推奨度：C1

解説：

SSc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⁴³⁾。ただし保険適用外であり、可能な施設に限られる。

CQ16 小腸・大腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か。**推奨文：**

小腸・大腸の蠕動運動低下にネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬を考慮しても良い。

推奨度：C1**解説：**

抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（ワゴスチグミン[®]；0.25 mg～1 mg/回を1日1～3回，皮下注，筋注または点滴静注）はSScでの研究結果の報告はないが，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⁴⁴⁾。

コリン類似薬の塩化ベタネコール（ベサコリン[®]；30～50 mg/日を3～4回に分服）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⁴⁵⁾。しかしながら，いずれの薬剤もSSc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 下部消化管の通過障害に手術療法は有用か。**推奨文：**

限られた場合を除き，避けるべきである。

推奨度：C2**解説：**

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⁴⁶⁾ことから，出来る限り保存的な治療を行うことが望ましい。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，腸管囊腫様気腫症部位での消化管穿孔の場合である²⁹⁾⁴⁷⁾。結腸重全摘術は時に有用である場合もある⁴⁸⁾が，回盲弁を温存することが望ましい⁴⁶⁾。

CQ18 下部消化管の通過障害に在宅中心静脈栄養は有用か。**推奨文：**

重症の小腸・大腸の蠕動運動低下に対して，在宅中心静脈栄養法を考慮しても良い。

推奨度：C1**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ない場合には，腹部症状の改善と良好な生活の質を維持するために，在宅中心静脈栄養法（TPN）が適用

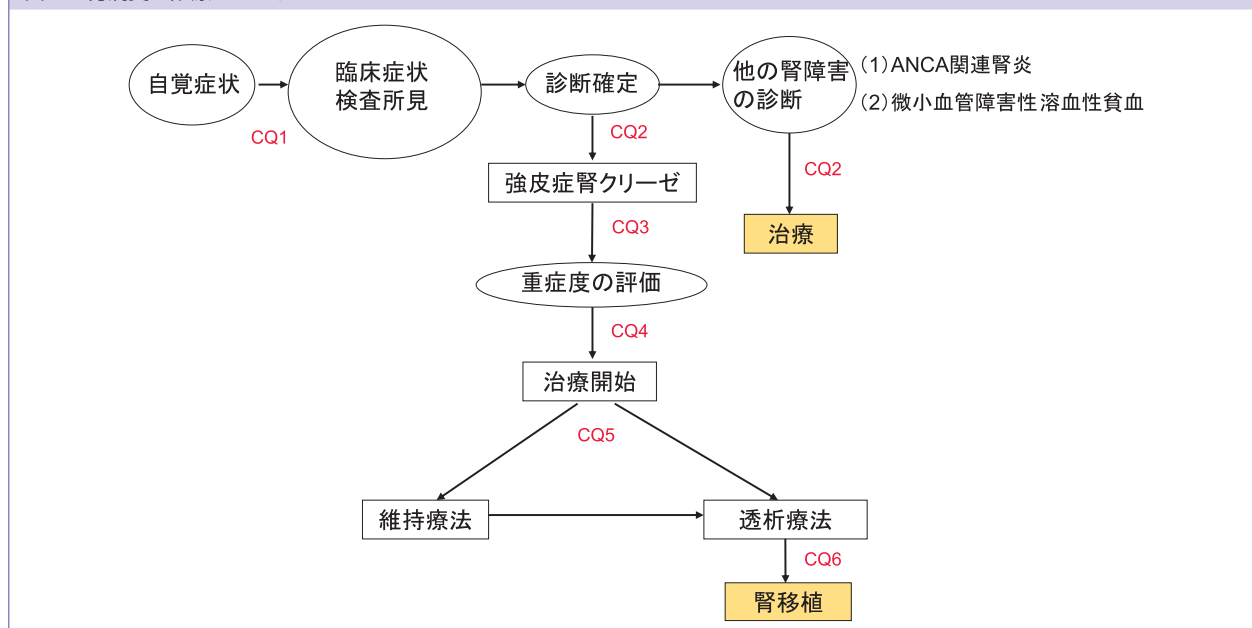
となる^{23)49)～54)}。TPNは完全皮下埋め込み型（ポート型）を用いることにより，夜間のみTPNを行う間欠投与も可能である。ただし，カテーテル感染症，心不全等の合併症があるので注意する必要がある。

文献

- 1) Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996, 22: 797-823. (レベル V)
- 2) 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: 2165-73. (レベル V)
- 3) 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: 541-6. (レベル IV b)
- 4) 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: 2033-35. (レベル IV b)
- 5) Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995, 333: 1106-10. (レベル IV b)
- 6) Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992, 102: 823-8. (レベル IV b)
- 7) Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986, 31: 157-61. (レベル IV b)
- 8) Herrick AL. Development of agents for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10: 1255-64. (レベル VI)
- 9) Shoenut JP, Wieler JA, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Alimet Pharmacol Ther* 1993, 7: 509-13. (レベル IV b)
- 10) 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: 1798-810. (レベル IV b)
- 11) 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 IV b)
- 12) Hendel L. Hydroxyproline in the oesophageal mucosa of pts with progressive systemic sclerosis during omeprazoleinduced healing of reflux oesophagitis. *Aliment*

- Pharmacol Ther* 1991, 5: 471-80. (レベル IV b)
- 13) Hostein J, Li V, Carpentier P, et al. Omeprazole: crucial progress in the treatment of esophagitis in progressive systemic scleroderma. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15: 460-1. (レベル V)
 - 14) 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)
 - 15) Hendel L, Hage E. Therapeutic monitoring of omeprazole treatment of gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology* 1993, 104 (suppl): A99. (レベル IV b)
 - 16) Hendel L, Hage E, Hendel J, et al. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992, 6: 565-77. (レベル IV b)
 - 17) 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: 459-62. (レベル IV b)
 - 18) Takahashi T, Endo S, Nakajima K, et al. Effect of rikunshito, a Chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World J Surg* 2009, 33: 296-302. (レベル IV b)
 - 19) Stirling MC, Orringer MB. Continued assessment of the combined Collis-Nissen operation. *Ann Thorac Surg* 1989, 47: 224-30. (レベル IV b)
 - 20) Poirier NC, Taillefer R, Topart P, et al. Antireflux operation in patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 66-7. (レベル V)
 - 21) Sjogren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996, 8: 596-75. (レベル VI)
 - 22) 池田正仁, 中村 彰, 石川浩一, 他. 進行性全身性効果書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* 1989, 11: 3541-4. (レベル V)
 - 23) Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24: 29-39. (レベル V)
 - 24) 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 IV b)
 - 25) 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: 620-8. (レベル VI)
 - 26) Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007, 25: 237-40. (レベル VI)
 - 27) 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: 551-6. (レベル IV b)
 - 28) 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: 412-9. (レベル I)
 - 29) Sjogren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 1265-82. (レベル VI)
 - 30) Lundeberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992, 51: 1143-8 (レベル IV b)
 - 31) Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005, 8: 3-11. (レベル VI)
 - 32) Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981, 94: 749-52. (レベル IV b)
 - 33) 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)
 - 34) 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: 952-5. (レベル IV b)
 - 35) 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: 119-23. (レベル IV b)
 - 36) 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: 1892-901. (レベル IV b)
 - 37) Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 1545-9. (レベル V)
 - 38) 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. 2007, 104: 303-10. (レベル IV a)
 - 39) 佐々木哲雄, 矢田佳子, 伊東祥雄, 他. 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, 253-57. (レベル V)
 - 40) 檜野かおり, 松浦浩徳, 中西 元, 他. 偽性腸閉塞を伴った overlap 症候群と全身性強皮症 臨床 2006, 60: 247-51. (レベル V)
 - 41) 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: 1925-9. (レベル IV b)
 - 42) Saketkoo LA, Espinoza LR. Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol* 2007, 34: 1777-8. (レベル V)
 - 43) 前田陽男, 吉村浩子, 牟田龍史, 他. 高圧酸素療法が有

図5 腎病変の診療アルゴリズム



効であった腸管囊胞様気腫症の1例。消化器内視鏡
1999, 11: 338-41. (レベル V)

- 44) Loftus CG, Harewood GC, Baron TH. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudoobstruction. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 3118-22. (レベル IV b)
- 45) 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: G1228-37. (レベル IV b)
- 46) 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: 1706-11. (レベル V)
- 47) 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: 252-5. (レベル V)
- 48) Davis RP, Hines JR, Flinn WR. Scleroderma of the colon with obstruction: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1976, 19: 256-9. (レベル V)
- 49) Cheng S, Clements PJ, Brequist WE. Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum* 1988, 32: 212-6. (レベル V)
- 50) 石川 守, 岡田 純, 石川 章, 他. 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: 768-79. (レベル V)
- 51) Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with scleroderma. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, 13: 147-51. (レベル V)
- 52) Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol*

2003, 21 (3 suppl 29): S15-8. (レベル VI)

- 53) Maddern GJ, Horowitz M, Janieson GG, et al. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984, 87: 922-6. (レベル IV b)
- 54) Stafford-Brady FJ, Kahn HJ, Ross TM, et al. Advanced scleroderma bowel: complications and management. *Rheumatology* 1988, 15: 869-74. (レベル V)

5 腎臓病変 (図5)

CQ1 SScの腎障害のなかで強皮症腎クリーゼ (SRC) と診断する特徴的な臨床所見, 検査所見は何か?

推奨文:

突然の悪性高血圧の出現, 急速な腎機能障害, 血漿レニン活性値上昇の存在は, SRCの診断に有用である。

推奨度: A

解説:

SRCは突然新たに出現した悪性高血圧と急速に進展する腎障害を特徴とする。Steenらは新たな高血圧が特に誘因なく突然出現し, 随伴症状として(1)頭痛, 悪心, 嘔吐, 視力障害, 痙攣がみられ, また, 検査所見として(2)蛋白尿, 血尿, 高血圧性網膜症 (Keith-Wagener分類 III以上), (3)貧血, (4)血漿レニン活性値上昇, (5)血清クレアチニン値・尿素窒素上昇, そして(6)心拡大, 心嚢液貯留が認められることが, SRC

の特徴であると報告している^{1)~3)}。SRCの発症頻度は、欧米ではSScの10.15%であるが、日本人では4~5%で欧米人と比較して少ない。発症を予測する危険因子として、皮膚硬化の進行が見られる発症から4年以内の早期例や、血管病変の顕著なdcSSc例が報告されている^{1)~3)}。また自己抗体として、抗RNAポリメラーゼIII抗体はSRCに特異性が高い^{1)~3)}。しかし、発症前の血漿レニン活性値や発症前の腎機能は発症を予知する検査にはならない²⁾。

ステロイドの投与とSRCの因果関係が欧米で報告されている^{4)~6)}。プレドニゾロン換算で1日15mg以上の投与はSRCの発症と因果関係があることが証明されている。一方、1日10mg以内の少量投与はSRCとの関連はないと報告されている^{4)~6)}。しかし、皮膚硬化が進展しているdcSSc、特に抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性例に大量ステロイドを使用する場合、血圧、腎機能を指標として慎重に経過を観察しSRC発症に注意すべきである。ステロイド内服とSRCとの関連性については皮膚硬化のCQ4に詳述する。

CQ2 SScの腎障害の中でSRCと鑑別すべき病態は何か？

推奨文：

SScの腎障害において血圧上昇がない場合、抗好中球細胞質抗体(ANCA)、特にMPO-ANCA測定は顕微鏡的多発血管炎合併を鑑別診断する上で有用である。また、微小血管障害性溶血性貧血を合併した腎障害も鑑別すべきである。

推奨度：C1

解説：

SScの腎機能障害として、典型的なSRC以外の病態も存在する。米国のSteenらは高血圧を伴うSRC以外にも、しばしばSScにおいて腎障害を合併することがあり、とくに米国ではD-ペニシラミン服用による副作用としての腎障害の頻度が高い⁷⁾と報告している。しかし、近年D-ペニシラミンは使用頻度が減少しており、D-ペニシラミンによる薬剤性腎障害の占める割合は少なくなった。SScに高血圧を伴わない腎機能障害が認められることがある。その一つとして、血圧上昇を伴わずANCA、特にMPO-ANCA陽性の急性腎障害症例が存在し、SRCとの鑑別が必要になる。顕微鏡的多発血管炎によるANCA関連腎炎の合併と考え、腎生検を行い半月体形成性糸球体腎炎であることを確認すべきである⁸⁾⁹⁾。本邦のMPO-ANCA出現頻度は欧

米よりも高く、従って、SScにMPO-ANCAが認められる例も多いと考えられる。また、高血圧を伴わないSScの腎機能障害例において、微小血管障害性溶血性貧血が病態の主体をなす症例が存在する¹⁰⁾¹²⁾。血圧上昇がなく、溶血性貧血、血小板減少などの微小血管障害性溶血性貧血に特徴的な検査所見を呈する。ADAMTS-13活性値の低下が認められれば、微小血管障害性溶血性貧血の存在を確認できることがある¹³⁾。

CQ3 SRCにおける重症度、予後を規定する因子はなにか。

推奨文：

SRCの予後と重症度は、治療開始時の腎機能障害の程度に依存し、重症度は血清クレアチニン値、蛋白尿の定性値により判定する。

推奨度：C1

解説：

治療開始時の腎機能、クレアチニン値が予後を反映することから、これらはSRCの重症度分類の指標になると考えられる。SRCの発症早期に透析、死亡した予後の悪い症例の特徴は、診断時の最初の血清クレアチニン値が高く、腎機能障害が進行した症例である²⁰⁾²¹⁾。以上より、強皮症調査研究班による、本邦における重症度分類は、血清クレアチニン値及び尿蛋白定性値により分類されている。すなわち、「0 (normal)：正常，1 (mild)：血清クレアチニン0.9~1.2 mg/dlまたは尿蛋白1~2+，2 (moderate)：1.3~2.9 mg/dlまたは尿蛋白3~4+，3 (severe)：血清クレアチニン3 mg/dl以上，4 (very severe)：血液透析が必要」と分類されている。本来なら、腎機能の測定値あるいは尿蛋白定量所見にて分類すべきであるが、腎障害は時間的に急速な経過をたどることが多く、短時間で判断できる簡便な共通項目により分類した。ただし、重症度は治療または経過により変化することに留意する必要がある。従って、個々の症例において“初診時の重症度”および“治療後の重症度の変化”のように病期を付した表現をとることが必要である。重症度分類の0 (normal)と分類されても、高血圧を伴う患者に対しては、腎機能検査、血漿レニン活性を測定し、後述のCQ4で述べるように血圧をアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬などでコントロールする。このような症例では、頻回(2カ月に1回程度)に検尿、血清クレアチニン値を測定して腎臓機能をモニターする。なお、発症前の腎機能は予後とは関連性はなく、高齢者、心

囊液貯留や心筋障害合併例の予後は悪い^{21)~23)}。

CQ4 SRC に対する治療薬の選択はどのようにすればよいか？

推奨文：

ACE 阻害薬は SRC の治療に有用であり，診断後直ちに ACE 阻害薬を用いて高血圧を治療する。

推奨度：B

解説：

SRC に対して ACE 阻害薬を用いて，重篤な高血圧をコントロールすることにより，その予後は著しく改善した^{14)~16)}。108 例の SRC 患者に対して，ACE 阻害薬（カプトプリル 47 例，エナラプリル 8 例）投与群と非投与群を比較したところ，ACE 阻害薬を投与した群の 1 年後生存率は 76%，5 年後生存率は 66%（非投与群の 1 年後生存率 15%，5 年後生存率 10%）であり，有意に予後を改善した¹⁵⁾。他の前向き観察研究においても，ACE 阻害薬を投与した SRC 患者 145 例の 1 年後生存率は 90%，8 年後生存率は 85% であり，著しく予後が改善されたことが報告されている。

ACE 阻害薬としては短時間作用型のカプトプリルを少量頻回投与し，高血圧を低下させ安定化させることが重要である¹⁶⁾。カプトプリルにより安定化した段階で，長時間作用型に変更し継続投与を行う。無作為比較試験は存在しないが，SRC の治療における ACE 阻害薬の有用性は確立している^{14)~16)}。また腎機能障害患者に ACE 阻害薬を長期継続することにより腎機能が回復してくる症例もあり，さらに ACE 阻害薬の投与を続け血圧を安定化させることにより予後も改善する¹⁵⁾¹⁶⁾。他方，アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ARB）は無効であった¹⁷⁾¹⁸⁾とする報告が多いが，症例により有効であったとする報告もある¹⁸⁾。ACE 阻害薬のみで血圧を安定化できない場合には，他のカルシウム拮抗薬，利尿薬等の併用によって血圧を安定させることは有用である²⁰⁾²¹⁾。併用薬についての比較は検討されていない。また，発症前から ACE 阻害薬を投与して SRC の発症を防ぐことが可能かどうかに関する報告はない²⁾。D. ペニシラミンも SRC 発症予防効果は認められていない⁶⁾。

CQ5 SRC の腎不全症例における透析療法の適応基準は何か？

推奨文：

SRC の血液浄化療法の適応基準は，一般的な血液透

析の適応基準と差はない。しかし，短期間に腎機能が悪化し血圧コントロールにも拘わらず，腎機能が悪化した場合には早期の透析療法の導入も考慮すべきである。欧米では血液透析導入後の症例でも，維持透析後血圧コントロールにより透析から離脱できる症例が存在する。

推奨度：C1

解説：

SRC の血液浄化療法の適応基準は，一般的な血液透析の適応基準と同じである。状況により腹膜透析も適応となる。しかし短期間に腎機能が悪化し，血圧コントロールにもかかわらず腎機能が悪化した場合，早期の透析療法の導入も考慮すべきである。欧米では血液透析導入後の症例でも，維持透析後の血圧コントロールにより離脱できる症例が稀に認められることが報告されている。

SRC に対する透析療法導入基準を以下に示す：1. 乏尿，無尿が継続しループ利尿薬への反応が乏しく，尿毒症症状とくに悪心，嘔吐，神経筋症状が認められるもの。2. 生化学的異常値による基準は，かならずしも一定ではない。腎不全に伴う危険な合併症である高カリウム血症，心不全，心外膜炎，中枢神経障害の併存率の高い BUN60 mg/dl，血清 Cr6 mg/dl 以上を目安とする。3. 浮腫が著明で利尿薬に反応が乏しく，左心不全へと進展する傾向にあるもの。4. 高カリウム血症，アシドーシスが著明で，保存的治療に奏効しないもの。SRC に対する透析療法導入に関しては，自他覚症状，合併症の有無を勘案して判断すべきであり，必ずしも基準に拘泥する必要はない。前述の如く，血圧コントロール状態を継続し，ACE 阻害薬は継続投与することにより，透析療法を離脱できるとする報告があるが，SRC 患者において透析療法から離脱し得た例は平均 11 カ月（1～34 カ月）で，24 カ月を超えて回復した例は稀であり，3 年以上の例はないと報告されている²²⁾。

CQ6 SRC の腎移植療法の適応はあるか？

推奨文：

血液浄化療法を適応した SRC 患者において，腎移植を適応した例が欧米ではある。予後の改善もあるが，腎移植後に SRC を再燃した症例もある。本邦では移植腎の不足から適応される可能性は少ない。

推奨度：C1

解説：

SRC 症例において維持透析に陥った症例でも、厳密な血圧コントロールにより離脱できる症例がある一方、完全な維持透析を必要とする症例がある。本邦では、移植腎の不足から移植の対象としての順位は低く、現実的には適応症例は少ないと思われる。一方、欧米では腎移植が適応され長期生存例もあるが²⁴⁾、移植後 SRC を発症した症例の報告もある²⁵⁾。

文 献

- 1) Steen VD: Scleroderma renal crisis, *Rheum Dis Clin North Am* 1996, 22: 864-78.
- 2) Steen VD: Scleroderma renal crisis, *Rheum Dis Clin North Am* 2003, 29: 315-33.
- 3) Steen VD, Medsger TA, Ziegler GL et al.: Factor predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis, *Am J Med* 1984, 76: 779-766.
- 4) Helifrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger Jr TA: Normotensive renal crisis in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 1989, 32: 1128-34.
- 5) Steen VD, Medsger Jr TA: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis, *Arthritis Rheum* 1998, 41: 1613-19.
- 6) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR et al.: Predictors and outcome of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse Systemic Sclerosis Trial, *Arthritis Rheum* 2002, 46: 2983-9.
- 7) Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger Jr TM: Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma, *J Rheumatol* 2005, 32: 649-55.
- 8) Endo H, Hosono T, Kondo H: Antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis, *J Rheumatol* 1994, 21: 864-70.
- 9) Bartoloni Bocci E, Giordano A, Luccioli F: Crensetic glomerulonephritis and circulating antineutrophilic autoantibodies in scleroderma: a case report and the review of the literature, *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27: 385-6.
- 10) Yamanaka K, Mizutani H, Hashimoto K et al.: Scleroderma renal crisis complicated by hemolytic uremic syndrome in a case of elderly onset systemic sclerosis, *J Dermatol* 1994, 24: 184-6.
- 11) 三森明夫, 奈良浩之, 金子尚子ほか: 微小血管傷害性溶血性貧血と血小板減少を示した全身性強皮症の 3 例, *日本臨床免疫学会誌* 2000, 23: 57-63.
- 12) Manadan AM, Harris C, Black JA: Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis, *Semin Arthritis Rheum* 2004, 34: 683-8.
- 13) Mannucci PM, Vanoli M, Forza I et al.: von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in 123 patients with connective tissue disease (systemic lupus erythematosus and systemic sclerosis), *Hematologica* 2003, 88: 914-8.
- 14) Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D. Angelo WA, et al.: Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade, *N Engl J Med* 1979, 300: 1417-19. (レベル IV b)
- 15) Steen VD, Castantio JP, Sapiro AP et al.: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, *Ann Intern Med* 1990, 113: 352-7. (レベル IV b)
- 16) Steen VD, Medsger Jr TA: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis, *Ann Intern Med* 2000, 133: 600-3. (レベル IV b)
- 17) Caskey FJ, Thacker EJ, Jhonston PA et al.: Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis, *Lancet* 1997, 349: 620. (レベル IV b)
- 18) Steen VD, Demarco PJ: Complications in the use of angiotensin receptor blockers in the treatment of scleroderma renal crisis, *Arthritis Rheum* 2000, 44: 5150-5. (レベル IV b)
- 19) 長谷川茂, 家里憲二, 塚原常道ほか: アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (losartan) が有効と考えられた強皮症腎クリーゼの 1 例, *日腎会誌* 2000, 42: 60-4. (レベル V)
- 20) Teixeira L, Servetiz A, Mehrenberger M. et al.: Scleroderma renal crisis, *Presse Med* 2006, 35: 1966-74. (レベル VI)
- 21) Denton CP, Lapadula G, Mounthou L: Renal complications and scleroderma renal crisis, *Rheumatology* 2009, 48: iii32-iii35. (レベル VI)
- 22) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al.: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes, *Q J Med* 2007, 100: 485-94.
- 23) Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. for the Group Francais de Recherche sur la Sclerodermie (GFRS): Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients, *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 110-6.
- 24) Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al.: Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may moderate disease activity, *Am J Transplantation* 2004, 4: 2027-31. (レベル IV b)
- 25) Pham PTT, Pham PC, Danovith 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: 2565-9. (レベル V)

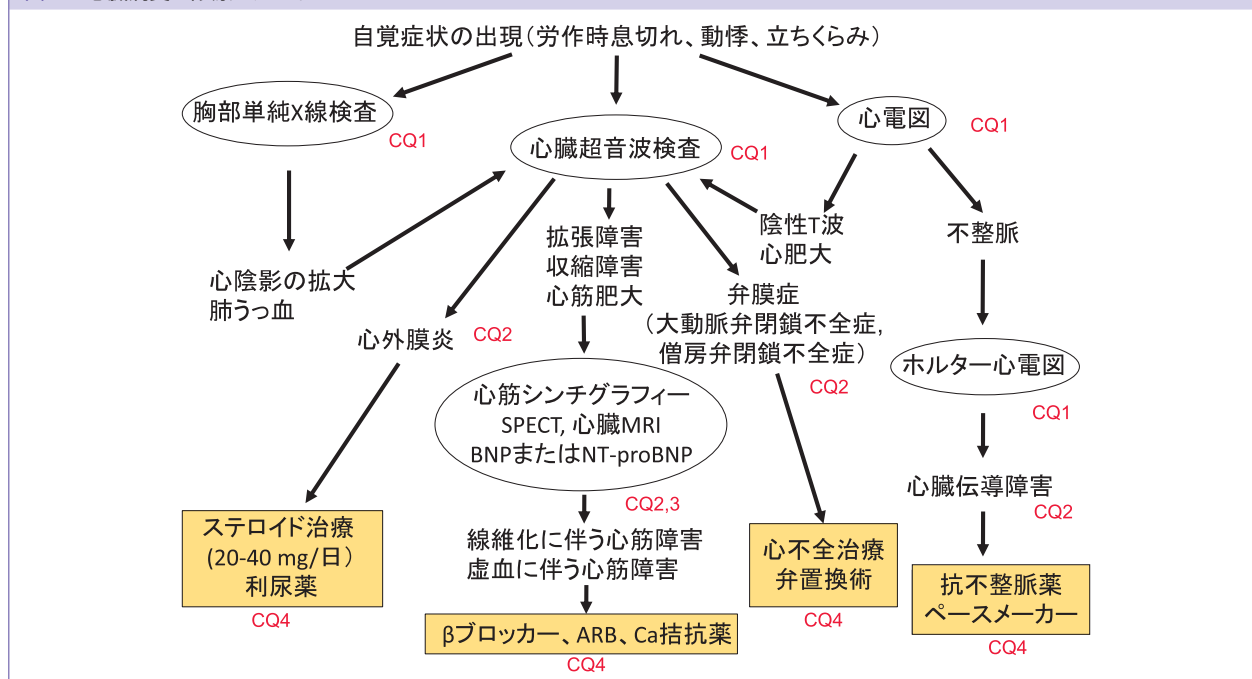
6 心臓病変 (図 6)

CQ1 SSc の心臓病変の検査方法は？

推奨文：

単純胸部 X 線検査, 心臓超音波検査, 心電図, 心筋シンチグラフィー, 心臓 MRI にて評価する。

図 6 心臓病変の診療アルゴリズム



推奨度：B

解説：

単純胸部 X 線検査では心陰影の拡大や肺うっ血の有無を同定することができる。心電図では不整脈あるいは T 波異常により心筋障害の有無を疑うことができる。しかしながら、両検査にて異常所見が認められなくても、全症例で心臓超音波検査を行うことが早期の心病変の発見につながる。心電図で不整脈が認められた症例では 24 時間ホルター心電図を行い、治療の必要性を考慮する。虚血性心疾患を疑う時には心筋シンチグラフィーが有用である。近年、心臓 MRI により心筋の血流状態や冠動脈の血流、さらには心筋の線維化を評価できることが示された^{1)~3)}。52 例の SSc 患者を心臓 MRI で検査をした結果、39 症例 (75%) で異常所見が得られた³⁾。心臓 MRI は SSc の心筋病変を評価するのに有用な検査法である。

CQ2 SSc における心病変とは？

推奨文：

心筋障害、伝導障害、心外膜炎、弁膜症 (大動脈弁、僧房弁) が SSc に関連する心病変である。

推奨度：B

解説：

SSc における心病変は、自覚症状のないものを含め

ると、ほとんどの症例に存在する。病変部位は心内膜、心筋、心外膜であり、障害を受けることにより、心嚢液貯留、不整脈、収縮障害、弁膜症、虚血性心筋障害、心筋肥大、うっ血性心不全という臨床症状を呈してくる。臨床症状を呈する心病変では、dcSSc が lcSSc と比較し、頻度も重症度も高いと報告されている⁴⁾⁵⁾。しかしながら、dcSSc と lcSSc で頻度に差がないとする報告¹⁾も認められ、皮膚効果の範囲と心病変の関連については一定の結論が得られていない。

CQ3 心病変の血清学的指標はあるのか？

推奨文：

B-type natriuretic peptide (BNP) が心室負荷の血清学的指標となる。

推奨度：C1

解説：

BNP は心室の組織で産生されるペプチドであり、心室の圧負荷により産生が亢進する。肺高血圧症で右室負荷が生じる時に、その重症度に相関して上昇することより、肺高血圧症の重要な指標とされている。肺高血圧症がなくても、心筋障害がある場合には高値を呈することが特発性の肥大型心筋症においては認められている⁶⁾⁷⁾。また、労作時呼吸苦などの自覚症状がある心筋の拡張障害を有する患者でも BNP の増加が認め

られた⁸⁾。SScでの心筋障害におけるBNPの検討は今のところないが、BNPは血漿での指標となる可能性が示唆されている。また、近年はBNPの前駆体であるpro-BNPのN末部分である、N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP) が測定できるようになり、肺高血圧症ではBNPに比較して、より重症度と相関するとされている。SScでの心病変のスクリーニングにも有用である可能性がある。

CQ4 心病変の治療法は？

推奨文：

心嚢液貯留に対しては中等量ステロイドあるいは利尿薬、心筋障害に対してはβブロッカー、アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB)、Ca拮抗薬、不整脈に対しては抗不整脈薬およびペースメーカー、弁膜症に対しては心不全を呈すれば心不全の治療または弁置換術を行う。

推奨度：C1

解説：

SScにおける他の臓器障害と異なり、心病変に対して免疫抑制療法が有効であるとするcase-study, randomized control trialは今のところない。心外膜炎に関しては、中等量のステロイド療法が有効であったとする症例報告がある⁹⁾¹⁰⁾。しかしながら、無効であったとする報告もあり、無効症例では利尿薬により対症療法を行う。心筋障害に対しては、心筋保護の目的で少量からβブロッカーやARB、Ca拮抗薬を用いる。心筋障害や弁膜症が悪化すればうっ血性心不全を呈してくるため、利尿薬、亜硝酸製剤による対症療法が必要である。弁膜症は非常に稀な合併症である。大動脈閉鎖不全と僧房弁閉鎖不全がほとんどであり、重症化すれば弁置換術も考慮する。洞房結節、房室結節の線維化により上室性および心室性の不整脈がしばしばみられる。抗不整脈薬での治療とペースメーカーの適応がある。

文 献

- 1) 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* E-publish 3 Dec 2008. (レベル IV b)
- 2) Kobayashi H, Yokoe I, Hirano I, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic pa-

tients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 106-12. (レベル IV b)

- 3) 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: 3827-36. (レベル IV b)
- 4) Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45: iv14-iv17. (レベル I)
- 5) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIRGSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients. *Medicine* 2002; 81: 139-53. (レベル IV a)
- 6) Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984-9. (レベル IV b)
- 7) Binder J, Ommen SR, Chen HH, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide levels in the clinical evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 712-4. (レベル IV b)
- 8) Eroglu S, Yildirim A, Bozbas H, et al. Brain natriuretic peptide levels and cardiac functional capacity in patients with dyspnea and isolated diastolic dysfunction. *Int Heart J* 2007; 48: 97-106. (レベル IV b)
- 9) Sato T, Oominami S, 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. 31. (レベル V)
- 10) Uhl GS, Koppes GM. Pericardial tamponade in systemic sclerosis (scleroderma). *Br Heart J* 1979; 42: 345-8. (レベル V)

7 血管病変 (図 7)

CQ1 禁煙は血管病変に有用か？

推奨文：

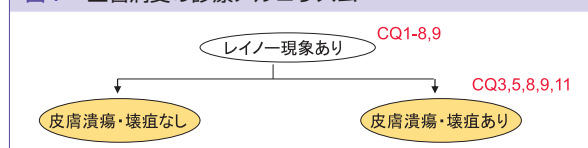
禁煙は血管病変に有用である。

推奨度：A

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有意に潰瘍処置を受け (odds ratio 4.5)、血管

図 7 血管病変の診療アルゴリズム



拡張薬点滴のために入院する頻度が有意に多い (odds ratio 3.8) ことが報告されている¹⁾。また SSc 患者 85 例において指趾潰瘍の危険因子について検討し、指趾潰瘍は 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危険因子であると報告されている²⁾。

CQ2 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有用である。

推奨度：A

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³⁾の有用性を検討した報告では、SSc 患者 16 例において double blind crossover study 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³⁾。またカルシウム拮抗薬の SSc 患者のレイノー現象に対する meta-analysis の報告もあり、その報告によると 5 つの試験でニフェジピン (10~20 mg3 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⁴⁾。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⁴⁾。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、指趾尖潰瘍、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。

CQ3 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レイノー現象に対する治療として考慮してもよい。

推奨度：C1

解説：

SSc のレイノー現象に対する抗血小板薬の有用性に関する多くの報告がなされている。しかしながら、ほとんどが症例報告であり、少数の open study が見られる。ベラプロストナトリウムのレイノー現象及び指趾尖潰瘍に対する有用性について 107 名の SSc 患者を

対象として multicenter double blind prospective study が行われたが、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較して及び指趾尖潰瘍抑制、レイノー現象抑制において有意な差は認められなかった⁵⁾。

SSc 患者におけるレイノー現象に対する、塩酸サルボグレートの有用性に関しても多くの報告がなされているが、ほとんどが症例報告である。SSc 患者 57 例において多施設 open study が行われ、冷感が 29% の症例で改善、しびれ感が 35% の症例で改善、疼痛が 28% の症例で改善したと報告されている⁶⁾。さらに 43% の症例でレイノー現象の頻度の減少を認め、また持続時間の 43% の減少を認め、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減少させたと報告されている。

SSc 患者における、レイノー現象に対するシロスタゾールの有用性に関しても多くの報告がなされているが、ほとんどが症例報告である。SSc 患者 10 例において open study が行われ、レイノー症状の頻度、疼痛、範囲、色調、持続時間についてスコア化を行い (レイノースコア)、レイノースコアの変化を検討したところ、シロスタゾール内服 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⁷⁾。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二重盲検試験が行われ、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⁸⁾。

なお抗血小板薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指趾尖潰瘍、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 プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？

推奨文：

プロスタグランジン製剤はレイノー現象と指趾尖潰瘍に対する治療に有用である。

推奨度：B

解説：

SSc のレイノー現象、指趾尖潰瘍、皮膚潰瘍および壊疽に対するプロスタグランジン製剤の有用性に関する報告が多くなされているが、ほとんどが症例報告 (1 例報告) であり、少数の open study が見られる。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、レイノー現象と指趾尖潰瘍の治療に関して検討されている⁹⁾。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 例の指趾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⁹⁾。

CQ5 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 II 受容体拮抗薬はレイノー現象に対する治療として考慮してもよい。

推奨度: C1

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は, キナプリルを用いて多施設無作為二重盲検試験が行われている¹⁰⁾。SSc 患者 186 名, レイノー患者 24 名の合計 210 名を対象として指趾尖潰瘍の新生数, 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趾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った¹⁰⁾。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比較試験が行われている¹¹⁾。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¹¹⁾。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。症例数が少ないために有意な差が認められなかったと考えられる¹¹⁾。皮膚潰瘍に対する有用性の報告はない。

CQ6 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る。

推奨度: C1

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はほとんど報告されておらず, 症例報告が散見されるのみである^{12)~14)}。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, 難治性皮膚潰瘍が治癒した症例を報告している¹²⁾。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¹⁴⁾。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。

CQ7 ボセンタンは血管病変に有用か?

推奨文:

ボセンタンは皮膚潰瘍新生予防に有用であるが, 適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度: B

解説:

皮膚潰瘍あるいはレイノー現象に対するボセンタンの有用性に関しては多くの症例報告がある¹⁵⁾¹⁶⁾。ボセンタン投与によるレイノー現象の頻度の減少および程度の改善¹⁵⁾、皮膚潰瘍新生の減少が報告されている¹⁶⁾。エビデンスレベルの高い研究として, Korn らは 122 例の SSc 患者を対象とした多施設二重盲検試験を行い, 結果とし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と報告した¹⁷⁾。

以上の結果からボセンタンは血管病変, 特に皮膚潰瘍新生抑制に有用と考えられるが, 肝障害の副作用の頻度が高くまた重篤な場合もあること, 重篤な薬疹などの報告もあること, 薬価が高く本邦ではオーファンドラッグであり肺動脈性肺高血圧症 (WHO 機能分類クラス III 及び IV に限る) にしか適応がないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ8 シルデナフィルは血管病変に有用か?

推奨文:

シルデナフィルはレイノー現象の緩和に有用であるが, 適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度: C1

解説:

シルデナフィルの血管病変に対する有用性については, 多くはレイノー現象の改善に関する症例報告である¹⁸⁾。エビデンスレベルの高い報告として, Fries らは SSc 患者 16 例を対象に二重盲検, crossover 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¹⁹⁾。シルデナフィル投与によって有意にレイノー現象の頻度が減少し ($P<0.0064$), 時間が短縮し

($P<0.0038$), レイノースコアが低下した($P<0.0386$). しかしながらシルデナフィルの皮膚潰瘍に対する有効性は1例報告として報告されているだけである²⁰⁾.

以上の結果から, シルデナフィルは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, さらに皮膚潰瘍に対する有効性はいまだ不明であり, 薬価が高価で本邦ではオーファンドラッグであり肺動脈性肺高血圧症にしか適応がないことから適応を慎重に考慮する必要がある.

CQ9 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る.

推奨度: C1

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して報告している²¹⁾. 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, 皮膚潰瘍の改善を見たという報告がなされている²²⁾. 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.

CQ10 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?

推奨文:

皮膚潰瘍に対する多くの手術療法は有用性が確立しておらず, 安易な切断術は推奨できないが, 分層植皮術は有用と考えられる.

推奨度: C1

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²⁰⁾²¹⁾. 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, 潰瘍が上皮化した例が報告されている²⁰⁾²¹⁾. 以上より分層植皮術は皮膚潰瘍に有用と考えられる.

動脈バイパス術に関しては, 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²²⁾. 6例中5例でバイパスした動脈が閉塞し, 下肢切断に至るあるいは皮膚潰瘍の持続が続くと報告され²²⁾, 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.

CQ11 交感神経切除術は血管病変に有用か?

推奨文:

交換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推奨されない.

推奨度: C2

解説:

SSc患者のレイノー症状に対する, 交換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²⁶⁾²⁷⁾. 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着形成, 術後指趾切断例も報告されており²⁶⁾, 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.

CQ12 交感神経ブロックは血管病変に有用か?

推奨文:

交換神経ブロックは血管病変に対する治療として考慮してもよい.

推奨度: C1

解説:

SSc患者の血管病変に対する, 交換神経ブロックの有用性を検討した報告は現在まで数例の症例報告を見るのみである²⁸⁾²⁹⁾. 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, 明らかな有効性は示されていないが, 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.

CQ13 スタチンは血管病変に有用か?

推奨文:

スタチンは血管病変に対する治療として考慮してもよいが, 適応を慎重に考慮する必要がある.

推奨度: C1

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検討結果が報告されている³⁰⁾. 84例のSSc患者を対象として, 56例がスタチン40mgを4カ月内服し, 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, 指趾潰瘍の重症度, 疼痛スケールがプラセボ群と比較して低値であったと報告されて

いる³⁰⁾。しかしながら、保険適応もなく、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。

CQ14 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は？

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る。

推奨度：トラフェルミン=C1, プロスタグランジン E₁ 軟膏=C1, 白糖・ポビドンヨード配合軟膏=C1, ブクラデシンナトリウム軟膏=C1

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ある^{31)~33)}。それぞれSSc患者における難治性皮膚潰瘍に対するトラフェルミンの有用性を報告しているが、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が報告されている^{31)~33)}。

プロスタグランジン E₁ 軟膏の有用性に関しては症例報告が散見されるのみである³⁴⁾。SSc患者の皮膚潰瘍に用いられているが、その有用性に関する記載も乏しい。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏は種々の皮膚潰瘍に用いられているが、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³⁵⁾。

SScの皮膚潰瘍に対する、ブクラデシンナトリウム軟膏の有用性については多くの症例報告がある³⁶⁾³⁷⁾。これらの症例報告ではブクラデシンナトリウム軟膏のSScの難治性皮膚潰瘍の上皮化に対する有用性を報告している³⁶⁾³⁷⁾。

文 献

- 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: 3312-6. (レベル IV b)
- 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: 807-13. (レベル IV b)
- 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: 493-8. (レベル II)
- Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud. s phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1841-7. (レベル I)
- Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multi-center Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 1999, 26: 2173-8. (レベル II)
- 西岡 清, 片山一朗, 近藤恵文, 他. 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. 57. (レベル IV b)
- 佐藤伸一, 室井栄治, 小村一浩, 他. 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: 984-6. (レベル IV b)
- Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud. s syndrome. *Am J Cardiol* 2003, 92: 1310-5. (レベル II)
- Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al. Treatment of Raynaud. s phenomenon with intravenous prostaglandin E₁ acyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001, 28: 786-94. (レベル IV b)
- Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud. s phenomenon. *Arthritis Rheum* 2007, 56: 3837-46. (レベル II)
- 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)
- 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—アルガトロバンが有効であった1例. 皮膚臨床 2005, 47: 638-9. (レベル V)
- 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, 71-4, 2005. (レベル V)
- 古川福美, 瀧川雅浩, 白浜茂穂, 他. 皮膚潰瘍に対する選択的抗トロンビン剤(Argatroban)の臨床的検討. 皮膚紀要 1995, 90: 415-2. (レベル IV b)
- 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. 8. (レベル V)
- 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: 464-6. (レベル IV b)
- 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: 3985-93. (レベル II)
- Kumar N, Griffiths B, Allen J. Thermographic and symptomatic effect of a single dose of sildenafil citrate on Raynaud. s phenomenon in patients with systemic

- sclerosis: a potential treatment. *J Rheumatol* 2006, 33: 1918-9. (レベル V)
- 19) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005, 112: 2980-5. (レベル II)
- 20) Colglazier CL, Sutej PG, O. Rourke KS, et al. Severe refractory fingertip ulcerations in a patient with scleroderma: successful treatment with sildenafil. *J Rheumatol* 2005, 32: 2440-2. (レベル V)
- 21) Markus YM, Bell MJ, Evans AW, et al. Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. *J Rheumatol* 2006, 33: 1694-6. (レベル IV b)
- 22) 尹 浩信, 青井 淳, 牧野貴充, 他. 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20年度総括・分担研究報告書 2009: 22-5. (レベル IV b)
- 23) Hafner J, Kohler A, Enzler M, et al. Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa* 1997, 26: 302-4. (レベル V)
- 24) 井上有紀子, 越後岳士, 長谷川稔, 他. 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: 1002-5. (レベル V)
- 25) 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: 918-23. (レベル V)
- 26) Stratton R, Howell K, Goddard N, et al. Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1997, 36: 1338-9. (レベル V)
- 27) 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: 1019-20. (レベル V)
- 28) Klyscz 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)
- 29) Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2002, 29: 102-6. (レベル V)
- 30) 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: 1801-8. (レベル II)
- 31) Yamanaka K, Inaba T, Nomura E et al. Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis* 2005, 76: 373-6. (レベル V)
- 32) 牧野貴充, 丸尾圭志, 古城八寿子, 他. 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: 435-7. (レベル V)
- 33) 長谷川稔, 佐藤伸一, 竹原和彦, 他. 全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラスプレー (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: 2022-5. (レベル V)

- 34) 鉦塚 大, 穂山雄一郎, 富村沙織, 他. 若年性全身性強皮症の3例. *西日本皮膚科* 2008, 70: 371-6. (レベル V)
- 35) 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)
- 36) 福沢正男, 小岩原冬子, 王 玉来, 他. 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: 693-6. (レベル V)
- 37) 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: 130-4. (レベル V)

8 皮膚石灰沈着 (図8)

CQ1 皮膚石灰沈着は治療した方がよいのか?

推奨文:

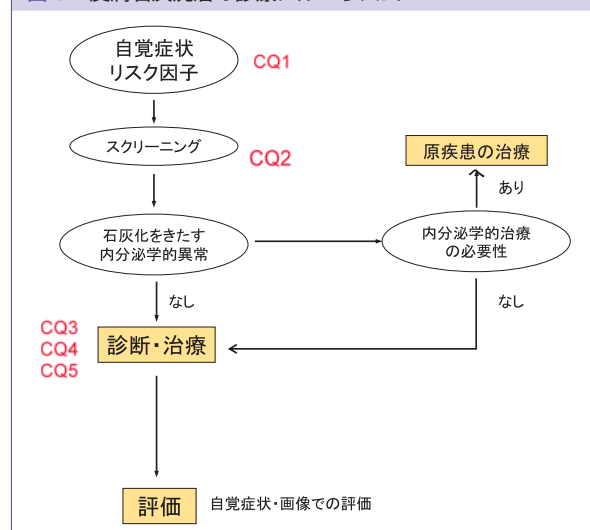
自覚症状を有する皮膚石灰沈着は治療することが好ましい。

推奨度: C1

解説:

皮膚や軟部組織の石灰沈着は、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、SScなどの膠原病でも認められ、SScでは25%の患者に皮膚石灰沈着が認められるとされる¹⁾。また、石灰沈着の部位も皮膚軟部組織のみならず、脊柱部や肋骨部など体中いたるところでの発生が報告されている²⁾。SSc患者に生じた皮膚石灰沈着は激しい疼痛を伴うことがあり、それに伴う可動域制限から筋萎縮を引き起こすことも報告されている。また、皮膚石灰沈着部位の炎症から化膿性病変・潰瘍形成を

図8 皮膚石灰沈着の診療アルゴリズム



引き起こすことがある。以上より、SSc 患者の皮膚石灰沈着、特に症状を呈する石灰沈着は治療することが好ましいと考えられる。

CQ2 皮膚石灰沈着を認めたときはどのような検査が必要か？

推奨文：

皮膚石灰沈着を認めたときは、画像検査や内分泌学的な検索が必要である。

推奨度：C1

解説：

皮下に生じる石灰沈着は、現在まで様々な分類が試みられてきたが、それらを総合して、a. “metastatic” calcification, b. tumoral calcification, c. dystrophic calcification, d. idiopathic calcification, e. calciphylaxis の5つに分類して考えるのが妥当ではないかと思われる³⁾。その内容であるが、a. “metastatic” calcification は、血中 Ca、P 濃度の異常を伴うものであり、副甲状腺機能亢進症、悪性腫瘍、いわゆるミルクアルカリ症候群やビタミン D の過剰摂取による石灰沈着である。この場合は、血管中膜や内臓に多いとされるが、大関節近傍に生じることもある。b. tumoral calcification は、稀な家族性疾患で血中 P 濃度の上昇と正常 Ca 値を示し、関節や圧迫を生じる部位に巨大な石灰沈着を生じるものである。c. dystrophic calcification は血中の Ca や P 濃度には特に異常がなく、障害を受けた部位に発生する石灰沈着である。外傷後や感染後に生じることも多いとされる皮下石灰沈着で、全身性エリテマトーデス、皮膚筋炎、SSc などの膠原病患者に生じることも多い。この場合、X 線検査で偶然に発見されることが多く、また、その部位は四肢や臀部が多いとされるが、様々な部位での発生が報告されている。d. idiopathic calcification は健常人に生じる単発もしくは多発の皮下石灰沈着であり、代謝異常を伴わない。e. calciphylaxis は慢性腎不全の患者に発生する血中 Ca・P 濃度の異常を伴う血管壁の石灰沈着であり、皮膚の二次的な虚血・壊死を伴う。

以上のように SSc 患者での石灰沈着は dystrophic calcification に相当する。この場合、組織中での石灰沈着機序はいまだ不明な部分も多いが、組織障害や血管障害、虚血、年齢による組織変化がその誘因の一つとされる。さらに、石灰沈着の阻害因子の減少もしくは石灰沈着を促進する結晶核となる物質が出現した際に発生すると考えられている。また、石灰沈着

が生じている患者組織中の calcium-binding amino acid や γ -carboxyglutamic acid の上昇や尿中の γ -carboxyglutamic acid レベルの上昇も報告されている⁴⁾。

皮膚・軟部組織に石灰沈着をきたす、上記の calcification 分類の鑑別のために、血中 Ca・P 濃度、副甲状腺ホルモン (PTH) の測定が必要である。しかしながら、近年の報告では SSc 患者の肢端骨融解症と皮下石灰沈着との間には、指尖潰瘍などとともに正の相関が認められており⁵⁾⁶⁾、また、その石灰沈着と PTH との相関を指摘する報告もあることから⁷⁾、PTH 値の解釈には注意が必要であると思われる。石灰沈着は X 線撮影の際に偶然に発見されることも多いが、皮下硬結などを触知した際には、その性状確認のために X 線・CT 撮影をすることも有効である⁸⁾。

CQ3 皮膚石灰沈着に対して、ワーファリン投与は有効か？

推奨文：

低用量のワーファリン投与は、SSc の石灰沈着を改善させる可能性があり、投与してもよい。

推奨度：C1

解説：

ワーファリンは、石灰化の過程においてグルタミン酸を γ -carboxyglutamic acid へ変換するビタミン K 依存性の酵素を阻害する作用を持つため、抗石灰化作用を持つと考えられる⁹⁾。膠原病の皮下石灰沈着に対する二重盲検試験は過去に1報ある¹⁰⁾。Berger らは、まずパイロットスタディとして、膠原病で皮下石灰沈着を有する4例の患者に1 mg/日の低用量ワーファリンを18カ月投与した。患者の内訳は、皮膚筋炎2例、SSc 1例、皮膚筋炎/SSc のオーバーラップ症候群1例であった。その結果、2例で尿中 γ -carboxyglutamic acid 濃度の低下が認められ、全身シンチでの Tc-99m diphosphate の皮下への取り込みも減少した。1例では石灰沈着病変の減少も認められた。引き続き行われた二重盲検試験では、前述の4例に加えて4例を追加し、合計8例で1 mg/日の低用量ワーファリンの効果を18カ月検討している。1例は服薬状況が悪く脱落し、残りの7例で試験を継続した。石灰化病変自体の変化は認められなかったものの、ワーファリン投与群の2/3例で全身シンチの Tc-99m diphosphate の取り込みが減少したが、プラセボ群では取り込みの減少は認められなかった。エントリー患者のいずれでも出血時間

やプロトロンビン時間への影響は認められていない。以上より、石灰化の進行抑制に有用であると結論づけている。

一方、Lassoued らは長期間続く石灰沈着病変を持つ患者 6 人に対してワーファリン 1 mg/日を 1 年間にわたって使用したが、効果を認めていない¹¹⁾。他に、Cukierman らは 3 例の SSc 患者の石灰沈着病変に 1 mg/日の低用量ワーファリンを 1 年間投与して、2 cm までの石灰沈着病変に対しては良好な改善を認め、出血傾向などの副作用は認めていない¹²⁾。以上より、比較的最近出現した石灰化病変で大きさが小さいものに関してはワーファリンの効果が期待でき、投与を考慮してもよい。

CQ4 皮膚石灰沈着に対して、外科的摘出もしくは CO₂ レーザーは有効か？

推奨文：

施術部位・方法の検討が必要であるが、疼痛緩和・関節可動制限の改善に有効であると考えられる。

推奨度：外科的摘出=B, CO₂ レーザー=C1

解説：

Bogoch らは SSc 患者の手に対して行われた外科的手術に関するシステマチックレビューを行っている¹³⁾。それによると、34 件の研究をレビューしており、2 件の prospective study, 11 件の cross-sectional study, 7 件の retrospective chart review, 14 件の case report が含まれている。その中には手の石灰沈着病変に関する報告が 13 件含まれている。外科的な切除は中等度の痛み・機能の改善を認めている。しかし、広範囲の切除の必要性と末梢循環が悪いことによる創傷治癒の遅延、壊死、それによる関節可動制限の可能性を指摘している。歯科用バーによる小切開と石灰沈着の粉碎除去では創傷治癒期間の短縮 (4~14 日) が認められているが、創部からの粉碎石灰物質の長期排泄の可能性も指摘している。

CO₂ レーザーによる治療は、中等度以上の改善で判定すると 81% が良好な結果を得ており、少量の出血と平均 4~10 週間での創治癒を認めている。術後瘢痕も少なく、症状の緩和が 20 カ月~3 年続くと述べている。本報告は手に局限したものであるが、切除部位・方法などの検討を適切に行えば、皮膚石灰沈着の治療として有用であると考えられる。CO₂ レーザーに関しては、文献的には推奨度は B と考えられるが、委員会のコンセンサスを得て C1 とした。

CQ5 皮膚石灰沈着に対して、症状を軽快する可能性のある他の治療はあるか？

推奨文：

現在まで石灰化治療の可能性が期待されている薬剤として、塩酸ジルチアゼム、ミノサイクリン、プロベネシド、ビスホスフォネート、コルヒチンなどが報告されており、難治な場合には試みてもよいと思われる。

推奨度：C1

解説：

SSc の石灰化に対しては、これまで様々な治療が試みられているが、未だ治療法は完全には確立されていない。そこで、以下に挙げるような治療を副作用に注意しながら試みてもよい。

Ca 拮抗薬である塩酸ジルチアゼムは、細胞内への Ca イオンの流入を抑制することにより石灰化を抑制する可能性がある¹⁴⁾。Farah らは塩酸ジルチアゼム 240 mg/日を 5 年間投与し、石灰沈着の悪化がなかった症例を報告している¹⁵⁾。Vayssarirat らは、23 例の retrospective uncontrolled study を行い、180 mg/日の塩酸ジルチアゼムの石灰沈着病変への効果を調べた。画像の比較できる 12 例中でわずか 3 例だけが画像上の軽度の改善を認め、石灰沈着病変への塩酸ジルチアゼムの効果は確認できなかったとしている¹⁶⁾。Palmieri らは 4 人の特発性石灰化および 1 人の CREST 症候群の患者に、240~480 mg/日の塩酸ジルチアゼムを投与した¹⁷⁾。塩酸ジルチアゼムを投与された患者全員で臨床的な石灰沈着病変も含めて改善を認めている。塩酸ジルチアゼムが投与できずにベラパミルに変更した患者では石灰沈着の改善を認めていない。以上、相反する報告があるが、効果を認めた報告では塩酸ジルチアゼムの投与量が多いことから投与量の問題もあるかもしれない。

ミノサイクリンは抗炎症作用とマトリクスメタロプロテアーゼ抑制作用で抗石灰化が期待される。Robertson らは 9 人の石灰沈着病変を持つ lcSSc 患者にオープン試験を行い、50~100 mg/日のミノサイクリンの投与を行った¹⁾。9 例すべてで症状の改善が認められており、効果発現がミノサイクリン投与 1 カ月後から認められた症例もあった。平均 4.8±3.8 カ月で効果が認められていた。

その他に、プロベネシドは尿細管からの P の排泄増加により石灰沈着を抑制することが期待され、主に皮膚筋炎において石灰沈着を改善したという症例報告がある¹⁸⁾。ビスホスフォネート製剤も深部の石灰沈着に

関しては部分的に改善し、浅層の小病変は消失し、疼痛・関節可動制限の改善をみたという報告がある¹⁹⁾。コルヒチンは白血球遊走阻害作用を持ち、抗石灰化作用を持つと考えられる。限局性強皮症に対してではあるが、石灰化に有効であったとする報告がある²⁰⁾²¹⁾。

文献

- 1) Robertson LP, Marshall RW, Hickling P: Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-9. (レベル V)
- 2) Alpoz E, Cankaya H, Guneri P: Facial subcutaneous calcinosis and mandibular resorption in systemic sclerosis: a case report. *Dentomaxillofac Radiol* 2007; 36: 172-4. (レベル V)
- 3) Boulman N, Slobodin G, Rozenbaum M, et al.: Calcinosis in rheumatic diseases. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34: 805-12.
- 4) Lian JB, Skinner M, Glimcher MJ, et al.: The presence of gamma-carboxyglutamic acid in the proteins associated with ectopic calcification. *Biochem Biophys Res Commun* 1976; 73: 349-55. (レベル V)
- 5) Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al.: Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 1088-92. (レベル V)
- 6) Braun-Moscovici Y, Furst DE, Markovits D, et al.: Vitamin D, parathyroid hormone, and acroosteolysis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2201-5. (レベル V)
- 7) Serup J, Hagdrup HK: Parathyroid hormone and calcium metabolism in generalized scleroderma. Increased PTH level and secondary hyperparathyroidism in patients with aberrant calcifications. Prophylactic treatment of calcinosis. *Arch Dermatol Res* 1984; 276: 91-5. (レベル V)
- 8) Allanore Y, Feydy A, Serra-Tosio G, et al.: Usefulness of multidetector computed tomography to assess calcinosis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2274-5. (レベル V)
- 9) Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV: Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980; 302: 1460-6.
- 10) Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al.: Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987; 83: 72-6. (レベル II)
- 11) Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, et al.: Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988; 84: 795-6. (レベル V)
- 12) Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al.: Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1341-3.
- 13) Bogoch ER, Gross DK: Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J*

Rheumatol 2005; 32: 642-8.

- 14) Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, et al.: Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 576-8. (レベル V)
- 15) Farah MJ, Palmieri GM, Sebes JI, et al.: The effect of diltiazem on calcinosis in a patient with the CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1287-93. (レベル V)
- 16) Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, et al.: Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 252-4. (レベル V)
- 17) Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al.: Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1646-54. (レベル V)
- 18) Skuterud E, Sydnæs OA, Haavik TK: Calcinosis in dermatomyositis treated with probenecid. *Scand J Rheumatol* 1981; 10: 92-4.
- 19) Rabens SF, Bethune JE: Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol* 1975; 111: 357-61. (レベル V)
- 20) Vereecken P, Stallenberg B, Tas S, et al.: Ulcerated dystrophic calcinosis cutis secondary to localised linear scleroderma. *Int J Clin Pract* 1998; 52: 593-4. (レベル V)
- 21) Eddy MC, Leelawattana R, McAlister WH, et al.: Calcinosis universalis complicating juvenile dermatomyositis: resolution during probenecid therapy. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 3536-42. (レベル V)

IV. 重症度分類

1. 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 (TSS) 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 TSS 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、TSS 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: 2159-67.
- 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: 1281-5.

【執筆担当者】執筆担当臓器

竹原和彦（金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学）

総論，全身一般

佐藤伸一（東京大学大学院医学系研究科皮膚科学）

皮膚

桑名正隆（慶応義塾大学医学部リウマチ内科）

肺臓

遠藤平仁（東邦大学医療センター大森病院膠原病科）

消化管・腎臓

川口鎮司（東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター）

心臓

石川 治（群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学）

関節

尹 浩信（熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学）

血管

2. 全身一般

Medsger 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。

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

3. 皮膚

1) Medsger らによる皮膚の重症度分類とその分布

Medsger らによる皮膚の重症度は，modified Rodnan total skin thickness score (TSS) によって分類される。その重症度指針と，Medsger らの SSc579 例の分布は以下ようになる。

	0(normal)	1 (mild)	2(moderate)	3(severe)	4(endstage)
TSS =	0	1～14	15～29	30～39	40+
患者の分布	4%	48%	23%	12%	12%

(Medsger TA et al.: *J Rheumatol* 26: 2159-67,1999)

2) Medsger らによる皮膚の重症度分類に基づく，本邦 SSc 患者における分布

この Medsger らによる重症度指針を金沢大学皮膚科151例の本邦 SSc 患者に適用した結果が以下である。

	0(normal)	1 (mild)	2(moderate)	3(severe)	4(endstage)
TSS =	0	1～14	15～29	30～39	40+
患者の分布	7%	64%	24%	4%	1%

このように，Medsger らによる皮膚の重症度指針を用いると，本邦 SSc 患者では 1 (mild) が多くなり，3 (severe)，4 (endstage) が少なくなるという結果であった。Medsger らによる皮膚の重症度分類では，1 (mild) と 2 (moderate) では TSS は 15 の幅で刻まれていたが，これを 10 の幅に変更し，本邦 SSc 患者の分布を解析した。その結果を以下に示す。

	0(normal)	1 (mild)	2(moderate)	3(severe)	4(endstage)
TSS =	0	1～9	10～19	20～29	30+
患者の分布	7%	50%	23%	15%	5%

この基準では 3 (severe)，4 (endstage) には十分に分布しているが，これでもまだ 1 (mild) が多い。しかし，1 (mild) をこれ以上細かく区切ることは意味がないと考え，この分類を本邦の皮膚病変の重症度分類案とした。

3) 皮膚病変に対する重症度分類

以上より，以下のような皮膚病変に対する重症度分類を提案する (endstage は very severe に置き換えた)。

0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
TSS* = 0	1~9	10~19	20~29	30+

* modified Rodnan total skin thickness score (TSS)

注：臨床的に浮腫（いわゆる指圧痕を残す浮腫を除く）と硬化を区別することは困難であるので、浮腫によると考えられる皮膚硬化も TSS にカウントする。この場合には「浮腫あり」と付記しておくで治療による反応性をみる際などの参考になる。

4. 肺臓

SSc に伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には%VC/%DLco 比が参考となる。1.4 を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

1) 間質性肺疾患

0 (normal)	画像上肺の間質性変化なし
1 (mild)	画像上肺の間質性変化あり、かつ %VC $\geq$ 80%
2 (moderate)	画像上肺の間質性変化あり、かつ %VC 65~79%
3 (severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ %VC 50~64%
4 (very severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ %VC < 50% または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部 X 線または CT によるが、胸部 X 線で有意な間質性変化を認めない場合でも CT での確認が推奨される。

2) 肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH)

0 (normal)	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

SSc に伴う PH には肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、高度の間質性肺疾患に伴う PH、肺血栓塞栓症に伴う PH

がある。自覚症状、聴診を含めた身体所見、動脈血ガス分析、胸部 X 線、心電図、血清 N-TproBNP 値、経胸壁心臓超音波検査（含ドップラー）によるスクリーニングを行い、PH の存在が疑われる場合には診断確定のため可能な限り右心カテーテル検査を行う。ドップラー超音波検査により収縮期肺動脈圧（右室収縮期圧）の推定が可能で、35 mmHg 以下を正常、35~50 mmHg をボーダーライン、50 mmHg を越えると PH を目安とする。ただし、ドップラー超音波検査による収縮期肺動脈圧と右心カテーテル検査による実際の肺動脈圧にはしばしば不一致がみられるため、ドップラー超音波検査による収縮期肺動脈圧が 35 mmHg を越える場合は確定のため右心カテーテル検査を行うことが推奨される。一方、35 mmHg 以下であっても PH を疑う自覚症状、身体所見、検査所見がある場合には右心カテーテル検査を積極的に行う。右心カテーテル検査により以下の 3 項目全てを満たせば PH と診断する。

- ・平均肺動脈圧 > 25 mmHg（安静臥床時）または > 30 mmHg（運動負荷時）
- ・肺動脈楔入圧 < 15 mmHg
- ・総肺動脈血管抵抗 > 3 ユニット

右心カテーテル検査は時に併存する左心機能障害、シャントの検出および評価に役立ち、また同時にカルシウム拮抗薬やエボプロステノールなどの短時間作用型の肺血管拡張薬の有効性の評価が可能である。PH と診断されても高度の間質性肺疾患や肺血栓塞栓症に伴う PH を除外するため胸部 CT、肺換気血流シンチグラム検査を行う。

WHO による肺高血圧症機能分類

クラス I	通常の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などの症状を生じない。
クラス II	安静時に自覚症状はないが、通常の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などが起こる。
クラス III	安静時に自覚症状はないが、通常以下の軽度の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などが起こる。
クラス IV	安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がみられる。

5. 消化管

A. 上部消化管病変

0. (normal)	正常
1. (mild)	食道下部蠕動低下（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

B. 下部消化管病変

0. (normal)	正常
1. (mild)	自覚症状を伴う腸管病変（抗菌薬服用を要しない）
2. (moderate)	抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要
3. (severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往
4. (very severe)	中心静脈栄養療法が必要

付記

①胃食道逆流症、逆流性食道炎の評価

胃食道逆流症は上部消化管造影で抗コリン薬を使用せず、食道下部の蠕動、拡張及び食道裂孔ヘルニアを評価する。あるいは食道シンチを用いて評価することも可能である。自覚症状を客観的に評価するため自己記入式アンケートによる症状調査は診断に有用である。内視鏡を用いた逆流性食道炎の診断は重要であり、Barrett 食道や癌の鑑別にも必要である。24時間の胃食道内 pH モニタリング検査は、内視鏡検査などを行っても症状の特定ができない場合に行う。

②腸管内細菌叢過剰増殖、拡張、腸管囊状気腫症の評価
食物停滞に基づく腸内細菌異常増殖症候群は、腹部膨満感、頻回下痢、腹部レントゲン写真腸管ガス像の増加により診断する。CT により腸管拡張像や腸管囊状気腫の診断をする。

③吸収不良症候群の評価

a) 栄養のアセスメント

身体測定を行い、平常時体重に対して、1～2%/1週間、5%/1カ月、7.5%/3カ月、10%/6カ月以上の体重減少は、高度の体重減少とし栄養障害を疑う（%平常時体重＝現在の体重/平常時体重）。また、%標準時体重＝現在の体重/標準体重を求め、同様な単位期間あたりの体重減少を評価する。Body mass index を用い

て同様な変化を測定してもよい。ただし浮腫や腹水が存在する場合を除く。血液生化学検査上、血清総蛋白濃度の変化、血清アルブミン、トランスフェリン値も参考となる。

b) 栄養吸収試験法

糞便脂肪化学的定量、D-Xylose 試験、Schilling 試験も有用な検査である。

6. 腎臓

以下の SSc に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

1) 高血圧性腎障害

強皮症腎クリーゼ

2) 正常血圧腎障害

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎
溶血性尿毒症症候群

上記の腎障害に共通した重症度分類

0 (normal)	正常
1 (mild)	血清クレアチニン 0.9～1.2 mg/dl または 尿蛋白 1～2+
2 (moderate)	血清クレアチニン 1.3～2.9 mg/dl または 尿蛋白 3～4+
3 (severe)	血清クレアチニン 3 mg/dl 以上
4 (very severe)	血液透析が必要

重症度分類は血清クレアチニン値及び尿蛋白定性値より分ける。腎機能（クレアチニークリアランス）の測定値あるいは定量尿所見にて分類すべきであるが、腎障害は時間的に急速な経過をたどることが多く、短時間で判断できる簡便な共通項目により分類した。

ただし重症度は治療また経過により変化する。したがって個々の症例において“初診時の重症度”または“治療後の重症度の変化”のように病期を付した表現をとることが必要である。0 (normal) と分類しても高血圧を伴う患者は、腎機能検査、血漿レニン活性を測定し血圧を ACE 阻害薬などでコントロールする。このような症例は頻回（2カ月に1回程度）の検尿、血清クレアチニン値を測定し腎臓機能をモニターする。

付記

各腎障害の診断に際して重要な項目

①強皮症腎クリーゼ

- a) 悪性高血圧の新たな出現, 拡張期血圧 110 mmHg 以上
- b) 以上の所見に以下の 2 項目以上を認める.
- ・臨床症状: 頭痛, 痙攣発作
 - ・検査値: 血漿レニン活性値の上昇, 血清尿素窒素, クレアチニン値の上昇
 - ・蛋白尿・血尿の出現, 高血圧性眼底所見 (Keith-Wegener 分類 III 以上)
 - ・抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性

②正常血圧あるいは悪性高血圧を認めない場合

以下の非典型的な SSc 腎障害の合併を考慮する.

- a) ANCA 関連糸球体腎炎
- ・血中 P-ANCA (MPO-ANCA) の測定
 - ・腎生検の施行により半月体形成性糸球体腎炎の

所見の確認

- b) 溶血性尿毒症症候群 (TTP/HUS)

微少血管障害性溶血性貧血の所見

- ・末梢血: 塗抹標本碎赤血球の存在, 正球形正色素性貧血
- ・生化学検査: 間接ビリルビン値上昇, LDH 上昇, ハプトグロビン値低下
→強皮症腎クリーゼにおいても認められることがある.

付記: 鑑別診断上, 血漿 ADAMTS13 活性低下や血中抗 ADAMTS13 抗体測定が病態診断の参考になる.

7. 心臓

重症度	心電図	心超音波	自覚症状
0 (normal)	正常範囲	50<EF	特になし
1 (mild)	薬物治療を要しない不整脈, 伝動異常	45<EF<50	NYHA I 度
2 (moderate)	治療を要する不整脈, 伝動異常	40<EF<45	NYHA II 度
3 (severe)	ペースメーカーの適応	EF<40	NYHA III 度
4 (very severe)			NYHA IV 度

NYHA 分類

- I 安静時に症状無く, 日常生活の制限もない.
- II 安静時に症状無いが, 易疲労感, 動悸, 呼吸苦, 狭心痛, などのため日常生活に軽度の制限がある.
- III 安静時に症状無いが, 易疲労感, 動悸, 呼吸苦, 狭心痛, などのため日常生活に高度の制限がある.
- IV 苦痛無しにいかなる日常生活もできない. 安静時に症状を有する場合もある.

8. 関節

1) 左右の手首関節, 肘関節, 膝関節 (合計 6 関節) の可動域を角度計により測定し, 性状可動域の何%に当たるかを求めてポイントをつける.

各関節の正常可動域: 手首関節 160°, 肘関節 150°, 膝関節 130°

ポイント	可動域 (%)
------	---------

0	95% 以上
1	75% 以上~95% 未満
2	50% 以上~75% 未満
3	25% 以上~50% 未満
4	25% 未満

2) 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	合計ポイント
-----	--------

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

9. 血管

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

V. 薬剤索引

●あ

アザチオプリン	間質性肺病変 CQ5-1, 皮膚硬化 CQ8
アルガトロバン	血管 CQ6
アルプロスタジル	血管 CQ4

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬

腎 CQ4, 心 CQ4, 血管 CQ5

アンジオテンシン変換酵素阻害薬

腎 CQ4, 血管 CQ5

イマチニブ 皮膚 CQ9, 肺高血圧 CQ15

インターフェロン α 皮膚硬化 CQ9インターフェロン γ 皮膚硬化 CQ9

エポプロステノール 肺高血圧 CQ5, 6, 11, 12, 13, 16

エリスロマイシン 消化管 CQ2

塩化ベタネコール 消化管 CQ16

塩酸イトブリド 消化管 CQ2

塩酸サルボグレラート 血管 CQ3

オクトレオチド 消化管 CQ11

オメプラゾール 消化管 CQ3

●か

カルシウム拮抗薬 腎 CQ3, 4, 5, 心 CQ4, 血管 CQ2, 石灰沈着 CQ5, 肺高血圧 CQ5, 6

クエン酸モサブリド 消化管 CQ2

抗菌薬 消化管 CQ8

コルヒチン 石灰沈着 CQ5

●さ

ジギタリス 肺高血圧 CQ6

シクロスポリン 皮膚硬化 CQ8

シクロホスファミド 間質性肺病変 CQ5, 皮膚硬化 CQ6, 10, 肺高血圧 CQ8

ジノプロスト 消化管 CQ10

シルデナフィル 血管 CQ6, 8, 肺高血圧 CQ10, 11, 13, 16

シロスタゾール 血管 CQ3

スタチン 血管 CQ13

ステロイド 腎 CQ1, 皮膚硬化 CQ3, 4, 心 CQ4, 肺高血圧 CQ8

●た

大建中湯 消化管 CQ12

タクロリムス 皮膚硬化 CQ8

タダラフィル 肺高血圧 CQ10, 11, 13

トラニラスト 皮膚硬化 CQ9

トラフェルミン 血管 CQ14

ドンペリドン 消化管 CQ2, 10

●な

ネオスチグミン 消化管 CQ16

●は

白糖・ポビドンヨード配合軟膏

血管 CQ14

パントテン酸 消化管 CQ13

ビスホスフォネート 石灰沈着 CQ5

ビタミン D₃ 皮膚硬化 CQ9

ブクラデシンナトリウム軟膏

血管 CQ14

プロスタグランジン E1 軟膏

血管 CQ14

プロトンポンプ阻害薬

消化管 CQ3

プロベネシド 石灰沈着 CQ5

ベラプロストナトリウム

血管 CQ3, 肺高血圧 CQ9, 10

ボセンタン 血管 CQ7, 肺高血圧 CQ6, 10, 11, 13, 16

●ま

マレイン酸トリメブチン 消化管 CQ2

ミコフェノレートモフェチル

間質性肺病変 CQ5-2, 皮膚硬化 CQ8

ミノサイクリン 石灰 CQ5, 皮膚硬化 CQ9

メソトレキサート 皮膚硬化 CQ7

メトクロプラミド 消化管 CQ2, 10

免疫グロブリン大量静注療法

皮膚硬化 CQ9

●ら

リツキシマブ 皮膚硬化 CQ9

六君子湯 消化管 CQ4

利尿薬 腎 CQ4, 心 CQ4, 肺高血圧 CQ6

●わ

ワーファリン 石灰 CQ3, 肺高血圧 CQ6

●外国語

D-ペニシラミン 腎 CQ2, 4, 皮膚硬化 CQ5

 β ブロッカー 心 CQ4