

## ボセンタンの副作用発現の risk factor の検討

研究分担者 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授  
協力者 牧野貴充 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 診療助手  
協力者 神人正寿 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 講師  
協力者 福島 聡 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 助教  
協力者 増口信一 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 助教

### 研究要旨

エンドセリン受容体 (ET<sub>A</sub>、ET<sub>B</sub>) 拮抗薬であるボセンタンは、肺動脈性肺高血圧症の治療に使用されるほか、指尖潰瘍や肺線維症に対しても有効性が報告されている。我々は肺動脈性肺高血圧症・指尖潰瘍を合併した全身性強皮症 17 例に対しボセンタンを投与したが、そのうち 6 例は副作用のため投与を中止した。副作用の内訳は肝機能異常 5 例、血球減少 2 例、低血圧 1 例、心嚢液貯留 1 例であった。肝機能異常につき、副作用出現の risk factor について詳細に検討したので報告する。

### A. 研究目的

ボセンタンは肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療薬として、本邦では 2005 年より保険収載されている。エンドセリンは血管収縮、線維化、炎症作用を有し、PAH の病態形成に関与すると考えられている。ボセンタンはエンドセリン受容体 (ET<sub>A</sub>、ET<sub>B</sub>) 拮抗薬であり、血管拡張、抗線維化作用を有し、PAH の他、全身性強皮症 (SSc) に伴う指尖潰瘍<sup>1)</sup>や肺線維症<sup>2)</sup>に対する有効性が報告されている。しかしながら、臨床においては肝障害をはじめ副作用や併用薬のため中断せざるを得ない場合も経験する。我々は肝機能異常につき、副作用出現の risk factor を合併症、既往、血液検査について検討したので報告する。

### B. 研究方法

2008 年 8 月から 2010 年 8 月までに熊本大学医学部附属病院皮膚科を受診した SSc 患者のうち、PAH、指尖潰瘍を認めた 17 例を対象とした。

対象症例は年齢 23~85 歳 (平均 65.8 歳)、男性 5 例、女性 12 例、罹病期間 4ヶ月~36 年 (平均 6.3 年)、diffuse 型 11 例、limited 型 6 例であった。

自己抗体は抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性 5 例、抗セントロメア抗体陽性 6 例、抗 U-1RNP 抗体陽性 5 例、抗核抗体陰性は 2 例であった。また、抗ミトコンドリア抗体は 4 例に陽性であった。

副作用を生じた症例を中心に、年齢、性別、病型、罹病期間、合併症、既往、臨床検査値、併用薬について検討を行った。2 群間の比較には、 $\chi^2$  乗検定、Mann-Whitney U test を用いて  $p < 0.05$  を有意と判定した。

全症例に対し、検体や臨床検査値、患者情報の管理、研究への利用について、十分な説明と文書での同意を得た。

## C. 研究結果

### 1) 副作用の割合 (図 1)

ボセンタンを導入した 17 例のうち、8 例 (47.1%) に副作用を生じた。内訳は肝機能異常 5 例 (28%)、血球減少 2 例 (11%)、低血圧 1 例 (6%)、心嚢液貯留 1 例 (6%) であった。血球減少は白血球減少、血小板減少 1 例、貧血 1 例で、肝機能異常と貧血を合併した例が 1 例あった。副作用を生じた全例で直ちにボセンタンを中止し、全例で回復した。重篤な副作用は見られなかった。

### 2) 肝機能異常について

肝障害を生じた 5 例について検討を行った。患者背景は、年齢 23~82 歳 (平均 62.2 歳)、男性 1 例、女性 4 例、罹病期間 1~11 年 (平均 5.8 年)、diffuse 型 2 例、limited 型 3 例であった。臨床検査値、合併症は、心エコー検査による推定 PA 圧は正常 2 例、上昇を 3 例に認め、30~42mmHg (平均 34.4mmHg)、BNP 22.5~120pg/ml (平均 64pg/ml)、肺機能検査にて %VC 79.2~127% (平均 93.3%)、%Dlco 44.7~116% (平均 80.1%)、肺線維症は 3 例に認め、ボセンタン投与時の肝機能異常は全例でみられず、肝機能異常の既往が 4 例に認められた。自己抗体は抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性 2 例、抗セントロメア抗体陽性 3 例、抗 U-1RNP 抗体陽性 3 例、抗ミトコンドリア抗体陽性 2 例であった (図 2a)。初期投与量は 31.3~62.5mg/day で肝障害を生じた期間は 3 日~5ヶ月間で、14 日以内に生じた症例は 3 例であった。3 例では投与を中止したが、2 例では投与を一時中断し、回復後に少量より再開し、継続可能であった (図 2b)。

### 3) 肝機能異常について検討 (図 3)

肝機能異常あり 5 例と、なし 12 例の 2 群に分けて比較を行った。年齢、性別、発症年齢、罹病期間、病

型などの患者背景に統計学的有意差はみられなかった。推定 PA 圧、BNP 値、肺線維症の有無、%VC、%Dlco 値には有意差は認めなかった。肝機能異常あり 5 例中、肝機能異常の既往を 4 例に認め、一方肝機能異常を認めなかった 12 例中、既往を認めたのは 2 例に留まり、肝機能異常の既往がある例で肝機能異常の副作用が有意に多い結果であった ( $p=0.012$ )。肝機能異常あり 5 例中、抗 U-1RNP 抗体陽性は 3 例に認め、肝機能異常を認めなかった 12 例中、抗 U-1RNP 抗体陽性例は 2 例に留まり、統計学的有意差は認めなかったが、抗 U-1RNP 抗体陽性例に肝機能異常の副作用が多い傾向にあった ( $p=0.074$ )。

その他、皮膚硬化の程度、皮膚潰瘍の有無、内臓病変の有無やステロイド治療など肝機能異常との相関は認められなかった。

### 4) 併用薬

副作用を生じた全例で強皮症や合併症のため多剤を併用していた。しかし、併用禁忌薬の投与はなく、併用注意とされている Ca 拮抗薬の内服を 1 例に認めた。

## D. 考案

ボセンタンはエンドセリン受容体 ( $ET_A$ 、 $ET_B$ ) 拮抗薬であり、肝臓で代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP2C9、CYP3A4) によって代謝され、胆汁に排泄される。本邦での主な副作用に肝機能障害関連 (19.9%)、血液関連 (血小板減少、白血球減少、貧血) (8.5%)、頭痛 (3.9%)、めまい (1.6%)、倦怠感 (1.4%)、悪心 (1.1%)、低血圧 (1.0%) などが挙げられる (適正使用情報 vol.5)。一方、欧米での肝機能異常の頻度は、欧州の post-marketing surveillance system データから引用した PAH 4623 例において AST/ALT 上昇は 7.6% であり<sup>3)</sup>、米国 FDA

のデータでは PAH 658 例において AST/ALT 上昇は 11% に認められた<sup>4)</sup>。本邦データで肝機能障害関連の副作用の内、臨床検査異常 (AST/ALT/Bil/LDH/  $\gamma$ -GTP/ALP) を抽出すると 10.2% となり、欧米での肝機能異常の頻度と本邦データはほぼ同等と考えられる。

ボセンタンによる肝障害発現の機序は不明な点が多いが、Fattinger らは、ボセンタンが胆汁排泄機構である bile salt export pump (BSEP) を阻害することで肝内に胆汁酸塩が貯留し、胆汁酸による肝細胞の障害を引き起こすと報告している<sup>5)</sup>。また、ボセンタンの主な代謝酵素であるチトクローム P450 (CYP2C9、CYP3A4) によって代謝される薬剤と併用することで、ボセンタンの代謝が競合的に阻害され、ボセンタンの血中濃度が上昇することがある一方、ボセンタンは CYP2C9、CYP3A4 の誘導物質であり併用薬剤の血中濃度を低下させる可能性があるといわれ、複雑な相互作用を有する。このため、シクロスポリン、グリベンクラミドは併用禁忌となっており、その他 CYP2C9、CYP3A4 によって競合的に代謝される多数の薬剤で併用注意となっている。自験例で高率に肝機能異常を生じた原因に強皮症を基礎疾患に持ち、偶発的に肝機能異常の既往を持つ症例が多かったこと、さらに仮説として併用薬による相互作用の影響を考えた。Suntharalingam らは、肝障害の危険因子として、投与前の ALT 高値、女性、膠原病の合併を挙げている<sup>6)</sup>。自験例では投与前の肝機能異常やウイルス性肝炎は全例で認めず、肝機能異常の既往がある症例で有意にボセンタンによる肝機能異常の頻度が高い結果であった。また、相互作用について、自験例では 1 例のみで併用注意薬である Ca 拮抗薬を内服していた。しかし、肝機能異常を生じた全例において、プレドニゾロン、ラベ

プラゾール、オメプラゾール、ロキソプロフェン、ジクロフェナク、イソニアジド、スルファメトキゾール・トリメトプリム (ST)、ロサルタンなどの CYP2C9、CYP3A4 によって代謝される薬剤を併用していた。ボセンタンの薬物動態や代謝経路から併用注意薬以外にも、CYP2C9、CYP3A4 によって代謝される薬剤によって相互作用を生じる可能性が推測される。これらの併用薬の関与を証明するためには、ボセンタンの薬物動態、代謝機構、肝障害の機序の解明、今後の症例の蓄積が期待される。

## E. 結 論

ボセンタンを導入した 17 例のうち、8 例 (47.1%) に副作用を生じた。最も頻度の高い副作用は肝機能異常で、5 例 (28%) であった。投与開始後 14 日以内の肝機能異常の発生が 3 例であり、投与初期は慎重に血液検査を行う必要があると考えられた。また、肝機能異常の既往がある症例でのボセンタンによる肝機能異常の頻度が有意に高かったため、肝機能異常の既往がある症例に対しては投与時に肝機能異常がなくとも、より慎重に投与する必要がある。

## F. 文 献

1. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, Rainisio M, Pope J, Hachulla E, Rich E et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum.* 2004; 50(1): 3985-93
2. King TE Jr, Behr J, Brown KK, du Bois RM, Lancaster L, de Andrade JA et al. BUILD-1: a randomized placebo-controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir*

- Crit Care Med. 2008; 177(1): 75-81.
3. Humbert M, Segal ES, Kiely DG, Carlsen J, Schwierin B, Hoeper MM. Results of European post-marketing surveillance of bosentan in pulmonary hypertension. Eur Respir J. 2007; 30(2): 338-44.
  4. [http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2007/021290s0101bl.pdf](http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2007/021290s0101bl.pdf)
  5. Fattinger K, Funk C, Pantze M, Weber C, Reichen J, Stieger B et al. The endothelin antagonist bosentan inhibits the canalicular bile salt export pump: a potential mechanism for hepatic adverse reactions. Clin Pharmacol Ther. 2001; 69(4): 223-31
  6. Suntharalingam J, Hodgkins D, Cafferty FH, Hughes RJ, Pepke-Zaba J. Does rapid dose titration affect the hepatic safety profile of Bosentan? Vascul Pharmacol. 2006 Jun; 44(6): 508-12.
- G. 研究発表**
1. 論文発表  
なし
  2. 学会発表  
なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況**
- なし

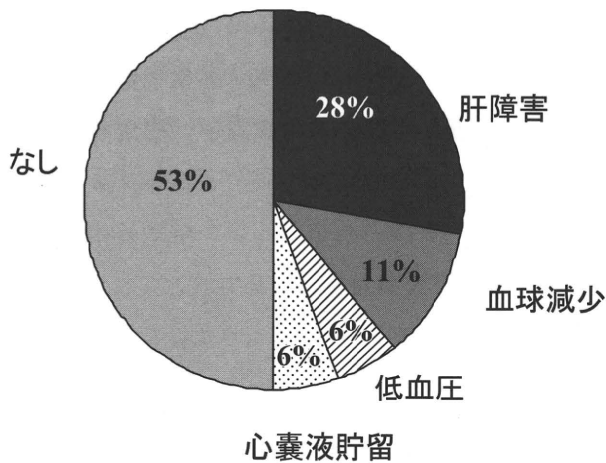


図1：副作用の内訳

- ・肝障害と貧血を合併した症例1例
- ・血球減少は貧血が1例、白血球減少、血小板減少が1例

	年齢	性別	発症年齢(年)	罹病期間(年)	病型	m-TSS	推定PA圧	BNP (pg/ml)	肺線維症	WVC	MDIco	肝障害の既往	自己抗体
case1	82	男	71	11	diffuse	15	42	114	+	82.6	116	+	Topo1
case2	70	女	61	9	limited	1	-	120	-	84.7	83	+	ACA,RNP
case3	64	女	62	2	diffuse	2	30	40	+	127	76.8	+	ACA,AMA
case4	72	女	71	1	limited	11	40	225	-	-	-	-	Topo1,ACA,RNP,AMA
case5	23	女	18	5	limited	4	-	90.7	+	79.2	44.7	+	RNP

a)

	初期量(mg)	内服期間	維持量(mg)	転機	理由
case1	31.3	3日	-	再開(15.6→31.3mg)	肝障害、貧血
case2	62.5	6日	-	中止	肝障害
case3	62.5	14日	125	中止	肝障害
case4	62.5	45日	125	中止	肝障害
case5	62.5	5ヶ月	62.5	再開(31.3→46.9mg)	肝障害

b)

図2：肝機能異常5例のまとめ

a) 臨床経過、所見

Topo1; 抗トポイソメラーゼ I 抗体、ACA; 抗セントロメア抗体、RNP; 抗 U-1 RNP 抗体、AMA; 抗ミトコンドリア抗体、M2 抗体

b) ボセンタンの投与経過

	肝障害あり(n=5)	なし(n=12)	p値
年齢	62.2	67.3	0.318
男性:女性	1:4	4:8	0.528
発症年齢	66.3	60.8	0.476
罹病期間(年)	5.8	6.6	0.381
diffuse: limited	2:3	9:3	0.205

	肝障害あり(n=5)	なし(n=12)	p値
推定PA圧 (mmHg)	34.4	41.8	0.196
BNP (pg/ml)	64	115	0.168
肺線維症 (%)	60	58.3	0.949
%VC	93.3	87.1	0.448
%Dlco	80.1	73.8	0.389
肝障害の既往 (%)	80	16.7	0.012

	肝障害あり(n=5)	なし(n=12)	p値
抗トポイソメラーゼ I 抗体 (%)	40	25	0.536
抗セントロメア抗体 (%)	60	33.3	0.309
抗U-1 RNP抗体 (%)	60	16.7	0.074

図3：肝機能異常について検討

2群間の比較には、 $\chi^2$ 乗検定、Mann-Whitney U testを用いて  $p < 0.05$  を有意と判定した

## ボセンタン内服中に腹水貯留を認めた全身性強皮症の2例

研究分担者 藤本 学 金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学（皮膚科）  
准教授

研究協力者 岡本芳伸 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 医員

研究協力者 濱口儒人 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師

研究協力者 長谷川稔 金沢大学医学部附属病院皮膚科 講師

協力者 竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

研究代表者 佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授

### 研究要旨

ボセンタン内服中に全身症状の変化を伴わずに腹水の貯留をきたした全身性強皮症を2例経験し報告した。ともに腹水の原因となる異常は指摘できず、ボセンタンの中止と利尿剤投与、蛋白補充といった対症療法で軽快した。ボセンタンとエンドセリンレセプターとの関連による出現機序を疑ったが、機序の解明には更なる症例の蓄積、考察を必要とすると考えられた。

### A. はじめに

肺高血圧症 pulmonary arterial hypertension (PAH) は、基礎に心肺疾患のない原因不明の原発性 PAH および特定の疾患に関連して起こる続発性 PAH に大別できるが、後者は強皮症を含めた膠原病にしばしば合併することが知られている。PAH は慢性に経過し治療抵抗性であるが、その病態として、エンドセリンの関与が指摘されている。エンドセリンは肺血管に対する強い血管収縮作用を有し、また肺血管の線維化を促進することで PAH の発症や進展に関与していることが知られている。エンドセリンには、ET-1、ET-2、ET-3 の3種のサブタイプがあるが、PAH 患者では血漿中と組織中の ET-1 濃度が上昇しており、その濃度は PAH の重症度に比例している。エンドセリンレセプターには ET-A、ET-B の2種のサブタイプがあり、ET-A は主に血管平滑筋に、ET-B は血管内皮細胞や線維芽細胞などに発現して

いる<sup>1,2)</sup>。2005年に承認されたエンドセリンレセプター阻害剤であるボセンタンは、2種のレセプターをともに抑制し PAH の改善に寄与する。今回われわれは、ボセンタン内服中に腹水の貯留をきたし、内服中止と対症療法で速やかに改善した強皮症の2例を経験した。同様の報告はこれまで1例のみ<sup>3)</sup>と稀であり、発症機序についての考察も併せて報告する。

### B. 症例

症例1：70歳女性。

主訴：腹部膨満感

既往歴：高脂血症、気管支喘息、69歳時に狭心症3枝病変に血行再建術。輸血歴なし。

現病歴：60歳頃にレイノー現象が出現した。70歳時に当科を受診し、抗セントロメア抗体陽性の limited cutaneous systemic sclerosis (SSc) と診断

された。精査をしたところ PAH の合併があり、ボセンタン 125 mg/日を開始したところ、心エコー上の収縮期推定右室圧が 60 mmHg → 39 mmHg まで低下した。ボセンタン内服 2 週間後、急速に腹水が出現した。

腹水出現時検査所見： WBC 3200/ $\mu$ l、 RBC 410  $\times 10^4$ / $\mu$ l、 Hb 9.6 g/dl、 Ht 30.6%、 Plt 127  $\times 10^4$ / $\mu$ l、 CRP 0.3 mg/dl、 BUN 15 mg/dl、 Cre 0.47 mg/dl、 Na 144 mEq/l、 K 3.8 mEq/l、 Cl 112 mEq/l、 ALP 266 IU/l、  $\gamma$ GTP 27 IU/l、 AST 24 IU/l、 ALT 16 IU/l、 LDH 148 IU/l、 T-bil 0.3 g/dl、 TP 6.6 g/dl、 Alb 2.8 g/dl、 KL-6 192 U/ml、 SP-D 204.0 ng/mL、 HBs Ag 陰性、 HCV Ab 陰性、抗 SS-A 抗体 陽性、抗ミトコンドリア M2 抗体 陰性、ループスアンチコアグラント 陽性、抗カルジオリピン抗体 陰性、フラグメント F1+2 230 mol/l、BNP (腹水出現前) 451.2 pg/ml、尿蛋白 陰性、尿糖 陰性。心電図、Holter 心電図では、特記すべき異常を認めなかった。

腹水出現時画像所見：心エコーで右心不全、左心不全の所見なし。腹部エコーで肝硬変、門脈圧亢進の所見は認めなかった。肺血流シンチ・下肢ペノグラフィでは深部静脈血栓、肺塞栓は指摘されなかった。頸～骨盤 CT では、腹水をきたすような悪性腫瘍は認めなかった。著明な腹水貯留を認めたが肝臓には変化を認めなかった (図 1)。

経過：腹水貯留をきたす基礎疾患がなく、腹水の原因としてボセンタンの関与を疑った。ボセンタンの内服を中止し、フロセミド、アルブミンを投与したところ腹水は速やかに消失した。

## 症例 2：75 歳女性

主訴：腹部膨満感、下腿浮腫

既往歴：高血圧、多発性大腸腺腫

現病歴：64 歳頃よりレイノー現象が出現した。65 歳時に当科を受診し、抗 U1-RNP 抗体 陽性の diffuse cutaneous SSc と診断された。経過中、難治性の指尖潰瘍を繰り返していた。71 歳時にボセンタンの内服を開始したが、自己中断。73 歳時にボセンタンを再開したところ、指尖潰瘍の新生は抑制された。内服を再開した 22 ヶ月後、腹部膨満感と下腿浮腫が出現したため精査加療目的に入院した。

入院時採血：WBC 4620 / $\mu$ l、RBC 316  $\times 10^4$ / $\mu$ l、Hb 8.9 g/dl、Ht 28.6 %、Plt 128  $\times 10^4$ / $\mu$ l、CRP 0.2 mg/dl、BUN 11 mg/dl、Cre 0.68 mg/dl、GFR 63.32 ml/分、Na 142 mEq/l、K 3.6 mEq/l、Cl 104 mEq/l、ALP 372 IU/l、 $\gamma$ GTP 24 IU/l、AST 41 IU/l、ALT 29 IU/l、LDH 230 IU/l、CK 123 IU/l、T-bil 0.3 mg/dl、TP 6.6 g/dl、Alb 2.8 g/dl、BNP 150.8 pg/ml、KL-6 582 U/ml、HBs Ag 陰性、HCV Ab 陰性、抗ミトコンドリア M2 抗体 陰性。尿蛋白 陰性。心電図では特記すべき異常を認めなかった。

画像所見：心エコーで右心不全、左心不全の所見なし。腹部エコーでは、肝硬変なし、門脈圧亢進の所見は認めなかった。頸部～骨盤 CT では腹水をきたす悪性腫瘍は認めず、以前から認めていた心嚢水の増加と葉間胸水、腹水の出現がみられた。腹水穿刺では腹水は漏出性だった。

経過：ボセンタンによる腹水を疑い、ボセンタン内服を中止しフロセミドを開始したところ、腹水、胸水は消失し、下腿浮腫も軽減した。

## C. 考察

今回経験した 2 例とも、心不全、腎不全、肝機能障害など腹水を生じる原因疾患は指摘されず、腹水

の原因としてボセンタンの関与が疑われた。当科でこれまで経験したボセンタン投与例は26例であり、その内訳は男性5例、女性21例、投与開始年齢は平均59.3±26.7歳だった。基礎疾患はdcSSc14例、lcSSc11例、MCTD、SLEがそれぞれ1例ずつだった。特異抗体は、抗Topoisomerase-1抗体陽性10例、抗セントロメア抗体陽性7例、抗U1-RNP抗体陽性6例、抗RNAポリメラーゼ抗体、抗セントリオール抗体がそれぞれ1例だった。10例ではボセンタンによる有害事象を認めなかったが、9例で肝機能障害、2例で血小板減少、2例でめまいを認めた。また腹水を認めたのは今回報告した2例のみだった。

腹水を認めた2例では、血漿膠質浸透圧の維持に関わる血清総蛋白量、アルブミン値が低下しており、血漿膠質浸透圧の低下が腹水貯留に関与している可能性が考えられたが、血清総蛋白量が低下していたにも関わらず腹水の貯留を認めていない症例もあり、血漿膠質浸透圧の低下がどの程度まで腹水の出現に関与したかは不明である。

近年透析領域より、腹膜のエンドセリンレセプター発現について興味深い報告がされている。持続腹膜透析の合併症である腹膜硬化症ではエンドセリンレセプターのうちET-Bが高発現しており、これを阻害することで腹膜硬化の進展が抑制され、腹膜を介した透析を維持できたというものである<sup>4)</sup>。また、エンドセリンレセプター阻害による浮腫の出現機序として、ET-1が腎臓メサンギウム細胞でのナトリウム利尿をもたらすため、阻害で浮腫をきたすという考察がある<sup>5)</sup>。いずれもボセンタンによる腹水の原因を説明しうるものではないが、ある特定の条件下

ではエンドセリンレセプターを阻害することで浮腫や腹水が生じる可能性があり、今後さらに症例を蓄積して検討する必要がある。

## D. 結 論

ボセンタン内服が誘因と考えられる腹水貯留を経験した。ボセンタン内服中止と利尿剤などの対症療法で速やかに症状は改善した。ボセンタンにより腹水が出現する機序は不明であり、今後の症例の蓄積が望まれる。

## E. 文 献

1. Yanagisawa M, Kurihara H, Kimura S, et al, Nature. 1988; 332: 411-415.
2. Kedzierski RM & Yanagisawa M, Annu Rev Pharmacol Toxicol. 2001; 41: 851-876.
3. 岸ら, Therapeutic Research. 2006; 27: 1925-1926.
4. Shimizu M et al, Perit Dial Int. 2006; 26: 393-401.
5. Trow TK, Taichman DB, Respir Med. 2009; 103: 951-62.

## F. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## G. 知的財産権の出願・登録状況

なし





図1：症例1（左）、症例2（右）腹部CT画像。  
ともに肝臓に変化を伴わずに著明な腹水貯留を認める同様の所見。

## 強皮症合併心筋障害への対応と治療に関する検討

分担研究者 遠藤平仁 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター 准教授  
協力者 村岡 成 東邦大学医療センター医学部大学院  
協力者 楠 芳恵 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター レジデント  
協力者 川合眞一 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター 教授

### 研究要旨

全身性強皮症に合併した心筋障害の診断経過について検討した。心筋シンチ、心筋障害血清マーカー (TNT、TNI、ML、H-FABP) および心筋障害について検討した。心筋障害合併時 TNT、H-FABP の上昇は並行してみられ心筋 RI スキャンの陽性所見と一致していた。しかし血清心筋障害マーカーの値は持続し、心筋障害に伴い心エコー上の Ejection fraction は低下が進行し 18 例中ホルター心電図 Lown3 以上は 70% を占め、60% で心不全を呈していた。心筋シンチは 70% の症例で異常を呈していた心筋障害マーカーは 70% で異常を呈していた。ステロイド投与は 80%、ACE 阻害薬 28%、Ca 拮抗薬 28%、抗不整脈薬 57% に投与されたが SSc 平均罹病期間 6 年、心筋障害合併 2.7 年で 75% の症例が死亡している。しかし心筋障害を血清中の心筋障害マーカーと心筋シンチを用い診断した場合鑑別診断としてたこつほ型心筋症を合併した症例があり注意を要する。冠動脈微血管攣縮により生じる点から“心臓レイノー現象”との関連が示唆され Ca 拮抗薬、ARB、 $\beta$  ブロッカーで加療した。

### A. 研究目的

強皮症は重篤な心筋障害を合併する。その特徴として心筋層の斑状線維化病変が生じ心不全、不整脈、房室ブロックなど重篤な心合併症を生じることがあり予後は極めて悪く根本的な治療法は不明である。しかしながら虚血に加え心筋内炎症がおり心筋傷害マーカークレアチンキナーゼ (CK-MB) やトロポニン T (TNT)、トロポニン I (TNI)、ミオシン軽鎖、心筋型脂肪酸結合蛋白 (H-FABP) などの心筋特異性の高い血清マーカーの持続的な増加が血中で観測される。また強皮症の心筋障害は斑状の心筋線維化が主体の病変であるが RI 心筋シンチグラムによる欠損像とともに交感神経シンチ心筋脂肪酸代

謝シンチによりカテコラミンによる心筋障害も診断できる。ドップラー心エコーによる左心機能、Ejection Fraction の低下、Holter 心電図による不整脈の出現などが診断の根拠になっている。強皮症の心筋病変は線維化が主病変であるが形成過程で炎症、心筋変性過程がある。線維化そのものを可逆的に治療方法がない現在、心筋傷害の段階で加療する必要がある。その心筋障害を診断する方法として血清マーカーが有用化である。今回心筋シンチ及び心筋障害血清マーカーを指標とした場合の強皮症心筋障害の診断と治療に伴う変化並びに一過性の心筋障害マーカーの上昇とシンチの異常を呈しうるたこつほ型心筋症合併例について検討した。

## B. 研究方法

1985年から2007年まで北里大学病院膠原病感染内科を受診した強皮症患者405例および2010年東邦大学医療センター大森病院を入院中の強皮症患者107例中心筋障害を合併と診断したと診断した87例中心筋傷害マーカーの上昇と心筋シンチで異常が測定しえた18症例について解析した。強皮症によると考えられる重症心筋障害の定義は①治療を必要とする心房性、心室性不整脈、②2度以上の房室ブロック、2脚ブロック（特に左脚ブロックを含む）、③心エコー上 Ejection fraction 50%未満、④Holter 心電図 Lown 基準 grade 3以上、⑤RI心筋シンチ陽性所見及び、⑥心筋傷害マーカー（トロポニン T、トロポニン I、ヒト心筋型脂肪酸結合蛋白（H-FABP）のどれか一項目が上昇すること。除外項目として以前から存在する高血圧や心不全、弁膜症による左室機能不全、肺動脈性肺高血圧があること。心筋 RI シンチとして  $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ 、脂肪酸心筋シンチ  $^{123}\text{I}$ -BMIPP、交感神経機能シンチ  $^{123}\text{I}$ -MIBG、 $^{99\text{m}}\text{PYP}$  ピロリン酸シンチを測定し関連性を検討した。

## C. 研究結果

512症例（dcSSc215、lcSSc297）87症例（16.9%）が心臓障害を合併していた。この中で重症な障害を有する患者は18症例（20%）であった。心筋障害マーカーは18症例中14症例（77.8%）に上昇を認めた。TNT及びTNIの上昇が71%に認められた。H-FABPの上昇も確認できた。しかし上昇例においてTNTとH-FABPは正の相関関係はみとめられなかった。上昇例は7症例（78%）死亡しており予後不全の指標であった。TNT、H-FABP上昇例において心臓合併症発症前の保存血清では全症例陰性であった。TNT、H-FABP高値症例の予後は悪く、0.3 ng/

ml以上（0.1 ng/ml）の症例は全例短時間で死亡した。病理組織学的に線維化病変を認めた（表1）。心筋シンチは70%の症例に異常が認められた。 $^{201}\text{Tl}$ 、 $^{99\text{m}}\text{Tc}$ で異常が認められ血流障害が確認された症例は5症例（28%）であった。しかし $^{99\text{m}}\text{PYP}$ ピロリン酸シンチが集積し心筋壊死も認める症例2症例、また脂肪酸シンチで集積低下を認めた症例が1症例認められた。18例中70%の症例で多源性心室性期外収縮（Lown3以上）を認め64%は抗不整脈治療薬を必要とした。SScの罹病期間6.1年と病初期であり心筋障害と診断してから平均2.7年で75%の症例が死亡している。死因は65%が心不全であった。しかし2症例で一過性のCK上昇、心筋障害マーカーTNIの上昇を認め心電図上ST上昇を認めた。冠動脈造影上有意狭窄なく左室造影上左室心尖部収縮低下と流し部過剰収縮によるapical ballooningを呈していた。

症例1、80歳女性。CK196IU/L、TNI3.37 ng/dLと上昇しBNP293 pg/mLは高値を呈していた。しかし安静のみで第6病日正常値に低下した。Tl/BMIPPシンチではTlの集積比較的保たれていたが早期に壁運動改善が見込まれます）、たこつぼ型心筋障害に矛盾しないSchintigraphic findings: planar像では初期像、後期像ともH/Mは比較的保たれており、washoutの亢進をみとめた。心尖部の軽度心臓交感神経障害と心臓交感神経過緊張状態でたこつぼ型心筋症の所見であった。抗凝固薬、ARB、Ca拮抗薬にて加療し再燃はしていない（図1A、図1B）。

症例2、67歳限局性皮膚硬化型強皮症であり肺炎を契機にたこつぼ型心筋症を発症。一過性のCK上昇と心電図上ST上昇を認めた。7日間の経過で回復を示した。

## D. 考察

SScの心筋障害の合併頻度は少ない（自験例16%）が予後を左右する重篤な合併症であり発症から6年以内の早期に診断される。 Kaplan-Meier法の生命曲線にて有意差を（Log-rank：P<0.01）認めている。心筋障害マーカーの持続高値を呈し心筋血流シンチで欠損が確認され心不全などの臨床症状を伴う重症例は予後が悪く診断後平均2.7年で死亡した。心筋障害の多くは心筋微小循環の虚血と心筋炎そして心筋の斑状の線維化により形成される。心筋障害マーカーのトロポニンが高い心筋特異性と広い時間的診断期間（Diagnostic Window）を持つためCK（クレアチニンキナーゼ）やCK-MBでは見逃されてきた急性冠動脈症候群（ACS：AMIと不安定狭心症をあわせ）の微小心筋傷害（minor myocardial damage）を診断することができる。しかも、微小心筋傷害が存在するACSは極めて予後が悪い。すなわち潜在的な心筋傷害（Ongoing myocardial damage）についての高感度な異常が診断できる。強皮症（SSc）における心筋傷害はSScそのものによるいわゆる Scleroderma heart と間質性肺炎や肺高血圧症による二次的な障害が存在する。しかし明確に心筋障害を動脈硬化や高血圧の2次的な障害と鑑別することは困難である。

いわゆる Scleroderma heart と呼ばれる斑状心筋線維化が認められる。この強皮症における心筋傷害の過程で心筋壊死、炎症、線維への置換が起こる。Scleroderma heart は心室中隔や後壁や非対称的な心尖部肥厚がエコー上観察され非可逆的な変化を示唆する。また古くからSScでは心臓レイノー（Myocardial Raynaud's phenomenon）が記載されている。すなわち末梢レイノーと異なり寒冷誘発心筋虚血の報告がなされている。同様な冠微小循環攣縮はたこ

つぼ型心筋症にて記載されている。2症例のたこつぼ型心筋症を合併した強皮症を経験した。2症例とも限局皮膚硬化型強皮症であり一過性の心筋由来CK上昇とTNIの上昇ならびに心尖部を中心とした比較的広範囲な壁運動低下と<sup>123</sup>I-MIBGM心筋シンチと<sup>123</sup>I-BMIPP心筋シンチにより壁運動低下領域での心筋脂肪酸代謝シンチの低下とTIシンチの保持および心筋交感神経機能シンチの低下があり、冠動脈微小血管攣縮や交感神経機能障害に伴い可逆的な交感神経過緊張による部分的気絶心筋を生じたことが示唆されたたこつぼ型心筋症がおこったと考えられている。たこつぼ心筋症は一般的に予後良好な疾患と理解されているが心室性不整脈などの重篤な合併症を起こす場合があり繰り返す症例や脂肪例もある。一過性の心筋障害マーカーの上昇や心機能低下が病像として強皮症心に類似点がある。たこつぼ心筋症の成因として多枝攣縮、冠微小血管攣縮、カテコラミンによる心筋障害、交感神経性気絶心筋などが考えられている。可逆的な心筋の変化の段階において心筋微小循環障害がおこっている可能性がある。強皮症心筋障害の心筋内斑状線維化病変の形成過程で可逆的な心筋ダメージのステージがあり繰り返す障害が病変形成につながり本病変の新しい治療の解析の取り掛かりになりうると考えられた。

## E. 結論

強皮症心筋障害の診断、経過観察に際してTNT、TNIなどの心筋傷害マーカーは有用な指標と考えられるが持続的高値は慢性の傷害の存在を示唆するが根本的な治療法がない。可逆的な段階での治療が必要である。

## F. 文献

1. Champiom, HC, The Heart in Scleroderma, Rheum Dis Clin N Am, 34, 181-190, 2008.
2. Melchiorre, D., Bernardo P, Conforti ML : Tako-tsubo-like syndrome in systemic sclerosis; a sign of myocardial Raynaud phenomenon?, Ann Rheum dis, 67, 6, 898-899, 2008.
3. Kurisu, S., Inoue, I., Kawagoe, T., Ishihara, M., Shimatani, Y. et. al. : Assessment of medications in patients with tako-tsubo cardiomyopathy, Intern J Car, 134, e120-e123, 2009.

## G. 学会発表

なし

## H. 論文発表

なし

## I. 特許申請

なし

表 1. 重症心筋障害の病理組織学的変化と予後

Patients	outcome	disease duration (Y)	clinical cause of death	cardiac pathological findings at autopsy
1	alive	—	—	—
2	dead	1	CHF	No autopsy
3	dead	4	pneumonia	No autopsy
4	dead	6	CHF	focal interstitial myocardial fibrosis : intimal thickening of small vessels
5	dead	7	CHF	No autopsy
6	dead	8	pneumonia	Focal interstitial myocardial fibrosis : intima thickening of small vessels. perivascular fibrosis of small
7	alive	—	—	—
8	dead	1	pneumonia	Focal interstitial myocardial fibrosis
9	dead	9	CHF	No autopsy
10	dead	17	pneumonia	No autopsy
11	alive	—	—	—
12	dead	3	CHF	No autopsy
13	dead	1	CHF	No autopsy
14	alive	—	—	—
total	71%(dead)	6.3±5.0		

CHF: congestive heart failure

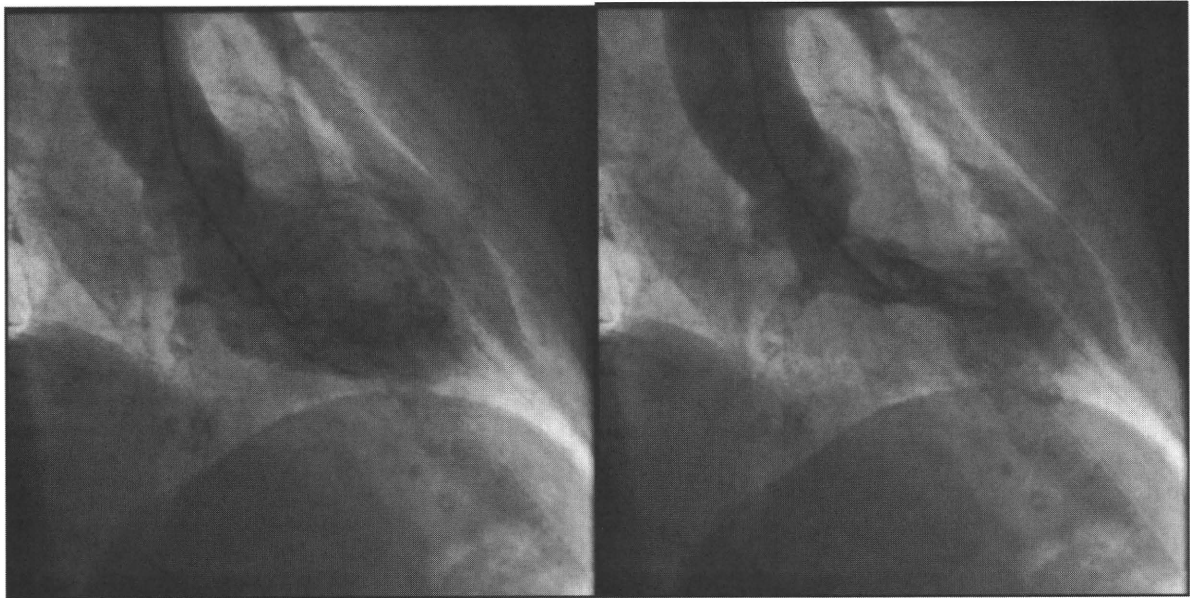
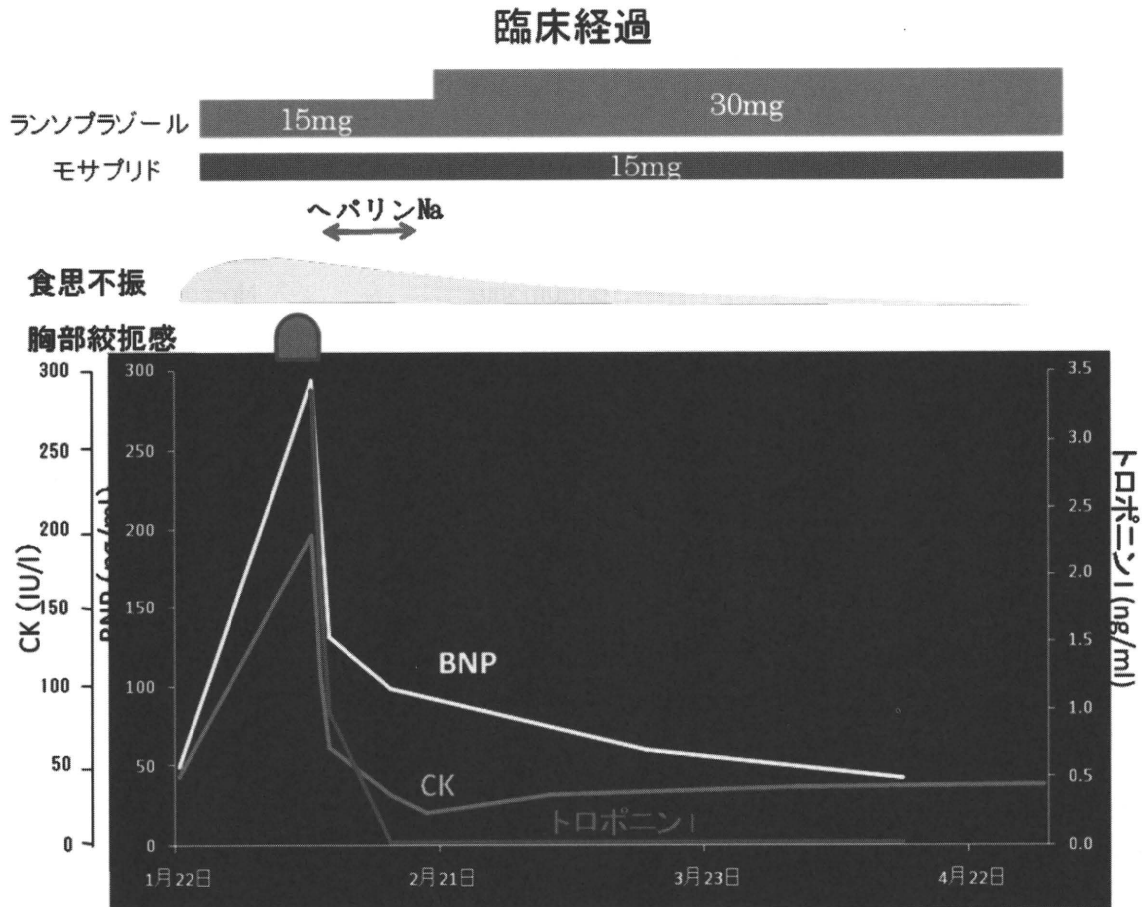


図1：強皮症に合併したたこつぼ型心筋症の左室造影所見及び臨床経過

A) 収縮期の心尖部の収縮低下と流出部の過剰収縮をしめす。

B) たこつぼ型心筋症を合併した強皮症の臨床経過一過性の心筋源性のCK, TNIの上昇、BNPの上昇を示した。



## 13-C 酢酸呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の評価 と治療効果の判定

研究分担者 遠藤平仁 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター 准教授  
協力者 山本竜大 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター レジデント  
協力者 瓜田純久 東邦大学医療センター大森病院総合診療急病科 教授  
協力者 川合眞一 東邦大学医療センター大森病院リウマチ膠原病センター 教授

### 研究要旨

全身性強皮症 (SSc) は重篤な腸管病変を合併することがあり患者 QOL を著しく阻害する。腸管蠕動促進薬や抗菌薬を使用した腸内細菌増殖の調整が効果を示すことが報告されているが客観的でかつ定量的な検査指標がなく治療効果を判定することが困難であった。安定同位体  $^{13}\text{C}$  呼気試験を用いた評価法は安全で繰り返し行うことが可能である。 $^{13}\text{C}$  脂肪酸吸収呼気試験について報告したが長時間を要するため、 $^{13}\text{C}$  酢酸吸収呼気試験およびラクツロース吸収呼気試験を重症腸管障害 SSc 患者において施行した。酢酸呼気試験 3 時間累積回収率は % であり健常人 % に比較して低下を示した。またピーク時間は分であり健常人より遅延した。 $^{13}\text{C}$  酢酸は脂肪酸呼気試験と比較して短時間で有効であった。呼気試験は SSc 腸管障害の客観的評価に有用であるがこの方法での評価では重症例の既存治療法の効果は軽度であった。

### A. 研究目的

SSc の約 30% に自覚症状を伴う腸管病変を合併する。頻度は少ないが在宅中心静脈栄養法の導入を必要とする重症な腸管病変を合併する。重症腸管病変は現在でも根本療法がなく患者の QOL を著しく低下させる。治療法は腸内細菌の制御のため抗菌薬の投与、腸管蠕動促進薬の投与を行うが効果は不十分であり、また自覚症状や単純レントゲン写真の腸管ガス像以外に評価方法がなく、機能特に栄養吸収障害については便中脂肪定量など繰り返し施行困難な検査が多い。安定同位体  $^{13}\text{C}$  標識化合物を用いた吸収呼気試験は外科領域などで研究されているが  $^{13}\text{C}$  呼気試験は安全かつ繰り返しかえし施行できる検査である。 $^{13}\text{C}$  脂肪酸吸収呼気試験は SSc の消化管障

害の重症度を客観的指標であることを報告した。しかし実際の患者診療について治療薬の効果判定に有用性があるか確認していない。また  $^{13}\text{C}$  脂肪酸吸収呼気試験は 8 時間と長時間を要するため、検査時間の短い他の標識化合物を用いた検査が必要である。ラクツロース負荷  $^{13}\text{C}$  酢酸呼気試験は胃排出能や胃盲腸通過時間などの消化管蠕動の測定とともに呼気中への 3H の排出により腸内細菌叢の過剰増殖を同時に測定し有用性の比較をした。

### B. 研究方法

#### 1) $^{13}\text{C}$ 脂肪酸吸収呼気試験

$^{13}\text{C}$  中性混合脂肪酸 (クロレラ工業より提供)  
200mg を空腹時経口摂取後 30 分毎 200ml 呼気回収

用アルミバックに呼気を回収した。8時間後計16回回収した。呼気中の $^{13}\text{CO}_2$ の含量を赤外線分光光度計（大塚製薬）にて測定し服用前の呼気中の値をコントロールとして、30分ごとプロットし画描された曲面下面積を測定し3、6、8時間後累積 $^{13}\text{C}$ 回収率を測定した。

## 2) $^{13}\text{C}$ 酢酸・ラクツロース吸収呼気試験

$^{13}\text{C}$  酢酸 100mg をラクツロース（モニラック）12g を空腹時服用した後10分毎呼気アルミバック中に呼気200mlを18回にわたり回収した。呼気中 $^{13}\text{CO}_2$ 赤外線分光光度計にて測定した。服用前の値をコントロールとして $^{13}\text{CO}_2$ の含有率を計測しプロットした。最大排出量（Cmax）までの曲面下面積から累積回収率を測定し体重補正したAUC-Cmaxを求めた。AUC-Cmaxは胃からの排出とともに腸管からの吸収を反映する。

呼気中の水素（H）濃度を解析装置で測定した。ラクツロースは腸内細菌にて分解され呼気中に水素として排出される。したがって間接的に反映する方法である。

なお $^{13}\text{C}$ 呼気試験は倫理委員会の承認を受け患者承諾のうえ施行している。

## C. 研究結果

SSc28名、平均罹病期間4.2年dcSSc10名、lcSSc18名の $^{13}\text{C}$ 脂肪酸呼気試験と $^{13}\text{C}$ 酢酸呼気試験を測定した。 $^{13}\text{C}$ 酢酸呼気試験の3時間累積回収率健常人20名平均 %に対して %と有意に低下を示した。また体重にて最大値までのAUC-Cmaxを測定したが20人健常人 $5.37 \pm 1.81\%$ に対して21例SSc患者は $4.57 \pm 2.28\%$ と有意な低下 $P < 0.05$ を示した。また消化管蠕動と関係するTmaxは健常人がTmax  $43.9 \pm 10.4$  min に対して $55.5 \pm 16.6$ min SSc

は著明な遅延を示した。

また厚生労働科研強皮症研究班の2007年重症度分類準拠した形で4群に分けると重症度に並行して累積回収率は低下していた。

## D. 考案

SScの腸管障害の一つは腸管平滑筋萎縮線維化に伴う蠕動低下、腸管拡張、腸内細菌過剰増殖による栄養吸収障害である。偽性腸閉塞をきたし経口摂食が困難となる。吸収不良症候群の診断は便中脂肪の定量、RIを用いた検査など繰り返しおこなうことが困難なものが多い。安定同位体を用いた $^{13}\text{C}$ 脂肪酸吸収呼気試験は繰り返し行うことが可能な検査であり、かつ重症度を定量化して評価できる方法である。しかし重症例の測定に8時間も要する。また長鎖中性脂肪酸より構成されており胆汁ミセル形成、吸収障害や臍機能に影響される。 $^{13}\text{C}$ 酢酸吸収呼気試験は低分子酢酸を使用しているため、胃排泄と単純な吸収により構成される。したがって測定時間3時間である。

重症腸管障害を合併したSSc患者の治療前の $^{13}\text{C}$ 吸収呼気試験を行ったが脂肪酸や酢酸ともに極めて低値を呈していた。抗菌薬や腸管蠕動促進薬を使用して経口摂取が可能な状態になってもその改善は軽微にすぎなかった。すでに完成したと考えられる重症腸管病変に対しては一時的効果は示すが対症療法にすぎず最終的に病状は完成し経口摂取が不可能になる。今回の結果から対症療法が効果をj示している段階でも栄養吸収の改善は微々たるものと考えられる。したがって今回の症例と同様な症例では在宅中心静脈栄養が経口摂取と併用し継続使用が必要と考えられる。

したがって現状では臨床症状が起こる前の段階で



$^{13}\text{C}$  呼気試験等の検査にて腸管障害の存在を診断し早期に腸管蠕動促進薬や抗菌薬を使用し腸管の構造や機能の維持が可能か検証することである。腸管病変は SSc の診断治療が進歩した現在でもブラックボックスである。SSc の疾患修飾薬や免疫抑制薬の効果の評価に腸管機能も追加し長期病態の変動を追跡した検査結果が望まれる。

## E. 結果

SSc の腸管病変の診断に  $^{13}\text{C}$  脂肪酸や酢酸呼気試験は安全かつ簡易な検査であり  $^{13}\text{C}$  酢酸呼気試験は治療効果の判定に有用であった。とくにしかし重症例の既存治療の効果は軽微であり新たな治療法の開発が望まれる。

## F. 文献

1. 遠藤平仁：消化管の線維化はどのような疾患でありどのような意味をもつのか?：分子消化器病学、2006、3、210-214.
2. 遠藤平仁： $^{13}\text{C}$  標識脂肪酸吸収呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の評価、 $^{13}\text{C}$  - 呼気試験の実際、2008、72-75.
3. 中田浩二他： $^{13}\text{C}$  - 呼気試験による胃排出機能検査、 $^{13}\text{C}$  - 呼気試験の実際、2001、46-55.
4. Urita, Y., Hike, K., Torii, N. et. al.: Efficacy of lactulose plus  $^{13}\text{C}$ -acetate breath test in the diagnosis of gastrointestinal motility disorders, J Gastroenterol, 2002, 37, 442-448.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 2. 学会発表

遠藤平仁、山本竜大、瓜田純久他： $^{13}\text{C}$  呼気試験を用いた全身性強皮症腸管病変の評価、シンポジウム  $^{13}\text{C}$  標識呼気試験の臨床応用、生体ガス医学応用学会、2010年、11月。

Hirahito Endo, Yoshie Kusunoki, Tatsuhiko Yamamoto, Sei Muraoka, Makaoto Kaburagi, Shinichi Kawai, Shiunsei Hirohata, Hirobumi Kondo: Long-term home parenteral nutrition therapy in eleven patients with severe scleroderma bowel disease, July 12, 2010, 14<sup>th</sup> Congress of Asia Pacific League of Associations for Rheumatology 2010,

山本竜大、遠藤平仁、北原加奈子、籾木誠、村岡成、田中菜穂子、金子開知、楠芳恵、阿部治男、川合眞一、 $^{13}\text{C}$ -呼気試験を用いた全身性強皮症に合併した重症腸管病変の定量的評価、第54回日本リウマチ学会総会、2010年4月25日、神戸。

遠藤平仁、 $^{13}\text{C}$ -呼気試験を用いた重症腸管病変合併強皮症患者の消化吸収能評価ワークショップ  $^{13}\text{C}$  呼気試験の新たな展開、JDDW2010、2010年10月14日、横浜

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

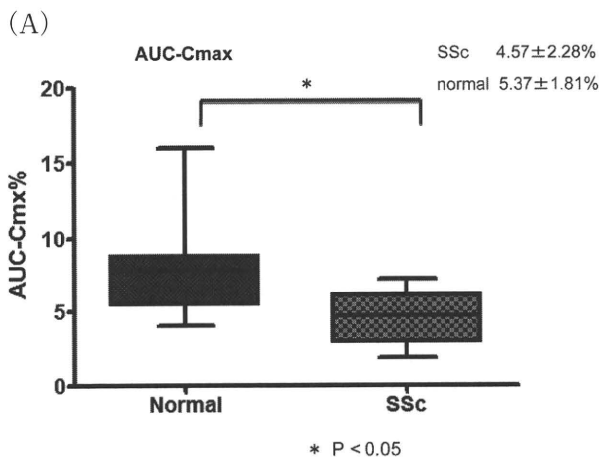
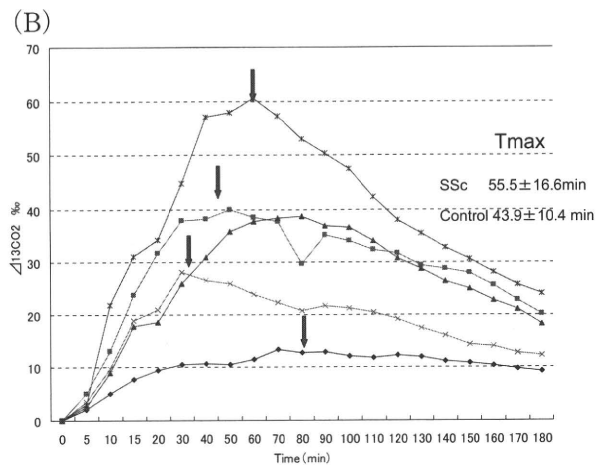


図1：(A) SSc<sup>13</sup>C - 酢酸吸収呼吸試験  
AUC-Cmax Control 20, SSc14 例



(B) SSc<sup>13</sup>C - 酢酸吸収呼吸試験 (↓: Tmaxを示す)

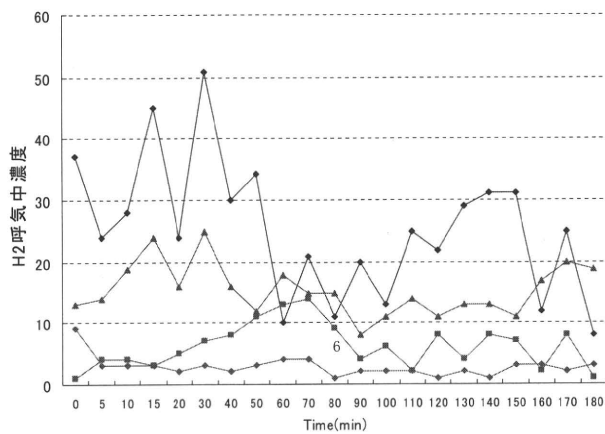


図2：SSc 患者のラクツロース負荷試験における呼気中水素濃度の変化

## 強皮症に伴う逆流食道炎（GERD）に対する六君子湯の使用経験

研究分担者 石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授

協力者 長谷川道子 伊勢崎市民病院 主任医長

協力者 永井弥生 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 准教授

### 研究要旨

強皮症に伴うプロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI）投与によっても十分に自覚症状のコントロールが出来ない逆流性食道炎（gastro-esophageal reflux disease; GERD）患者9例に対し六君子湯を投与し、その効果を検討した。判定はFSSG（frequency scale for the symptoms of GERD）問診票（Fスケール）を用い、5例で自覚症状の改善がみられた。副作用や悪化例はなく、六君子湯は難治性のGERDを有する患者に対して、一つの選択肢となる可能性が考えられた。

### A. 研究目的

全身性強皮症（systemic sclerosis; SSc）の内臓病変のうち最も頻度の高いのが消化管病変であり、軽度の変化を含めると逆流性食道炎による食道の変化は50%から90%に見られるとの報告もある<sup>1,2)</sup>。治療の第一選択としては強力な酸分泌抑制薬であるプロトンポンプ阻害剤（proton pump inhibitor; PPI）投与だが、難治例が少なくなく、PPIだけでは自覚症状が十分にコントロールされない例がみられる。今回我々はPPI投与により自覚症状が十分にコントロールされない、強皮症に伴う胃食道逆流症（gastro-esophageal reflux disease; GERD）の患者に六君子湯を併用し、自覚症状の改善の有無を検討した。

### B. 研究方法

対象患者は当科強皮症外来に通院中の全身性強皮症患者のうち、胃内視鏡、食道内圧検査で逆流性食道炎と診断され、PPI内服後も胸焼け、胸のつかえ、

逆流・嘔吐、胸部痛、不快感といったGERDの症状のうち1つ以上を呈した患者9例（男3例、女6例）（表1）。年齢は35歳から75歳で平均60.6歳。病型別ではdiffuse cutaneous SScが4例、limited cutaneous SScが5例であった。先行して投与していたPPIはオメプラゾール20mgが5例、ラベプラゾールナトリウム10mgが2例、20mgが1例であった。症例6は以前はオメプラゾール20mgを内服していたがPPIによる白血球減少症が出現し、検討時にはファモチジン内服していた。原病に対しプレドニゾロンを投与している例が2例、ジクロフェナクナトリウム投与が1例であった。

以前から内服していたPPIはそのまま継続し、六君子湯7.5g/日を毎食前に内服した。効果の判定にはFSSG（frequency scale for the symptoms of GERD）問診票（以下、Fスケール）を用いた。

FスケールとはGERDの日常診療において、簡便で初期診断および薬物療法による治療効果の判定が可能な問診票として開発されたものであり、質問は

12項目で「胸焼けがしますか」「おなかがはるご  
とがありますか」など簡単なもので、各症状の出現頻  
度を、ない=0、まれに=1、時々=2、しばしば=3、  
いつも=4と点数化し合計点数を計算する(図1)。初  
期診断時に用いる場合には、スコアの合計点数が8  
点以上であれば他の疾患と比較してGERDの可能  
性が高いと判断する。治療経過中の効果を判定す  
るときは、治療開始前と開始後にそれぞれFスケ  
ールを用い、点数の変化で治療効果が判定でき  
る<sup>3)</sup>。

### C. 研究結果

六君子湯投与前後のFスケールを用いた治療効  
果は、投与前はPPI投与中にもかかわらずFスケ  
ールのスコアは6から24であり、難治性のGERDで  
あることをうかがわせる(図2)。投与後のFスケ  
ールを用いた問診は投与開始後、初回の受診日に行  
ない、患者の受診間隔により4週から8週後の評価  
である。5例でスコア値1から9の改善が見られ、4例  
はスコア値不変であった。全例投与による副作用は  
なく、投与後症状が増悪した例もなかった。

### D. 考 案

SScの食道病変では食道下部の平滑筋層の萎縮・  
断裂がまず生じ、その後これらが置換される形で線  
維化が起こる。こうした変化はSScに伴う食道の血  
流障害による二次性的変化や消化管神経系の変性な  
どが成因と推察されている<sup>1,2,4)</sup>。その結果、食道蠕  
動運動と下部食道括約筋圧の低下や消失が生じる。  
胃から食道への逆流は、食道下部括約筋の持続的な  
弛緩のために起こり、加えて食道蠕動運動の低下の  
ために逆流した胃酸を再び胃へ送れないため、逆流  
はさらに強まる。SScに合併したGERDに対しては、  
その線維化を抑制する基礎治療薬は存在せず、対症

療法が主体となる。治療の柱は胃酸逆流による食道  
粘膜への刺激・炎症を抑制する目的で投与する胃酸  
分泌抑制薬と、食道蠕動運動低下による胸のつかえ、  
逆流を抑制する目的で投与する食道運動機能亢進薬  
である。胃酸分泌抑制薬としては現在PPIが第一選  
択薬として推奨されている。また、食道運動機能亢  
進薬としてクエン酸モサプリド、モトクロプラミド、  
エリスロマイシンなどがあげられる。しかし、SSc  
に伴うGERDは難治なものが多く、胃酸による食道  
胃接合部の癒着を生じた例も報告されている。

六君子湯とはソウジュツ、ニンジン、ハンゲ、ブ  
クリョウ、タイソウ、チンピ、カンゾウ、ショウキ  
ョウの八つの生薬が配合された漢方薬で、悪心や嘔  
吐、食欲不振などの上腹部症状に対し有効とされて  
いる。六君子湯が消化管運動に及ぼす作用は未だ解  
明されていないが、種々の検討では胃排出能を促進  
する消化管運動機能改善作用や胃粘膜防御作用、ま  
た胃で産生される食欲促進ホルモンであるグレリン  
の分泌を促進することにより生じる食欲亢進作用な  
どが報告されている<sup>5-7)</sup>。1998年原澤らは胃部不快感、  
食欲不振、胃もたれなど、運動不全型の上腹部愁訴  
を主訴とする患者235人を六君子湯内服群とごく低  
用量の六君子湯内服の対照群に分けた多施設二重盲  
検群間比較試験で、六君子湯内服群で胃部不快感の  
改善度が高く短期間で食欲不振が消失したが、重篤  
な副作用はなく、上腹部愁訴に対して有効かつ安全  
な薬剤であると報告している<sup>8)</sup>。また、草野はPPI  
抵抗性のGERD患者をPPI倍量にした群とPPIと  
六君子湯を併用した群に分けて治療効果を比較した  
ところ、両群ともに症状の優位な改善が見られたが、  
その有効性は同等でさらにいわゆる虚証というよう  
なやせ形の人ではむしろPPIと六君子湯併用のほう  
が有効であったと述べている<sup>9)</sup>。さらに2009年笠