

3) 心不全

心筋線維化による進行性の左心不全の場合、拡張型心筋症(DCM)などの重症心不全の治療に準じる。

4) 不整脈

(1) 抗不整脈薬 [推奨A]

(2) ペースメーカー植込術 [推奨A]

不整脈の種類に合わせ抗不整脈薬を用いる。重篤な房室ブロック例にはペースメーカー植込術適応となる。

文 献

1. Follansbee WP, Curtiss EI, Rahko PS, Medsger TA, Jr., Lavine SJ, Owens GR, and Steen VD: The electrocardiogram in systemic sclerosis (scleroderma). Study of 102 consecutive cases with functional correlations and review of the literature. *Am J Med* 79: 183-192, 1985. (V)
2. D'Angelo WA, Fries JF, Masi AT, and Shulman LE: Pathologic observations in systemic sclerosis (scleroderma). A study of fifty-eight autopsy cases and fifty-eight matched controls. *Am J Med* 46: 428-440, 1969. (V)
3. Follansbee WP, Miller TR, Curtiss EI, Orié JE, Bernstein RL, Kiernan JM, and Medsger TA, Jr.: A controlled clinicopathologic study of myocardial fibrosis in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 17: 656-662, 1990. (III)
4. Kostis JB, Seibold JR, Turkevich D, Masi AT, Grau RG, Medsger TA, Jr., Steen VD, Clements PJ, Szydlo L, and D'Angelo WA: Prognostic importance of cardiac arrhythmias in systemic sclerosis. *Am J Med* 84: 1007-1015, 1988. (V)
5. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Steen VD, Uretsky BF, Owens GR, and Rodnan GP: Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med* 310: 142-148, 1984. (V)
6. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA, Jr., Owens GR, Steen VD, and Rodnan GP: Myocardial function and perfusion in the CREST syndrome variant of progressive systemic sclerosis. Exercise radionuclide evaluation and comparison with diffuse scleroderma. *Am J Med* 77: 489-496, 1984. (III)
7. Duboc D, Kahan A, Maziere B, Loch C, Crouzel C, Menkes CJ, Amor B, Strauch G, Guerin F, and Syrota A: The effect of nifedipine on myocardial perfusion and metabolism in systemic sclerosis. A positron emission tomographic study. *Arthritis Rheum* 34: 198-203, 1991. (V)
8. Alexander EL, Finstein GS, Weiss JL, Heuser RR, Leitl G, Wagner HN, Jr., Brinker JA, Ciuffo AA, and Becker LC: Reversible cold-induced abnormalities in myocardial perfusion and function in systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 105: 661-668, 1986. (V)
9. Ellis WW, Baer AN, Robertson RM, Pincus T, and Kronenberg MW: Left ventricular dysfunction induced by cold exposure in patients with systemic sclerosis. *Am J Med* 80: 385-392, 1986. (V)
10. Bulkley BH, Ridolfi RL, Salyer WR, and Hutchins GM: Myocardial lesions of progressive systemic sclerosis. A cause of cardiac dysfunction. *Circulation* 53: 483-490, 1976. (V)
11. Furst DE, Davis JA, Clements PJ, Chopra SK, Theofilopoulos AN, and Chia D: Abnormalities of pulmonary vascular dynamics and inflammation in early progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 24: 1403-1408, 1981. (III)
12. Lichtbroun AS, Sandhaus LM, Giorno RC, Kim H, and Seibold JR: Myocardial mast cells in systemic sclerosis: a report of three fatal cases. *Am J Med* 89: 372-376, 1990. (V)
13. Paradiso M, Di Franco M, Musca A, Basili S, Riccieri V, Paoletti V, De Matteis A, and Mammarella A: Ventricular late potentials in systemic sclerosis: relationship with skin involvement. *J Rheumatol* 29: 1388-1392, 2002. (III)
14. Sulli A, Ghio M, Bezante GP, Deferrari L, Craviotto C, Sebastiani V, Setti M, Filaci G, Puppo F, Barsotti A, Cutolo M, and Indiveri F: Blunted coronary flow reserve in systemic sclerosis: a sign of cardiac involvement in asymptomatic patients. *Ann Rheum Dis* 63: 210-211, 2004. (III)
15. Braunwald E, Zipes DP, and Libby P: *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine* (7th ed), Chapter 56 Rheumatic diseases and the heart, 2001. (VI)

第3章 難治性心肺病変

V. 肺高血圧症

藤田保健衛生大学感染症リウマチ内科 吉田 俊治

1. 定義、疫学、予後

1) 定義

肺高血圧症(pulmonary hypertension, PH)は、肺動脈圧が異常に高い状態であり、WHOが採用している「平均肺動脈圧が安静時に25mmHg以上のもの」を用いることが多い。

2) 疫学

厚生省の混合性結合組織病(mixed connective tissue disease, MCTD)調査研究班が1998年に世界に先がけて全国疫学調査を行った¹⁾。それによると、MCTD1,651例中PH合併例は83例(5.02%)、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus, SLE)で9,015例中82例(0.90%)、強皮症(systemic sclerosis, SSc)で3,778例中100例(2.64%)、多発性筋炎・皮膚筋炎(polymyositis/ dermatomyositis, PM/DM)で3,349例中19例(0.56%)にみられた。PPHの一般人口における有病率が100万人あたり1-2人であることを考えると、この膠原病四疾患のPH合併率は著しく高いことがわかる。ただ2003年の本班での検討²⁾では、無症状で心エコー検査にて肺高血圧を認めた症例がほぼ同数有り、PHを疑う徴候の見られない患者でもその検索の必要なことが示唆される。PHに関するWHOのシンポジウムでも、SSc関連疾患(つまりSScとMCTD)では、症状の有無や変化に関わらず毎年心エコー検査をすべきであるとしている。

(3)膠原病性PHの予後

前述のごとく、一般にPHの予後は著しく不良である。また予後良好なはずのMCTDにPHが高率に合併し、MCTDの最大の死因であることが判明している。MCTDに合併するPHを解析すると、予後が比較的良好な群と通常のPHと同様予後不良な群に分けられることが判明した。統計学的解析により予後悪化因子として抽出されてきたものは、分割表法では肺線維症、肺拡散能障害、労作時胸骨後痛、胸骨左縁収縮期雑音、疲れ易さ、筋逸脱酵素上昇があった³⁾。また多変量解析では多発関節炎、PHの確診例、筋逸脱酵素上昇、SSc関連の皮膚病変が抽出された。そしてPM/DMの診断基準を満たす例の生命予後は不良であった。

2. 病態、病型分類および重症度分類

肺動脈圧が高くなる原因として肺毛細血管より前に原因あるものと後にあるものがあり、前者を前毛細血管性PH、後者を後毛細血管性PHと呼んでいる。前毛細血管性PHは肺動脈性高血圧症(pulmonary arterial hypertension, PAH)とも呼ばれている。

原発性PAH(idiopathic PAH, IPAH)は、原因不明のPHであり、肺血管に病変があり、肺動脈喫入圧が正常(12mmHg以下)の前毛細血管性PHである。内皮細胞、平滑筋細胞、筋線維芽細胞、マクロファージを伴う無秩序な血管の塊であるplexiform lesionが本疾患に特徴的にみられる。IPAHでもしばしば免疫異常が見られ、膠原病性PAHでplexiform lesionがみられるなど、IPAHと膠原病性PAHとは類似点が少なくない。

膠原病に伴うPHは、病態からみて次の4つに分けられる。

- ・ PAH：肺動脈の末梢での内腔の狭窄、閉塞によるもので、IPAHと類似し膠原病性PHの主要病態である。
- ・ 間質性肺病変によるPH：間質性肺病変による右心室への負荷によるもの。実際には、間質性肺病変が強くてもあまり肺動脈圧は上がらないと言われている。
- ・ 慢性肺血栓塞栓症によるPH：肺血流シンチでIPAHと鑑別可能な区域肺動脈以上を閉塞する慢性マクロ肺血栓塞栓症と鑑別不可能な筋性肺動脈以下を閉塞する慢性マイクロ肺血栓塞栓症に分けられる。抗リン脂質抗体症候群でみられやすいが、高度のPAHでは併存する。
- ・ 肺動脈末梢の血管炎によるPAH：SLEや高血圧動脈炎などで報告がある。

膠原病性PHの重症度分類はなされていないが、IPAHのそれは、厚生省特定疾患呼吸不全調査研究班より1998年度に重症度基準案が作成された⁴⁾。それによると、stage分類を基本として、NYHA心機能分類を優先したのものとなっている。具体的には、stage1はNYHA I度、stage2はNYHA II度、stage3はNYHA III度で肺動脈平

均圧が55mmHg未満、stage4はNYHAⅢ度で肺動脈平均圧が55mmHg以上、stage5はNYHAⅤ度となっている。さらにCTRが60%以上の場合や、右心不全の既往のある症例では、stageを1ランク上げる。この重症度分類は、膠原病性PHにも準用できる可能性があり、今後の検討が必要と思われる。

3. 診断

膠原病性PHもIPAHと基本的には変わりはないが、前者ではIPAHの治療には用いられない免疫抑制療法などの可能性も考えられるため、早期診断の重要性は論を待たない。

PHの診断方法でもっとも高頻度になされるのがドップラー心エコーと右心カテーテル検査である。右心カテーテル検査を独自に行いにくいリウマチ専門医も少なくないため、厚生省MCTD研究班では、MCTDにおけるPH診療の手引き⁵⁾を作成している(表1)。他の膠原病に伴うPHも原則的にはこの診断基準を準用できるものと思われる。

表1 MCTD肺高血圧症診断の手引き (文献5より)

I 臨床および検査所見

1. 労作時の息切れ
2. 胸骨左縁収縮期性拍動
3. 第Ⅱ肺動脈音の亢進
4. 胸部X線像で肺動脈本幹部の拡大あるいは左第Ⅱ弓突出
5. 心電図上右室肥大あるいは右室負荷
6. 心エコー上右室拡大あるいは右室負荷

Ⅱ 肺動脈圧測定

1. 右心カテーテルで肺動脈平均圧が25mmHg以上
2. 超音波心ドップラー法による右心系の圧が右心カテーテルの肺動脈平均圧25mmHg以上に相当

診断：MCTDの診断基準を満たし、Ⅰの4項目以上が陽性、あるいはⅡのいずれかの項目が陽性的場合、肺高血圧症ありとする。Ⅰの3項目陽性的場合、肺高血圧症疑いとする。

除外項目：

- 1) 先天性心疾患
 - 2) 後天性心疾患
 - 3) 換気障害性肺性心
-

4. 治療

1) 膠原病性PHの治療

大部分の膠原病性PHは前毛細血管性のものであり、またIPAHにしばしば免疫異常が伴うことから、IPAHと類似した病態を示していると考えられている。慢性マクロ血栓塞栓性PHには内科的治療は無効であるが、外科的適応があるものは、積極的に肺血栓内膜除去術を行う。それ以外のIPAH類似の膠原病性PHの治療を簡単にまとめると、

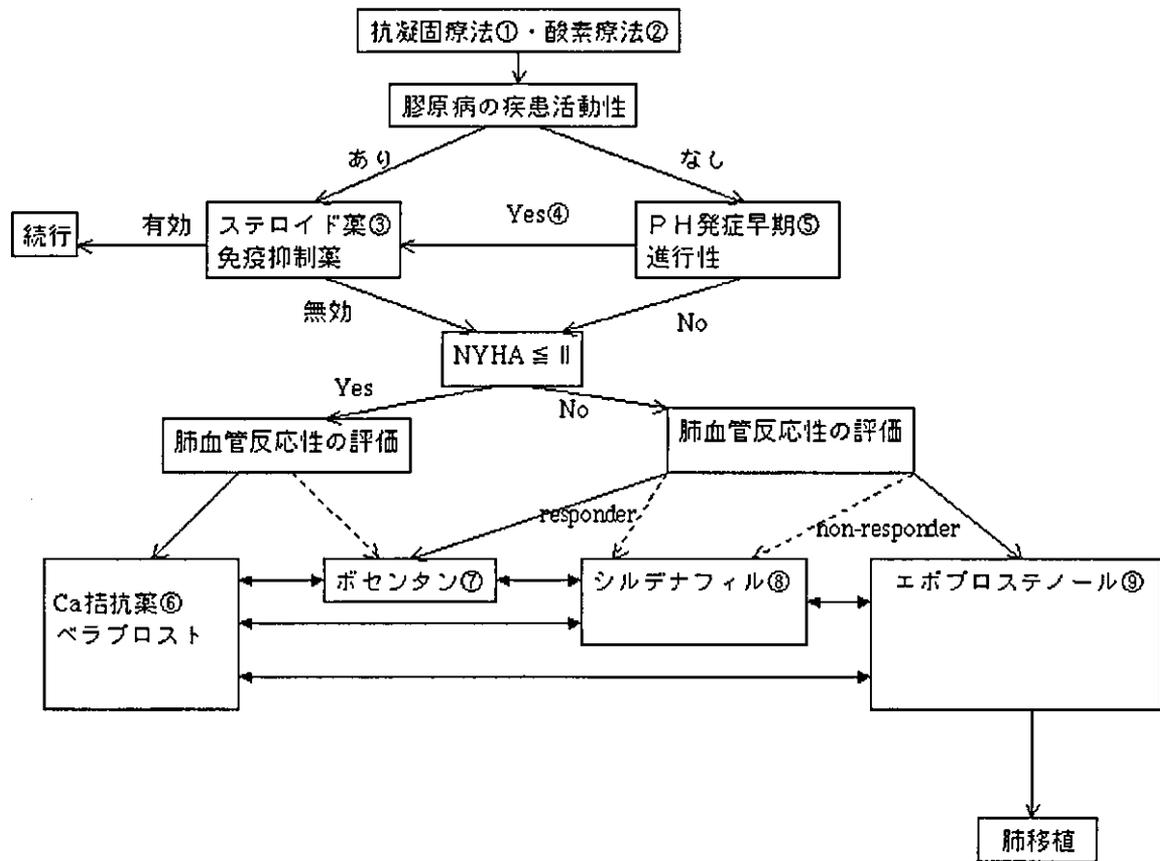
- ・速やかに抗凝固薬を使用する
- ・右心負荷の軽減のため、有効な肺血管拡張薬を用いる
- ・生活指導も重要で、安静に努め、PHの増悪因子である喫煙、感染症、発熱、貧血、塩分・水分の過剰摂取、寒冷暴露、疲労の除去に努める。

MCTDのPHに対する薬物療法については、1996年、厚生省MCTD研究班が治療指針⁶⁾を出している。その後、いくつかの重要な進歩が見られた。ひとつはPGI₂の登場である。我が国独自の経口薬(ベラプロスト)のほか欧米で広く使用されている静注用PGI₂(エポプロステノール)が我が国でもIPAHに使用できるようになり、しかも在宅静注療法も保険適用された。

またIPAHの治療ガイドラインが、米国⁷⁾や我が国⁸⁾でも作成されたことである。膠原病性PHの治療において

IPAHの治療ガイドラインともっとも異なる点は、ステロイド薬の扱いである。厚生労働省MCTD研究班における膠原病合併PHの治療の現況に関するアンケート調査によると、臨床系班員施設の調査⁹⁾と全国疫学調査の2次調査¹⁰⁾のいずれの調査でも、ステロイド薬は高率に使用されていた。厚生労働省の重点研究班の治療ガイドラインとの整合性に気を付けつつ、ステロイド薬の使用を含んだ2002年治療指針改訂案が発表された¹¹⁾。現在、厚生労働省MCTD研究班で検証が行われつつある。その後、新たな薬剤が我が国でも使用可能となりつつあり、修正したガイドラインを作成した(図1)。

図1 膠原病性PHの治療指針ガイドライン案



- ①抗凝固療法：消化管に潰瘍のない例、抗リン脂質抗体症候群併存例ではアスピリン服用にもかかわらず肺高血圧症を認める例に適用。
- ②酸素吸入：血中酸素飽和度が90%以下の症例に適用。
- ③ステロイド薬、免疫抑制薬：使用量に関しては確立されていないがステロイド薬については中等量以上が望ましい。免疫抑制薬には保険適応がない。
- ④これに関しては、未だevidenceが少ない。
- ⑤PH発症早期、進行性：早期や進行性の定義は確立されていないが、NYHA I度(あるいはII度まで)で肺高血圧症の症状が出る前が望ましい。
- ⑥Ca拮抗薬、ベラプロスト：Ca拮抗薬は、肺血管反応性がある場合にも使用する。ベラプロストは、肺血管反応性がみられない場合にも、有効な場合がある。
- ⑦ボセンタン：治験が終了し、厚生労働省が審査中の薬剤である。NYHA I度、II度での使用も場合によっては考慮すべきと思われる。
- ⑧シルデナフィル：膠原病性肺高血圧症に対する保険適応はない。肺血管反応性有無にかかわらず、使用したり、あるいは他の薬剤と併用することも考えられる。
- ⑨エポプロステノール：在宅治療に関する保険適応はない(厚生労働省審査中)。

2) 主な治療薬(表2)

(1) 酸素、抗凝固薬、カルシウム拮抗薬など

- ・酸素吸入は SaO_2 が90%以下の症例に適用する【推奨B】。
- ・抗凝固薬の適応は①消化管に潰瘍のない例、②抗リン脂質抗体症候群併存例ではアスピリン服用にもかかわらずPHを認める例とする【推奨B】。
- ・カルシウム拮抗薬は、急性血管拡張試験で有効な場合に投薬する【推奨B】。
- ・ジギタリス、利尿薬、カテコールアミンの使用はIPAHに準ずる【推奨B】。

(2) 副腎皮質ステロイド薬・免疫抑制薬【推奨C】

以前から、ステロイド薬や免疫抑制薬が膠原病性PHに有効と思われる症例のあることが報告されている。また厚生省MCTD研究班内の約40例のPH合併膠原病の治療状況を見ると、ステロイド薬が64%に使用されており、ステロイド薬投与群は非投与群に比し肺動脈圧の改善度が有意に優れていた⁹⁾。このように少なくとも一部の症例ではステロイド薬・免疫抑制薬の有効な可能性があり、特に経験的には発症早期・軽症のPHに有効な可能性が考えられる。ただ発症早期、軽症の定義や投与量については、今後の検討が必要である。

(3) プロスタサイクリン(プロスタグランジン I_2 (PGI $_2$))療法【推奨A】

PGI $_2$ は強力な血小板凝集抑制作用と血管平滑筋弛緩による血管拡張作用が主たる作用の血管内皮で合成されるPGである。抗炎症作用や好中球遊走抑制作用、線溶系賦活作用も有する。肺では強力な肺血管拡張作用と強力な血小板凝集抑制作用および肺の血管透過性抑制作用がみられる。

近年、我が国でも本薬剤の経口薬(ベラプロスト)と静注薬(エポプロステノール)が相次いでIPAHに対して保険適用となった。特に静注薬のエポプロステノールは有効例が多く、多くのPH患者の福音となりうる。ただ24時間持続投与が必要であり、有効治療域に達するまで薬剤量を漸増する必要のあることやわずかな投与量の変動で作用・副作用が変動しやすいこと、ほぼ毎日新たに薬液を調製する必要があることなど煩雑な面もある。本薬剤の副作用・問題点としては、血小板減少、神経障害性下肢痛、腹水、耐性による効果減弱がある。最近、IPAHでは在宅持続静注療法も保険適用となり、長期的に持続静注が必要な患者さんでも退院できるようになった。米国などではSSc関連疾患(SScやMCTDを含む)に対しても使用が認められている¹²⁾が、我が国でも「原発性を除く肺動脈性PH」に対し、平成16年、保険適用が認められた。経口薬のベラプロストについても、新しい剤型のもとで、治験中である。

(4) エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン)【推奨A】

エンドセリンは、血管内皮細胞から産生される生体内でもっとも強力な血管収縮物質であり、また血管平滑筋細胞の増殖因子でもある。その受容体には、血管平滑筋細胞表面にあり血管収縮や平滑筋増殖に作用するA型受容体と、血管内皮細胞にありむしろ血管拡張に作用するB型受容体がある。ボセンタンは、A、B型両方の受容体に結合する物質で、強力な血管収縮抑制作用がある。欧米では、既にIPAHとSSc関連疾患性PHに適応があり¹³⁾、日本でも両者に対する治験が終了し、厚生労働省で審査中である。エポプロステノールと異なり、経口薬であり、その効果は、ベラプロストより強くエポプロステノールより弱い程度と思われる。

(5) シルデナフィル【推奨B】

サイクリックGMP特異的フォスホジエステラーゼ5型に対する選択的阻害薬である。この酵素は肺と陰茎に多量に存在し、陰茎動脈を拡張することから肺の血管拡張の可能性が考えられ、実際、原発性や膠原病性のPHに有効との報告がある¹⁴⁾。体血圧は低下させないが、肺動脈圧を有意に低下させ、心拍出量を増加させる。25mg錠を1日2回服用するだけで、臨床所見も改善し、副作用も見られないようである。現時点で保険適応はない。

(6) 一酸化窒素(NO)【推奨B】

強力な血管拡張作用のあるもので、以前から特殊な施設でのみ実験的に使用されていた。ただ高純度なNOの供給には高度の技術が必要であった。平成14年には、新生児におけるPHによる低酸素性呼吸不全の改善を目的にINO maxという商品名のNOが厚生労働省でオーファンドラッグの指定を受けている。

(7) Iloprost吸入【推奨B】

Iloprostは安定なプロスタサイクリン誘導體で、その吸入によりPH患者の肺血管を選択的に拡張し、血行動態および運動療法の成績を向上させるものである。1日6~9回吸入するもので、海外の報告ではNYHA分類が1段階改善し、6分間歩行距離が10%以上改善した¹⁵⁾。まだ我が国では使用されていない。

(8) Treprostinil [推奨B]

これもプロスタサイクリン誘導体で持続的に皮下注射するものである。2002年に米国FDAが認可している¹⁶⁾。まだ我が国では使用されていない。

表2 膠原病性肺高血圧症に有効な可能性のある治療法

薬剤名	市販名	推奨の強さ	投与方法
酸素		B	吸入
ワルファリンカリウム	ワーファリン	B	経口1~3mg/日
プレドニゾン	プレドニン	C	経口30~60mg/日
ニフェジピン	アダラートL	B	経口40mg/日
ベラプロストナトリウム	ドルナー プロサイリン	B	経口60~180 μ g/日
ボセンタン		A	経口250mg/日
シルデナフィル	バイアグラ	B	経口50mg/日
エポプロステノール	フローラン	A	点滴静注
一酸化窒素		B	吸入
Iloprost		B	吸入
Treprostinil		B	皮下注射

5. おわりに

膠原病性PHはその頻度が高く、しかも予後を規制する因子が見いだされている。その存在に常に留意し、早期診断に努めると共に、PGI₂を含めた適切な治療が望まれる。

このガイドラインは、厚生労働科学研究補助金免疫アレルギー予防・治療研究事業「全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究」（主任研究者：三森経世）、同事業「免疫疾患の合併症とその治療法に関する研究」（主任研究者：橋本博史）、および難治性疾患克服研究事業「混合性結合組織病の病態、治療と関連する遺伝的因子、自己抗体の研究」（主任研究者：近藤啓文）との協議のもとに合同で作成されたものである。

文 献

- 1) 東条毅、秋谷久美子、鳥飼勝隆、ほか：膠原病四疾患における肺高血圧症の頻度に関する全国疫学調査。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書、p.3-6, 1999 (レベルIV)
- 2) 吉田俊治、深谷修作：膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析。厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書、p.40-43, 2004 (レベルIV)
- 3) 鳥飼勝隆、深谷修作、松本美富士、ほか：肺高血圧症を合併した混合性結合組織病患者の予後の検討。厚生省特定疾患皮膚・結合組織疾患調査研究班混合性結合組織病分科会平成10年度研究報告書、p.20-23, 1999 (レベルIV)
- 4) 岡田修、田辺信宏、巽浩一郎、ほか：重症度基準よりみた原発性肺高血圧症の臨床的検討。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班 平成10年度呼吸不全調査研究報告書、p.130-133, 1999 (レベルVI)
- 5) 東条毅：混合性結合組織病診断の手引き（1996年改訂版）。厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班平成7年度報告書、p.1-3, 1996 (レベルVI)

- 6) 国枝武義 : MCTDの病態別治療指針、肺高血圧症。鳥飼勝隆、柏木平八郎、東条毅・編 : 厚生省特定疾患混合性結合組織病調査研究班混合性結合組織病の治療指針、p.26-31, 1996 (レベルVI)
- 7) Rubin LJ: Primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 34:296-301, 1997 (レベルIV)
- 8) 岡田修、田辺信宏、國井玲子、ほか : (重点研究事業)原発性肺高血圧症新規登録状況。厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班呼吸不全調査研究班 平成11年度呼吸不全調査研究報告書、p.205-209, 2000 (レベルVI)
- 9) 吉田俊治、近藤啓文、高崎芳成、ほか : 肺高血圧症を合併した膠原病患者の治療状況に関する検討。厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成11年度研究報告書、p.15-18, 2000 (レベルIV)
- 10) 吉田俊治、岡田純、近藤啓文、ほか : 膠原病4疾患における肺高血圧症の治療状況に関する全国疫学調査。厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成12年度研究報告書、p.28-31, 2001 (レベルIV)
- 11) 吉田俊治、岡田 純、近藤啓文、ほか : MCTD合併肺高血圧症の治療指針(案)。厚生省特定疾患対策研究事業混合性結合組織病に関する研究班平成13年度研究報告書、p.18-21, 2000 (レベルVI)
- 12) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. *Ann Intern Med* 132:425-434, 2000 (レベルII)
- 13) Channick RN, Simonneau G, Sitbon O, et al: Effects of the dual endothelin-receptor antagonist bosentan in patients with pulmonary hypertension: a randomized placebo-controlled study. *Lancet* 358:1119-1123, 2001 (レベルII)
- 14) Sastry BK, Narasimhan C, Reddy NK, et al: A study of clinical efficacy of sildenafil in patients with primary pulmonary hypertension. *Indian Heart J* 54:410-414, 2002 (レベルV)
- 15) Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al: Inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 347:322-329, 2002 (レベルII)
- 16) Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 165:800-804, 2002 (レベルII)

第4章 難治性消化管症状

北里大学医学部内科学V 遠藤 平仁

全身性自己免疫疾患は表1に示すように多様な消化管病変を合併する。特に強皮症75～90%の症例で消化管症状を合併する(1)。ついで全身性エリテマトーデス(SLE)が25～40%の頻度で多様な消化管症状を合併する(2)。血管炎症候群や関節リウマチでも稀に血管炎、アミロイドーシスなどによる消化管症状を合併することがある。本ガイドラインでは合併頻度の高い強皮症並びにSLEの消化管合併症について示す。

表1. 膠原病の消化管病変

	口腔・食道	胃	小腸	大腸その他
全身性エリテマトーデス	口腔潰瘍		ループス腸炎(虚血性腸炎型), 蛋白漏出性胃腸症	大腸潰瘍・穿孔, ループス腹膜炎
関節リウマチ	開口制限		アミロイドーシス, 血管炎(潰瘍・出血・穿孔)	アミロイドーシス, 血管炎(潰瘍・出血・穿孔)
強皮症	開口制限, 歯肉萎縮, 逆流性食道炎, バレット食道	萎縮性胃炎 消化管出血	慢性偽性腸閉塞症, 吸収不良症候群, 腸管囊腫様気腫症	偽憩室, 気腹
多発性筋炎・皮膚筋炎	嚥下障害(輪状咽頭筋による嚥下困難症)	胃癌の合併	腸管囊腫様気腫症	大腸癌の合併
血管炎症候群			血管炎(潰瘍・出血・穿孔)	血管炎(潰瘍・出血・穿孔)
ベーチェット病	アフタ性潰瘍, 食道潰瘍		腸管ベーチェット病(回腸潰瘍)	腸管ベーチェット(大腸潰瘍・アフタ)

A. 全身性強皮症の難治性消化管病変

1. 定義、疫学、予後

強皮症は臨床的に問題となるあるいは自覚症状を有する消化管病変は約50%の症例で認められる(1)(3)。食道病変は検査上75～90%の例で確認されるが自覚症状は乏しいことが多い。肛門直腸病変は50～70%、小腸蠕動低下40%、大腸病変は10～50%の症例で認める(1)(3)。強皮症患者の43%は消化管症状により脂肪吸収障害を示しその50%の症例は栄養吸収不良を示す(1)。特に再発を繰り返す偽性腸閉塞は患者QOLを低下させ生命予後を悪化させる指標である(3)。

2. 病態、病型分類及び重症度分類

強皮症のLimited型は食道病変のみを合併することが多い。一方Diffuse型は食道から腸管全体の広汎な消化管病変を合併する(1)。しかし病理組織変化は消化管全体で共通であり、消化管平滑筋層の萎縮と周囲の著明な線維化と粘膜下層の線維化が主病変であるが消化管上皮細胞の変性は見られない(3)。上部消化管は食道の中、下部の蠕動低下と下部食道括約筋圧低下によりおこる。そのため胃食道逆流症(GERD)、逆流性食道炎を合併し嚥下困難をおこす。

腸管病変は腸管蠕動低下と拡張、偽性腸閉塞及び腸内細菌過剰増殖に伴う栄養吸収不良症候群、頻回の下痢であり、まれに腸管囊腫様気腫症及び気腹症を合併する。大腸病変により重篤な便秘(1週間に2回以下の排便)が高頻度にみられ、まれに潰瘍や穿孔する報告もある(3)。

早期病態は消化管血流障害や自律神経障害の関与が提唱されている。抗筋層間神経節細胞抗体が出現し、消化管平滑筋層間神経節細胞のムスカリンM3受容体を選択的に抑制することにより消化管蠕動を抑制し病態形成に関与する(4)。結果として平滑筋の萎縮が惹起され最終的に線維性組織に置換され非可逆的病変として完成している。対症療法としての蠕動促進薬は線維化の進展した段階では無効である(3)。小腸病変は蠕動消失に伴う腸内細菌の過剰増殖は吸収不良に関係しその制御が蠕動、吸収不良是正に有用である(5)また食道病変では逆流性食道炎を繰り返すため食道上皮が腸上皮化成を生じ（Barrett食道）食道腺癌が発症することが報告されている(6)。

3. 重症度分類

既報の重症度は臨床症状の変化及び対応する治療法により層別化されている(7)。厚生労働省強皮症調査研究班の消化管病変の重症度分類試案が提唱されている（表2）。上部消化管と下部消化管にわけ同様に病状の進展に伴い分類されている。

表2 全身性強皮症消化管病変の重症度分類（厚生労働省強皮症調査研究班による試案）

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 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) 中心静脈栄養法が必要

4. 診断

Diffuse型は早期より消化管病変を合併することがある。食道、腸管病変を合併する(8)。Limited型は食道病変を高率に合併するが腸管病変は稀である。しかし晩期に吸収不良症候群が徐々に進展する。食道病変は食道下部蠕動低下、拡張であり胃食道逆流症（GERD）の難治例である(1)。上部消化管造影検査は食道下部の拡張や食道蠕動運動を直接捉えることができまた憩室の多発を確認できる。また内視鏡は逆流性食道炎の診断とともにBarrett食道、胃粘膜の毛細血管の拡張を確認し胃粘膜から出血を診断できる(8)。食道・胃の逆流現象を見る食道シンチグラフィーまた24時間食道pH測定により下部食道のpHを24時間にわたり経時的に測定しGERDの診断をする。pHが急速に4以下に低下した時点をもって食道内酸逆流と判断し24時間あたり食道内酸逆流時間の総和の比を酸逆流量の指標として判定する。内視鏡所見とは必ずしも一致しないが自覚症状とは一致する逆流の定量化指標となる(9)。

食道内圧検査は食道運動の食道中、下部の蠕動低下と食道下部括約筋圧の低下評価に有用である。体中部食道から下部括約筋にかけて著しい圧の低下を認める(3)。小腸の蠕動低下は腹部レントゲン写真上の小腸内腸管ガス像、腸管の拡張像から診断され、腸管壁内のガス像や横隔膜下の遊離ガス像は腸管囊腫様気腫、気腹の存在を示す。またCTも腸管の拡張や腸管壁内のガス像は腸管囊腫様気腫症の診断に有用である(10)。便中脂肪量の定量や便の細菌培養が栄養吸収不良や腸内細菌叢の過剰増殖を判定できる(1)。大腸病変は逆行性大腸造影により腸管拡張と広口偽憩室を確認できる(12)。腸管内停滞を測定する方法も行われる。

5. 治療

1) 食道病変の治療

強皮症の食道病変の進展を抑制する方法はない。進展予防にD-penicillamine投与が試みられた報告があるが

無効であった(13)【推奨D】。他の治療法でも進展抑制を確認し得た治療法はなく基本的には病状の進展に対応した対症療法が主体になる。

上部消化管のGERDに対する治療ガイドラインが提唱されている(14)(15)。強皮症に合併した逆流性食道炎は食道蠕動低下が関与しており難治性であるが病態の抑制としてGERDガイドラインが適応できる。強皮症GERD治療は①生活習慣の改善②胃酸抑制薬物療法と③運動機能改善薬の併用が主体になる。生活習慣の改善法は脂肪制限、禁酒、禁煙、体位の工夫が挙げられている(15)【推奨C】。

強皮症の食道病変の治療薬について無作為比較試験はなくエビデンスレベルは非ランダム化比較試験以下の検討あるいはIV分析疫学的検討のみである。しかし一般的なGERDの病態に対するエビデンスの高い検討が報告されており(16)強皮症の治療に適応できる。

GERDの薬物療法の主体は胃酸分泌抑制である。胃酸分泌抑制薬としてプロトンポンプ阻害薬(PPI)はH2受容体阻害薬(H2RA)より治癒率、症状消失率よりともに有意に有効であることが証明された(14,15)【推奨A】。薬剤経済学的にもPPI治療による初期治療はH2RAによる初期治療あるいはH2RAを第1選択として効果が得られない場合にPPI治療を用いるステップアップ治療より優れている(14,15)。以上の結果を踏まえPPIは難治性再発性逆流性食道炎の治療薬として長期継続使用が保険認可されている。SScの食道病変についての治療薬について無作為比較試験はないがSSc逆流性食道炎についてH2RAの効果は不十分であること、PPIが有効であることが報告されている(17-20)。食道蠕動運動障害を伴うGERDは相対的に酸分泌抑制薬の効果は低下する(3)。多くは消化管運動促進薬が併用される。消化管運動亢進薬を併用した場合の効果が報告されている(21)-(29)(表3)。しかし各消化管運動促進薬間の比較試験はないが併用は治療に際し必要である【推奨B】。

逆流防止外科手術は内科的薬物療法に抵抗する難治例に噴門形成術が適応されるが、食道体部蠕動低下が存在すると自覚症状としてのつかえ感が高率に生ずるため強皮症における適応は慎重にすべきである(30)

【推奨D】。狭窄を生じバルーン拡張術を施行した症例の報告がある(31)が重症例における適応が考慮される。

2) 腸管病変の治療

腸管蠕動低下による慢性偽腸閉塞は、①消化管運動促進薬による小腸および大腸の蠕動運動回復、②抗菌薬による腸内細菌の制御が治療上重要である。蠕動促進作用を有するジノプロスト(ProstaglandinF2 α) (26)【推奨C】、Metaclopramide (21) Cisapride (24, 25)、Erythromycin (28, 29)はSScの偽腸閉塞に試みら有効性が報告されている【推奨C】。オクトレオチドは他の運動促進薬が無効であった例に投与しその有効性が報告されている。しかし保険適応はなく、また多剤との厳密な比較試験はないが難治例には試みることができる(27)【推奨C】。

慢性偽性腸閉塞、腸管囊腫様気腫は禁飲食及び腸管カテーテルによる減圧療法そして腸管蠕動促進薬を投与する保存療法を行う(1)【推奨B】。腸管囊腫様気腫症、気腹症が保存療法でも改善がない場合高圧酸素療法が試みられることがある(32)【推奨C】。

また晩期の腸管蠕動低下を繰り返す栄養吸収不良例に蠕動促進薬は無効でありむしろ抗菌薬投与による腸内細菌の過剰増殖の制御が偽腸管閉塞、吸収不良症候群に有効であると報告されている(33)【推奨C】。しかし抗菌薬の適応時期、抗菌薬の種類、投与期間など統一された見解はない。

吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要であり、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪など栄養補充が重要である(3)(34)【推奨C】。保存療法の効果がなく経口摂取が困難な場合に在宅中心静脈栄養法(TPN)が適応になる(35)(36)【推奨C】。TPNは体重減少を改善し患者QOLを改善する。しかしカテーテル感染、心不全などの合併症がある。TPNは完全皮下埋め込み型(ポート型)を用い間欠投与が可能になった。例えば夜間みのみの投与を行い、投与時以外は自由に活動できQOLを改善させることができる。TPNの適応規準の報告がある(37)。1)疾患が非活動期である2)呼吸機能が正常3)腎機能正常4)心循環機能正常5)日常生活動作が保たれTPNのマニュアルがある6)ホームサポートシステムが存在することである。しかし近年その有効性や適応について検討された報告はない。

表3. 消化管運動調整（促進）薬

上：上部消化管
下：下部消化管

作用機序	薬剤名	推奨の強さ	文献 (エビデンスレベル)	
1 ドパミン遮断作用	メクロプラミド	C	21(V)	上下
2 セロトニン刺激作用	クエン酸モサプリド	C	22(V)	上
3 コリン作用	ナバジシル酸 アクラトニウム	報告なし		
4 ドパミン遮断作用	ドンペリドン	C	23(V)	上
5 オピオイド作動作用	マレイン酸トリメプチン	報告なし		
6 セロトニン作動作用	シサプリド	(発売中止)	24, 25(V)	上下
7 PGF2 α 製剤	ジノプロスト	C	26(V)	下
8 ソマトチンアナログ	オクトレオチド	B	27(V)	下
9 モチリン作用	エリスロマイシン	C	28, 29(V)	下

B. 全身性エリテマトーデス

1. 定義、病態、診断

全身性エリテマトーデス（SLE）の消化管病変の軽症例は29%、重症例は8%程度であると報告されている。難治性の病態は腸管の血管炎、蛋白漏出性胃腸症である(2)。SLEの消化管血管炎は0.2～2%と稀な合併症である。消化管出血や消化管穿孔など急性腹症として起こる。SLEの剖検例の63%に腹膜病変があったと報告されているがループス腹膜炎の腹水貯留は0.4%と少ない。急に腹痛と共に急速に腹水のたまる急性ループス腹膜炎と徐々大量の腹水がたまる慢性腹膜炎例が稀に存在する。

SLEの消化管病変は腸管、腹膜炎が存在する。またSLEでも腸管囊腫様気腫が合併した報告がなされている。

2. 治療法

症例そのものが少なく多数例を比較検討した報告はなく分析疫学的検討以下の症例報告によるものが大部分である。消化管血管炎は副腎皮質ステロイド薬の大量投与が行われるが免疫抑制薬の併用も行われる。蛋白漏出性胃腸症は副腎皮質ステロイドホルモン薬中等度（PSL30mg～40mg/日）が有効である(38)(39)【推奨B】。難治性症例の場合シクロフォスファミド投与が有効な場合がある(40)(41)【推奨C】。ループス腹膜炎は副腎皮質ステロイド薬の効果は良好である。しかし難治例の場合免疫抑制薬が併用され有効なことがある(42)。腸管囊腫様気腫は禁食、抗菌薬投与による保存的治療と共に副腎皮質ステロイド薬の投与がなされ著効する例の報告がある。

文 献

A. 全身性強皮症の難治性消化管病変

定義、病態、診断

1. Young,MA, Rose,S Reynald,JC : Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am*, 22,4,797-823,1996
2. Dubois,EL.,Tufanelli,DL.: Clinical manifestations of systemic lupus erythmatosus. *J Am Med Assoc*, 190, 104-111, 1964
3. Sjoren RW : Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum*,9,1265-1282,1994
4. Goldbatt,F, Gordon ,TP, Waterman, SA : Antibody-mediated gastrointestinal dysmotility in scleroderma, 123, 1144-1450,2002
5. Greydanus,MP,Camilleri,M : Abnormal postcibal antral and small bowel motility due to neuropathy or myopathy in systemic sclerosis, *Gastroenterology*,96,110-115,1989
6. Kahn,IJ, Geffries GH, Sleisinger ,MH : Malabsorption in scleroderma : correction by antibiotics. *N.Eng.J.Med*, 274, 1339-1344, 1966 (レベルIV)
7. Niv Y,Abu-Avid,S.,Yelin,A.,Lieberman, Y.: Barrett's epithelium and esophageal adenocarcinoma in scleroderma. *Am J.Gastroenterol*,83,792-793,1988
8. Medger.Jr,TM., Silman,AJ,Steen,VD,Black,CM,Akesson,A, Bacon,PA,Krieg,T, Leroy,C., Maddison,PJ., Russell,ML, Schachter,RK.,Wollheim,FA,Zacharaie,H : A disease Severity Scale for systemic sclerosis : development and testing,*J.Rheum*,26,2159-2167,1999
9. Allende HD, Ona FV, Noronha AI : Bleeding gastric teleangiectasia.*AmJGastroentrol*,75,354-356,1981
10. 松崎勉 : 進行性全身性強皮症の逆流性食道炎発症に関する研究 (第2報) 夜間食道胃運動と食道内pH, *日本消化器病学会誌*, 85,1300-1307,1985
11. Meihoff WE, Hirschfield JS,Kern F Jr : Small intestinal disorders with malabsorption and pneumatosis cystoides intestinalis.*JAMA*,204,102-106,1968
12. Leighton JA,Valdovinos MA,Pemberton JH : Anorectal dysfunction and rectal prolapse in progressive systemic sclerosis, *Dis Colon Rectum*,36,182-184,1993

治療

13. Hendel,L, Stentoft,P., Aggestrup,S : The progress of esophageal involvement in progressive systemic sclerosis during D-penicillamine treatment, *Scand J Rheum*,18,149-155,1989 (レベルIV)
14. Dent,J,Brun,J,Fendrick,AM,Fennerty,MB,Janssens,J,Lautritsen,K,Laurisen,K.,Reynaolds,JC, Shaw M,Talley NJ : An evidence-based appraisal of reflux disease management-the General workshop Report, *Gut* ,44(suppl2),S1-S16,1999
15. De Vault, KR, Castell DO(The Practice Parameters Committee of the American Collage of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease, *Arch Intern Med*,155,2165-2173,1995
16. Carlsson,R, Galmiche,JP,Dent,J,Lundell,L,Frison,L : Prognostic factors influencing relapse of oesophagitis during maintenance therapy with antisecretory drugs : a meta-analysis of long-term omeprazole trials,*Alim Pharmacol Ther* 11,473-482,1997 (レベルI)
17. Hendel, L, Hage, E, Hendel,L, Stentoft,P : Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-esophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis, *Aliment Pharmacol Ther*,565-577,1992 (レベルIV)
18. Shoenut,JP, Wieler,JA, Wieler, JA, Micflikier, AB : The extent pattern of gastro-intestinal reflux in patients with scleroderma oesophagus : the effect of low-dose omeprazole, *Aliment Pharmacol Ther*, 509-513,1993 (レベルIV)
19. 佐藤伸一、永岡徹也、藤井秀孝、竹原和彦 : プロトンポンプ阻害剤Rabeprazoleの全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対する臨床効果、*新薬と臨床*, 78,169-173, 2001 (レベルIV)
20. 尹浩信、三村佳弘、神人正寿、浅野善英、山根謙一、矢沢徳仁、玉置邦彦 : 全身性強皮症に合併する逆流性食道炎に対するプロトンポンプ阻害剤rabeprazoleの臨床効果の検討、*新薬と臨床*, 51, 872 - 876, 2002 (レベルIV)
21. Johnson,DA, Drane, WE, Curran,J.,Benjamin, SB, Chobanian,SJ, Kastytis, K, Cattau EL : Metoclopramide response inpatients with progressive systemic sclerosis, *Arch Intern Med*, 147,1597-1601,1987 (レベルIV)

22. 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モサプリドの臨床効果の比較検討、臨床と研究、79、2033 - 2035、2002 (レベルIV)
 23. 大久保進、粉川博敏、安川幸二郎：強皮症にみられる食道病変に対するDomperidone (Nauzeline) の効果、基礎と臨床、17、1073-1077、1983 (レベルIV)
 24. Smount AJPM, Bogarrd JW Grade AC, Ten Thije OJ, Akkermans,LMA, Wittebol P : Effect of cisapride, a new gastrointestinal prokinetic substrate, on interdigestive and postprandial moter activity of the distal esophagus in man, Gut,26,246-251,1985 (レベルIV)
 25. 佐々木哲雄：全身性強皮症に伴う逆流性食道病変に対するシサプリドの効果、皮膚、597 - 600、1991 (レベルIV)
 26. 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、17、952 - 955、1985 (レベルIV)
 27. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C : Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma.on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma, N.Eng.J.Med,325,1461-1467,1991 (レベルIV)
 28. Dull JS, Rafuman J, Zakai MD, Strshun A, Straus EW : Successful treatment of gastroparesis with erythromycin in a patient with progressive systemic sclerosis, Am J Med 89,528-530,1990 (レベルIV)
 29. Tomomasa T, Karoumi T, Arai H : Erythromycin induces migrating moter complex in human gastrointestinal tract, Dig Dig Sci,31,157-159,1986 (レベルIV)
 30. Poirier,NC, Taillefer,R, Topart,P.,Duranceau,A. Antireflux operation in patients with scleroderma, Ann Thorac Surg,58,66-67,1994 (レベルV)
 31. 池田正仁、中村彰、石川浩一、家永聡、岩田健：進行性全身性硬化症患者の逆流性食道炎に対するバルーン拡張術の経験、臨床と研究、11、3541 - 3544、1989 (レベルV)
 32. 前田陽男、吉村浩子、牟田龍史、増田陽二、末松美紀子、尾田恭、坂口達哉、吉松俊治、相良勝郎：高圧酸素療法が有効であった腸管嚢胞様気腫症の1例、消化器内視鏡、11、338 - 341、1999 (レベルV)
 33. Salen G, Goldstein F, Wirts CW : Malabsorption in scleroderma: bacterial flora and treatment with antibiotics. Ann Intern Med 64,834-836,1966 (レベルIV)
 34. LundebergA-C, Akesson A,Akesson B : Diatory intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. Ann Rheum disease,51,1143-1148,1992
 35. Cheng S, Clemer,ts PJ,Brequist WE : Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease, Arthritis Rheum,32,212-216,1988 (レベルV)
 36. 石川守、岡田純、石川章、近藤啓文：偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討、リウマチ、39、768 - 779、1999 (レベルV)
 37. Grabowski,G, Grant, JP : Nutritional support in patients with scleroderma, J.Parentern. Enteral. Neutr, 13,147-151,1989 (レベルV)
- B. 全身性エリテマトーデスの消化管病変**
38. Dubois,EL.,Tufanelli,DL.:Clinical manifestations of systemic lupus erythmatosus. J.Am.Med Assoc, 190, 104-111, 1964
 39. Aoki,T, Noma, N, Takajyo, I, Yamaga, J, Otsuka M, Yuchi H, Ishikawa, N, Inatsu H, Sakata, J, Asada Y, Eto,T, Protein-loosing gastroenteropathy associated with autoimmune disease, successful treatment with predonisolone, J Gastroenterol,204-209,2002 (レベルV)
 40. Ossandon,A, Bombardieri, M, Coari,G., Grazianti, G, Valesini G : Protein loosing enteropathy in systemic lupus erythmatosus ; role of diet and octreotide, Lupus,465-466,2002 (レベルV)
 41. Grimbacher,B, Huber,M, von Kempis,J, Kalden,P, Uhl,M., Kohler,G, Blum,HE, Peter,HH : Successful treatment of gastrointestinal vasculitis due to systemic lupus erythmatosus with intravenous pulse cyclophosphamide; A clinical case report and review of the literature, Br J Rheum, 37, 1023-1028,1998 (レベルV)
 42. 堤野みち、針谷正祥、谷口敦夫、市川奈緒美、小関由美、上里雅史、中島亜矢子、赤真秀人、原まさ子、柏崎禎夫：シクロフォスファミドパルス療法が奏効したループス膀胱炎、腹膜炎を併発した全身性エリテマトーデスの一例、リウマチ、38、611 - 617、1998 (レベルV)

第5章 難治性腎症状

I. 重症ループス腎炎

順天堂大学膠原病内科 高崎 芳成

1. 定義、疫学、予後

全身性エリテマトーデス(SLE)の生存率は、20年前の75%から現在の90%以上に上昇し、その予後が著しく改善した¹⁾。しかし、ループス腎炎には、ネフローゼ症候群を呈して多量の蛋白尿を認め、大量ステロイド薬による治療に抵抗し、再燃を繰り返しながら腎不全の状態に進行していく病態が存在する。このような病態を重症ループス腎炎、もしくは難治性ループス腎炎と呼んでいる。

一般にSLEでは80%以上の症例に腎病変が認められ、そのうち25-30%が難治性で、10-15%程度が腎不全に移行するとされている¹⁻⁴⁾。このような予後の相違にはループス腎炎の病型が関連し³⁻⁷⁾、WHO形態分類(表1)のIV型(び慢性増殖性腎炎)およびV型(膜性腎炎)の腎炎が難治性の経過をたどることが多い病態として知られている³⁻⁶⁾。しかし、腎機能障害の進行度で比較すると、III型もIV型と同様、もしくはそれを上回る増悪を示すことがある^{6,7)}。

2. 病態、病型分類および重症度分類

SLEにおいては抗二本鎖DNA(dsDNA)抗体とDNAとの免疫複合体(IC)が腎糸球体係締に捕捉され、III型アレルギーによって腎炎の病変がもたらされると考えられている⁸⁻¹⁰⁾。ICの生物学的活性は抗原の分子量、荷電状態、抗体の力価、クラスおよびサブクラス、親和性、さらに補体結合能などに依存し⁸⁾、一連の条件が整ったICが係締に捕捉され、傍メサンギウム領域に沈着する。ICが大量であると内皮下の沈着が増加し、サイトカインおよび補体などの炎症メディエータの影響を受け、係締壁で細胞増殖や炎症を惹起し、IIIおよびIV型のループス腎炎を形成すると考えられている。一方、V型の発症にはin situ formationの機序が想定されている⁹⁾。抗原過剰域で形成された低親和性抗体よりなる小さなICは解離しやすく、遊離抗原が基底膜外側に植込まれ、そこに抗体が結合してin situでICが形成される。特にヌクレオソームの構成成分であるヒストンは強い陽性荷電を有すことから糸球体基底膜のフィブロネクチン、コラーゲン、ラミン、ヘパラン硫酸などの陰性荷電を有す分子に結合しやすい。上皮下のICは血中の炎症メディエータから隔絶され、炎症プロセスは生じにくく、基底膜透過性の亢進のみを惹起することになる。

免疫複合体の沈着に引き続く多彩な組織像が臨床症状とも良く相関することから、腎生検組織像に基づくWHO形態分類が病型分類として一般に用いられている(表1)。

I型は軽度の免疫複合体の沈着を認めるのみの正常糸球体で、II型はメサンギウム基質の増加を認め、臨床的には血尿と軽度の蛋白尿を認める。III型はII型のメサンギウム増殖性変化に加え、50%未満の糸球体で限局性に巣状分節状増殖性腎炎が認められる。IV型は50%以上の糸球体で、高度のメサンギウム細胞、メサンギウム基質、さらに内皮細胞の増加と炎症性細胞浸潤を認め、び慢性増殖性腎炎と呼ばれている。一方、V型は基底膜の肥厚を認め、膜性腎炎と呼ばれている。

ループス腎炎の重症度および活動性の評価は尿検査所見、腎機能、血清学的検査および腎生検病理像で行われる。

蛋白尿、赤血球・白血球尿、円柱尿などの所見がループス腎炎の活動性を示唆し、腎生検の実施が不可能な場合、蛋白尿の量を目処に重症度を勘案し、治療が行われる。初発時よりネフローゼ症候群を認める場合には予後不良で、経時的な変化の中でのネフローゼ症候群、telescoped sediment、および腎機能の悪化は重篤な活動性の上昇を示唆する。しかしクレアチニンクリアランス(Ccr)は活動性の指標としては問題があり、上述の尿異常所見がなくCcrが低下した場合には薬剤の副作用、感染などの他の要因について勘案する必要がある¹¹⁾。

血清補体価の低下は活動性に良く相関し、治療の指標となる。抗核抗体の力価は活動性と相関しないが、抗dsDNA抗体価は腎症の活動性としばしば相関を示す。しかし、活動期に逆に低下する事もあり、血清補体価を参考にしながら評価する。免疫複合体では、C1q結合能が活動性と良く相関するとされている¹²⁾。

腎生検による病理組織像は活動性および重症度の評価の上で、最も有用な情報を提供する。IV型では高度の蛋白尿・血尿を認め、telescoped sedimentが著明で、さらに血清補体価が低下する。また、腎機能障害を伴うことが多く、抗dsDNA抗体価が高値で、半数以上の症例がネフローゼ症候群を呈し、最も予後不良で難治性病態の主体となる。V型は抗dsDNA抗体価や血清補体価は正常で、著明な蛋白尿の割りには尿円柱の異常も軽度で腎機能が低下しないが、80%以上がネフローゼ症候群の状態となり、IV型とともに重症腎炎の中核をなす。III型はステロイド薬に対する反応性は上述の病態より良好であるが、腎機能不全に陥る症例も認められる^{5,7)}。

一方、WHOの形態分類では組織学的活動性の活評価が難しく、Austinらは、組織所見を活動性病変と硬化性病変にわけ、それぞれを活動性指数 (activity index; AI) と慢性化指数(chronicity index; CI)としてスコア化することを提唱している^{3,4)}。AIは治療しなければ急速に進行する疾患活動性を示し、細胞増殖、白血球浸潤、核融解・線維性壊死、細胞性半月体、硝子様物質の沈着、間質への単核球浸潤の6項目についてそれぞれの程度を0-3点に点数化し、その総計で活動性を評価する。一方、CIは糸球体硬化、線維性半月体、尿管管萎縮、間質の線維化の4項目に対し、それぞれの程度を0-3点に点数化し、不可逆性腎障害の程度を評価する。点数の高いものは慢性腎不全へと進展する確率が高くなる。このスコアはWHO分類では表し難い進行した状態や、治療修飾を受けた腎炎の状態の実体を表すのに適し、特にCIは後述する治療法の選択や予後の判定に有用とされている^{3,4)}。そこで、この組織学的な活動性評価を取り入れた新たなループス腎炎の病型分類が国際腎臓病および腎臓病理学会のワーキンググループから提唱され¹³⁾、これが近々WHOの新たな病型分類として採択されると思われる。

3. 診断

重症ループス腎炎の診断は腎生検による病理診断が確実な手段となる。しかし、実施不能な事も多く、その際は上述の血尿、蛋白尿の量（ネフローゼ症候群の有無）、尿沈査、腎機能、血清補体価、抗dsDNA抗体価などに基づき診断する。

表1 WHOループス腎炎の病型分類と臨床像、予後および治療

型	病理像	検査所見・臨床像	移行	予後	治療
I	正常糸球体 a) 所見なし b) 光顕は正常、電顕または蛍光抗体でdepositあり	所見無し		良好	少量ステロイド
II	メサンギウムだけの病変 a) メサンギウム領域の拡大または軽度のメサンギウム細胞増加 b) 中等度のメサンギウム細胞増加	蛋白尿は陰性かあっても軽度、血尿軽度 IIa: 抗DNA抗体陰性、補体価正常 IIb: 抗DNA抗体陽性	15-20%がIII、VI型に移行	移行しなければ良好	少量-中等量ステロイド
III	巣状分節状糸球体腎炎 a) 活動性壊死性病変 b) 活動性および硬化性病変 c) 硬化性病変??	蛋白尿、血尿 まれにネフローゼ症候群 抗DNA抗体陽性、半数に低補体価 腎機能障害は(-)か軽度	20-40%がVI型に移行	腎不全にはならない	大量ステロイド
IV	びまん性増殖性糸球体腎炎 a) 分節性病変なし b) 活動性壊死性病変 c) 活動性および硬化性病変 d) 硬化性病変	高度の蛋白尿と血尿を認め、半数がネフローゼ症候群telescoped sediment (+) 抗DNA抗体陽性、血清低補体価 重度の腎機能障害	時に?型に移行	不良 高率に腎不全尿毒症に移行	大量ステロイド 免疫抑制薬 抗凝固・抗血小板療法 血漿交換
V	びまん性膜性糸球体腎炎 a) 純粋な膜性腎炎 b) II型病変を伴うもの	中-高度の蛋白尿を認め80%以上がネフローゼ症候群 抗DNA抗体陽性、補体価は正常の場合もある 中等度の腎機能障害	まれにVI型に移行 通常は移行しない	ネフローゼ症候群の持続で腎不全が進行	中等量ステロイド
VI	進行した硬化性糸球体腎炎	持続性蛋白尿、腎機能高度低下 軽度の血清学的所見		高率に腎不全	

4. 治療

腎生検によるWHO病型分類およびAI/CIスコアを指標にステロイド薬および免疫抑制薬の用法・用量を

決定する^{14,20)}(表1)。さらに腎生検が実施不可能な場合も含め、尿所見、腎機能、血清学的所見、それに関連した全体的な活動性および他の臓器病変も勘案し、最終的な治療指針をたてる。

1) WHO形態分類と治療指針

IおよびII型の腎症で持続性の尿所見異常が認められる場合にはプレドニゾン(PSL)換算で40mg/日以下のステロイド薬を投与する^{2,14,20)} [推奨A]。

IIIおよびIV型は臨床的には同一の群として治療され、PSL60mg/日、もしくは体重1kgあたり1mg/日のステロイド薬大量投与が行われる^{2,4,6,7,14,20)} [推奨A]。IV型の腎炎や、ネフローゼ症候群、さらに治療に抵抗性を示す腎炎の場合はステロイド大量静注(パルス)療法および免疫抑制療法を行う^{2,4,6,7,14-18,20-22)} [推奨A]。CIの高いハイリスク群や特にステロイド薬に対する治療抵抗性の高い群にはシクロフスマイド(CY)大量間歇静注療法(CYIVP)の実施を考慮する^{3,18,20-22)} [推奨A]。

V型は、原発性に比較してステロイド薬に対する反応性は良いとされているが、慢性の経過をとり抵抗を示す症例もある。急性期にはPSL40-60mg/日の中等量で治療する^{2,14,20)} [推奨A]。

2) 治療の実際

(1) ステロイド薬大量投与

PSL 体重1kgあたり1mgを目処に40mg/日以上、反応の悪い症例には時に80mg以上を投与する[推奨A]¹⁴⁾。ステロイド薬は原則として初回投与量を2-4週維持し、改善をみたら臨床および検査所見を参考に通常2週ごとに10%ずつ減量する。寛解を導入できた場合には5-15mg/日程度の維持量のステロイド薬を投与し、再燃・急性増悪を見た場合には5割を目処に増量する。

(2) ステロイドパルス療法

通常、メチルプレドニゾン1gを500 mlに溶解し、点滴静注を3日間くりかえす¹⁵⁾。実施後、PSL 1mg/kgを目処に後療法を行うが、反応が乏しければ2週程度の間隔をあけ、2-3回繰り返して施行する。本邦の102例を対象とした経口投与との比較対照試験でもパルス療法の方が最終全般改善度や有用性の点で優れていたことが確認され、ループス腎炎に対しては400mg/日のセミパルス療法でも有効であると報告されている[推奨B]¹⁶⁾。

(3) 免疫抑制薬

ステロイドパルス療法の適応に準じ、CY、アザチオプリン(AZ)、およびミゾリビン(MZR)などの免疫抑制薬が用いられる。

CYおよびAZは、通常50-100mg/日を経口でステロイド薬と併用投与する[推奨A]。Donadioらは無作為対照試験にてPSL単独投与群とCY併用群を比較し、生命予後や透析導入の防止効果には差がないものの4年度の再燃率はCY併用群で有意に低かったと報告している¹⁷⁾。また、CIと治療との関係を検討すると、CIが中等度のものはPSL単剤にては腎不全への進行を阻止できないが、AZまたはCYとプレドニゾンの併用にて抑えられると報告されている[推奨A]¹⁸⁾。このような有用性は他の報告でも確認されているものの、出血性膀胱炎、不妊、悪性腫瘍の誘発などの副作用がその適応上、問題となっている¹⁹⁾。MZRはループス腎炎に対する使用が保険で認可されている²¹⁾ [推奨B]。通常150mg/日が投与されるが、腎臓で排泄されるために腎障害を有す例では予測以上に血中濃度が上昇することがあるので注意を要す。その他、腎病変に対するシクロスポリン(CyA)の有用性が報告されている[推奨C]²⁰⁾。

これらの免疫抑制剤の効果は遅効性であることと、副作用に留意し、一定期間投与後、寛解が維持されるようであれば副作用の発現を考慮して中止する。

(4) CYIVP

WHO IV型の腎症を中心に、ステロイド薬大量投与に反応を示さない難治性の病態にCYIVPを行う[推奨A]。体表面積1m²当たり0.5-1.0g、通常500-750mgを1-2カ月に一回の割で実施する。導入時、および腎障害を有す例に対しては副作用を予防する目的で少量から開始する。また、出血性膀胱炎予防の目的で投与当日に積極的に補液を行い、3000ml以上の利尿をつける。また、最近出血性膀胱炎の予防治療としてメスナーの静注投与が認可されている[推奨A]。重篤な副作用を呈する場合もあるので3-5カ月で効果が無ければ中止し、長期的にも1-2年の投与をめどとする[推奨A]^{22,23)}。一連の検討では、CYIVPとステロイド薬の少量併用療法はステロイド薬の単独投与より有意に有効であったと報告されている^{3,19,20-23)}。副作用に関してはAustinらが²²⁾出血性膀胱炎や悪性腫瘍の発症など、CYの副作用の発現率は持続的経口投与に比較して低いと報告している。

しかし、悪性腫瘍における発症率には差がないとする報告もあり²⁴⁾、今後さらに検討を加える必要がある。

(5) 血漿交換療法

Clarkらは血漿交換療法の比較対照試験を行い、ループス腎炎に対する有効性を報告し、EulerらもCYPとの併用がステロイドの離脱を可能とすると報告している[推奨B]²⁰⁾。しかし、多くの対照試験でその有用性が否定されており、血漿交換療法のループス腎炎に対する効果については議論がある²⁰⁾。

(6) 慢性期の治療

慢性期には長期予後改善の目的で組織障害とその修復過程のリモデリングを指向し、アンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE)、アンジオテンシン II受容体拮抗薬(ARB)およびスタチンなどの併用を個々の症例に応じて考慮する[推奨B]²⁰⁾。ACEおよびARBは腎不全に伴う高血圧症のコントロールとともに蛋白尿を減少させる効果がある²⁵⁾。

3) その他の治療法

現在、より特異的な免疫抑制効果を目指した新たな治療として、抗CD20抗体(リツキシマブ)によるB細胞減少療法の臨床試験が進められている[推奨C]^{20,26)}。また、腎移植後の拒絶反応の抑制に用いられていたミコフェノール酸モフェテチルの一日1-2gの投与が、ループス腎炎に対し有効である事が報告されている[推奨C]^{20,27)}。

文 献

- 1) Hashimoto H, Sugawara M, Tokano Y, Sakamoto M, Isobe Y, Takasaki Y, Kabasawa K, Hirose S: Follow up study of the changes in the clinical features and prognosis of Japanese patients with systemic lupus erythematosus during the past 3 to 4 decades. *J Epidemiol* 3: 19-27, 1993 (レベルIV)
- 2) Appel GB, D'Agati V. Lupus nephritis. In text book of Nephrology, ed. Massry SG, Glasscock RJ, 2000, pp.777-784. Baltimore, USA: Williams & Wilkins. (レベルI)
- 3) Austin HA III, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TA, Kullick ME, Klippel JH, Decker JL, Balow JE. Prognostic factors in lupus nephritis. Contribution of renal histologic data. *Am J Med* 75: 382-91, 1983 (レベルIV)
- 4) Austin HA III, Boumpas DT, Vaughan EM, Balow JE. Predicting renal outcomes in severe lupus nephritis: contributions of clinical and histologic data. *Kidney Int* 45: 544-50, 1994 (レベルIV)
- 5) Tokano Y, Amano H, Takai S, Ymanaka K, Sugawara M, Takasaki Y, Hashimoto H. Long term prognosis in lupus nephritis: Relation to the renal biopsy data, therapy and the grade of remission. *Jpn J Rheumatol* 9: 135-145, 1999 (レベルIV)
- 6) Jacobsen S, Starklint H, Petersen J, Ullman S, Junker P, Voss A, Rasmussen JM, Tarp U, Poulsen LH, van Overeem Hansen G, Skaarup B, Hansen TM, Podenphant J, Halberg P. Prognostic value of renal biopsy and clinical variables in patients with lupus nephritis and normal serum creatinine. *Scand J Rheumatol* 28: 288-99, 1999 (レベルIV)
- 7) Najafi CC, Korbet SM, Lewis EJ, Schwartz MM, Reichlin M, Evans J; Lupus Nephritis Collaborative Study Group. Significance of histologic patterns of glomerular injury upon long-term prognosis in severe lupus glomerulonephritis. *Kidney Int.* 59: 2156-63, 2001 (レベルIV)
- 8) Foster MH, Cizman B, Madaio MP. Nephritogenic autoantibodies in systemic lupus erythematosus: immunochemical properties, mechanisms of immune deposition, and genetic origins. *Lab Invest* 69: 494-507, 1993 (レベルIV)
- 9) Johnson RJ, Alpers CE, Pritzl P, Schulze M, Baker P, Pruchno C, Couser WG. Platelets mediate neutrophil-dependent immune complex nephritis in the rat. *J Clin Invest* 82: 1225-35, 1988 (レベルIV)
- 10) Kashgarian M. Lupus nephritis -pathology, pathogenesis, clinical correlation, and prognosis-. In *Lupus Erythematosus*, ed. Wallace DJ, Hahn BH, 1997, pp.1037-1051, Baltimore, USA: Williams & Wilkins. (レベルI)
- 11) Petri M, Bockenstedt L, Colman J, Whiting-O'Keefe Q, Fitz G, Sebastian A, Hellmann D. Serial assessment of glomerular filtration rate in lupus nephropathy. *Kidney Int.* 34: 832-9, 1988 (レベルIV)
- 12) Wener MH, Mannik M, Schwartz MM, Lewis EJ. Relationship between renal pathology and the size of circulating immune complexes in patients with systemic lupus erythematosus. *Medicine (Baltimore)* 66: 85-97, 1987 (レベルIV)

- 13) The international society of nephrology and renal pathology society working group on the classification of lupus nephritis. The classification of glomerulonephritis in systemic lupus erythematosus revisited. *Kidney Int* 65: 521-530, 2004(I)
- 14) Catham WW, Kimberly R: Treatment of lupus with corticosteroids. *Lupus* 10: 140-147, 2001 (レベルI)
- 15) Cathcart ES, Idelson BA, Scheinberg MA, Couser WG. Beneficial effect of methylprednisolone “pulse” therapy in diffuse proliferative lupus nephritis. *Lancet* 1: 163-166, 1976 (レベルV)
- 16) 本間光夫, 市川陽一, 秋月正史 他 : ループス腎炎に対するU-67, 590Aの後期第二相臨床試験—至適投与量検討試験—. *基礎と臨床* 27: 5191-5225, 1993 (レベルII)
- 17) Donadio JV Jr, Holley KE, Wagoner RD, Ferguson RH, McDuffie FC. Treatment of lupus nephritis with prednisone and combined prednisone and azathioprine. *Ann Intern Med* 77: 829-35, 1972 (レベルIII)
- 18) Austin HA 3rd, Muenz LR, Joyce KM, Antonovych TT, Balow JE. Diffuse proliferative lupus nephritis: Identification of specific pathologic features affecting outcome. *Kidney Int* 25: 689-95, 1984 (レベルIV)
- 19) 高崎芳成. 全身性エリテマトーデス(SLE)の診断・治療. *医学のあゆみ* 199: 365-370, 2001 (レベルI)
- 20) Zimmerman R, Radhakrishnan J, Valeri A, Appel G. Advance in the treatment of lupus nephritis. *Annu Rev Med* 52: 63-78, 2001 (レベルI)
- 21) Tanaka H, Suzuki K, Nakahata T, Tsugawa K, Ito E, Waga S. Mizoribine oral pulse therapy for patients with disease flare of lupus nephritis. *Clin Nephrol* 60: 390-4, 2003 (レベルIV)
- 22) Austin HA 3rd, Klippel JH, Balow JE, le Riche NG, Steinberg AD, Plotz PH, Decker JL. Therapy of lupus nephritis; Controlled trial of cytotoxic drug. *N Engl J Med* 314: 614-9, 1986 (レベルII)
- 23) Boumpas DT, Austin HA 3rd, Vaughn EM, Klippel JH, Steinberg AD, Yarboro CH, Balow JE. Controlled trial of pulse methylprednisolone versus two regimens of pulse cyclophosphamide in severe lupus nephritis. *Lancet* 340: 741-5, 1992 (レベルII)
- 24) Pryor B et al: Risk of malignancy in cyclophosphamide-treated SLE patients. *Arthritis Rheum* 36[Suppl]: S91, 1993 (レベルIV)
- 25) Campbell R, Sangalli F, Peticucci E, Aros C, Viscarra C, Perna A, Remuzzi A, Bertocchi F, Fagian L, Remuzzi G, Ruggenenti P. Effects of combined ACE inhibitor and angiotensin II antagonist treatment in human chronic nephropathies. *Kidney Int.* 63:1094-103, 2003 (レベルII)
- 26) Looney RJ, Anolik JH, Campbell D, Felgar RE, Young F, Arend LJ, Sloand JA, Rosenblatt J, Sanz I. B cell depletion as a novel treatment for systemic lupus erythematosus: a phase I/II dose-escalation trial of rituximab. *Arthritis Rheum* 50:2580-9, 2004 (レベルIV)
- 27) Flanc RS, Roberts MA, Strippoli GF, Chadban SJ, Kerr PG, Atkins RC. Treatment of diffuse proliferative lupus nephritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Kidney Dis* 43:197-208, 2004 (レベルI)

第5章 難治性腎症状

II. 強皮症腎

東京医科歯科大学膠原病・リウマチ内科 南木 敏宏

1. 定義、疫学、予後

強皮症腎とは強皮症患者にみられる腎病変のことであり、剖検例では約90%の強皮症患者に腎病変が認められている¹⁾。また、臨床的には15-40%の患者に蛋白尿、血清クレアチニンの上昇、高血圧などがみられる¹⁾²⁾。大部分の患者は予後良好であるが、高レニン血症を伴う悪性高血圧と急性の乏尿性腎不全を発症する腎クリーゼ (scleroderma renal crisis) と呼ばれている重篤な腎障害が、欧米では10-20%³⁾⁴⁾、日本では5%程度⁵⁾⁶⁾の強皮症患者にみられる。以降腎クリーゼについて記載する。

腎クリーゼの発症は強皮症の発病初期に多く、その70-75%は強皮症の発症3-4年以内に発症している⁴⁾⁷⁾。腎クリーゼはびまん性の皮膚症状を呈する患者に多く発症し、限局性の強皮症患者では非常にまれである。腎クリーゼの発症には皮膚硬化の程度および大関節の拘縮が相関することが報告されている⁸⁾⁹⁾。自己抗体との関連では、抗RNA polymerase抗体陽性の強皮症患者では約30%と高率に腎クリーゼを発症している¹⁰⁾。治療薬との関連では、大量の副腎皮質ステロイド剤 (prednisolone 20mg/日以上) の投与6か月以内に腎クリーゼの発症頻度の上昇が報告されており¹¹⁾¹²⁾、強皮症患者への副腎皮質ステロイド剤の投与は慎重になるべきである。またシクロスポリンの投与が危険因子となる可能性も示唆されている¹³⁾。

腎クリーゼは致死性の病態であり、アンジオテンシン変換酵素(angiotensin converting enzyme (ACE))阻害薬が使われる以前は、大部分の患者が発症1年以内に死亡していた¹⁴⁾¹⁵⁾。現在はACE阻害薬の投与によりその予後は著明に改善し、9年生存率約70%となっている⁴⁾。

2. 病態

組織学的には血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う、ムチン沈着性の内膜肥厚が認められる。その内膜肥厚による血管狭窄が弓状動脈、葉間動脈、小葉間動脈にみられ、腎虚血を引き起こす。また高レニン血症により細胞増殖、腎血管収縮もきたし、より病態を悪化させている。これらにより急激な腎血流量の低下をきたし、乏尿、急速進行性の腎機能障害、高レニン性の高血圧を呈すると考えられる。

3. 診断

強皮症は皮膚症状などにより診断されるが、アメリカリウマチ学会による分類基準¹⁶⁾などが用いられる。強皮症患者に腎障害がみられれば、強皮症腎を考えるが、鑑別として、薬剤性 (D-penicillamineなど)、免疫複合体による糸球体腎炎 (SLE、overlap症候群など) などを考慮する。

腎クリーゼの場合、一般的には高血圧を呈するが、正常血圧で腎障害がみられる場合には、ANCA関連血管炎の合併を考慮する必要があり、MPO-ANCAの測定、腎生検などが必要となる⁶⁾¹⁷⁾。また、強皮症患者に血栓性血小板減少性紫斑 (thrombotic thrombocytopenic purpura: TTP) / 溶血性尿毒症症候群 (hemolytic uremic syndrome: HUS) の合併がみられることがあり、その際にも腎障害が生じる⁵⁾¹⁸⁾。破碎赤血球、溶血性貧血、血小板減少などの有無を確認する必要がある。TTPではvon Willbrand因子切断酵素の活性阻害抗体の存在が報告されており、von Willbrand因子切断酵素活性の測定または活性阻害抗体の存在が診断に有用と考えられるが¹⁹⁾、現在のところ一般的検査としては確立されていない。

強皮症患者に急速に進行する腎不全、高血圧の合併がみられた場合には、腎クリーゼを疑う必要がある。高血圧により頭痛、視力障害、心不全、神経障害などがみられる。また血圧が正常の腎クリーゼ患者も10%程度みられるため注意が必要である。検尿所見は蛋白尿、顕微鏡的血尿がみられ、血清クレアチニン高値、血漿レニン活性の上昇を認める。

4. 治療 (表1)

腎クリーゼに対しては早期診断、早期治療が非常に重要である。治療には血圧のコントロールが重要であ

り、早期からのACE阻害薬投与が有効である⁴⁾²⁰⁾。ACE阻害薬により血圧のコントロールとともに血清クレアチニンの低下も認められ²¹⁾²²⁾、また正常血圧の腎クリーゼの患者にもACE阻害薬が有用である²³⁾。ACE阻害薬はアンジオテンシンIIによる血管収縮を抑制することにより作用すると考えられる。

第一選択としてはcaptoprilを用いることがすすめられる。半減期の短いACE阻害薬であるcaptoprilを少量12.5mgより投与開始し、血圧140/90程度になるように内服量を徐々に増加し、1日3回投与する。さらなる腎血流量の低下を防ぐため、急激な血圧低下、過度の血圧低下は避ける【推奨A】。

長時間作用型のenalaprilが有効であった報告例もあり²⁴⁾、またquinaprilが好まれるとの記載もある²⁵⁾【推奨B】。

一方、アンジオテンシンII受容体阻害薬については、腎クリーゼに対して有効であった症例報告があるが²⁶⁾、その一方で無効例も報告されており²⁷⁾、今のところその有効性については確立されていない【推奨C】。

カルシウム拮抗薬、 α 1遮断薬もACE阻害薬に併用して用いられて有用であったことが報告されている²⁸⁾。ACE阻害薬のみで血圧のコントロールが不良の場合、これらの高圧薬の併用を検討すべきである【推奨B】。

しかし、非経口の強力な降圧剤 (nitroprussideなど) は腎血流量の低下をもたらす可能性があり投与をさける²⁹⁾【推奨D】。

また、非ステロイド系消炎鎮痛剤など腎毒性のある薬剤の投与もさける必要がある²⁵⁾【推奨D】。

副腎皮質ステロイド剤については、上述のように腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており、また腎クリーゼに対する有効性も報告されておらず、腎クリーゼに対する治療には用いられない【推奨D】。

ACE阻害薬の投与が行われても、20-50%の患者では腎障害は進行し、透析が必要になる。145例の強皮症患者の腎クリーゼにおいて、34例 (23%) で一時的な透析が必要であったが、2-18週で腎不全は改善し透析は中止された。しかし32例 (22%) では持続的な透析が必要になった (9例は腹膜透析、23例は血液透析)。6例は最終的に腎移植が行われた。また、28例 (19%) の患者は多臓器不全、感染症、透析に伴う合併症などにより死亡した⁷⁾。

上述のように、腎不全が進行した場合には透析が行われる。血液透析、持続腹膜透析のどちらも有用である【推奨A】。

透析が必要になった患者も、一時的な透析のみでその後腎機能が改善し、透析から離脱できる症例も多数診られるため、透析となった場合もACE阻害薬は持続的に使用する必要がある【推奨B】。

持続的な透析が必要になった患者に対し、報告はわずかであるが腎移植が行われている。移植腎の生着率は、1年62%、3年57%、5年47%と報告されており²⁹⁾、他の腎疾患による場合と比較してその生着率は低値である^{29) 30)}。また、上述のように一旦腎不全悪化のために透析となった患者でも、その後腎不全が改善し、透析から離脱できることも多いため、腎移植は慎重に検討した方がよいと考えられる【推奨C】。

表1 強皮症腎クリーゼに対する治療

-
- ・第一選択として、ACE阻害薬
 - captoprilを少量12.5mgより投与開始し、血圧140/90程度を目標に漸増【推奨A】
 - enalapril, quinaprilも用いられる【推奨B】
 - ・アンジオテンシンII受容体阻害薬は有効性が確立されていない【推奨C】
 - ・ACE阻害薬のみで血圧コントロールが不良の場合
 - カルシウム拮抗薬、 α 1遮断薬をACE阻害薬に併用して用いる【推奨B】
 - ・非経口の強力な降圧剤 (nitroprussideなど)、非ステロイド系消炎鎮痛剤など腎毒性のある薬剤、副腎皮質ステロイド剤は、投与を避ける【推奨D】
 - ・腎障害が進行した場合
 - 血液透析、腹膜透析を行う【推奨A】
 - 透析が必要になってもACE阻害薬は持続して使用【推奨B】
 - ・腎移植は慎重に検討【推奨C】
-