

第3章 難治性心肺病変

I. 強皮症の肺線維症

慶應義塾大学医学部先端医科学研究所 桑名 正隆

1. 定義、疫学、予後

強皮症では間質性肺病変が高率(60~80%)にみられ、その頻度は内臓病変の中で食道病変に次いで多い¹⁾。経過とともに線維化が前景に立つため、わが国では肺線維症と呼ばれることが多い。肺線維症と関連する因子としてdiffuse型²⁾、抗Scl-70/トポイソメラーゼI抗体³⁾、非白人の人種⁴⁾などが知られている。肺線維症は強皮症患者の死因として最も多く、進行性の症例はきわめて予後が悪い⁵⁾。これまで進行例に対する有効性のエビデンスが確立された治療法はなく、難治性病態のひとつである。

2. 病態、病型分類および重症度分類

強皮症に伴う間質性肺病変の多くは組織学的に非特異的間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia; NSIP)に分類され、線維化要素の強いfibrotic NSIPがほとんどである⁶⁾。特発性間質性肺炎とは異なり数年の経過で緩徐に進行する例がほとんどである⁷⁾。病変の主座は肺間質にあり、病初期から炎症細胞浸潤に加えて細胞外基質の増生、細動脈レベルの狭小化を認める⁸⁾。病理組織所見は予後とあまり相関しない⁹⁾。強皮症における肺線維症の経過は多様で、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予後不良例まで幅広い。ただし、肺線維症を有する症例のうち呼吸不全へと進行する例(進行例)は半数以下である⁷⁾。治療方針決定に際しては、免疫抑制療法にある程度反応する肺肺炎(alveolitis)の有無による分類が有用である。

肺線維症の重症度は拘束性換気障害の程度で層別化する¹⁰⁾。わが国では厚生労働省強皮症調査研究班により%VCに基づいた試案が提唱されている(表1)。

表1 強皮症の肺線維症の重症度分類(厚生労働省強皮症調査研究班による試案)

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%VC65-79%	肺の間質性変化あり ¹⁾ かつ%VC50-64%	肺の間質性変化あり ¹⁾ かつ酸素吸入療法導入 または%VC<50%

¹⁾胸部X線またはCTによる。

3. 診断

肺線維症は胸部X線またはCTにより容易に検出される。間質性陰影は下肺野背部の胸膜直下から始まり、次第に上肺野へ広がる。病初期は網状あるいは結節性陰影を呈するが、進行すると蜂窩状となる⁸⁾。病初期は無症状のことが多いため、自覚症状から肺線維症の有無を推測することは困難である。現時点で病初期に肺線維症が将来進行するかを予測する特異的なマーカーはないが、肺肺炎の存在および肺機能検査における%VCや%DL_{CO}の一貫した減少が予後不良と相関する^{8,9)}。KL-6、SP-Dの増加と肺線維症の関連が示されており^{11,12)}、これら指標の短期間の上昇も進行予測の参考になる¹³⁾。肺線維症進行の予測に有用な肺肺炎の検出には以下の検査が有用である。

1) 高解像度CT (HRCT)

CTは被曝はあるものの浸襲が少なく、繰り返し施行できる利点を持つ。HRCTの陰影パターンから病態と肺肺炎の有無を類推できる^{14,15)}。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。蜂窩 (honeycomb) や嚢胞 (cystic) 所見は線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化である。これらのパターンは混在する場合が多く、たとえ無治療でも経時的に変化する。初期はすりガラス様、網状・結節影が主体で、経過とともにすりガラス様陰影は減少し、蜂窩、嚢胞状変化が増加する。

2) 気管支肺胞洗浄液 (BALF)

BALF中の細胞数とその分画は肺炎の検出に有用である¹⁶⁾。肺炎を伴うと分画で好中球、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%以上は肺炎の存在を示唆する¹⁶⁾。特に好中球の増加はその後の肺線維症の進行の予測となる¹⁷⁾。浸襲が大きいことが欠点で、繰り返して行うことは難しい。

3) 肺生検

浸襲が大きいために、HRCT、BALFで肺炎がないと判断されたにもかかわらず呼吸機能が低下する例などに限定して行う。可逆性のある肺炎の有無を確認することを目的とする。ただし、経気管支肺生検では十分な情報が得られないことが多く、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。

4. 治療

肺線維症の進行を抑える治療が基本だが、呼吸機能低下例には特別な対処が必要である。また、末梢循環障害に対する観点からも全例で禁煙を指導する【推奨A】。

1) 肺線維症に対する治療

肺線維症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 (レベルIII以上) を有する治療法はない。

(1) 治療の適応

半数近くの症例は呼吸機能障害をきたすまで進行せず無治療でも安定するので、治療を要するのは進行例のみである。一方、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。しかし、現時点で病初期に将来進行するかどうかの予測は困難で、治療適応となる進行例の特異的なマーカーはない。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エビデンスが集積されているため、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¹⁸⁾。しかし、肺炎を伴う症例全てがその後進行するとは限らず、経時的な肺機能やKL-6、SP-Dの推移を考慮して治療の適応を判断する。一方、肺炎の検出できない症例の中にも進行例が存在することも認識する必要がある。

(2) 治療の実際

現時点で有効性が期待され、日本で施行しえる治療法を表2に示す。いずれも保険適応はない。

a. シクロフォスファミド【推奨B】

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¹⁹⁾。特に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²⁰⁾。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²¹⁻²⁹⁾。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。現在、肺炎を有する症例を対象として偽薬を用いたランダム化比較試験が米国 (経口) と欧州 (静注) で進行中である。副作用として骨髄抑制、悪心・嘔吐、出血性膀胱炎、性腺機能不全が認められる。また、免疫機能低下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可能性が指摘されている。そのため、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。

b. D-ペニシラミン【推奨C】

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^{30,31)} や安定化¹⁹⁾ が報告されている。また、長期投与により生命予後の改善も報告されている^{32,33)}。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³⁴⁾。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。副作用

表2 強皮症の肺線維症に対して用いられる治療法

薬剤名	市販名	推奨の強さ	投与方法	注意すべき副作用
シクロフォスファミド (cyclophosphamide)	エンドキサン (Endoxan)	B	経口 1-2mg/kg/日 間欠静注療法 500-750mg/m ³ 1-3ヶ月に1回を計6-12ヶ月間	易感染性 性腺機能不全
D-ペニシラミン (D-penicillamine)	メタルカプターゼ (Metalcaptase)	C	経口 50-100mg/日	蛋白尿 自己免疫疾患誘発
副腎皮質ステロイド	プレドニン (Prednisolone)	C	経口 0.5-1mg/kg/日	
インターフェロンγ (Interferon-γ)	オーガンマ(Ogamma) イムノマックスγ (Immunomax-γ)	D	皮下注 100万単位/日 週3回を1年間	汎血球減少 間質性肺炎
ピルフェニドン (pirfenidone)	デスカ (Deskar)	C	経口 40mg/kg/日	光線過敏症
メソトレキセート (methotrexate)	メソトレキセート (Methotrexate) リウマトレックス (Rheumatrex)	D	経口 6-20mg/週	骨髄障害 間質性肺炎
アザチオプリン (azathioprine)	イムラン (Imuran)	C	経口 1-2mg/kg/日	骨髄障害 肝機能障害
シクロスポリン (cyclosporine)	サンディミュン (Sandimmun) ネオーラル(Neoral)	C	経口 2-5mg/kg/日	腎機能障害
タクロリムス (tacrolimus)	プログラフィ (Prograf)	C	経口 0.03-0.1mg/kg/日	腎機能障害
自己造血幹細胞移植を組み合わせた免疫除去療法		C	末梢血幹細胞動員 G-CSF (±エンドキサン4g/m ³) 免疫除去のための前処置 エンドキサン大量 (50mg/kg/日4日間) 全身放射線照射+抗胸腺免疫グロブリン	

として悪心、下痢などの消化器症状、口内炎、味覚障害、皮疹、蛋白尿、肝機能障害がみられる。重篤な副作用として骨髄障害、間質性肺炎、重症筋無力症や血管炎などの自己免疫疾患の誘発がある。肺肺炎を伴わない進行例で試みる価値はある。ただし、大量投与の必要はなく、少量で十分と考えられる。

c. 副腎皮質ステロイド [推奨C]

1980年以前にさかんに用いられ、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¹⁹⁾。特に欧米では強皮症腎を誘発するリスクのため³⁵⁾、現在は単独で用いられることはほとんどない^{8,18)}。

d. インターフェロンγ (IFN-γ) [推奨D]

IFN-γは線維芽細胞からの細胞外基質産生を抑制する効果を有する。リコンビナントIFN-γを用いたオープン試験、ランダム化比較試験では皮膚硬化の改善がみられたが、肺機能に対する効果はなかった^{36,37)}。副作用としてレイノー現象の悪化、腎機能障害、汎血球減少が報告されている。頻度は少ないものの、間質性肺炎を増悪させる場合がある。

e. ピルフェニドン [推奨C]

抗線維化薬として注目されている薬剤であり、特発性間質性肺炎に対するオープン試験で病変を安定化させる効果が報告されている³⁸⁾。強皮症での使用は症例報告にとどまり、投与期間中に肺機能の低下がなかつ

たとされる³⁹⁾。副作用として悪心などの消化器症状、光線過敏症による皮疹があるが、重篤なものの報告はない。

f. メトトレキサート [推奨D]

北米で施行された1年間投与の多施設二重盲検試験では、関節炎を有意に抑制したが、皮膚硬化や肺線維症に対する効果はみられなかった⁴⁰⁾。重篤な副作用として間質性肺炎があり、積極的に用いる根拠はない。

g. アザチオプリン [推奨C]

経験的に用いられるが、現時点で肺線維症に対する効果を示すエビデンスはない。

h. 他の免疫抑制薬 [推奨C]

シクロスポリンA、タクロリムスの皮膚硬化に対する有効性が報告されている^{41,42)}。ただし、現時点で肺線維症に対する効果を示すエビデンスはない。欧米では副作用として腎機能障害や高血圧が高率にみられ、時に強皮症腎の発症を誘発することが報告されている。強皮症腎は欧米人に比べて日本人で少ないことが知られており、効果と副作用を勘案した日本人における有用性については今後の検討が必要である。

i. 自己造血幹細胞移植を組み合わせた免疫除去療法 [推奨C]

大量化学療法や放射線照射により免疫系を一旦リセットし、自己造血幹細胞の移植により血球系細胞の回復を促進することで合併症を減らす手法である。末梢血幹細胞動員と前処置のプロトコールは施設ごとに多少異なる。対照のないオープン試験として欧米で行われ、適応条件に進行性の肺線維症（6ヶ月で15%の%VCまたは%DLcoの低下、HRCTにおけるすりガラス様影、BALF回収細胞での3%以上の多核球のいずれか）が含まれる⁴³⁻⁴⁵⁾。詳細な経過は不明だが、それまで進行性であった肺線維症が本療法後に安定化した症例が報告されている。ただし、治療に関連した半年以内の死亡率が16~17%と高い。現時点でのエビデンスレベルは低く、安全性やコストを考慮すると適応となる症例は非常に限られる。

j. 欧米で臨床試験が進行中の治療法

線維化に必須な液性因子であるTGF-βの活性を阻害するTGF-β1に対する中和抗体やエンドセリン-1受容体阻害薬ボセンタンによるランダム化比較試験が進行中である。

2) 呼吸機能低下例に対する治療

肺線維症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、次いで気胸、肺癌、二次性肺高血圧症を伴った心肺機能不全である。このような症例では病変の可逆性は望めず、肺移植以外に改善を見込める治療法はない。そのために対症療法に専念せざるをえない。

(1) 免疫抑制療法の中止 [推奨B]

呼吸機能低下例では気道感染症のリスクが高まる。また、元来強皮症の肺線維症では肺癌の合併頻度が高い。過度の免疫抑制療法はこれら合併症のリスクを高め、結果として予後を短縮させる可能性がある。したがって、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。また、食道病変のために誤嚥しやすく、食後に起座位を保つなど胃内容の逆流を減らす指導が重要である。インフルエンザウイルスなどに対するワクチン接種も推奨される。

(2) 早期の在宅酸素療法 [推奨B]

呼吸機能低下例では呼吸苦と廃用性筋萎縮のために行動制限が強い。早期の在宅酸素療法導入は呼吸不全に対する補充としてだけでなく、肺血管病変の進行抑制、筋萎縮予防、QOL改善に有用である。

文 献

1) Owens GR, Follansbee WP: Cardiopulmonary manifestations of systemic sclerosis. *Chest* 91: 118-127, 1987

Steen VD, Medsger TA Jr: Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 43: 2437-2444, 2000

2) 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* 37: 75-83, 1994

3) Kuwana M, Kaburaki J, Arnett FC, et al.: Influence of ethnic background on clinical and serologic features in patients with systemic sclerosis and anti-DNA topoisomerase I antibody. *Arthritis Rheum* 42: 465-474, 1999

- Altman RD, Medsger TA Jr, Bloch DA, et al.: Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 34: 403-413, 1991
- 4) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al.: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165:1581-1586, 2002
- 5) Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al.: Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 149: 1583-1590, 1994
- 6) Black CM, du Bois RM: Organ involvement: pulmonary. In: *Systemic sclerosis*. 1st ed, Frust DE, Clements PJ, editors, Williams & Wilkins, Baltimore, 1995, p299-331 (レベルVI)
- 7) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al.: Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 1581-1586, 2002
- 8) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al.: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 26: 2159-2167, 1999
- 9) Yamane K, Ihn H, Kubo M, et al.: Serum levels of KL-6 as a useful marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 27: 930-934, 2000
- 10) 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: 1363-1369
- 11) 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* 21: 429-436, 2003
- 12) Wells AU, Hansell DM, Corrin B, et al.: High resolution computed tomography as a predictor of lung histology in systemic sclerosis. *Thorax* 47: 738-742, 1992
- 13) Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, et al.: High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 18: 1520-1528, 1991
- 14) Silver RM, Miller KS, Kinsella MB, et al.: Evaluation and management of scleroderma lung disease using bronchoalveolar lavage. *Am J Med* 88: 470-476, 1990
- 15) Witt C, Borges AC, John M, et al.: Pulmonary involvement in diffuse cutaneous systemic sclerosis: bronchoalveolar fluid granulocytosis predicts progression of fibrosing alveolitis. *Ann Rheum Dis* 58: 635-640, 1999
- 16) White B: Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 29: 371-390, 2003 (レベルVI)
- 17) Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al.: Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis: a retrospective study. *Arthritis Rheum* 37: 1290-1296, 1994 (レベルIV)
- 18) 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* 132: 947-954, 2000 (レベルIV)
- 19) Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al.: Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 20:838-844, 1993 (レベルV)
- 20) Akesson A, Scheja A, Lundin A, et al.: Improved pulmonary function in systemic sclerosis after treatment with cyclophosphamide. *Arthritis Rheum* 37: 729-735, 1994 (レベルV)
- 21) Schnabel A, Reuter M, Gross WL: Intravenous pulse cyclophosphamide in the treatment of interstitial lung disease due to collagen vascular diseases. *Arthritis Rheum* 41: 1215-1220, 1998 (レベルV)
- 21) Varai G, Earle L, Jimenez SA, et al.: A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 25: 1325-1329, 1998 (レベルV)
- 22) Davas EM, Peppas C, Maragou M, et al.: Intravenous cyclophosphamide pulse therapy for the treatment of lung disease associated with scleroderma. *Clin Rheumatol* 18:455-461, 1999 (レベルIII)
- 23) Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al.: Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 29: 298-304, 2002 (レベルV)
- 24) Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al.: Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 29: 731-736, 2002 (レベルV)
- 25) 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* 29: 2371-2378, 2002 (レベルV)

- 26) Calguneri M, Apras S, Ozbalkan Z, et al.: The efficacy of oral cyclophosphamide plus prednisolone in early diffuse systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 22: 289-294, 2003 (レベルV)
- 27) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP: D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 97: 652-659, 1982 (レベルIV)
- 28) Steen VD, Owens GR, Redmond C, et al.: The effect of D-penicillamine on pulmonary findings in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 28: 882-888, 1985 (レベルIV)
- 29) de Clerck LS, Dequeker J, Francx L, et al.: D-penicillamine therapy and interstitial lung disease in scleroderma. A long-term followup study. *Arthritis Rheum* 30: 643-650, 1987 (レベルIV)
- 30) Jimenez SA, Sigal SH: A 15-year prospective study of treatment of rapidly progressive systemic sclerosis with D-penicillamine. *J Rheumatol* 18: 1496-1503, 1991 (レベルV)
- 31) 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* 42:1194-1203, 1999 (レベルII)
- 32) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al.: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 46: 2983-2989, 2002
- 33) Polisson RP, Gilkeson GS, Pyun EH, et al.: A multicenter trial of recombinant human interferon gamma in patients with systemic sclerosis: effects on cutaneous fibrosis and interleukin 2 receptor levels. *J Rheumatol* 23: 654-658, 1996 (レベルV)
- 34) Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, et al.: Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 139: 639-648, 1998 (レベルIII)
- 35) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al.: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1061-1069, 1999 (レベルII)
- 36) Nagai S, Hamada K, Shigematsu M, et al.: Open-label compassionate use one year-treatment with pirfenidone to patients with chronic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 41:1118-1123, 2002 (レベルV)
- 37) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al.: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 44:1351-1358, 2001 (レベルII)
- 38) Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al.: Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 36:75-83, 1993 (レベルIV)
- 39) Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology* 39:865-869, 2000 (レベルIV)
- 40) Binks M, Passweg JR, Furst D, et al.: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure-related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 60: 577-584, 2001 (レベルV)
- 41) McSweeney PA, Nash RA, Sullivan KM, et al.: High-dose immunosuppressive therapy for severe systemic sclerosis: initial outcomes. *Blood* 100: 1602-1610, 2002 (レベルV)
- 42) Farge D, Marolleau JP, Zohar S, et al.: Autologous bone marrow transplantation in the treatment of refractory systemic sclerosis: early results from a French multicentre phase I-II study. *Br J Haematol* 119: 726-739, 2002 (レベルV)

第3章 難治性心肺病変

II. PM/DMの急性間質性肺炎

聖マリアンナ医科大学膠原病リウマチアレルギー内科

山田 秀裕

1. 定義、疫学と予後

間質性肺炎は、肺胞上皮細胞と毛細管基底膜とに挟まれた肺胞隔壁を炎症の主座としたびまん性肺疾患であり、種々の程度の炎症と線維化に伴った肺胞のたたみ込みにより、肺の容積減少と構造改変をきたし、進行性に拘束性肺機能障害をおこす。

多発性筋炎 (polymyositis: PM) / 皮膚筋炎 (dermatomyositis: DM) に合併する間質性肺炎の発症様式は多彩であり、発症から1ヶ月以内に呼吸困難や低酸素血症が進行するものを急性型、これより緩徐に進行するものを亜急性型や慢性型と呼ばれることが多い。2002年に米国胸部学会と欧州呼吸器学会とが共同でまとめた特発性間質性肺炎の臨床病理分類(7)において、急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia)という用語は、あくまで基礎疾患がなく急性発症し、びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage: DAD)と組織診断される特発性間質性肺炎に限定して用いられる。これと区別するために、本稿ではPM/DMに見られるものを急性型間質性肺炎と表現することにした。

我が国におけるPM/DMの間質性肺炎の頻度や予後は、欧米と比べ大きく異なる(表1)。間質性肺炎の合併頻度は32~83%(皮膚科医によるアンケート調査を除く)と高い。発症1年以内に死亡する急性型の症例が多い。特にDM患者で急性期死亡例が多い。これに対し欧米では、間質性肺炎の合併頻度が低く、DMよりPM患者に合併例が多く、1年生存率は高い。しかし、5年生存率は我が国と差がみられない(表2)。

PM/DMによる間質性肺炎70例の調査では、1年生存86%、5年生存60%であり、施設内対照の特発性間質性肺炎(UIP)より予後は良好であった(18)。

表1 PM/DMにおける間質性肺炎の頻度

発表者	発表年	PM/DM症例数	間質性肺炎合併例	急性型	ステロイド抵抗例
前向きコホート					
1) Fathi	2004	17(DM8)	11(65%)(DM4)	記載なし	記載なし
2) Schnabel	2003	63(DM8)	20 (32%)(DM 3)	10 (50%)	記載なし
3) Grau	1996	DM 63	8 (13%)	記載なし	記載なし
後ろ向き調査(日本)					
4) Nawata	1999	111(DM56)	36(32%)(DM 24)	記載なし	14 (58%)
5) Ito	1999	DM 42	16 (38%)	7 (44%)	11(69%)
6) Takada	1998		25 (16DM)	記載なし	12 (48%)(11DM)
8) Toyoshima	1997		ADM 5	5(100%)	5(100%)
9) 滝沢	1996	51	41 (80%)	10(25%)	11(27%)
10) Hirakata	1995	76	35 (46%)	記載なし	記載なし
11) 佐伯	1994	36	30 (83%)	2 (7%)	16 (53%)
12) Hidano	1992	DM 182	31 (17%)	8 (25%)	記載なし
13) Takizawa	1987	14	9 (64%)	記載なし	5 (56%)
14) Hidano	1986	DM 637	85 (13%)	24 (28%)	記載なし
後ろ向き調査(海外)					
17) Marie	2002	156(DM 66)	36 (23%)	6(17%)	9(25%)
19) Tazelaar	1990		15	4(27%)	8(53%)
20) Arusura	1988		63(自験2+文献61)	13 (21%)	記載なし
21) Hochberg	1986	76	20 (26%)	記載なし	記載なし
22) Dickey	1984	42	13 (31%)	2 (15%)	記載なし

2. 病態, 病型分類および重症度分類

PM/DMの急性型間質性肺炎には、ステロイド療法に反応するものとししないものがある。ステロイド抵抗性に急速進行性呼吸不全や死に至る症例が、難治性間質性肺炎として特に問題となる。このような予後と関連する病型分類として、特発性間質性肺炎の組織パターン分類(7)が利用されることがある。特発性間質性肺炎においては、DADと器質性肺炎(organizing pneumonia:OP、以前はBOOPと表現されることもあった)が急性発症する。DADはステロイド大量投与に反応せず3ヶ月以内の死亡率が60%以上と高い。OPはステロイドによく反応する。UIPは慢性型であるが治療抵抗例が多く5年死亡率約50%と死亡率が高い。NSIPは、様々な発症形式を取り、線維化がほとんどみられないcellular NSIPと線維化が明らかなfibrotic NSIPとに分類され、5年生存率がそれぞれ100%と50%と大きく異なる(15)。

これに対し、PM/DMの間質性肺炎では、NSIPの概念が導入される以前の少数例での検討で、BOOP 6例(死亡2例)、UIP 5例(死亡3例)、DAD 3例(全例死亡)という報告がなされた(19)。しかし、NSIPが導入された後の3つの報告(16~18)をまとめると、NSIPに分類される例が33/49(67%)と圧倒的に多く、ついでUIP16%、OP10%となり、生前に生検でDADと診断される症例は4%と稀であった。急速進行例の組織所見として、DADやOPのほかにもNSIPやUIPも報告されている。全症例をまとめた生命予後は、5年生存率で50~87%であった。

3. 診断(「難治性」をどのように見極めるか)

胸腔鏡下肺生検による組織評価がもっとも確実な方法と考えられる。しかし、問題も多い。急性型間質性肺炎の場合、生検を行う余裕のないことが多い。生前に肺生検でDADと診断された症例が極めて稀であることと一致する。さらに、全身麻酔を必要とする胸腔鏡下肺生検によって病態をさらに悪化させる危険性がある。Tazelaarらの報告では、肺生検を行った15例中4例が生検手術後にARDSに陥った(19)。侵襲性以外の問題もある。OPと診断された症例でも死亡例やステロイドに抵抗し免疫抑制薬による治療を必要とした症例もある(23)。また、PM/DM患者のほとんどの症例がNSIPに分類されるが、治療反応性や予後は多彩である。さらに、同一患者においても生検部位によって組織パターンが異なることが少なくなく、この点が特発性間質性肺炎と異なる(24)(25)。したがって、肺生検の適応は慎重に検討する必要がある。

肺生検にかわる非侵襲的方法として、高分解能CTが有用である(26)。両側びまん性の気腔内充填像とすりガラス陰影を主体とし牽引性気管支拡張像を伴う場合、DADと組織診断されることが多い。しかし、OPとの鑑別が困難なこともある(27)。また、カリニ肺炎などの日和見感染症や薬剤性肺障害でも同様な所見をとることがあるため、慎重な鑑別が必要である。

気管支肺胞洗浄液検査は、感染症の鑑別と予後不良徴候(好中球・好酸球増多)の判断に有用である。しかし、侵襲性や施行後の間質性肺炎増悪リスクが問題となることがあり、注意を要する。

一方、臨床所見から予後を推定する試みがなされている。ステロイド抵抗例や急速進行性に呼吸不全に至る例を、初診時に見極めるための予後予測因子として、DM、抗Jo-1抗体陰性、筋炎所見に乏しくCKが正常(clinical ADM)などが指摘されている(表2)。また、血清KL-6値が間質性肺炎の重症度を反映するという報告がある(28)。欧米では、HRCTにて広範囲なすりガラス陰影(2)、BAL中の好中球増加(2, 17)、初診時%DLcoが45%未満(17)などがあげられている。

急性型間質性肺炎の診断において、肺感染症との鑑別が重要である。すでにステロイドや免疫抑制薬の投与されている場合に鑑別は困難である。カリニ肺炎、サイトメガロウイルス感染症、粟粒結核、重症肺炎、レジオネラ肺炎、重症型マイコプラズマ肺炎、クラミジア肺炎などの鑑別が重要となる。徹底した微生物学的・血清学的検査が必要だが、HRCT所見が参考となることがある。間質性肺炎では胸膜直下末梢側優位であるのに対し、日和見感染症では小葉中心性で中核側優位なすりガラス陰影を呈することが多い(29)

4. 治療

従来行われてきたステロイド大量療法(パルス療法を含む)は、急性型間質性肺炎に対する寛解率が50%以下である(表2)。ステロイド対抗例に対する治療法としてシクロスポリン、シクロホスファミド、タクロリムスなどが試みられているが、いずれも少数例の後ろ向き検討ないし症例報告であり、まだ確立された治療法はない。

1) シクロスポリン(推奨B)

生検でDADと診断された間質性肺炎に対しシクロスポリンとステロイドを併用して有効であったという

表2 病型分類と生命予後

報告者	発表年	症例数	病型分類(予後予測因子)	生命予後
国内				
4) Nawata	1999	36	CK正常DMの80%がステロイド抵抗	1年生存率 DM 50%, PM 91%
5) Ito	1999	16	死亡例でCK/LDH比低値,Jo-1陰性	死亡 10 (63%)
6) Takada	1998	25	CK/AST比低値がステロイド抵抗	50%生存3.6w
8) Toyoshima	1997	ADM 5	早期にCyA併用1例のみ改善	死亡4(80%)
9) 滝沢	1996	41	死亡例すべてJo-1陰性のDM	死亡9(23%)
11) 佐伯	1994	30	死亡例すべてJo-1陰性CK低値のDM	死亡2(7%)、増悪(37%)
13) Takizawa	1987	9	死亡6例中4例がCK正常	1年生存率44%
海外				
16) Cottin	2003	16	NSIP:11, UIP:2, OP:2, LIP:1	1年100%,5年生存率50%
17) Marie	2002	11	NSIP:4, UIP:5, OP:2	1年生存94%, 5年87%
18) Douglas	2001	22	NSIP:18, DAD:2, OP:1, UIP:1	1年生存86%, 5年生存60%
19) Tazelaar	1990	15	BOOP:6, UIP:5, DAD:3, CIP:1	死亡率BOOP33%, UIP60%, DAD100%

症例報告が1例ある(30)。また、組織診断はないが、予後不良なことの多いタイプ、すなわち筋炎所見に乏しく抗Jo-1抗体陰性のDMに対し、ステロイド大量とシクロスポリンを併用して有効であったという症例がわが国から多く報告されている。

しかし、多数例を集めた解析では、その有効率は33～80%と様々である。多施設アンケート調査では、急性型19例の有効率は72%であった(31)。ADMに合併した急性型間質性肺炎12例(自験4例、文献8例)をまとめた報告では有効率33%であり(32)、DM 10例の急速進行例では40%であった(33)。死亡例の多くは、初期治療としてステロイド大量投与がなされ、改善がないか再燃した例にあとからシクロスポリンが投与されていた。さらに多くの報告者が一致して考察していることは、動脈血酸素分圧60torr以下など呼吸不全が進行してからではあまり効果が期待できない点である。

以上のことから、早期診断と初期からのシクロスポリン開始が予後を改善するものと推測される。

2) シクロホスファミド間歇静注療法(推奨B)

ADMに合併した急性間質性肺炎やステロイド抵抗例に対するシクロホスファミド間歇静注療法有効例の報告がある。しかし、多数例をまとめた報告は少ない。海外で行われた唯一の前向きコホート研究では、10例の急速進行性間質性肺炎にシクロホスファミド間歇静注療法が行われ、全症例に有効であった(2)。しかし、対象症例の75%が抗Jo-1抗体陽性のPMであることから、わが国における難治性急性型間質性肺炎に当てはめるのは困難である。

17例の後ろ向きコホートでは、平均観察期間32ヶ月で2例の再燃以外、全例寛解維持された(34)。

3) タクロリムス(推奨C)

抗Jo-1抗体陽性多発性筋炎4例の間質性肺炎にタクロリムスを併用して有効であったという報告がある(35)。タクロリムスはシクロスポリンと同様な作用機序が考えられているので、わが国の皮膚筋炎に合併する急性型間質性肺炎にも有効性が示唆される。

4) 日和見感染症対策(推奨A)

間質性肺炎に免疫抑制薬を投与する際、カリニ肺炎などの日和見感染症対策が重要である。

1983年から1994年の12年間に肺炎で入院したリウマチ膠原病患者を調査した成績では、計223例のカリニ肺炎が診断され、院内死亡率は46%と高率であった。特に免疫抑制薬を併用する血管炎や筋炎患者に発症率が高かった(36)。

プレドニン40mg/日以上投与された75例のSLEおよびPM/DM患者を集計した成績では、7例9.3%にカリニ肺炎が併発し、全例がもともと間質性肺炎の合併例であった(37)。カリニ肺炎発症者の末梢血リンパ球数は平均1053であり、非発症者の1842より低下していた。バクタの予防投与がなされていた症例では、カリニ肺炎

はみられていない(38)。

したがって、PM/DMの間質性肺炎治療に際しては、カリニ肺炎予防を目的としてバクタ 1日1錠連日ないし1日2錠を週3日投与することが推奨される(推奨A)。

担癌患者や白血病患者でもバクタの予防投与により発症を完全に抑制できた(39, 40)。バクタは、副作用のため投与が困難な患者が50%にのぼる。かかる患者には、ペンタミジンの月1回の吸入を代行することで、予後を改善することが示されている(41)。しかし、動脈血酸素分圧60 torr以下の場合には原則禁忌であるので、注意したい。

一方、サイトメガロウイルス感染に対するガンシクロビルなどの予防投与は、臓器移植患者以外確立されていない。HIV感染者に対しては、薬剤の副作用等のリスクが高いため推奨されていない。従って、PM/DMの間質性肺炎に対しては、肺病変の鑑別疾患として注意すること、並びに免疫抑制療法中の注意深いモニタリングが必要であろう。

肺結核の予防に関しては、HIV感染患者に準じた予防的措置が必要である。陳旧性肺結核病巣のある患者には、INH+Vit B6の予防投与を行う(42)(推奨A)。

文 献

- 1) Fathi M, Dastmalchi M, Rasmussen E, Lundberg IE, Tornling G. Interstitial lung disease, a common manifestation of newly diagnosed polymyositis and dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2004 Mar;63(3):297-301.
- 2) Schnabel, A., M. Reuter, et al. "Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis: clinical course and response to treatment." *Semin Arthritis Rheum* 2003; 32(5):273-84 (エビデンスレベル IV)
- 3) Grau, J.M., O. Miro, et al. "Interstitial lung disease related to dermatomyositis. Comparative study with patients without lung involvement." *J Rheumatol* 1996; 23(11):1921-6
- 4) Nawata, Y., K. Kurasawa, et al. "Corticosteroid resistant interstitial pneumonitis in dermatomyositis: prediction and treatment with cyclosporine." *J Rheumatol* 1999; 26(7):1527-33
- 5) Ito, M., S. Kaise, et al. "Clinico-laboratory characteristics of patients with dermatomyositis accompanied by rapidly progressive interstitial lung disease." *Clin Rheumatol* 1999; 18(6):462-7
- 6) Takada, T., E. Suzuki, et al. "Clinical features of polymyositis/dermatomyositis with steroid-resistant interstitial lung disease." *Intern Med* 1998; 37(8):669-73
- 7) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165:277-304
- 8) Toyoshima, M., A. Sato, et al. " [Clinicopathological features of interstitial pneumonia associated with amyopathic dermatomyositis] ." *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1997; 35(3):281-7
- 9) Takizawa, H., N. Suzuki, et al. " [Outcome in patients with interstitial lung disease and polymyositis—a subgroup with poor prognosis] ." *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 1996; 34(10):1093-7
- 10) Hirakata M, Nakamura K, Kaburaki J, Suwa A, Mimori T, Kanazawa M, Akizuki M. [Interstitial lung disease in patients with connective tissue diseases] *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi*. 1995 Dec;33 Suppl:268-76.
- 11) Saeki, T., E. Suzuki, et al. " [Prognosis of interstitial pneumonitis (IP) in polymyositis (PM)/dermatomyositis (DM)] ." *Ryumachi* 1994; 34(1):16-21
- 12) Hidano, A., S. Torikai, et al. "Malignancy and interstitial pneumonitis as fatal complications in dermatomyositis." *J Dermatol* 1992; 19(3):153-60
- 13) Takizawa, H., J. Shiga, et al. "Interstitial lung disease in dermatomyositis: clinicopathological study." *J Rheumatol* 1987; 14(1):102-7
- 14) Hidano, A., K. Kaneko, et al. "Survey of the prognosis for dermatomyositis, with special reference to its association with malignancy and pulmonary fibrosis." *J Dermatol* 1986; 13(4):233-41
- 15) Nicholson AG, Colby TV, du Bois RM, Hansell DM, Wells AU. The prognostic significance of the histologic pattern of interstitial pneumonia in patients presenting with the clinical entity of cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Dec;162(6):2213-7.

- 16) Cottin V, Thivolet-Bejui F, Reynaud-Gaubert M, Cadranet J, Delaval P, Ternamian PJ, Cordier JF; Groupe d'Etudes et de Recherche sur les Maladies "Orphelines" Pulmonaires. Interstitial lung disease in amyopathic dermatomyositis, dermatomyositis and polymyositis. *Eur Respir J*. 2003 Aug;22(2):245-50.
- 17) Marie, I., E. Hachulla, et al. "Interstitial lung disease in polymyositis." *Arthritis Rheum* 2002; 47(6):614-22
- 18) Douglas WW, Tazelaar HD, Hartman TE, Hartman RP, Decker PA, Schroeder DR, Ryu JH. Polymyositis-dermatomyositis-associated interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Oct 1;164(7):1182-5.
- 19) Tazelaar, H.D., R.W. Viggiano, et al. "Interstitial lung disease in polymyositis and dermatomyositis. Clinical features and prognosis as correlated with histologic findings." *Am Rev Respir Dis* 1990; 141(3):727-33
- 20) Arsur, E.L. and A.S. Greenberg. "Adverse impact of interstitial pulmonary fibrosis on prognosis in polymyositis and dermatomyositis." *Semin Arthritis Rheum* 1988; 18(1):29-37
- 21) Hochberg, M.C., D. Feldman, et al. "Adult onset polymyositis/dermatomyositis: an analysis of clinical and laboratory features and survival in 76 patients with a review of the literature." *Semin Arthritis Rheum* 1986; 15(3):168-78
- 22) Dickey, B.F. and A.R. Myers. "Pulmonary disease in polymyositis/dermatomyositis." *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14(1):60-76
- 23) Takashi S, Okubo Y, Yamazaki Y, Koizumi T, Sekiguchi M. [Amyopathic dermatomyositis with interstitial pneumonia: effective treatment with cyclophosphamide pulse therapy] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 1999 Aug;37(8):647-51.
- 24) Shinohara T, Hidaka T, Matsuki Y, Ishizuka T, Takamizawa M, Kawakami M, Kikuma H, Suzuki K, Nakamura H. Rapidly progressive interstitial lung disease associated with dermatomyositis responding to intravenous cyclophosphamide pulse therapy. *Intern Med*. 1997 Jul;36(7):519-23.
- 25) Tansey D, Wells AU, Colby TV, Ip S, Nikolakoupolou A, du Bois RM, Hansell DM, Nicholson AG. Variations in histological patterns of interstitial pneumonia between connective tissue disorders and their relationship to prognosis. *Histopathology*. 2004 Jun;44(6):585-96.
- 26) Hwang JH, Lee KS, Rhee CH. Recent advances in radiology of the interstitial lung disease. *Curr Opin Pulm Med*. 1998 Sep;4(5):281-7.
- 27) Mihara N, Johkoh T, Ichikado K, Honda O, Higashi M, Tomiyama N, Maeda M, Hamada S, Naito H, Nakamura H, Yoshida S, Akira M, Yamamoto S. Can acute interstitial pneumonia be differentiated from bronchiolitis obliterans organizing pneumonia by high-resolution CT? *Radiat Med*. 2000 Sep-Oct;18(5):299-304.
- 28) Bandoh S, Fujita J, Ohtsuki Y, Ueda Y, Hojo S, Tokuda M, Dobashi H, Kurata N, Yoshinouchi T, Kohno N, Takahara J. Sequential changes of KL-6 in sera of patients with interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis. *Ann Rheum Dis*. 2000 Apr;59(4):257-62. (エビデンスレベル IV)
- 29) 天野宏一 他 多発性筋炎/皮膚筋炎における呼吸不全：肺感染症と間質性肺炎の鑑別 *感染症学雑誌* 72 : 517-25、1998
- 30) Nakayama S, Fukushima K, Ehara N, Okuno K, Hayashi T, Mukae H, Kitaichi M, Kohno S. [A case of amyopathic dermatomyositis with interstitial pneumonia: successful treatment with a combination of prednisolone and cyclosporin A] *Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi*. 2004 May;42(5):429-34.
- 31) Harigai M, Takagi K, Hara M. [Treatment of interstitial pneumonia associated with polymyositis/dermatomyositis with cyclosporin A] *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi*. 1999 Dec;22(6):410-3. (エビデンスレベル V)
- 32) Ozawa Y, Kurosaka D, Yokoyama T, Tajima N. [Therapeutic efficacy of cyclosporin A in four cases of amyopathic dermatomyositis with rapidly progressive interstitial pneumonia] *Ryumachi*. 2000 Oct;40(5):798-809. (エビデンスレベル V)
- 33) Miyake S, Ohtani Y, Sawada M, Inase N, Miyazaki Y, Takano S, Miyasaka N, Yoshizawa Y. Usefulness of cyclosporine A on rapidly progressive interstitial pneumonia in dermatomyositis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2002 Jun;19(2):128-33. (エビデンスレベル V)
- 34) Azuma K, Yamasaki Y, Yamasaki M, Ohkubo M, Yamada H, Ozaki S. Intravenous Cyclophosphamide for the Treatment of Interstitial Lung Disease Associated with Amyopathic Dermatomyositis, Dermatomyositis and Polymyositis: a Comparative Study with Cyclosporine and Azathioprine. *Arthritis Rheum*. 2004;50:S105. (エビデンス

レベル V)

- 35) Oddis CV, Sciurba FC, Elmagd KA, Starzl TE. Tacrolimus in refractory polymyositis with interstitial lung disease. *Lancet*. 1999 May 22;353(9166):1762-3. (エビデンスレベル V)
- 36) Ward MM, Donald F. Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue diseases: the role of hospital experience in diagnosis and mortality. *Arthritis Rheum*. 1999 Apr;42(4):780-9.
- 37) Kadoya A, Okada J, Iikuni Y, Kondo H. Risk factors for Pneumocystis carinii pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis or systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol*. 1996 Jul;23(7):1186-8.
- 38) Okada J, Kadoya A, Rana M, Ishikawa A, Iikuni Y, Kondo H. Efficacy of sulfamethoxazole-trimethoprim administration in the prevention of Pneumocystis carinii pneumonia in patients with connective tissue disease. *Kansenshogaku Zasshi*. 1999 Nov;73(11):1123-9.
- 39) Hughes WT; Rivera GK; Schell MJ; Thornton D; Lott L. Successful intermittent chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 1987;316(26):1627-32
- 40) Hughes WT; Kuhn S; Chaudhary S; Feldman S; Verzosa M; Aur RJ; Pratt C; George SL. Successful chemoprophylaxis for Pneumocystis carinii pneumonitis. *N Engl J Med* 1977;297(26):1419-26.
- 41) Chung JB, Armstrong K, Schwartz JS, Albert D. Cost-effectiveness of prophylaxis against Pneumocystis carinii pneumonia in patients with Wegner's granulomatosis undergoing immunosuppressive therapy. *Arthritis Rheum*. 2000 Aug;43(8):1841-8.
- 42) Bass, JB Jr, Farer, LS, Hopewell, PC, et al. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. American Thoracic Society and The Centers for Disease Control and Prevention. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149:1359.

第3章 難治性心肺病変

III. ループス肺炎・肺胞出血

東京大学保健管理センター内科 土肥 眞

A. ループス肺炎

1. 定義・概念、疫学、予後

定義・概念： ループス肺炎とは、SLEの病態の一環として起る、非感染性の肺実質の炎症である。このうち、急性もしくは比較的急性に発症するものを急性ループス肺炎(acute lupus pneumonitis: ALP)と呼ぶ。通常、ループス肺炎と言う場合、ALPをさす事が多い。ALPは、後述するびまん性肺胞出血 (diffuse alveolar hemorrhage: DAH)と同様に、SLEの活動性が亢進した事により引き起こされる、肺胞=毛細血管系への障害による一連の病変・病態である^{1,2)}。

疫学： ALPの発症頻度はSLE患者の中のおよそ1~4%である³⁻⁵⁾。

予後： ALPの予後は、多くの場合比較的良好の事が多く、治療反応性も良い。この点は、肺胞出血と異なる。しかし、一部の症例では急速進行性で、予後は不良である^{1,6,7)}。予後の違いは、病態や病理像の違いを反映していると考えられる。

2. 病態、症状、検査所見

病態： ALPの詳細な病態は未だに不明である。SLEの他の臓器病変と同様に、免疫複合体(IC)を介して肺や胸膜組織にも障害が生じることが想定されている。ICは補体を活性化し、遊走活性を持つペプチドを産生する。その結果、組織に好中球やリンパ球が浸潤し、活性化を受け、コラゲナーゼ、エラスターゼ、カタプシンなどのライソゾーム酵素を放出する。一方、スーパーオキシドや他の活性酸素も産生放出される。これらの活性物質により、組織の障害が進行してゆく。このような過程が増幅され増悪した結果、組織の浮腫や出血、障害が引き起こされて行く¹⁾。ALPでは、肺胞中隔にIgGやC3の沈着が認められ、ICが病態の引き金となっている事を示唆している⁵⁾。ALPで見られる病理所見は、1) 肺胞隔壁へのリンパ球の浸潤、2) 間質の浮腫や3) 硝子膜形成を伴うこともあるびまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage: DAD)、4) 出血、5) 肺胞上皮細胞の壊死等である^{8,9)}。治療に対する反応が良好で予後の良い症例では、DADの所見は無く、器質化肺炎(organizing pneumonia: OP)やリンパ球が主体の胞隔炎(恐らくnon-specific interstitial pneumonia: NSIPのI型)の病理像をとると考えられているが、これに関する明確なエビデンスは無い。以上の所見は、いずれも種々の原因による急性肺傷害の時に見られる非特異的な所見であり、ALPのみに特異的に認められる病理所見は無い。

症状： SLEの活動性それ自体が高まった事により肺に症状が出現する。従って、咳(しばしば喀痰を伴う)、呼吸困難、頻呼吸、胸痛(胸膜痛)などの呼吸器症状に加え、発熱、頻脈、関節痛、口腔内潰瘍、腎臓障害などの全身、多臓器症状が見られることが多い。ALPは急性あるいは比較的急性に発症する。比較的若年で、SLEの罹患歴の浅い患者に多い¹⁰⁾。血痰については、ALPでは経過を通じて少ない。一方、DAHでも必ずしも見られるとは限らない。

画像所見¹¹⁾： 胸部単純X線写真では、典型例では、限局性(patchy)の、片側性または両側性の境界の不明瞭な浸潤影が見られる。胸水貯留や無気肺が見られることもある。浸潤影は下肺野に認められやすい。心膜炎を合併していれば、心陰影の拡大も見られる。

呼吸器機能検査： 急速に線維化を来して肺が縮小する場合、拘束性障害の所見を示すことがある。呼吸困難が強く、検査を実施できない事も多い。動脈血ガス分析では、進行性の低酸素血症を認めるこ事があるが、軽症例では、正常範囲にとどまる事もある。

その他の検査所見： SLE患者の中で、ALPを発症する例では anti-Ro/SS-A抗体の陽性率が倍近く高いという報告がある¹²⁾。

3. 診断

難治性の基準： ALPでは、急速に拡大する肺浸潤影、進行性の低酸素血症、ステロイド治療に対する反応が乏しい場合には、病態が難治性であると判断する。この場合には、治療に抵抗する可能性がより高く、予後も不良である。

ALPとの鑑別が問題となる病態は、肺感染症、肺梗塞、うっ血性心不全、腎不全、急性薬剤性肺障害、消化管出血などである。ALPの確定診断は、これらの他の可能性を完全に否定した上で付けられるべきであるが、実際には複数の病因が共存合併する 경우가半数以上を占める⁵⁾。表1、2に、診断確定の上で有用と考えられる項目を挙げた。臨床の場においては、これらの項目に照らし合わせて、個々の症例ごとに診断を下し、対応する。

4. 治療

治療の原則： ALPの症例の多くは、ステロイド薬に反応して軽快するが、一部には急速進行性で予後不良の症例が存在する。これらの症例では、免疫抑制薬の併用も考慮される^{13,14)}。

1) ALPの症例の多くは、ステロイド薬に良く反応する。

- 胸部 X線写真上、浸潤影が限局性の場合や、患者の自覚症状が極めて軽微で、低酸素血症を示さない場合には、プレドニゾン(PSL)換算で 0.5~1mg/kg/日のステロイド剤を経口投与する。[推奨A]
- 浸潤影が両側性の場合や、低酸素血症を示す場合には、メチルプレドニゾンのパルス療法を行う(1000 mg/日、3日間)。[推奨A]

2) 上記の治療に反応しない場合：

- ステロイド薬の経口投与を、パルス療法に切り替える。あるいはパルス療法を繰り返す。[推奨A]

3) ステロイドパルス療法に反応しない場合：

- シクロホスファミドの静脈内点滴投与を行う(500mg/m²)。[推奨B]

4) はっきりと感染症が否定されるまでは、少なくとも一定期間、広域抗生物質の投与を併用する。カリニ肺炎が否定できない場合には、その疑わしさに応じて、予防量(一日 1~2錠)から治療量(一日 8~12錠)のST合剤を経口投与する。[推奨B]

免疫抑制薬としては、シクロホスファミドを経静脈性に投与するのが最も一般的であるが、他にアザチオプリンをステロイドと併用して効果を認めたとする報告も散見される^{15,16)}。[推奨C]

B. 肺胞出血

1. 定義・概念、疫学、予後

定義・概念： びまん性肺胞出血(diffuse alveolar hemorrhage: DAH)とは、種々の病因によって、肺動脈、肺静脈、毛細血管のいずれかに障害が生じ、肺胞—毛細血管基底膜の破綻をきたすことにより、肺胞腔内へのび漫性の出血を来した状態の総称である。このうち、SLEに伴って発症する場合には、肺の毛細血管の免疫学的炎症(capillaritis)により病態が引き起こされる。

疫学： DAHの発症頻度は、SLE患者全体の 2~4%¹¹⁾、あるいは入院患者の 3.7%程度である¹⁷⁾。

予後： DAHの予後は、ALPと比較した場合不良で、致死率は 50%を超える^{2,8,9)}。特に、一度治療に反応した後には再発した場合には、予後は極めて不良である。

2. 病態、症状、検査所見

DAHの病態は基本的には ALPと同様である。さらに、DAHの場合には、太い血管の炎症は稀であるが、毛細血管や細動脈、細静脈の血管炎が高頻度に認められ、出血との関連が考えられる^{9,18)}。ALPと同様、肺胞中隔に IgGやC3の沈着が認められる事もある。ICの沈着は、明らかには認められない場合も多い⁹⁾。病理所見では、ALPの項で述べた様々な所見に加えて、毛細血管炎(capillaritis)による好中球の胞隔への浸潤と胞隔の壊死、破壊像や、肺胞腔内への出血像、ヘモジゲリンを貪食したマクロファージなどが認められることもある^{1,8,9,11,18)}。ALP, DAHいずれについても、病理学的所見に疾患特異的なものはない。

症状： ALPで見られる諸症状が、DAHでも見られる事がある。症状の発現、進展は亜急性(月単位)の

経過を取ることもある。血痰は認められないこともある。

画像所見：胸部X線写真上、浸潤影はより広範で、両側性であることが多い。通常、出血が止まれば、浸潤影は急速に改善し、2-4日以内に正常化する^{8,11)}。逆に4日を過ぎても陰影が改善しない場合には、出血が続いているか、あるいは感染症、心不全などの他の病因が合併している可能性を考える必要がある。胸部CT(HRCT)では、陰影はスリガラス陰影 (ground glass opacities: GGO)あるいはより濃度の高い浸潤影 (consolidation)として認められる。病期が長くなると、小葉間隔壁の肥厚などのリモデリングを示す所見も見られて来る。比較的初期の所見として、範囲の狭い限られた (patchy)GGOに加えて、直径 1~3mmの肺泡性の小結節陰影 (acinar nodule)が認められる¹¹⁾。この小結節は肺内のどの部位でも出現し得る。

呼吸機能検査所見：特異的所見はない。急速進行例では、検査そのものを実施できない事も多い。DAHの場合、肺腔内へ赤血球が放出される結果、一酸化炭素の移動が増加するために、理論上はDLcoが増加することになるが、貧血や胞隔の浮腫・細胞浸潤などによる低下と相殺されることもある。亜急性に進行する症例では試みる価値がある。病態が進行すれば低酸素血症に至る。

その他の検査所見：ALPの場合と同様に、SLEの病態の増悪の一環として生じるので、補体値の低下、抗dsDNA抗体の上昇、血球減少などの所見が認められることがある。

気管支鏡検査：診断確定の補助検査として重要である。出血の確定、感染症の診断に有用である。特に、肺泡出血を疑う場合には、可能な限り実施する事が望ましい。段階的気管支肺泡洗浄で、回収されるレベルが肺泡に近付く程、赤みが濃くなる場合、肺泡出血と診断できる。

3. 診断

難治性の基準：DAHは致死率が高いことから、その可能性を疑った時点から難治性である事を想定して対処するべきである。特に、急速に拡大する肺浸潤影、進行性の低酸素血症や貧血、多量の持続性の血痰などが認められる場合には、病態が進行性であることを示唆しており、治療に抵抗する可能性がより高い。

ALPと同様、鑑別が問題となる病態は、肺感染症、肺梗塞、うっ血性心不全、腎不全、急性薬剤性肺障害、消化管出血などである。実際には複数の病因が共存合併する場合が半数以上を占める⁵⁾。従ってDAHの場合、致死率の高さを考えると、確定診断を優先するあまり治療を遅らせてはならない。従って、複数の病因を想定してそれらに対する治療を同時に行う。

4. 治療

治療の原則：現在、DAHの治療に関する明確な基準は無い。経験的にステロイド剤の高用量投与を中心に、シクロホスファミドを中心とする免疫抑制薬や血漿交換の併用などが行なわれて来た¹⁹⁻²⁵⁾。これまで、ステロイド単剤と併用との効果の差や、免疫抑制薬間の差、血漿交換を加えることの有用性を検討したコントロールスタディはいずれも無く、エビデンスとして推奨されるレベルの治療法は確立されていない。以下に、治療の要点、指針を挙げる。

1) 臨床的にDAHの可能性がある程度高い場合、ステロイドパルス療法と免疫抑制薬の併用を行う。一旦病勢が納まった様に見えて、短期間に再燃する場合はしばしば見られる。従って、病勢を徹底的に押さえ込む事が重要であり、基本的にはステロイドのパルス療法と同時に免疫抑制薬を用いるべきである【推奨A】。

2) 原則としては、肺泡出血の要素が完全に否定できない限り、即ち、病態に血管炎の関与が推定される場合には、免疫抑制薬の第一選択としてはシクロホスファミドを用いるのが妥当である。ただし、シクロホスファミドが他の免疫抑制薬と比べて血管炎に明らかに有効であるというエビデンスは無い【推奨B】。

3) 感染症が明らかに否定されるまでは、少なくとも一定期間、広域抗生物質の投与を併用する。カリニ肺炎が否定できない場合には、その疑わしさに応じて、予防量 (一日 1~2錠) から治療量 (一日 8~12錠) のST合剤を経口投与する【推奨B】。

4) 血漿交換 (plasmapheresis: PP)について：PPの有用性については、ALP, DAHそれぞれについて、症例報告のレベルでは散見されるが、厳密なコントロールスタディによるエビデンスは無い。現状では、ステロイドと免疫抑制剤との組み合わせでも十分な効果が得られない場合、あるいは得られないと予想される場合 (急速な激しい症状) に、適応が考慮される【推奨C】。

治療効果判定の目安：DAHでは、出血が止まれば、1~2日の間に画像所見の改善が認められるはずである。治療開始後3日以内に明らかな改善が認められない場合には、治療不応例と考えて、表4に準じて治療を繰

り返す。さらに、血漿交換の適応が考慮される例もあるが、適応に関して、一定の基準は無い。将来的には、血漿交換を加えることの効果について、厳密なコントロールスタディが必要である。

表1 ループス肺炎・肺胞出血の診断確定の上での参考事項

- 1 急性、亜急性に発症した呼吸器症状（咳、痰、胸痛など）
- 2 進行性の低酸素血症（PaO₂として 60Torr以下）
- 3 画像所見（スリガラス陰影、浸潤影）
- 4 検査データ（補体値の低下、dsDNAの上昇、汎血球減少）
- 5 感染症の可能性が否定されるか、感染症のみでは説明がつかない。
- 6 他のSLE症状の出現、増悪（潰瘍形成、発熱、関節痛、腎障害）
- 7 DAHの場合：Hb、Hctの低下、DLcoの増加、明らかな血痰、肺出血

表2 診断に必要な検査

胸部単純写真

胸部CT（可能ならば高分解能CT(HRCT)）

気管支鏡(BFS)

各種培養（喀痰、尿、血液、気管支洗浄液など）

心エコー、心電図

血液検査データ（血算、補体値、抗DNA抗体価、凝固系マーカー、血清β-Dグルカン、KL-6、SP-D、サイトメガロウイルス抗原価、など）

動脈血ガス分析

（上部消化管内視鏡）

表3 ALP治療の指針

- 1 初期治療
 - 1) 軽症例（胸部X線写真上、浸潤影が限局性の場合や、患者の自覚症状が極めて軽微で、低酸素血症を示さない）
 - ・ステロイド剤経口投与
プレドニソロン(PSL)換算0.5~1.0mg/kg/日、経口投与。
 - 2) 中等症以上の症例（浸潤影が両側性の場合や、低酸素血症を示す場合）
 - ・メチルプレドニゾロン のパルス療法
1000 mg/日、3日間。
- 2 上記の治療に反応しない場合：
 - ・ステロイド薬の経口投与を、パルス療法に切り替える。あるいはパルス療法を一週間間隔でを繰り返す。
- 3 ステロイドパルス療法に反応しない場合：
 - ・シクロホスファミドの静脈内点滴投与を行う（500mg/m²）。
- 4 感染症が否定できない症例
広域抗生物質の投与を併用。
カリニ肺炎が疑われる場合
予防量（一日1~2錠）から治療量（一日8~12錠）のST合剤を経口投与
- 5 他の病態に対する治療、補助治療（種々の検査結果にもとづき必要性を判定）
カテコラミン製剤、利尿剤
抗凝固療法
各種抗菌剤
人工呼吸器管理

表4 DAH治療の指針

-
- 1 基本的に全例に投与
 - ・ステロイドパルス療法（メチルプレドニソロン、1000 mg/日、3日間）
 - ・免疫抑制薬
特に、血痰、Hbの低下等、肺胞出血の可能性が疑われる場合や、気管支鏡により出血の要素が完全に否定された場合以外には、シクロホスファミドの静脈内投与（500mg/m²）が推奨される。
 - ・広域抗生剤の同時投与
 - ・急速に呼吸不全に進展する症例では、カリニ肺炎の可能性も考慮し、治療量の ST合剤を投与する。
 - 2 治療抵抗例、不応例
 - 1の基本的治療で3日以内（パルス終了時）に効果が認められていない例
 - ・ステロイドパルス療法を繰り返す
 - ・免疫抑制薬（シクロホスファミドの静脈内投与）を繰り返す
 - ・血漿交換療法
 - 3 他の病態に対する治療、補助治療（種々の検査結果にもとづき必要性を判定）
 - カテコラミン製剤、利尿剤
 - 抗凝固療法
 - 各種抗菌剤
 - 人工呼吸器管理
 - 輸血
-

文 献

- 1) de Andrade J and Kennedy JJ. The lung in systemic lupus erythematosus. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine* 20: 169-178, 1999.
- 2) Wiedelmann HP, and Matthey RA. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *J Thoracic Surg* 7: 1-18, 1992.
- 3) Bankier AA, Kiener HP, Wiesmayr MN, et al. Discrete lung involvement in systemic lupus erythematosus: CT assessment. *Radiology* 196: 835-840, 1995.
- 4) Felon HM, Doran M, Sant SM, et al. High-resolution chest CT in systemic lupus erythematosus. *AJR* 166: 301-307, 1996.
- 5) Haupt, HM, Moore GW, Hutchin GM. The lung in systemic lupus erythematosus. Analysis of the pathologic changes in 120 patients. *Am J Med* 71: 791-798, 1981.
- 6) Matthey RA, Schwartz MI, Petty TL, et al. Pulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus: review of twelve cases of acute lupus pneumonitis. *Medicine*, 54: 397-409, 1974. (レベル V)
- 7) Boulware DW and Hedgpeth MT. Lupus pneumonitis and anti-SS-A (Ro) antibodies. *J Rheumatology* 16: 479-481, 1989.
- 8) Orens JB, Martinez FJ, and Lynch III JP. Pleuropulmonary manifestations of systemic lupus erythematosus. *Rheum Dis Clin North Am* 20: 159-93, 1994.
- 9) Myers JL and Katzenstein A-L A. Microangitis in lupus-induced pulmonary hemorrhage. *Am J Clin Pathol* 85: 552-556, 1985.
- 10) Cheema GS and Quismorio Jr FP. Interstitial lung disease in systemic lupus erythematosus. *Curr Opin Pulm Med* 6: 424-429, 2000.
- 11) Kim JS, Lee KS, Koh E-M, et al. Thoracic involvement of systemic lupus erythematosus: Clinical, pathologic, and radiologic findings. *J of Computer Assisted Tomography* 24: 9-18, 2000.
- 12) Mochizuki T, Aotsuka S, and Satoh T. Clinical and laboratory features of lupus patients with complicating pulmonary diseases. *Resp Med* 93: 95-101, 1999.
- 13) Isbister JP, Ralston M, Hayes JM, et al. Fulminant lupus pneumonitis with acute renal failure and RBC apalasia. Successful management with plasmapheresis and immunosuppression. *Arch Inter Med* 141: 1081-83, 1981. (レベル

V)

- 14) Carette S, Macher AM, Nussbaum A, et al. Severe, acute pulmonary disease in patients with systemic lupus erythematosus: ten years of experience at the national institute of health. *Seminars Arthritis Rheum* 14: 52-59, 1984. (レベル V)
- 15) Matthey RA and Petty TL. Treatment of acute lupus pneumonitis with azathioprine. *Chest* 66: 219-220, 1974. (レベル V)
- 16) Matthey RA, Hudson LD, and Petty TL. Acute lupus pneumonitis: response to azathioprine therapy. *Chest* 63: 117-120, 1973. (レベル V)
- 17) Zamora MR, Warner ML, Tuder R, et al. Diffuse alveolar hemorrhage and systemic lupus erythematosus. Clinical presentation, histology, survival, and outcome. *Medicine* 76: 192-202, 1997. (レベル V)
- 18) Travis WD, Colby TV, Lombard C, et al. A clinicopathologic study of 34 cases of diffuse alveolar hemorrhage with lung biopsy confirmation. *Am J Surg Pathol* 14: 112-125, 1991.
- 19) Erickson RW, Franklin WA, and Emlen W. Treatment of hemorrhagic lupus pneumonitis with plasmapheresis. *Seminars in Arthritis Rheum* 24: 114-123, 1994. (レベル V)
- 20) Millman RP, Cohen TB, Levinson AL, et al. Systemic lupus erythematosus complicated by acute pulmonary hemorrhage: recovery following plasmapheresis and cytotoxic therapy. *J. Rheumatology* 8: 1021-22, 1981. (レベル V)
- 21) Howe HS, Boey ML, Fong KY, et al. Pulmonary hemorrhage, pulmonary infarction, and the lupus anticoagulant. *Annals of Rheumatic Disease* 47: 869-872, 1988. (レベル V)
- 22) Onomura K, Nakata H, Tanaka Y, et al. Pulmonary hemorrhage in patients with systemic lupus erythematosus. *J Thorac Imag* 6: 57-61, 1991. (レベル V)
- 23) Schwab EP, Schumacher Jr HR, Freundlich B, et al. Pulmonary alveolar hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Seminars Arthritis Rheum*, 23: 8-15, 1993. (レベル V)
- 24) Abud-Mendoza C, Diaz-Jananen E, and Alarcon-Segovia D. Fatal pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *J Rheumatol* 12: 558-561, 1985. (レベル V)
- 25) Marino CT and Pertschuk LP. Pulmonary hemorrhage in systemic lupus erythematosus. *Arch Intern Med* 141: 201-203, 1981. (レベル V)

第3章 難治性心肺病変

IV. 強皮症心

京都大学大学院医学研究科内科学講座臨床免疫学

田中 真生

1. 定義, 疫学, 予後

狭義には強皮症にともなう心筋の線維化を主体とした心筋障害で, 伝導障害による不整脈や心機能低下をともなう。広義には心筋炎, 心膜炎, 弁膜症, 冠動脈病変を含めている。いずれも肺高血圧症による二次性の障害(肺性心)は含まない。強皮症患者で心電図異常, 上室性・心室性不整脈, 刺激伝導障害は約50%近くあるとされる(1)。剖検例では70~81%の例で, 心筋に線維化を認めたとする報告があるが, これには死亡例が多いことも念頭に置く必要がある(2, 3)。いずれにせよ無症候性のものや, 心症状が肺線維症など他の合併症による症状に比し目立たない場合, 検出されていない症例があると考えられる。洞性および心室性不整脈や心不全症状をきたすが, なかでも心室性不整脈は突然死にもつながり予後に大きく関与する(4)。

2. 病態, 病型分類

タリウム心筋シンチで可逆および非可逆的な灌流異常をdiffuse typeおよびlimited typeでも高頻度で認める(5)。しかしlimited typeのほうが心筋障害は少ない(6)。このような灌流異常はニフェジピンやジピリダモールで改善すること(7), また一過性の部分的な壁運動異常が寒冷刺激で惹起されることより, 心筋灌流微小血管のレイノー様反応が示唆される(8,9)。すなわち心筋でも肺や腎と同様に小動脈・細動脈の線維性硬化による臓器レイノー現象(organ Raynaud's phenomenon)が起こっていることが考えられる。さらに間欠的な虚血状態は病的に心筋組織のcontraction band necrosisの所見からも示唆される(10)。しかし手指のレイノー現象が同時に観察されないこともあり, 寒冷時におけるこの一過性の心筋の灌流障害は必ずしもレイノー様反応ではなく通常の狭心症との鑑別も必要である。また線維化した肺血管床が寒冷時に静脈還流を健常人ほど増やせない, あるいは寒冷刺激による肺灌流減少の機序に由来する可能性も考えられる(11)。

心筋の線維化は以上のような間欠的な心筋の微小血管系の虚血と関係があり, 心筋に浸潤する肥満細胞を介すると考えられている(12)。障害部位により次のように病型分類出来る。心筋障害:心筋炎, 心筋線維化, 伝導障害; 心膜炎:心外膜炎, 心嚢水, 心内膜炎, 弁膜症; 冠動脈病変。

3. 診断

臨床症状は, 動悸(心室性機外収縮, 洞性頻脈等の不整脈による), 労作時呼吸苦(うっ血性心不全による), 胸痛(狭心症や心外膜炎による。心外膜炎により心膜摩擦音をともなうこともある)である。しかし臨床症状に対する肺病変・心病変の関与の度合いを評価することは困難な場合が多い。無症候性のものもあり, 後述の各種生理学的検査, 画像検査にて異常所見を見出し診断する。すなわち心外膜の肥厚, 心嚢水の貯留, 弁膜症, 心筋の基質的变化(線維化)とそれにともなう不整脈・刺激伝導障害あるいは心臓の壁運動障害や壁肥厚を検出する。心外膜の肥厚, 心嚢液は約半数の患者で認められる。しかし症状のある心外膜炎, 心タンポナーゼはまれである。診断には以下の検査が有用である。

1) 生理学的検査

12誘導安静時心電図, トレッドミル負荷心電図, 24時間ホルター心電図, 平均加算化心電図(signal averaged ECG, SA-ECG)。このうち特に有用な検査について詳述する。

(1) 12誘導安静時心電図: Fallansbee(1)らは, 過去の文献から102例を集計し解析した結果, QRS延長を欠く中隔梗塞パターンが強皮症患者で健常者より有意に多く認められ(10% vs 0%, $p < 0.001$), 心室伝導異常(17%)とともに心筋線維化進行の指標となる所見と報告した。

(2) 平均加算化心電図(SA-ECG): 心室遅延電位(ventricular late potential, LP)は障害心筋部位を經由し遅延した電位である。Paradiso(13)らの報告では, LPが強皮症で健常人より有意に高頻度で検出された(46% vs 8%, $p < 0.004$)。さらにLPのある患者のスキンスコアは無い患者に比べ有意に高値であった(中央値: 10 vs 6, $p < 0.005$, 図1)。

2) 画像検査

胸部単純X線写真, 心臓超音波検査, 心筋シンチグラフィ(99mTl, 201Tc, 123I-MIBG, SPECT), 心臓カテーテル検査. このうち特に有用な検査について詳述する.

(1) 経胸壁ドプラ心エコー法: ドプラ法を用いて体表から冠血流を検出し(通常LAD), 冠動脈血流速のパターンや血流速予備能から冠動脈狭窄の診断に用いられる. ATP負荷時の冠血流上昇率で示される冠予備能(coronary flow reserve: CFR)は, 正常なら3~5であるが, 狭窄がある時は2にも達しないとされる. Sulli(14)らの報告では心電図異常のない強皮症患者でも48%の患者でCFRの低下を認めた(CFR \leq 2). 特に拡張期流速(diastolic velocity)の最大値(peak diastolic velocity CFR: PdvCFR)と時間流速積分値(velocity time integral CFR: VtiCFR)は, 健常人に比し有意な減少を認めた(p<0.0001, 図2). さらにPdvCFRもVtiCFRもlimited typeよりもdiffuse typeで有意な減少を認めた(各々 p<0.004, p<0.001, 図2). 一方, これらの数値で年齢, 病歴, 自己抗体の有無, また末梢循環障害の程度との有意差はなかった.

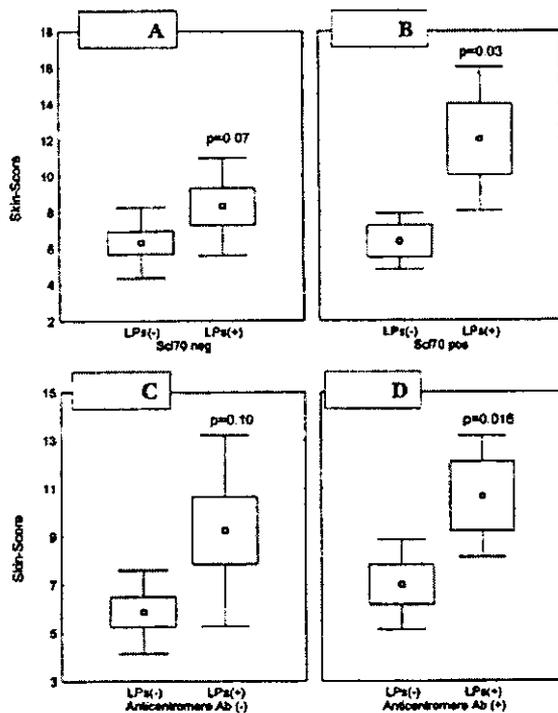


図1

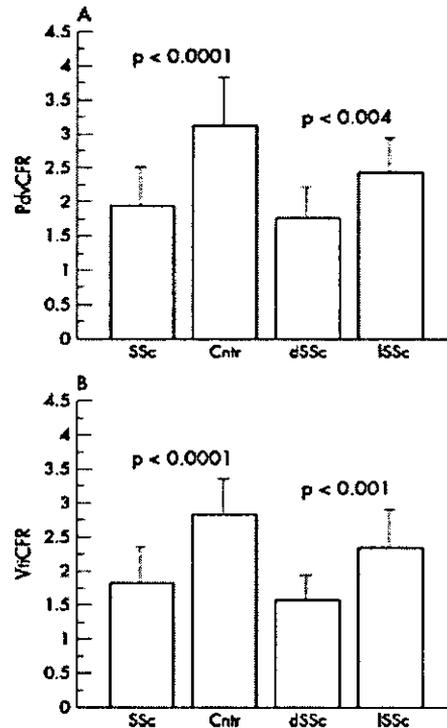


図2

4. 治療

現在のところ強皮症心に特異的で決定的な治療法がないため, 病態にあわせた一般的な循環器内科的治療を行うのが妥当と考えられる. 各病態において高用量のステロイドを使用するのは強皮症腎(SRC)を惹起するので推奨できないが, 治療すべき病態の優先度を考え検討を要することもある(15).

1) 心外膜炎

(1) NSAID [推奨A]

(2) 副腎皮質ステロイド [推奨B]

心外膜炎が急性であり進行性で痛みなど症状のある場合は, NSAID(アスピリン650mg/3-4hour, あるいはインドメタシン25-50mgX4回/日)を用いる. しかし腎不全例は使用に慎重を要する. 相当量の心嚢水が貯留し, 心タンポナーゼをきたす場合は心嚢穿刺を行う. 収縮性心外膜炎の場合は, 心外膜切除を必要とすることがある.

2) 心筋炎

(1) 副腎皮質ステロイド [推奨B]

心機能低下例には, SRCに十分注意しながらやむを得ずステロイドを用いることになるが, 高用量を要する場合が多い.