

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症の全身の重症度分類・治療指針案

主任研究者	竹原 和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
分担研究者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	遠藤 平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	川口 鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター講師
分担研究者	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
分担研究者	佐藤 伸一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
分担研究者	後藤 大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	藤本 学	国立国際医療センター研究所細胞組織再生医学研究部室長

A. 重症度分類

Medsgersらの提唱した重症度分類においては、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、本試験においては、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（表1）。

さらに、自験61例について、通院例と死亡例について、体重の変化について検討した結果、表2に示す結果が得られ、3(severe)と4(very severe)について

は、予後不良因子であることが示された。

B. 治療指針

皮膚、肺などの主要臓器病変の治療指針に従うものとする。

C. 文献

1. Medsgers TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A et al.: A Disease Severity Scale for Systemic Sclerosis : Development and Testing. J Rheumatol 1999, 26 : 2159-2167

表1 全身一般の重症度

0 (normal)	: 発症前に比較して体重増加又は5%未満の体重減少
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 ④ LDH ⑤ HAQ ⑥ 血清IgG値

表2 強皮症体重変化

0: 増加又は5%未満の減少
 1: 5~10%減少
 2: 10~20%減少
 3: 20~30%減少
 4: 30~40%減少

	0	1	2	3	4	計
通院例	40	10	4	0	1*	55
死亡例	1	2	0	2	1	6
合計	41	12	4	2	2	61

*減肥茶飲用の影響あり

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症の皮膚病変に対する重症度分類・治療指針案

分担研究者	佐藤 伸一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
分担研究者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	桑名 正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	遠藤 平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	川口 鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	後藤 大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	藤本 学	国立国際医療センター研究所細胞組織再生医学研究部室長
主任研究者	竹原 和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

本邦全身性強皮症の皮膚病変に対する重症度分類・治療指針の試案を作成した。また、重症度分類を本邦全身性強皮症患者に当てはめ、その分布を検討した。

A. 重症度分類案

示す。

1. Medsger らによる皮膚の重症度分類とその分布

過去に全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）の重症度分類は Medsger らによって提唱されている (1)。Medsger らによる皮膚の重症度は、皮膚硬化を半定量化する指標である modified Rodnan total skin thickness score (TSS)によって分類される。その重症度分類と、Medsger らの SSc579 例の分布を表 1 に

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 らによる重症度分類を、当科 151 例の本邦 SSc 患者に適用した結果を表 2 に示す。Medsger らによる皮膚の重症度分類を用いると、本邦 SSc 患者では 1 (Mild)が多くなり、3 (Severe)、4 (Very severe)が少なくなるという結果であった。そこで、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。その結果を表3に示す。この基準では3 (Severe)、4 (Very severe)には十分に患者数が分布しているが、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案

以上より、皮膚病変に対する重症度分類案を表5のように提案する(ただし、EndstageはVery severeに置き換えた)。

B. 治療指針案

1.ステロイド治療

・適応

- 1) diffuse cutaneous SSc の早期例：皮膚硬化出現6年以内*
- 2) 触診にて、浮腫性硬化が主体
- 3) 急速な皮膚硬化の進行：数ヶ月～1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行

上記3項目のうち、2項目以上を満たせばステロイド治療を考慮する。

- ・初期量：プレドニゾン 20～30 mg/日
- ・投与方法：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～数ヶ月ごとに約10%ずつゆっくり減量し、5 mg 程度の維持量とする。
- ・付記：TSSが30以上の症例(特に、抗RNAポリメラーゼ抗体陽性例など)ではステロイ

ドパルス療法を考慮しても良い。

*皮膚硬化出現6年以内とした理由：TSSが40以上という重症の皮膚硬化は、発症3年以内でその80%が出現し、発症6年以内でその90%が出現すると報告されている(2)。発症3年から6年の間でも10%の患者で重症の皮膚硬化が生じることから、発症6年以内と設定した。

2.その他の治療

上記の適応基準を満たしていても、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなど**の他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。

**過去に皮膚硬化に有効であったとする報告がある(3-5)。

C. 文 献

1. Medsger, T. A., Jr., A. J. Silman, V. D. Steen, C. M. Black, A. Akesson, P. A. Bacon, C. A. Harris, S. Jablonska, M. I. Jayson, S. A. Jimenez, T. Krieg, E. C. Leroy, P. J. Maddison, M. L. Russell, R. K. Schachter, F. A. Wollheim, and H. Zachariae. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis:

- development and testing. *J. Rheumatol.* 26:2159.
2. Steen, V. D., and T. A. Medsger, Jr. 2000. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum.* 43:2437.
 3. Clements, P. J., P. A. Lachenbruch, M. Sterz, G. Danovitch, R. Hawkins, A. Ippoliti, and H. E. Paulus. 1993. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum.* 36:75.
 4. Filaci, G., M. Cutolo, M. Scudeletti, C. Castagneto, L. Derchi, R. Gianrossi, F. Ropolo, P. Zentilin, A. Sulli, G. Murdaca, M. Ghio, F. Indiveri, and F. Puppo. 1999. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 38:992.
 5. Akesson, A., A. Scheja, A. Lundin, and F. A. Wollheim. 1994. Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum.* 37:729.

なし。

2. 学会発表

なし

E. 知的所有権の出願・登録状況

なし

D. 研究発表

1. 論文発表

表 1. Medsger らによる皮膚の重症度と Medsger らの SSc579 例の分布

	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%

表 2. Medsger らによる皮膚の重症度分類に基づく、当科 151 例の本邦 SSc 患者における分布

	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%

表 3. 新しい重症度分類に基づく、当科 151 例の本邦 SSc 患者における分布

	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%

表 4. SSc の皮膚病変に対する重症度分類案

	0 (Normal)	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Very severe)
TSS=	0	1-9	10-19	20-29	30+

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）

分担研究報告書

全身性強皮症の肺病変に対する重症度分類・治療指針案

分担研究者	桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	佐藤伸一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
分担研究者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	遠藤平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	川口鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	後藤大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	藤本 学	国立国際医療センター研究所細胞組織再生医学研究部室長
主任研究者	竹原和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

本邦における全身性強皮症の肺病変に対する重症度分類・治療指針の試案を作成した。重症度分類については本邦全身性強皮症患者に適用し、その分布と経時的変化を検討した。現時点で治療指針作成に十分なエビデンスがないため、間質性肺疾患は現状で有効性が期待される治療法、肺高血圧症は我が国の肺高血圧症の治療ガイドラインに準じて作成した。

A. 重症度分類案

全身性強皮症(SSc)による主な肺病変には肺間質が病変の主座となる間質性肺疾患(肺線維症あるいは間質性肺炎;ILD)と肺高血圧症がある。Medsgerらにより提唱された重症度分類では肺病変としてこれら2つの病態が包括され、その評価法として%FVC、%DLco、肺高血圧症の程度(評価基準の詳細は記載されていない)が用いられている¹⁾。ILDと肺高血圧症の病態は基本的に異なるため、今回の基準では2つを分けることとした(表1)。

ILDの重症度は%VC低下(我が国ではFVCよりVCを用いるのが一般的である)の程度により4段階に分類し、酸素吸入療法を要する場合には重症度の最も高い4(very severe)とした。Medsgerの基準ではILDを有していても%VCが80%以上であれば0(normal)としていたが、今回の基準では0(normal)は間質性肺疾患がX線、CTにより検出できない症例とした。それに伴い、%VCによるgradingを変更した。拘束性肺機能障害に加えて血管病変を反映する%DLcoは、肺高血圧症を別項としたことから含めな

かった。一方、肺高血圧症の検出には心臓カテーテル検査もしくは超音波検査による推定肺動脈圧を用いた²⁾。また、その重症度は WHO の機能分類に従った。肺病変の重症度は ILD、肺高血圧症の重症度のうち高い方をとした。

今回の基準を外来通院中の SSc 患者 34 例に適用した(表 2)。比較的軽症例が多い対象であったが、0 (normal)は 44%で、重症度が上がるにつれてその割合は減少した。予想通り ILD に比べて肺高血圧症の重症度が高い症例は少なかった。また、肺高血圧症の重症度が高い症例のほとんどは ILD による重症度も高く、多くで ILD に伴う二次性肺高血圧症を捉えていた。さらに臨床的に ILD が前景となった 3 例の重症度を経時的に調べた(表 3)。ILD により死亡した TS、KT 例は経過とともに重症度が高くなったが、経過中に病態が安定した NT 例では重症度が 4 (very severe)から 3 (severe)に下がった。したがって、重症度は非可逆的な病態だけでなく、可逆性のある程度有する病態も反映することが示された。鋭敏な指標ではないものの、重症度が治療効果の判定にも有用と思われた。

B. 治療指針案

1. ILD(図 1)

ILD は SSc 患者に高率にみられるのみならず、死因としても重要である。強皮症における ILD の経過は多様で、医療機関受診後に全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。ただし、ILD を有する症例のうち呼吸不全へと進行する予後不良例は半数以下である。そのため、治療を要する症例の抽出がきわめて重要である。また、進行性の症例はきわめて予後が悪く、それらに対する有効性のエビデンスが確立された治療法はない。

1) 治療の適応

現時点で病初期に ILD が将来進行するかを予測

することは困難である。患者の中には炎症性変化が前景に立ちその結果として進行する症例もあれば、明らかな炎症所見がなくても線維化が進行する症例がある。進行性か否かは肺機能検査における%VC の経時的な推移が参考になる。ただし、病変が進行すると肺の基本構造が破壊されて不可逆性となるため、病変が可逆性を有する病初期に積極的な治療を行う必要がある。現状では、肺炎を有する症例で免疫抑制療法が有効な可能性を示す報告が集積されている。そのため、呼吸機能が保たれ、肺炎を有する例を治療の適応とする場合が多い。肺炎の検出には高解像度 CT(HRCT)による陰影パターンが参考になる³⁾。すりガラス様(ground-glass)陰影は胸膜に接した末梢性の淡い陰影で、炎症性細胞浸潤を反映し、肺炎の存在を示す。一方、網状・結節(reticular/nodular)陰影は肺野に不均等な分布を示し、炎症、線維化に伴う細胞成分や細胞外基質の増加を反映する。CT は被爆があるものの浸襲が少なく、測定機器が広く普及していることから、ILD を有する全例で施行するのが好ましい。HRCT 以外に肺炎の検出に有用とされる検査所見として、気管支肺泡洗浄液(BALF)中の細胞分画と肺生検による組織所見がある。肺炎を伴うと BALF 分画で好中球、リンパ球、好酸球の増加がみられ、好中球 5%以上、好酸球 3%以上、またはリンパ球 15%以上の場合は肺炎の存在を示唆する⁴⁾。肺生検は可逆性のある肺炎の有無を確認することを目的とするが、正確な診断のためには外科的あるいは胸腔鏡下での開胸肺生検が必要である。いずれの検査も浸襲が大きいことが欠点で、繰り返し行うことは難しい。そのため、全例で HRCT を施行し、評価の困難な症例に限って気管支鏡検査や肺生検を行うことを提案した。最近、KL-6、SP-D などの血清マーカーの増加と ILD の関連が示されており、これら指標の短期間の上昇は ILD 進行の予測となる⁵⁾。

2) 治療の実際

ILD の治療では炎症および線維化病態の進行を抑制し、肺機能の安定化および改善を目標とする。現時点で有効性に関して高いエビデンスを有する治療法はないが、有効性が期待でき、なおかつ我が国で施行しえる治療法を組み合わせることで試案を作成した。ただし、いずれの治療法も保険適応がないことに留意すべきである。

現時点で肺肺炎に対して最も有効性が期待されている薬剤はシクロフォスファミドである。多数例を対象とした履歴的調査によりシクロフォスファミド投与群で%VC の改善が報告されている⁶⁾。特に肺肺炎を有する症例に対する投与で%VC と%DLco の改善や安定化、予後の改善が報告されている⁷⁾。対照のないオープン試験でも 6~12 ヶ月の時点での肺機能改善の報告がある⁸⁾。経口投与または間欠静注療法が行われ、中等量(0.5mg/kg)以下の副腎皮質ステロイドが併用される場合が多い。これら投与法の違いによる効果の差に関するエビデンスはない。副腎皮質ステロイドは 1980 年以前さかんに用いられた。有効とする症例報告もあるが、単独使用での有効性については否定的な報告が多い。免疫抑制作用を有する薬剤の投与により感染症や肺癌をはじめとした悪性腫瘍のリスクを高めることから、無効例や呼吸機能が高度に低下した例に対して漫然と投与することは避けるべきである。特に ILD の進行により呼吸不全に陥った患者(重症度分類 4)の死因の多くは肺感染症である。このような症例ではシクロフォスファミドや中等量以上の副腎皮質ステロイドは中止すべきである。

一方、炎症が明らかでないにもかかわらず線維化が進行する症例に対して現時点で有効性が示された治療法はない。D-ペニシラミンは履歴的調査では非投与群に比べて大量投与(500-1500mg/日)群で呼吸機能の改善や安定化が報告されている⁹⁾。ただ

し、1 年間の高容量(750-1000mg/日)と低容量投与(125mg 隔日)のランダム化比較試験では皮膚硬化と同様に肺機能に対する効果にも差がなかった¹⁰⁾。そのため、少なくとも短期的に呼吸機能を改善する効果は期待できないが、現状で他にできる治療法がないことから肺肺炎が明らかでない進行例で試みる価値はある。その他に、抗線維化薬として注目されているピルフェニドンがあるが、現時点で有効性を評価する研究報告はない。

2. 肺高血圧症(図 2)

肺高血圧症と診断されたほぼ全例で緩徐ながら病変が進行するため、基本的にすべての症例が適応となる。これまで SSc に伴う肺高血圧症に対する有効性が報告されている治療法には PGI₂ 製剤の持続静脈投与¹¹⁾、ET-1 阻害薬¹²⁾がある。これらの治療法は原発性肺高血圧症に対しても有効であり、原発性肺高血圧症に対する治療指針²⁾に準じて SSc に対する指針案を作成した。

C. 文献

1. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-67.
2. 中野 昶, 他. 肺高血圧症治療ガイドライン. *Jap Circ J* 2001; 65 (suppl. 5): p1119-26.
3. Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al. High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 1992; 47: 738-42.
4. Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al. Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 1990; 88: 470-6.
5. Yanaba K, Hasegawa M, Hamaguchi Y, et al.

- Longitudinal analysis of serum KL-6 levels in patients with systemic sclerosis: association with the activity of pulmonary fibrosis. *Clin Exp Rheumatol* 2003; 21: 429-36.
6. Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: a retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1290-6.
 7. White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132: 947-54.
 8. Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002; 29: 2371-8.
 9. Steen VD, Owens GR, Redmond C, et al. The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1985; 28: 882-8.
 10. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42:1194-203.
 11. Badesch DB, Tapson 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.
 12. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002; 346: 896-903.

D. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

E. 知的所有権の出願・登録状況

なし

表 1. 強皮症の肺病変に対する重症度分類案

間質性肺疾患

0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
肺の間質性変化なし ¹	肺の間質性変化あり ¹ かつ%VC ≥ 80%	肺の間質性変化あり ¹ かつ%VC 65-79%	肺の間質性変化あり ¹ かつ%VC 50-64%	肺の間質性変化あり ¹ かつ 酸素吸入療法または%VC < 50%

¹胸部 X 線または CT による。

肺高血圧症

0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (very severe)
平均 PA 圧 ≤ 25mmHg ¹	平均 PA 圧 > 25mmHg ¹ かつクラス I ²	平均 PA 圧 > 25mmHg ¹ かつクラス II ²	平均 PA 圧 > 25mmHg ¹ かつクラス III ²	平均 PA 圧 > 25mmHg ¹ かつクラス IV ²

¹安静臥床時の右心カテーテル検査または心臓超音波検査による。

²WHO functional Assessment of Pulmonary Arterial Hypertension

- クラス I 安静時に症状はなく、日常動作の制限もない。
- クラス II 安静時に症状はないが、易疲労感、呼吸苦、胸痛、失神しそうな感覚のため日常動作に軽度の制限がある。
- クラス III 安静時に症状はないが、易疲労感、呼吸苦、胸痛、失神しそうな感覚のため日常動作に高度の制限がある。
- クラス IV 苦痛なしにいかなる日常動作もできない。安静時に症状を有する場合もある。

表 2. 新しい重症度分類に基づく外来患者 34 例の分布

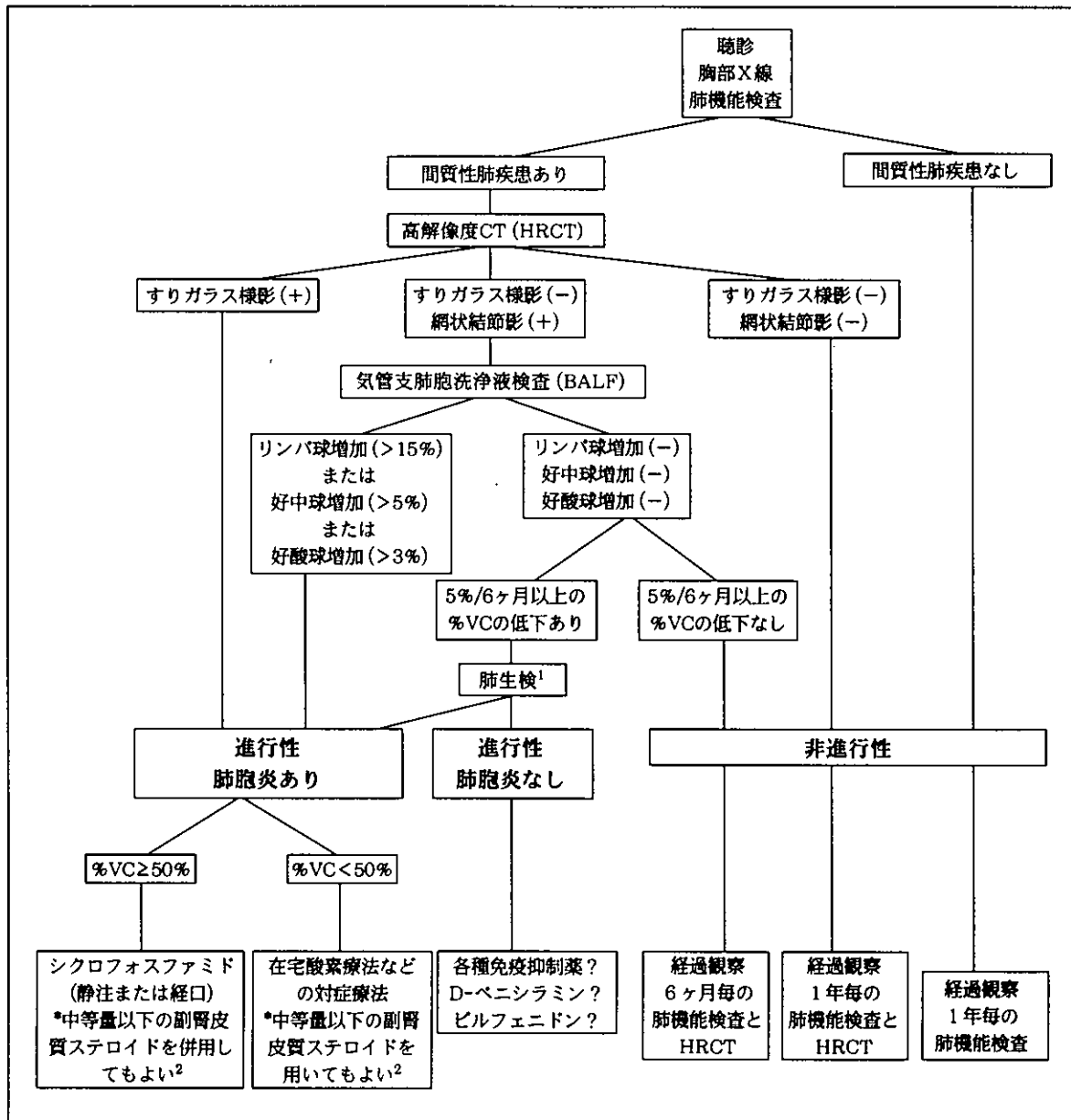
	重症度				
	0	1	2	3	4
間質性肺疾患	16	9	5	3	1
肺高血圧症	27	2	4	1	0
肺病変重症度	15 (44%)	9 (26%)	6 (18%)	3 (9%)	1 (3%)

表 3. 新しい診断基準に基づく重症度の経時的変化

TS	1996.11.1	1997.4.17	1998.1.8	1999.4.12	2000.3.29	2001.8.3	2003.8.1
間質性肺疾患	3	4	4	4	4	4	4
肺高血圧症	0	0	2	2	2	2	3
肺病変重症度	3	4	4	4	4	4	4

KT	1993.8.19	1996.2.29	1997.2.4	1998.1.30	1999.8.26
間質性肺疾患	1	3	4	4	4
肺高血圧症	0	0	0	2	3
肺病変重症度	1	3	4	4	4

NT	1997.10.29	1998.3.18	1999.3.31	2000.7.21	2001.7.5	2002.9.15
間質性肺疾患	3	4	4	3	3	3
肺高血圧症	0	0	0	0	0	0
肺病変重症度	3	4	4	3	3	3



¹開胸肺生検が望ましい。

²大量の副腎皮質ステロイド療法の有効性については否定的な成績がほとんどである。また、肺機能の低下例においては副腎皮質ステロイド療法により感染症のリスクが高まる。

³血清KL-6、SP-Dの上昇は進行性症例の抽出に参考になる。

図1：強皮症の間質性肺疾患に対する治療指針

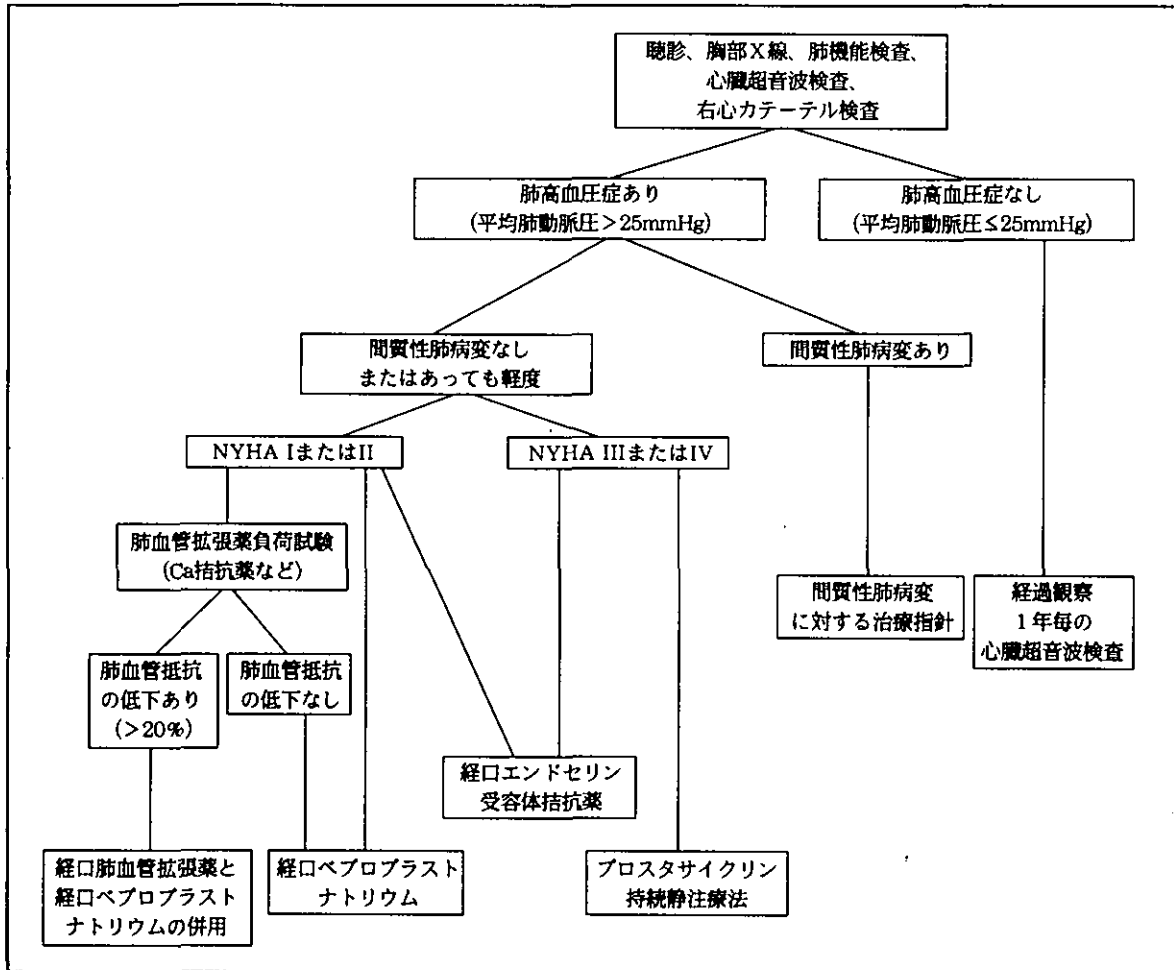


図 2 : 強皮症の肺高血圧症に対する治療指針

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症の消化管病変に対する重症度分類・治療指針案

分担研究者	遠藤平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	佐藤伸一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
分担研究者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	川口鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	後藤大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	藤本 学	国立国際医療センター研究所細胞組織再生医学研究部室長
主任研究者	竹原和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

本邦全身性強皮症の消化管病変に対する重症度分類・治療指針を作成した。また、重症度分類を本邦全身性強皮症の患者に当てはめ、その分布を検討した。

A. 重症度分類案

1. 消化管病変の重症度分類

過去に全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）の重症度分類は Medsger らによって提唱されている（1）。Medsger らによる消化管病変の重症度は食道胃など上部消化管病変と腸管の下部消化管病変が混在し構成されている。SSc の消化管病変は食道病変と下部消化管の腸管病変は臨床的対応が異なるため重症度分類案は上部消化管と下部消化管に分け作成した（表1）。上部消化管

病変は食道胃病変である。重症度1（Mild）は食道蠕動低下、拡張を示しても自覚症状を認めない場合である。2（Moderate）は近年疾患概念として定着している胃食道逆流症（GERD）とした。GERD は2002年GERD研究会ガイドラインに基づき“QOLを障害するような胸やけが週2回以上出現する”とした。3（Severe）は内視鏡で逆流性食道炎が確認されかつ嚥下障害（食べ物のつかえ感）を自覚する場合とした。また4（Very severe）は食道狭窄があり嚥下

困難が認められる場合とした。下部食道は自覚症状（便秘、頻回下痢）が腸管病変のため出現するが抗菌薬の服用の必要がない。

2 (Moderate) は腸内細菌過剰増殖のため抗菌薬の服用が必要な場合である。偽性腸閉塞あるいは栄養吸収不良症候群をとまなう場合は3 (Severe) である。また中心静脈栄養法が必要な場合4 (Very severe) とする。食道蠕動低下は上部消化管造影にて基本的に判定するが食道シンチ、24時間食道 pH 測定、食道内圧測定も参考となる。腸内細菌叢の過剰増殖は腹部膨満感、頻回下痢、腹部レントゲン写真上腸管ガス像の増加により診断する。栄養吸収不良症候群は平常時体重に対する体重減少（-10%/6か月以上）を規準とする。また糞便中脂肪化学的定量、Schilling 試験も参考となる。

2. 重症度分類に基づく、本邦の SSc 患者における分布

消化管重症度分類案に基づいて当科 86 例の SSc 患者の重症度に分け分類した。上部消化管は本邦 SSc 患者 86 例で 60 例は異常を認め高率であった。未治療時 1 (Mild) は最も少なかった。しかし治療により症状が改善した場合最も頻度が高くなると感えられる。嚥下障害は 8 例に認められた。また食道狭窄は認められなかった。下部消化管病変は 1 (Mild) 2 は%、2 (Moderate) は 47% であった。偽性腸閉塞や吸収不良症候群は例に認められ。在宅中心静脈栄養法を受けている患者は 4 例であった。

B. 治療指針案

1. 食道病変

自覚症状がある場合、客観的に画像診断の所見が乏しくても薬物療法の適応になる。

胃食道逆流症 (GERD) の軽症例は日常生活指導（脂肪食、アルコール類を避ける、禁煙、就寝時上半身挙上）、胃酸分泌抑制薬（特にプロトンポンプ阻害薬が有効）と消化管機能改善薬：クエン酸モサプリド、メトクロバミドの併用が必要である。中等度異常はプロトンポンプ阻害薬を早期に使用する。薬物療法が効果不十分な場合逆流防止の手術も考慮する。

2. 下部消化管病変

低残渣食を主体に食事療法を行う。また消化管機能改善薬はメトクロバミド、エリスロマイシンまたオクトレオチドやジノプロストを使用する。抗菌薬としてカナマイシンやニューキノロンの併用を行う。偽性腸閉塞、嚢腫様腸管気腫、気腹は急性期、禁飲食、胃食道カテーテルによる減圧療法、中心静脈栄養法により保存的に対応する。自覚症状の消失、腹部レントゲン写真上気腹の消失、小腸ガス像の消失を規準に経口摂取を開始する。回復後間欠的に抗菌薬、消化管機能改善薬やジノプロストの間欠的点滴投与を行う。また食事療法も継続する。

3. 在宅中心静脈栄養法導入の基準

保存療法を継続しても偽性腸閉塞、気腹が回復しない場合あるいは偽性腸閉塞、気腹を繰り返し患者の栄養状態が低下し QOL が著しく低下する場合に在宅中心静脈栄養法の導入が必要となる。在宅中心栄養静脈栄養法は完全皮下埋め込み式カテーテルにより行う。合併症（カテーテル感染、血栓形成など）に注意する。在宅中心静脈栄養法について自己管理について十分指導を行う。また可能なかぎり低残渣食少量摂取の併用、消化管機能改善薬、抗菌薬の併用を可能な限り行う。

C. 文献

1. Medsger, T.A. A.J.Silman, V.D.Steen, C.M.Black, A.Akesson, P.A.Bacon, C.A.Harris, S.Jablonska, M.I.Jayson, S.A.Jimenez, T.Krieg E.C.Leroy, P.J.Maddison, M.L.Russell, R.K.Schachter, F.A.Wollheim, H.Zachariae. 1999. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. J. Rheumatol, 26, 2159
2. Young, MA, Rose, S, Reynolds, JC: Gastrointestinal manifestations of scleroderma, Rheum Dis North Am, 22, 797-823, 1996

D. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

E. 知的所有権の出願・登録状況なし

表 1 : 消化管病変重症度分類
試案

A. 上部消化管病変

- 0. (Normal) 正常
- 1. (Mild) 食道下部蠕動低下を認めるか自覚症状がない
- 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) 腸内細菌過剰増殖のため抗菌薬の服用が必要
- 3. (Severe) 偽性腸閉塞あるいは吸収不良症候群を伴う
- 4. (Very severe) 中心静脈栄養療法が必要

表 2 : 全身性強皮症の消化管病変の重症度分類
86症例

上部消化管病変

Grade 0	1	2	3	4
42%	2%	47%	10%	0%
36例	2例	40例	8例	0例

下部消化管病変

Grade 0	1	2	3	4
60.4%	20.9%	9.3%	4.6%	4.6%
52例	18例	8例	4例	4例

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

全身性強皮症の腎病変に対する重症度分類・治療指針案

分担研究者	遠藤平仁	北里大学医学部内科講師
分担研究者	佐藤伸一	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学助教授
分担研究者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学教授
分担研究者	桑名正隆	慶應義塾大学医学部先端医科学研究所専任講師
分担研究者	尹 浩信	東京大学医学部附属病院皮膚科講師
分担研究者	川口鎮司	東京女子医科大学附属病院膠原病リウマチ痛風センター講師
分担研究者	佐々木哲雄	国際医療福祉大学附属熱海病院皮膚科教授
分担研究者	室 慶直	名古屋大学大学院医学系研究科皮膚結合組織病態学助教授
分担研究者	後藤大輔	筑波大学臨床医学系内科膠原病リウマチアレルギー助手
分担研究者	藤本 学	国立国際医療センター研究所細胞組織再生医学研究部室長
主任研究者	竹原和彦	金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学教授

研究要旨

本邦全身性強皮症の腎病変に対する重症度分類・治療指針を作成した。また、重症度分類を本邦全身性強皮症の患者に当てはめ、その分布を検討した。

A. 重症度分類案

1. 腎病変の重症度分類

過去に全身性強皮症（systemic sclerosis: SSc）の重症度分類は Medsger らによって提唱されている¹⁾。Medsger らによる腎病変の重症度は血清クレアチニン測定値および尿蛋白定性のより構成されている。SSc の腎病変は特徴的な悪性高血圧を呈し腎機能が悪化する強皮症腎クリーゼが挙げられる。しかし本邦では欧米と比較しその頻度は少ない。一方非典型例として悪性高血圧を呈さない抗好中球細胞質抗体（ANCA）

関連糸球体腎炎やまれに溶血性尿毒症症候群を合併した SSc 例が認められる。各々治療法が異なり臨床的な対応が違う。そのため治療法の違いに対応した分類に共通した重症度分類を提唱することとした（表1）。Medsger らの分類と同様に血清クレアチニン値と尿蛋白定性値により分けた。腎機能（クレアチニンクリアランス）の測定値あるいは尿蛋白の定量値により分けるべきであるが多くの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“治療後の重症度”のように病期を付記した表現をとることが必要である。また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。そして頻回 (2 か月に1 回程度) 検尿、血清クレアチンを測定し腎機能をモニターすることが重要である。なおクレアチニン値は本邦における腎臓病学会等で提唱されている日本人の成人健常人の測定値を参照し提示した。

2. 腎病変重症度分類に基づく、本邦 SSc 患者における分布

この SSc 重症度分類案を当科 86 例の本邦 SSc 患者に適応した結果を表 2 に示す。全症例、入院時の検査所見により分類した。入院時 2 (Moderate) 以上の腎障害を認めた症例は 20% (18 例) であった。強皮症腎クリーゼは 2 症例であり ANCA 関連糸球体腎炎は 4 症例であった。溶血性尿毒症症候群は 1 症例で認められた。また薬剤によるものが 2 例、脱水によるものが 1 例であった。その他一過性のものがもっとも多かった。3 (Severe), 4 (Very severe) は各 2 症例ずつ認められた。1 症例は治療により 3 から 1 (Mild) に改善、また 4 (Very severe) の例は 3 (Severe) に改善した。蛋白尿 2 +、1 (Mild)、血清クレアチニン 2 (Moderate) の症例の重症度は 2 (Moderate) と判定した。また血清クレアチニン値 1 (Mild) でも尿蛋白 2 (Moderate) の例は 2 (Moderate) とともに重症な値に基づき重症度を選択した。

B. 治療指針案

1. 強皮症腎クリーゼ

悪性高血圧の治療が最も優先される治療である。アンジオテンシン (ACE) 変換酵素阻害薬で短期作用型のカプトプリル 25mg あるいは 12.5mg を投与し 1~2 時間後の血圧の下降を確認し収縮期血圧 150 から 170mmHg に低下させる。過度の血圧下降は腎機能低下を助長する。低下しない場合増量、過度の下降を示す場合は次の投与の際減量する。少なくとも 48 時間以内に血圧を安定化させる。ACE 阻害薬で血圧の調節が困難な場合あるいは副作用のため継続投与困難な場合他の降圧薬、カルシウム拮抗薬あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) の併用あるいは変更も可能である。血圧が安定した後に長時間作用型 ACE 阻害薬に変更することも可能である。

2. 正常血圧あるいは悪性高血圧を示さない腎障害

ANCA 関連糸球体腎炎：副腎皮質ステロイド薬、免疫抑制薬の適応になる。溶血性尿毒症症候群：血漿輸注療法、血漿交換療法が有効なことがある。

3. 透析療法の適応規準 (血液透析あるいは腹膜透析)

① 乏尿、無尿が継続しループス利尿薬の効果が乏しく、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 生化学異常値による規準は必ずしも一定したものはない。腎不全に伴う危険な合併症：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 BUN60mg/dl 以上を目安とする。しかし自他覚症状、合併症をもとに判断し必ずしも基準に拘泥する必要は無い。