

った。一方、Pope らによる 73 例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX 経口投与（10 mg/週、12ヶ月）によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった¹⁹⁾。MRSS は MTX 投与群（n=35）では 27.7 ± 2.4 から 12ヶ月後に 21.4 ± 2.8 に、プラセボ投与群（n=36）では 27.4 ± 2.0 から 26.3 ± 2.1 に、それぞれ推移した（ $P < 0.17$ ）。したがって、現時点では、その有効性は立証されていないと言わざるをえないが、他の治療が無効である例に対しては投与を考慮してもよい。しかしながら、MTX では間質性肺炎を誘発するリスクがあるので、使用にあたっては注意が必要である。

CQ8 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文

シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノレートモフェティルは、それぞれの有効性は報告されているものの、皮膚硬化に対する有用性は確立されていない。

推奨度：シクロスポリン=C1、タクロリムス=C2、アザチオプリン=C2、ミコフェノレートモフェティル=C1

解説

シクロスポリン内服（2 mg/kg/日）は 1 年後に皮膚硬化を改善させたという二重盲検試験が報告されている²⁰⁾。これによれば、MRSS は 15.2 ± 2.0 から 1 年後に 11.3 ± 1.8 （ $P = 0.008$ ）に改善した。しかしながら、これは単一施設での 10 例ずつの少人数の試験であり、現時点ではまだその有効性は確立されているとはいえない。一方、シクロスポリン内服によって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり^{21,22)}、投与に当たっては腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

タクロリムス内服（平均 0.07 mg/kg/日）は少人数（8 例）のオープン試験のうち 4 例で皮膚硬化の改善をみたと述べられている²²⁾。しかしながら、この報告には MRSS などの具体的なデータが示されておらず、詳細が不明である。また、シクロスポリンと同様に腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

アザチオプリンについては、Nadashkevich らはシクロホスファミド（2 mg/kg/日、12ヶ月、続いて 1 mg/kg/日、6ヶ月）とアザチオプリン（2.5 mg/kg/日、12ヶ月、続いて 2 mg/kg/日、6ヶ月）を各々 30 例に投与し、シクロホスファミド投与群では MRSS の改善が認められたのに対して、アザチオプリン投与群では認められなかった、すなわちシクロホスファミドに対して劣位性が認められたと報告している²³⁾。

ミコフェノレートモフェティル（MMF）は、皮膚硬化については 3 つの報告がある。Stratton らは、早期 SSc13 例を対象としたパイロット研究で、抗胸腺細胞グロブリン投与後、MMF 0.5 g を 1 日 2 回投与で開始し、1 g を 1 日 2 回投与に増量して 11ヶ月継続している。この治療によって MRSS が 28 ± 3.2 から 12ヶ月後には 17 ± 3.0 と皮膚硬化の有意な改善が認められた（ $P < 0.01$ ）²⁴⁾。しかしながら、手指の屈曲拘縮は増悪したと報告されている。また、Vanthuyne らは、16 例に対して、MMF とステロイドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られたと報告している²⁵⁾。一方、Nihtyanova らは、109 例の MMF 投与群と 63 例の他の免疫抑制薬投与群を比較した 5 年間の経過の後ろ向き研究で、MRSS の変化には差がなかったと述べている²⁶⁾。

CQ9 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文

皮膚硬化に対する有用性が確立している薬剤はない。

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

解説

インターフェロン γ については、Grassegger らが、44 例を対象とした二重盲検試験の結果を報告している²⁷⁾。インターフェロン γ 100 g の週 3 回の皮下投与が 12 ヶ月にわたって行われた。皮膚硬化の有意な改善は認められなかったが、開口制限はインターフェロン γ 投与群で有意な改善が認められた (38.46 mm から 13-18 ヶ月後に 47.66 mm、コントロール群では 40.18 mm から 43.65 mm, $P < 0.01$)。一方、Black らは、インターフェロン α について、35 例を対象とした二重盲検試験において皮膚硬化は改善せず、むしろ肺機能の悪化が認められたと報告しており²⁸⁾、有害である可能性がある。

ミノサイクリン内服は、1998 年に、11 例のオープン試験において 4 例で内服 1 年後に皮膚硬化が完全に消滅したと報告された²⁹⁾。その後 dcSSc 早期例 36 例を対象として多施設オープン試験が行われたが、ミノサイクリン内服 1 年後の皮膚硬化の改善率と D-ペニシラミンとの二重盲検試験で得られた自然経過における皮膚硬化の改善率と比べた場合に有意差は得られなかった³⁰⁾。

トラニラストはケロイド・肥厚性瘢痕に対して有効であることから、SSc の皮膚硬化の治療に用いられることがあると考えられるが、これまでに有用性を検討した研究の報告はなされていない。

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

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

リツキシマブについては、Lafyatis らによる 20 例を対象としたオープン試験においては、皮膚硬化の改善は認められなかったと報告されている³³⁾。一方、Daoussis らは 14 例を対象にオープン試験を行い、投与群での 1 年後の MRSS が投与前に比べて 13.5 ± 6.84 から 8.37 ± 6.45 へと有意に低下した³⁴⁾ と、Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で、24 週後に MRSS が 24.8 ± 3.4 から 14.3 ± 3.5 へと有意に低下した³⁵⁾ と、それぞれ報告している。

免疫グロブリン大量静注療法では、3 つの報告がある。Levy らは、3 例の dcSSc に投与し、全例で MRSS の低下を報告している³⁶⁾。本邦では、Ihn らが 5 例の dcSSc に対する使用経験の報告があり、全例で MRSS が低下したと報告されている³⁷⁾。現在、国内で臨床試験が行われている。さらに、Nacci らは 7 例の SSc に投与し、6 ヶ月後に MRSS が 29.2 ± 8.3 から 21.1 ± 4.6 に有意に低下し ($P < 0.005$)、関節症状も改善したと報告している³⁸⁾。他の薬剤に比べて、発症後長期間経過している例でも有効である可能性がある。

CQ10 造血幹細胞移植は皮膚硬化に有用か？

推奨文

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

推奨度：C1

解説

1990 年代より重症の SSc 症例に対して高用量免疫抑制 + 自己幹細胞移植療法の試みが行われている。G-CSF およびシクロホスファミド投与により CD34 陽性造血幹細胞を分離しておき、全身放射線照射、大量シクロホス

ファミド静注、抗胸腺細胞グロブリン、ステロイドパルスの組み合わせによる移植前処置によって全身のリンパ球を除去した後、幹細胞移植を行う。早期 dcSSc41 例を対象に行われた臨床試験では、25% 以上の MRSS の改善が 69% に認められ、悪化は 7% であった³⁹⁾。しかしながら、移植関連死が 17% と高率にみられたことが大きな問題であった。その後、対象症例選択と治療プロトコルの改変が試みられ、特に放射線照射時に臓器をシールドすることにより移植関連死を下げる方法が模索されている。有効率や死亡率は報告によって異なるが、Vonk らによるフランスとオランダからの報告によれば、26 例において 25% 以上の MRSS 改善が 1 年後に 73%、5 年後に 94% で認められ、移植関連死は 3.4% であった⁴⁰⁾。Nash によるアメリカからの報告では、30.12 であった MRSS が最終評価時に 22.08 (70.3%) 減少したが、移植関連死は 23.5% であった。なお、本邦から 8 例を対象とした I/II 相臨床試験の報告があり、同様に皮膚硬化の有意な改善が報告されている⁴¹⁾。

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

以上のように、SSc における造血幹細胞移植で最も大きな問題は、高率な移植関連死であり、現在でも依然として高率である。したがって、現時点では、実験的治療としての位置づけと考えられ、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは安全性の観点からは推奨されない。

CQ11 紫外線療法は皮膚硬化に有用か？

推奨文

長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合がある。

推奨度：C1

解説

SSc の皮膚硬化に対する紫外線療法として、少人数を対象とした報告であるが、古くはソラレン+UVA (PUVA)、最近では UVA1 の有用性の報告がある。

PUVA は、Morita ら⁴²⁾ は外用 PUVA の奏効した 1 例、Kanekura ら⁴³⁾ は外用 PUVA の奏効した 3 例、Hofer ら⁴⁴⁾ は内服 PUVA の奏効した 4 例をそれぞれ報告している。

UVA-1 は、Morita らは 4 例を対象に毎日 60 J/cm² 照射し、9-29 回の照射で全例に皮膚硬化、関節可動域の改善が認められたと報告している⁴⁵⁾。von Kobyletzki らは、8 例を対象に、手指硬化に対して、30 J/cm² を 8 週間週 4 回、ついで 6 週間週 3 回の計 50 回照射（合計 1500 J/cm²）を行い、1 例で軽度の改善、7 例で著明な改善を認め、重症度スコアが 21.5 から 16.0 に低下した⁴⁶⁾。また、Kreuter らも 18 例の手指硬化を von Kobyletzki らと同様のプロトコルで治療し、16 例で皮膚硬化が改善し、平均約 25% のスコアの改善を認めた (P<0.0001)⁴⁷⁾。一方、Durand らは、9 例を対象に、検者側を盲検とした、無作為化コントロール試験を行ったが、有意な差は認められなかったと報告している⁴⁸⁾。しかしながら、これは症例数がきわめて少ないため、今後大規模での検討が必要と考えられる。

以上のように、SSc における紫外線療法はまだ十分なエビデンスがあるとはいえないが、複数の有効性の報告があり、重篤な副作用は認められないことから、特に UVA1 療法は症例を選んで行ってもよいと考えられる。ただし、免疫抑制薬との併用は皮膚癌発生のリスクについて注意する必要がある。

CQ12 リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？

推奨文

手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用である。

推奨度：B

解説

SSc では手指の屈曲拘縮を来しやすいので、早期からのリハビリテーションが必要であると考えられている。確立したリハビリテーションのプログラムはないが、Mugii らは全指全関節の屈曲伸展運動を最大関節可動域で1回5-10秒程度を数回繰り返すプログラムを指導し、1年後に皮膚硬化や罹病期間にかかわらず関節可動域と関連するHAQ項目で改善が見られたことを報告している⁴⁹⁾。拘縮が予防できるという明確なエビデンスはないが、早期から手指の屈曲伸展運動を行うことが望ましいと考えられる。

【文献】

- 1) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, Zee B, Steen VD, Brennan P, Silman AJ, Allegar N, Varga J, Massa M, et al.: Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993, 20: 1892-6.
- 2) Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, Martin R, Weinstein A, Weisman M, Mayes M, Collier D, et al.: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995, 22: 1281-5.
- 3) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, Medsger TA, Jr., Masi AT, D'Angelo WA, Lachenbruch PA, Grau RG, Seibold JR: The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998, 25: 84-8.
- 4) Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, Black Cm, Akesson A, Bacon PA, Harris CA, Jablonska S, Jayson MI, Jimenez SA, Krieg T, Leroy EC, Maddison PJ, Russell ML, Schachter RK, Wollheim FA, Zacharaie H: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999, 26: 2159-67.
- 5) Sharada B, Kumar A, Kakker R, Adya Cm, Pande I, Uppal SS, Pande JN, Sunderam KR, Malaviya AN: Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994, 14: 91-4. (レベル II)
- 6) Takehara K: Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004, 22: S87-9. (レベル V)
- 7) Steen VD, Medsger TA, Jr.: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998, 41: 1613-9. (レベル IV b)
- 8) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, Furst DE, Wong WK, Hurwitz EL, Mayes M, White B, Wigley F, Barr W, Moreland L, Medsger TA, Jr., Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner SR, Andrews B, Abeles M, Clements PJ: Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 2983-9. (レベル IV b)
- 9) Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger TA, Jr.: Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989, 32: 1128-34. (レベル VI b)
- 10) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, Bunn CC, Stratton RJ, Black Cm, Burns A, Denton CP: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007, 100: 485-94. (レベル VI b)
- 11) Kuwana M, Pandey JP, Silver RM, Kawakami Y, Kaburaki J: HLA class II alleles in systemic sclerosis patients with

- anti-RNA polymerase I/III antibody: associations with subunit reactivities. *J Rheumatol* 2003, 30: 2392-7.
- 12) Harris ED, Jr., Sjoerdsma A: Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966, 2: 996-9.
 - 13) Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP: D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982, 97: 652-9. (レベル IV b)
 - 14) Clements PJ, Furst DE, Wong WK, Mayes M, White B, Wigley F, Weisman MH, Barr W, Moreland LW, Medsger TA, Jr., Steen V, Martin RW, Collier D, Weinstein A, Lally E, Varga J, Weiner S, Andrews B, Abeles M, Seibold JR: High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 1194-203. (レベル II)
 - 15) Derk CT, Huaman G, Jimenez SA: A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Dermatol* 2008, 158: 1063-8. (レベル IV a)
 - 16) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Goldin J, Roth MD, Furst DE, Arriola E, Silver R, Strange C, Bolster M, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel DE, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006, 354: 2655-66. (レベル II)
 - 17) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, Roth MD, Furst DE, Silver RM, Goldin J, Arriola E, Strange C, Bolster MB, Seibold JR, Riley DJ, Hsu VM, Varga J, Schraufnagel D, Theodore A, Simms R, Wise R, Wigley F, White B, Steen V, Read C, Mayes M, Parsley E, Mubarak K, Connolly MK, Golden J, Olman M, Fessler B, Rothfield N, Metersky M, Khanna D, Li N, Li G: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007, 176: 1026-34. (レベル II)
 - 18) Van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, Rasker JJ, van Lier HJ, van de Putte LB: Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996, 35: 364-72. (レベル II)
 - 19) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, Baron M, Ellman M, Carette S, Smith CD, Chalmers IM, Hong P, O'Hanlon D, Kaminska E, Markland J, Sibley J, Catoggio L, Furst DE: A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1351-8. (レベル II)
 - 20) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, Castagneto C, Derchi L, Gianrossi R, Ropolo F, Zentilin P, Sulli A, Murdaca G, Ghio M, Indiveri F, Puppo F: Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999, 38: 992-6. (レベル III)
 - 21) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, Black Cm: Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994, 33: 90-2. (レベル V)
 - 22) Morton SJ, Powell RJ: Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2000, 39: 865-869. (レベル III)
 - 23) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, Kovalenko W: A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006, 25: 205-12. (レベル III)
 - 24) Stratton RJ, Wilson H, Black Cm: Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001, 40: 84-8. (レベル IV a)
 - 25) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, Roufosse F, Cogan E, Coche E, Nzeusseu Toukap A, Depresseux G, Houssiau FA: A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007, 25: 287-92. (レベル IV a)
 - 26) Nihtyanova SI, Brough GM, Black Cm, Denton CP: Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46: 442-5. (レベル V)
 - 27) Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, Walder-Hantich B, Jabkowski J, MacHeiner W, Salmhofer W, Zahel B, Pinter G, Herold M, Klein G, Fritsch PO: Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized

- controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998, 139: 639-48. (レベル II)
- 28) Black Cm, Silman AJ, Herrick AI, Denton CP, Wilson H, Newman J, Pompon L, Shi-Wen X: Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 299-305. (レベル II)
- 29) Le CH, Morales A, Trentham DE: Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet* 1998, 352: 1755-6. (レベル IV a)
- 30) Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, Csuka ME: Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an open-label multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 553-557. (レベル III)
- 31) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, Evangelou K, Kostopoulos C, Black Cm: Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47: 735-7. (レベル V)
- 32) Humbert P, Dupond JL, Agache P, Laurent R, Rochefort A, Drobacheff C, de Wazieres B, Aubin F: Treatment of scleroderma with oral 1,25-dihydroxyvitamin D3: evaluation of skin involvement using non-invasive techniques. Results of an open prospective trial. *Acta Derm Venereol* 1993, 73: 449-51. (レベル III)
- 33) Lafyatis R, Kissin E, York M, Farina G, Viger K, Fritzler MJ, Merkel PA, Simms RW: B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 578-83. (レベル III)
- 34) Daoussis D, Lioussis SN, Tsamandas AC, Kalogeropoulou C, Kazantzi A, Sirinian C, Karampetsou M, Yiannopoulos G, Andonopoulos AP: Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010, 49: 271-80. (レベル III)
- 35) Smith VP, Van Praet JT, Vandooren BR, Vander Cruyssen B, Naeyaert JM, Decuman S, Elewaut D, de Keyser F: Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 193-7. (レベル III)
- 36) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, Lorber M, Rotman P, Fabrizzi F, Shoenfeld Y: Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin--a preliminary report. *Clin Rheumatol* 2000, 19: 207-11. (レベル V)
- 37) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, Jinnin M, Asano Y, Yamane K, Tamaki K: High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol* 2007, 156: 1058-60. (レベル V)
- 38) Nacci F, Righi A, Conforti ML, Miniati I, Fiori G, Martinovic D, Melchiorre D, Sapir T, Blank M, Shoenfeld Y, Pignone AM, Cerinic MM: Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007, 66: 977-9. (レベル V)
- 39) Binks M, Passweg JR, Furst D, McSweeney P, Sullivan K, Besenthal C, Finke J, Peter HH, van Laar J, Breedveld FC, Fibbe WE, Farge D, Gluckman E, Locatelli F, Martini A, van den Hoogen F, van de Putte L, Schattenberg AV, Arnold R, Bacon PA, Emery P, Espigado I, Hertenstein B, Hiepe F, Kashyap A, Kotter I, Marmont A, Martinez A, Pascual MJ, Gratwohl A, Prentice HG, Black C, Tyndall A: Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001, 60: 577-84. (レベル III)
- 40) Vonk MC, Marjanovic Z, van den Hoogen FH, Zohar S, Schattenberg AV, Fibbe WE, Larghero J, Gluckman E, Preijfers FW, van Dijk AP, Bax JJ, Roblot P, van Riel PL, van Laar JM, Farge D: Long-term follow-up results after autologous haematopoietic stem cell transplantation for severe systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 98-104. (レベル III)
- 41) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, Miyamoto T, Aoki K, Takase K, Henzan H, Himeji D, Koyama T, Miyake K, Inoue Y, Nakashima H, Otsuka T, Tanaka Y, Nagasawa K, Harada M: A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2006, 65: 508-14. (レベル III)
- 42) Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, Yamauchi R, Tsuji T: Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* 1995, 22: 2361-2365. (レベル V)
- 43) Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, Terasaki K, Mizoguchi S, Kanzaki T: Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996, 23: 455-9. (レベル V)
- 44) Hofer A, Soyer HP: Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1999, 135: 603-604. (レベル V)

- 45) Morita A, Kobayashi K, Isomura I, Tsuji T, Krutmann J: Ultraviolet A1 (340–400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43: 670–4. (レベル V)
- 46) von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, Hoffmann K, Altmeyer P: Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000, 136: 275–6. (レベル V)
- 47) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, Brockmeyer N, Von Kobyletzki G, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Gambichler T, Altmeyer P: Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004, 50: 740–7. (レベル V)
- 48) Durand F, Staumont D, Bonneville A, Hachulla E, Hatron PY, Thomas P: Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007, 23: 215–21. (レベル III)
- 49) Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, Orito H, Yanaba K, Komura K, Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ikuta M, Tachino K, Fujimoto M, Takehara K, Sato S: The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006, 33: 1586–92. (レベル III)

3. 皮膚

1) Medsger らによる皮膚の重症度分類とその分布

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

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

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

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

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

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

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

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

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

3) 皮膚病変に対する重症度分類

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

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

*modified Rodnan total skin thickness score (TSS)

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

全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン

研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	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 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	高木香恵	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師
協力者	栃本明子	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教
協力者	樋口智昭	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床修練生
研究代表者	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

研究要旨

全身性強皮症の3-10%には、進行する腎障害を合併すると米国では報告されている。本邦では、5%以下の症例に合併し、極めて稀な合併症と考えられている。しかしながら、腎障害が合併すれば、腎不全に進行することが多く、生命予後に関わる合併症である。治療薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が推奨されており、発症早期からの投与が必要である。早期発見のための診療ガイドラインの作成としてMINDSをもちいた clinical question（CQ）を作成した。また、重症度分類としては、eGFRを用いた分類を考案した。

A. 研究目的

全身性強皮症の腎障害は、糸球体領域の異常は無く、細小動脈の内腔の狭窄が生じ、血管内皮障害と高レニン血症を呈し、高血圧症を伴う。この全身性強皮症に特徴的な腎障害を強皮症腎（scleroderma renal crisis, SRC）と呼ぶ^{1, 2)}。1980年代に、高レニン血症を呈することから、ACEIが治療に用いられるようになり、有用性が示された³⁾。糸球体濾過量

（GFR）が低下する前に、ACEIを投与できれば、腎不全と透析を回避することができる。しかし、診断が遅れてACEIでの治療開始が遅くなれば、腎予後にかかわってくる。そこで、早期発見のための診療ガイドラインおよび重症度分類を作成する。

B. 研究方法

診断および治療のガイドラインとして、必

要な clinical question (CQ) を作成する。

(倫理面への配慮)

患者の臨床データは用いないため、倫理面への配慮は特になし。

C. 研究結果

1. 重症度分類の作成

下記の表1のようにシスタチンCを指標とした推定糸球体濾過量(eGFR)を基準に定義した。

表1 腎障害の重症度分類

	eGFR (mL/分/1.73 m ²) *
1. Normal	90以上
2. Mild	60から89
3. Moderate	45から59
4. Severe	30から44
5. Very severe	29以下または 血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチンCを用いたeGFRの推算式を利用する。

男性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C：血清シスタチンC濃度 (mg/L)

2. clinical question (CQ) の作成

CQ 1: SSc の腎障害は、すべて強皮症腎(SRC) とよばれる病態と考えると良いか？

CQ2: SRC の定義は何か？

CQ3: 血圧が正常であっても SRC と診断することは可能か？

CQ4: SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？

CQ5: SRC における重症度や予後を決定する因子は何か？

CQ 6: SRC の治療に用いられる薬剤は何か？

CQ7: SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

CQ8: SRC における血液透析は有用か？

CQ9: SRC の腎移植療法は有用か？

上記の CQ を作成した。

D. 考案

重症度分類に関しては、前回の厚労省強皮症班での基準は、蛋白尿とクレアチニンで決められていた。全身性強皮症に合併する SRC の場合には、蛋白尿を呈することは少ない。また、クレアチニンは、筋肉量と関連することより、シスタチンCを用いる指標に変更した。これにより、重症度は、糸球体濾過量にて評価することにした。

CQ の作成は、SRC の定義と治療方法に関して、専門医でない内科医に理解できるように設定した。今後のこの研究班で、CQ の回答、解説を作成する。

E. 結論

今年度の達成目標である重症度分類と診療に関する CQ を設定した。

F. 文献

1. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1:68
 2. Mpofu S, Costantino JP, Shapiro AP, et al. An unusual cause of acute renal failure in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1133-1134.
 3. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;115:352-357
 4. Suzuki S, Yonekawa, Kuwana M, Hayashi Y, Oka, Kawaguchi Y, Suzuki N, Nishino I. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation. *J Neuroimmunol* 274:202-208, 2014
 5. Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka Y, Ishigooka J. New-onset psychiatric disorders after corticosteroids therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study. *J Neurol* 261:2150-2158, 2014
 6. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, Japan MCTD study group. Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus. *Modern Rheumatol* 24:788-792, 2014
 7. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Katsumata Y, Hanaoka M, Kataoka S, Yamanaka H. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. *Biomed Res Int* 2014:815245, 2014
 8. Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, in the Japanese population. *PLoS One* 9:e90019, 2014
- G. 研究発表**
1. 論文発表
 1. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated with rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology* 53:2196-2203, 2014
 2. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Ota Y, Kataoka S, Kawasumi H, Yamanaka H. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting with Erosive Arthritis: Association with Low Levels of Ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res* 66:642-646, 2014
 3. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between *C8orf13-BLK* polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis

Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F,
Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K.
Serum adhesion molecule levels as
prognostic markers in patients with early
systemic sclerosis: a multicenter,
prospective, observational study. PLoS One
9:e88150, 2014

2. 学会発表

該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

該当なし

5 腎臓病変

東邦大学医療センター大森病院膠原病科 遠藤平仁

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

推奨文

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

推奨度：A

解説

SRCは突然新たに出現した悪性高血圧と急速に進展する腎障害を特徴とする。Steenらは新たな高血圧が特に誘因なく突然出現し、随伴症状として（1）頭痛、悪心、嘔吐、視力障害、痙攣がみられ、また、検査所見として（2）蛋白尿、血尿、高血圧性網膜症（Keith-Wagener分類Ⅲ以上）、（3）貧血、（4）血漿レニン活性値上昇、（5）血清クレアチニン値・尿素窒素上昇、そして（6）心拡大、心嚢液貯留が認められることが、SRCの特徴であると報告している¹⁻³⁾。SRCの発症頻度は、欧米ではSScの10-15%であるが、日本人では4-5%で欧米人と比較して少ない。発症を予測する危険因子として、皮膚硬化の進行が見られる発症から4年以内の早期例や、血管病変の顕著なdcSSc例が報告されている¹⁻³⁾。また自己抗体として、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体はSRCに特異性が高い¹⁻³⁾。しかし、発症前の血漿レニン活性値や発症前の腎機能は発症を予知する検査にはならない²⁾。

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

CQ2 SScの腎障害の中でSRCと鑑別すべき病態は何か？

推奨文

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

推奨度：C1

解説

SScの腎機能障害として、典型的なSRC以外の病態も存在する。米国のSteenらは高血圧を伴うSRC以外にも、しばしばSScにおいて腎障害を合併することがあり、とくに米国ではD-ペニシラミン服用による副作用としての腎障害の頻度が高い⁷⁾と報告している。しかし、近年D-ペニシラミンは使用頻度が減少しており、D-ペニシ

ラミンによる薬剤性腎障害の占める割合は少なくなった。

SScに高血圧を伴わない腎機能障害が認められることがある。その一つとして、血圧上昇を伴わず ANCA、特に MPO-ANCA 陽性の急性腎障害症例が存在し、SRC との鑑別が必要になる。顕微鏡的多発血管炎による ANCA 関連腎炎の合併と考え、腎生検を行い半月体形成性糸球体腎炎であることを確認すべきである^{8,9)}。本邦の MPO-ANCA 出現頻度は欧米よりも高く、従って、SSc に MPO-ANCA が認められる例も多いと考えられる。また、高血圧を伴わない SSc の腎機能障害例において、微小血管障害性溶血性貧血が病態の主体をなす症例が存在する¹⁰⁻¹²⁾。血圧上昇がなく、溶血性貧血、血小板減少などの微小血管障害性溶血性貧血に特徴的な検査所見を呈する。ADAMTS-13 活性値の低下が認められれば、微小血管障害性溶血性貧血の存在を確認できることがある¹³⁾。

CQ3 SRC における重症度、予後を規定する因子はなにか。

推奨文

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

推奨度：C1

解説

治療開始時の腎機能、クレアチニン値が予後を反映することから、これらは SRC の重症度分類の指標になると考えられる。SRC の発症早期に透析、死亡した予後の悪い症例の特徴は、診断時の最初の血清クレアチニン値が高く、腎機能障害が進行した症例である^{20,21)}。以上より、強皮症調査研究班による、本邦における重症度分類は、血清クレアチニン値及び尿蛋白定性値により分類されている。すなわち、「0 (normal)：正常、1 (mild)：血清クレアチニン 0.9~1.2 mg/dl または尿蛋白 1~2+、2 (moderate)：1.3~2.9 mg/dl または尿蛋白 3~4+、3 (severe)：血清クレアチニン 3 mg/dl 以上、4 (very severe)：血液透析が必要」と分類されている。本来なら、腎機能の測定値あるいは尿蛋白定量所見にて分類すべきであるが、腎障害は時間的に急速な経過をたどることが多く、短時間で判断できる簡便な共通項目により分類した。ただし、重症度は治療または経過により変化することに留意する必要がある。従って、個々の症例において“初診時の重症度”および“治療後の重症度の変化”のように病期を付した表現をとることが必要である。重症度分類の 0 (normal) と分類されても、高血圧を伴う患者に対しては、腎機能検査、血漿レニン活性を測定し、後述の CQ4 で述べるように血圧をアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬などでコントロールする。このような症例では、頻回 (2 か月に 1 回程度) に検尿、血清クレアチニン値を測定して腎臓機能をモニターする。なお、発症前の腎機能は予後とは関連性はなく、高齢者、心嚢液貯留や心筋障害合併例の予後は悪い²¹⁻²³⁾。

CQ4 SRC に対する治療薬の選択はどのようにすればよいか？

推奨文

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

推奨度：B

解説

SRC に対して ACE 阻害薬を用いて、重篤な高血圧をコントロールすることにより、その予後は著しく改善し

た¹⁴⁻¹⁶⁾。108例のSRC患者に対して、ACE阻害薬（カプトプリル47例、エナラプリル8例）投与群と非投与群を比較したところ、ACE阻害薬を投与した群の1年後生存率は76%、5年後生存率は66%（非投与群の1年後生存率15%、5年後生存率10%）であり、有意に予後を改善した¹⁵⁾。他の前向き観察研究においても、ACE阻害薬を投与したSRC患者145例の1年後生存率は90%、8年後生存率は85%であり、著しく予後が改善されたことが報告されている。

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

CQ5 SRCの腎不全症例における透析療法の適応基準は何か？

推奨文

SRCの血液浄化療法の適応基準は、一般的な血液透析の適応基準と差はない。しかし、短期間に腎機能が悪化し血圧コントロールにも拘わらず、腎機能が悪化した場合には早期の透析療法の導入も考慮すべきである。欧米では血液透析導入後の症例でも、維持透析後血圧コントロールにより透析から離脱できる症例が存在する。

推奨度：C1

解説

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

SRCに対する透析療法導入基準を以下に示す：1. 乏尿、無尿が継続しループ利尿薬への反応が乏しく、尿毒症症状とくに悪心、嘔吐、神経筋症状が認められるもの。2. 生化学的異常値による基準は、かならずしも一定ではない。腎不全に伴う危険な合併症である高カリウム血症、心不全、心外膜炎、中枢神経障害の併存率の高いBUN 60 mg/dl、血清Cr 6 mg/dl以上を目安とする。3. 浮腫が著明で利尿薬に反応が乏しく、左心不全へと進展する傾向にあるもの。4. 高カリウム血症、アシドーシスが著明で、保存的治療に奏効しないもの。SRCに対する透析療法導入に関しては、自覚症状、合併症の有無を勘案して判断すべきであり、必ずしも基準に拘泥する必要はない。前述の如く、血圧コントロール状態を継続し、ACE阻害薬は継続投与することにより、透析療法を離脱できるとする報告があるが、SRC患者において透析療法から離脱し得た例は平均11か月（1-34か月）で、24か月を超えて回復した例は稀であり、3年以上の例はないと報告されている²²⁾。

CQ6 SRCの腎移植療法の適応はあるか？

推奨文

血液浄化療法を適応したSRC患者において、腎移植を適応した例が欧米ではある。予後の改善もあるが、腎

移植後に SRC を再燃した症例もある。本邦では移植腎の不足から適応される可能性は少ない。

推奨度：C1

解説

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

【文献】

- 1) Steen VD: Scleroderma renal crisis, *Rheum Dis Clin North Am* 1996, 22: 864-78.
- 2) Steen VD: Scleroderma renal crisis, *Rheum Dis Clin North Am* 2003, 29: 315-33.
- 3) Steen VD, Medsger TA, Ziegler GL et al.: Factor predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis, *Am J Med* 1984, 76: 779-766.
- 4) Helifrich DJ, Banner B, Steen VD, Medsger Jr TA: Normotensive renal crisis in systemic sclerosis, *Arthritis Rheum* 1989, 32: 1128-34.
- 5) Steen VD, Medsger Jr TA: Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis, *Arthritis Rheum* 1998, 41: 1613-19.
- 6) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR et al.: Predictors and outcome of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse Systemic Sclerosis Trial, *Arthritis Rheum* 2002, 46: 2983-9.
- 7) Steen VD, Syzd A, Johnson JP, Greenberg A, Medsger Jr TM: Kidney disease other than renal crisis in patients with diffuse scleroderma, *J Rheumatol* 2005, 32: 649-55.
- 8) Endo H, Hosono T, Kondo H: Antineutrophilic cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis, *J Rheumatol* 1994, 21: 864-70.
- 9) Bartoloni Bocci E, Giordano A, Luccioli F: Crensetic glomerulonephritis and circulating antineutrophilic autoantibodies in scleroderma: a case report and the review of the literature, *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27: 385-6.
- 10) Yamanaka K, Mizutani H, Hashimoto K et al.: Scleroderma renal crisis complicated by hemolytic uremic syndrome in a case of elderly onset systemic sclerosis, *J Dermatol* 1994, 24: 184-6.
- 11) 三森明夫、奈良浩之、金子尚子ほか：微小血管傷害性溶血性貧血と血小板減少を示した全身性強皮症の3例、*日本臨床免疫学会誌* 2000、23：57-63.
- 12) Manadan AM, Harris C, Black JA: Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis, *Semin Arthritis Rheum* 2004, 34: 683-8.
- 13) Mannucci PM, Vanoli M, Forza I et al.: von Willebrand factor cleaving protease (ADAMTS-13) in 123 patients with connective tissue disease (systemic lupus erythmatosus and systemic sclerosis), *Hematologica* 2003, 88: 914-8.
- 14) Lopez-Ovejero JA, Saal SD, D'Angelo WA, et al.: Reversal of vascular and renal crises of scleroderma by oral angiotensin-converting-enzyme blockade. *N Engl J Med* 1979, 300: 1417-19. (レベルIV b)
- 15) Steen VD, Castantio JP, Sapiro AP et al.: Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors, *Ann Intern Med* 1990, 113: 352-7. (レベルIV b)
- 16) Steen VD, Medsger Jr TA: Long-term outcomes of scleroderma renal crisis, *Ann Intern Med* 2000, 133: 600-3. (レベルIV b)
- 17) Caskey FJ, Thacker EJ, Jhonston PA et al.: Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis, *Lancet* 1997, 349: 620. (レベルIV b)

- 18) Steen VD, Demarco PJ: Complications in the use of angiotensin receptor blockers in the treatment of scleroderma renal crisis, *Arthritis Rheum* 2000, 44: 5150-5. (レベル IV b)
- 19) 長谷川茂、家里憲二、塚原常道ほか：アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（losartan）が有効と考えられた強皮症腎クリーゼの 1 例、*日腎会誌* 2000、42：60-4. (レベル V)
- 20) Teixeira L, Servetiz A, Mehrenberger M. et al.: Scleroderma renal crisis, *Presse Med* 2006, 35: 1966-74. (レベル VI)
- 21) Denton CP, Lapidula G, Mouthon L: Renal complications and scleroderma renal crisis, *Rheumatology* 2009,48: iii32-iii35. (レベル VI)
- 22) Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al.: Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes, *Q J Med* 2007, 100: 485-94.
- 23) Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. for the Group Francais de Recherche sur ie Sclerodermie (GFRS): Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients, *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 110-6.
- 24) Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al.: Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may moderate disease activity, *Am J Transplantation* 2004, 4: 2027-31. (レベル IV b)
- 25) Pham PTT, Pham PC, Danovith GM, et al.: Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature, *Am J Transplant* 2005, 5: 2565-9. (レベル V)

6. 腎臓

以下の SSc に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する。

1) 高血圧性腎障害

強皮症腎クリーゼ

2) 正常血圧腎障害

抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連糸球体腎炎

溶血性尿毒症症候群

上記の腎障害に共通した重症度分類

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

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

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

付記:

各腎障害の診断に際して重要な項目

① 強皮症腎クリーゼ

- 1) 悪性高血圧の新たな出現、拡張期血圧 110mmHg 以上
- 2) 以上の所見に以下の 2 項目以上を認める。

- 臨床症状: 頭痛、痙攣発作
- 検査値: 血漿レニン活性値の上昇、血清尿素窒素、クレアチニン値の上昇
- 蛋白尿・血尿の出現、高血圧性眼底所見 (Keith-Wegener 分類Ⅲ以上)
- 抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性

② 正常血圧あるいは悪性高血圧を認めない場合

以下の非典型的な SSc 腎障害の合併を考慮する。

1) ANCA 関連糸球体腎炎

- 血中 P-ANCA (MPO-ANCA) の測定
- 腎生検の施行により半月体形成性糸球体腎炎の所見の確認

2) 溶血性尿毒症症候群 (TTP/HUS)

微少血管障害性溶血性貧血の所見

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

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

全身性強皮症 消化管 重症度分類・診療ガイドライン

研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	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 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	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

研究要旨

今回、全身性強皮症の消化管病変に関する重症度分類を作成し、種々の消化管病変に対応すべき治療ガイドラインの元となる Clinical Question (CQ) を提示した。

A. 研究目的

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。今回、治療の指針となる消化管病変の重症分類を明確にし、病態や病状に応じ現行の種々の治療法を中心に、今後、治療ガイドライン作成のための Clinical Question (CQ) を提示することを目的とした。

B. 研究方法

重症度分類に関しては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病院解明と来ん知的治療法の開

発」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版（作成総括責任者：竹原和彦、佐藤伸一）を基に、さらに書いてしたものを作成した。

CQ に関しては、消化管病変の部位（上部／下部）と病状（蠕動運動低下／狭窄）で分けて作成した。

C. 研究結果

- 1) 全身性強皮症・消化管の重症度分類
 - (1) 上部消化管病変
 - ・Normal：正常
 - ・Mild：食道下部蠕動運動低下（自覚症状なし）

・ Moderate : 胃食道逆流症 (GERD)
・ Severe : 逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難

・ Very Severe : 食道狭窄による嚥下困難
(2) 下部消化管病変

・ Normal : 正常

・ Mild : 自覚症状を伴う腸管病変 (治療を要しない)

・ Moderate : 抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変

・ Severe : 吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往

・ Very Severe : 中心静脈栄養療法が必要
2) 全身性強皮症・消化管の Clinical Question (CQ)

(1) 上部消化管治療・・・蠕動運動低下に対して

CQ1 上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善は有用か。

CQ2 上部消化管蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) は有用か。

CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。

CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か。

(2) 上部消化管治療・・・狭窄に対して

CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か。

CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。

(3) 下部消化管・・・蠕動運動低下に対

して

CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。

CQ9 小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は有用か。

CQ10 小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

CQ11 小腸・大腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か。

CQ12 小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。

CQ13 小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。

CQ14 小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か。

CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か。

CQ16 小腸・大腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か。

(4) 下部消化管・・・狭窄・閉塞に対して

CQ17 下部消化管の通過障害に手術療法は有用か。

CQ18 下部消化管の通過障害に在宅中心静脈栄養は有用か。

D. 考案

全身性強皮症自体、有効性の高い疾患修飾薬が存在せず、基本的には各臓器病変に対して対症療法を行う以外の治療法は、現状では難しい。その対症療法も、種々の治療法が試行錯誤行われ、治療法が十分に確立されているものはなく、個々の病態等で、