

種々の治療法が行われている。今回のCQを中心に、有効性のエビデンスを検証しながら、さらに有効性の高い治療法が開発されれば、それらも追加するという方向で消化管病変に関する治療ガイドラインを作成する予定である。

E. 結 論

今回、全身性強皮症の重症度分類を、上部消化管と下部消化管分けて作成した。さらに、現行の治療情報を基に消化管病変に対するCQも作成し、今後は、これらの治療法に関するエビデンスを検証する。

F. 文 献

1. Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Rheumatic Dis Clin North Am 1996, 22:797-823.
2. De Vault KR, Castell DO (The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux sidease. Arch Inten Med 1995, 155:2165-73

G. 研究発表

1. 論文発表
なし

2. 学会発表

瀬川誠司、後藤大輔、堀越正信、飯塚 晃、松本 功、住田孝之:間質性肺炎合併強皮症患者における γ δ NKT 細胞の機能解析, 第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

4 消化管病変

茨城県立中央病院膠原病リウマチ科 後藤大輔

基本的なことであるが、消化器症状を訴えた場合に直ちにSScによる消化管病変と考えるのではなく、消化管潰瘍や悪性腫瘍による症状でないことを除外する必要がある。また、増悪時の治療の基本は絶食・輸液での消化管安静と、適宜、胃管・腸管カテーテルで減圧することである¹⁾。

CQ1 上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善は有用か。

推奨文

上部消化管蠕動運動低下に生活習慣の改善が有用と考えられる。

推奨度：A

解説

普段の生活から1) 脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘いもの、アルコール、喫煙を避け、2) 少量を頻回に摂取する食事形態とし、3) 食後、数時間は横にならない、などの生活習慣の改善が重要である²⁾。文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てAとした。

CQ2 上部消化管蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

推奨文

嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨満、偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に胃腸機能調整薬を考慮しても良い。

推奨度：B

解説

SScの皮膚硬化を抑制する確立された治療法がないのと同様に、食道病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、対症療法が主体とならざるをえない。

ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミド（プリンペラン[®]）は上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られている³⁾。ドンペリドン（ナウゼリン[®]）は末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同様の作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しないためにメトクロプラミドと異なり神経症状の副作用が出難い利点がある。セロトニン作動薬のクエン酸モサプリド（ガスモチン[®]）もメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる⁴⁾。

蠕動促進薬で最も検証されているのはアセチルコリン放出促進薬のシサプリドであるが、副作用のために発売中止となっている。しかし、シサプリドの研究からプロトンポンプ阻害薬（PPI）との併用療法が単独療法に比して有用であった結果⁵⁾が示されており、蠕動促進薬とPPIの併用により、さらに有効な治療が行える可能性が

ある。

また、エリスロマイシンはマクロライド系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用を持つ^{6,7)}。

ドパミン受容体拮抗作用とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用の両方の作用を持つ塩酸イトプリド（ガナトン[®]）、オピオイド様作用のあるマレイン酸トリメブチン（セレキノ[®]）も他の蠕動促進薬と同様の効果が期待されるが、有効性を示す報告はない。

文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした。

CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬（PPI）は有用か。

推奨文

胃食道逆流症にPPIを考慮しても良い。

推奨度：A

解説

SScに合併する胃食道逆流症にPPIが有用であるとする報告はあるが^{8,9)}、十分なエビデンスは存在しない。ただし、通常の胃食道逆流症にPPIが有用であるとするエビデンスは存在する^{10,11)}ことから、SScにおいても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。SScの胃食道逆流症の治療に関する報告では、オメプラゾール（オメプラール[®]、オメプラゾン[®]）での治療報告が多い。その用量は日本での最大用量の20 mg/日での有効性も示されているが、日本では保険適応外ながら80 mg/日や140 mg/日といった大量での有効性を示したものもある^{9,12-15)}。実際の治療に際しては、可能な限り高用量でPPIを治療に使用することが推奨される¹⁶⁾。文献的には推奨度はBであるが、委員会のコンセンサスを得てAとした。

CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。

推奨文

六君子湯も上部消化管蠕動運動異常の症状の治療薬として考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

漢方薬の六君子湯（2.5 g×3回/日）はSScでのエビデンスはないが、胃壁運動を促進し、胸焼け、膨満感、悪心等の症状を改善する^{17,18)}ことで、上部消化管の症状を改善する薬剤として期待される。

CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か。

推奨文

限られた症例に対して行われることもあるが、避けることが望ましい。

推奨度：C2

解説

胃食道逆流症をもつ SSc 患者に対して噴門形成術を施行することにより、腹満¹⁹⁾ や嚥下障害などの症状が悪化する可能性もある。手術療法を行う際は、対象を重症な胃食道逆流症や逆流性食道炎のある患者に限り、術者の経験も含めて判断すべきである²⁰⁾。

また、重症の胃蠕動運動低下例に幽門切除術が当初は有効とされたが、長期的には無効であるとされている²¹⁾。

CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か。

推奨文

重症例においてはバルーン拡張術を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

食道に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行された報告²²⁾ もあり、重症例においては考慮しても良いと思われる。

CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。

推奨文

空腸以降の蠕動が良好で通過障害がない場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブは考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

基本的に胃食道の蠕動が低下している時には低残渣食が推奨される²³⁾。また、SScでの検証はないものの、胃十二指腸までの蠕動が低下し空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い²⁴⁾。

CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。

推奨文

細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することが有用と考えられる。

推奨度：B

解説

SSc による腸内での細菌異常増殖と吸収不良に対して抗菌薬が有効であるとするプラセボを対象とした厳格な研究は存在しない。しかし、一般的に、下痢、脂肪便、慢性腹痛、腹部膨満などの症状を呈する腸内細菌叢異常増殖に対しては、広域スペクトラムの抗菌薬であるキノロン系やアモキシシリン（オグメンチン[®]）を基本に

治療することが多い²⁵⁾。メトロニダゾール²⁶⁾、ニューキノロン系のノルフロキサシン（バクシダール[®]）、シプロフロキサシン（シプロキサン[®]）の有効性が報告されており、テトラサイクリン²⁷⁾ やネオマイシン²⁸⁾ の単独治療は有効性がやや低いと考えられる。実際には特に決められた抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などの見解はなく、各症例により判断することになる。簡便な腸内細菌異常増殖の診断法として、グルコースやラクチュロースを用いた呼気試験が知られている^{26,28)}。なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には偽膜性腸炎を考慮する必要がある。文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした。

CQ9 小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は有用か。

推奨文

小腸・大腸の蠕動運動低下に食事療法は考慮してもよい。

推奨度：A

解説

便秘に対しては積極的な水分摂取を行い¹⁾、高繊維成分の食品を避けることが望ましい。また、吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪などの栄養補充が大切である^{29,30)}。文献的には推奨度はC1であるが、委員会のコンセンサスを得てAとした。

CQ10 小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は有用か。

推奨文

小腸・大腸の蠕動運動低下に胃腸機能調整薬は考慮してもよい。

推奨度：C1

解説

ドンペリドンは偽性腸閉塞に有用^{21,31)}で、メトクロプラミドは小腸と大腸、両方の蠕動運動改善作用を有する^{29,32,33)}とされる。PGF2 α 製剤のジノプロストが有効であったとする報告³⁴⁾もある。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には胃腸機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による腸内細菌の過剰増殖を抑制することが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

CQ11 小腸・大腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か。

推奨文

オクトレオチドは胃腸機能調整薬が無効の症例に考慮しても良い。（適用外使用）

推奨度：C1

解説

数例の症例報告でも、胃腸機能調整薬が無効であった症例に、オクトレオチド（サンドスタチン[®]）を 0.1 mg ×2 回/日 [あるいは筋注用オクトレオチド[®]の long-acting-release (LAD) を 20 mg/月] 使用し、小腸の蠕動運動改善に有効かつ安全であったとしている³⁵⁾。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間有効となる症例もある^{36,37)}。ただし、十分な検証がなされている訳ではなく、適用外使用となるため、他剤が無効な難治例に対して考慮しても良い治療である。

CQ12 小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。

推奨文

小腸・大腸の蠕動運動低下に大建中湯での治療を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

大建中湯による消化管蠕動運動の改善作用を示す基礎研究³⁸⁾は多く、症例報告レベルながら実際の患者において消化管の蠕動運動改善作用を示す報告がみられる。しかし、SSc の消化管蠕動運動低下に対して有効であるとする十分な研究結果はない。

CQ13 小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。

推奨文

小腸・大腸の蠕動運動低下にパントテン酸での治療を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

主として術後腸管麻痺に対してパントテン酸（パントール[®]；50-500 mg/回で1日1-3回、皮下注、筋注または静注）が使用されるが、SSc 患者でもパントテン酸が消化管蠕動運動低下に有効であったとする報告がある^{39,40)}。しかし、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性がある。また、十分な有効性を示した研究結果は存在しない。

CQ14 小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か。

推奨文

小腸・大腸の蠕動運動低下に酸素療法は考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

術後の消化管運動低下症状の改善の報告では、高圧酸素療法が安全であり高齢者でも有効性の高い治療と報告

されている⁴¹⁾。また、経鼻的に酸素投与（2ℓ/分）することにより腸管蠕動が回復した症例報告もある⁴²⁾。

CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か。

推奨文

腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

SScにおいて治療抵抗性の腸管囊腫様気腫症、気腹症に試みられた報告がある⁴³⁾。ただし保険適用外であり、可能な施設も限られる。

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。

推奨文

小腸・大腸の蠕動運動低下にネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（ワゴスチグミン[®]；0.25 mg～1 mg/回を1日1-3回、皮下注、筋注または点滴静注）はSScでの研究結果の報告はないが、手術など種々の原因による偽性腸管閉塞に有効であるとする報告がある⁴⁴⁾。

コリン類似薬の塩化ベタネコール（ベサコリン[®]；30-50 mg/日を3-4回に分服）は種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ベタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする結果が出ている⁴⁵⁾。しかしながら、いずれの薬剤もSScの腸管蠕動運動低下を改善するという十分な研究結果は得られていない。

CQ17 下部消化管の通過障害に手術療法は有用か。

推奨文

限られた場合を除き、避けるべきである。

推奨度：C2

解説

術後に腸閉塞の症状が悪化することがしばしば認められる⁴⁶⁾ことから、出来る限り保存的な治療を行うことが望ましい。手術療法が推奨されるのは、治療抵抗性の重症の偽性腸管閉塞や、腸管囊腫様気腫症部位での消化管穿孔の場合である^{29,47)}。結腸亜全摘術は時に有用である場合もある⁴⁸⁾が、回盲弁を温存することが望ましい⁴⁶⁾。

CQ18 下部消化管の通過障害に在宅中心静脈栄養は有用か。

推奨文

重症の小腸・大腸の蠕動運動低下に対して、在宅中心静脈栄養法を考慮しても良い。

推奨度：C1

解説

絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善がない場合には、腹部症状の改善と良好な生活の質を維持するために、在宅中心静脈栄養法（TPN）が適用となる^{23,49-54}。TPNは完全皮下埋め込み型（ポート型）を用いることにより、夜間のみTPNを行う間欠投与も可能である。ただし、カテーテル感染症、心不全等の合併症があるので注意する必要がある。

【文献】

- 1) Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996, 22: 797-823. (レベル V)
- 2) De Vault KR, Castell DO (The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. *Arch Intern Med* 1995, 155: 2165-73. (レベル V)
- 3) Sridhar KR, Lange RC, Magyar L, et al. Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *J Lab Clin Med* 1998, 132: 541-6. (レベル IV b)
- 4) 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シサプリドの臨床効果の比較検討. *臨床と研究* 2002, 79: 2033-35. (レベル IV b)
- 5) Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995, 333: 1106-10. (レベル IV b)
- 6) Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992, 102: 823-8. (レベル IV b)
- 7) Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986, 31: 157-61. (レベル IV b)
- 8) Herrick AL. Development of agents for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10: 1255-64. (レベル VI)
- 9) Shoenuit JP, Wieler JA, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, 7: 509-13. (レベル IV b)
- 10) Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997, 112: 1798-810. (レベル IV b)
- 11) Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3: CD002095. (レベル IV b)
- 12) Hendel L. Hydroxyproline in the oesophageal mucosa of pts with progressive systemic sclerosis during omeprazole-induced healing of reflux oesophagitis. *Aliment Pharmacol Ther* 1991, 5: 471-80. (レベル IV b)
- 13) Hostein J, Li V, Carpentier P, et al. Omeprazole: crucial progress in the treatment of esophagitis in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15: 460-1. (レベル V)
- 14) Kundrotas L, Ward RW. Omeprazole vs ranitidine in pts with progressive systemic sclerosis and symptomatic

- esophagitis (abstract 34). *Am J Gastroenterol* 1992, 87: 1250. (レベル II)
- 15) Hendel L, Hage E. Therapeutic monitoring of omeprazole treatment of gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology* 1993, 104 (suppl): A99. (レベル IV b)
 - 16) Hendel L, Hage E, Hendel J, et al. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 1992, 6: 565-77. (レベル IV b)
 - 17) Tatsuta M, Iishi H. Effect of treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, 7: 459-62. (レベル IV b)
 - 18) Takahashi T, Endo S, Nakajima K, et al. Effect of rikkunshito, a Chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. *World J Surg* 2009, 33: 296-302. (レベル IV b)
 - 19) Stirling MC, Orringer MB. Continued assessment of the combined Collis-Nissen operation. *Ann Thorac Surg* 1989, 47: 224-30. (レベル IV b)
 - 20) Poirier NC, Taillefer R, Topart P, et al. Antireflux operation in patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg* 1994, 58: 66-7. (レベル V)
 - 21) Sjögren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996, 8: 596-75. (レベル VI)
 - 22) 池田正仁、中村 彰、石川浩一、他. 進行性全身性効果書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* 1989, 11 : 3541-4. (レベル V)
 - 23) Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24: 29-39. (レベル V)
 - 24) McCallum R, Lin Z, Wetzel P, et al. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005, 3: 49-54. (レベル IV b)
 - 25) Kowal-Bielecka O, Landewe R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009, 68: 620-8. (レベル VI)
 - 26) Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007, 25: 237-40. (レベル VI)
 - 27) Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2000, 14: 551-6. (レベル IV b)
 - 28) Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Am J Gastroenterol* 2003, 98: 412-9. (レベル I)
 - 29) Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 1265-82. (レベル VI)
 - 30) Lundeberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992, 51: 1143-8 (レベル IV b)
 - 31) Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005, 8: 3-11. (レベル VI)
 - 32) Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981, 94: 749-52. (レベル IV b)
 - 33) Snape WJ Jr. Myoelectric and motor activity of the colon in normal and abnormal states. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984, 96: 55-60. (レベル VI)
 - 34) 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* 1985, 17 : 952-5. (レベル IV b)
 - 35) Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, et al. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: A prostedtive study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007, 13: 119-23. (レベル IV b)
 - 36) Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995, 40: 1892-901. (レベル IV b)

- 37) Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 1545-9. (レベル V)
- 38) Tokita Y, Yuzurihara M, Sakaguchi M, et al. The pharmacological effects of Daikenchuto, a traditional herbal medicine, on delayed gastrointestinal transit in rat postoperative ileus. 2007, 104: 303-10. (レベル IV a)
- 39) 佐々木哲雄、矢田佳子、伊東祥雄、他. 偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の1例. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成17年度 総括・分担研究報告書 2006、253-57. (レベル V)
- 40) 樫野かおり、松浦浩徳、中西 元、他. 偽性腸閉塞を伴った overlap 症候群と全身性強皮症 臨皮 2006、60 : 247-51. (レベル V)
- 41) Ambiru S, Furuyama N, Aono M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology* 2007, 54: 1925-9. (レベル IV b)
- 42) Saketkoo LA, Espinoza LR. Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol* 2007, 34: 1777-8. (レベル V)
- 43) 前田陽男、吉村浩子、牟田龍史、他. 高圧酸素療法が有効であった腸管囊胞様気腫症の1例. *消化器内視鏡* 1999、11 : 338-41. (レベル V)
- 44) Loftus CG, Harewood GC, Baron TH. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2002, 97: 3118-22. (レベル IV b)
- 45) Law NM, Bharucha AE, Undale AS, et al. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in human. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 281: G1228-37. (レベル IV b)
- 46) Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG. Subtotal colectomy and cecocolic anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2003, 46: 1706-11. (レベル V)
- 47) Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995, 310: 252-5. (レベル V)
- 48) Davis RP, Hines JR, Flinn WR. Scleroderma of the colon with obstruction: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1976, 19: 256-9. (レベル V)
- 49) Cheng S, Clements PJ, Brequist WE. Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum* 1988, 32: 212-6. (レベル V)
- 50) 石川 守、岡田 純、石川 章、他. 偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討. *リウマチ* 1999、39 : 768-79. (レベル V)
- 51) Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with scleroderma. *J Parenter Enteral Nutr* 1989, 13: 147-51. (レベル V)
- 52) Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2003, 21 (3 suppl 29): S15-8. (レベル VI)
- 53) Maddern GJ, Horowitz M, Janieson GG, et al. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterology* 1984, 87: 922-6. (レベル IV b)
- 54) Stafford-Brady FJ, Kahn HJ, Ross TM, et al. Advanced scleroderma bowel: complications and management. *Rheumatology* 1988, 15: 869-74. (レベル V)

5. 消化管

A. 上部消化管病変

| | |
|------------------|------------------|
| 0. (normal) | 正常 |
| 1. (mild) | 食道下部蠕動低下（自覚症状なし） |
| 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) | 抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要 |
| 3. (severe) | 吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往 |
| 4. (very severe) | 中心静脈栄養療法が必要 |

付記

1. 胃食道逆流症、逆流性食道炎の評価

胃食道逆流症は上部消化管造影で抗コリン薬を使用せず、食道下部の蠕動、拡張及び食道裂孔ヘルニアを評価する。あるいは食道シンチを用いて評価することも可能である。自覚症状を客観的に評価するため自己記入式アンケートによる症状調査は診断に有用である。内視鏡を用いた逆流性食道炎の診断は重要であり、Barrett 食道や癌の鑑別にも必要である。24時間の胃食道内 pH モニタリング検査は、内視鏡検査などを行っても症状の特定ができない場合に行う。

2. 腸管内細菌叢過剰増殖、拡張、腸管嚢状気腫症の評価

食物停滞に基づく腸内細菌異常増殖症候群は、腹部膨満感、頻回下痢、腹部レントゲン写真腸管ガス像の増加により診断する。CTにより腸管拡張像や腸管嚢状気腫の診断をする。

3. 吸収不良症候群の評価

1) 栄養のアセスメント

身体測定を行い、平常時体重に対して、1～2%/1週間、5%/1ヶ月、7.5%/3ヶ月、10%/6ヶ月以上の体重減少は、高度の体重減少とし栄養障害を疑う（%平常時体重 = 現在の体重 / 平常時体重）。また、%標準時体重 = 現在の体重 / 標準体重を求め、同様な単位期間あたりの体重減少を評価する。Body mass index を用いて同様な変化を測定してもよい。ただし浮腫や腹水が存在する場合を除く。血液生化学検査上、血清総蛋白濃度の変化、血清アルブミン、トランスフェリン値も参考となる。

2) 栄養吸収試験法

糞便脂肪化学的定量、D-Xylose 試験、Schilling 試験も有用な検査である。

肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類及びCQ

| | | |
|-------|-------|-----------------------------|
| 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 | 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 | 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 | 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 | 牧 尚孝 | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教 |
| 協力者 | 稲葉敏郎 | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教 |
| 協力者 | 八尾厚史 | 東京大学保健・健康推進本部 講師 |
| 協力者 | 絹川弘一郎 | 東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座 特任教授 |
| 協力者 | 小室一成 | 東京大学医学部附属病院循環器内科 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

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、2010年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考にして肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQを作成した。肺高血圧の重症度分類は前回のもので変更はないが、新たに肺高血圧の定義を付記した。肺高血圧の診断に際しては、心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めることとした。心臓病変の重症度分類も原則前回のを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。CQについても前回のを踏襲しながら、新しい知見を反映できる内容とした。

A. 研究目的

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは現在の医療現場の状況を認識した上で、診療上の疑問点・問

題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを目的としている。肺高血圧及び心臓病変は全身性強皮症の生命予後を規定しうる重大な合併症である。

このため、重症度を正確に把握して早期に適切な治療介入を行うことが重要であり、一般臨床医でも分類しやすい簡便な重症度分類となるよう心がけた。CQについては日常臨床に役立つよう、実際の医療現場で遭遇するであろう問題点を取り上げた。

B. 研究方法

2010年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考とし、最新の知見を取り入れて肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQを作成した。

C. 研究結果

1. 肺高血圧症

肺高血圧症の新たな重症度分類を図1に示した。分類自体は前回のものと同じであるが、新たに肺高血圧の診断基準を加えた。肺高血圧の診断に際しては心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めることとした。

肺高血圧症についてのCQを以下に記す。

- CQ1 全身性強皮症における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？
- CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)をきたすリスク因子は何か？
- CQ3 SSc-PAHのスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？
- CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？
- CQ5 SSc-PAHのスクリーニングに運動負荷心エコーは有用か？

- CQ6 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)の合併頻度は？その鑑別法は？
- CQ7 全身性強皮症に伴うPHの予後を規定する因子は？
- CQ8 SSc-PAHに対して支持療法は必要か？
- CQ9 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か？
- CQ10 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいはWHO機能分類I度の症例に対して薬剤介入すべきか？
- CQ11 WHO機能分類II度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？
- CQ12 WHO機能分類III度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？
- CQ13 WHO機能分類IV度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？
- CQ14 SSc-PAHに対して初期併用療法は有用か？
- CQ15 SSc-PAHの治療目標は？
- CQ16 間質性肺病変に伴うPH(ILD-PH)の場合に肺血管拡張薬を使用すべきか？
- CQ17 SSc-PAHやILDに対して肺移植は有用か？
- CQ18 SSc-PAHに対してイマチニブは有用か？
- CQ19 SSc-PAHに対してリツキシマブは有用か？

2. 心臓病変

心臓病変の新たな重症度分類を表2に示した。これについても原則前回のものを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害

が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。拡張障害は心エコーにおける拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ と定義した。

心臓病変についてのCQを以下に記す。

- CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？
- CQ2 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？
- CQ3 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？
- CQ4 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？
- CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にACE阻害薬は有用か？
- CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？
- CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？
- CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？

D. 考案

肺高血圧症は主として肺動脈性肺高血圧症を念頭において重症度分類を行ったが、強皮症患者は肺静脈閉塞症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧を合併することも多く、診療に当たっては注意が必要である¹⁾⁻³⁾。これらについてはCQで取り上げることにより理解を促すこととした。また、心臓病変については合併頻度が高いとされている拡張障害を新たに重症度分類に取り入れた。先にも述べたように重症度分類は広く一般臨床医が行えるよう、

自覚症状・心電図・心エコー所見からの分類とした。一方、心臓病変を評価するのに有用な心臓MRIなどの諸検査については、CQで取り上げて解説を加えることとした。

E. 結論

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおける肺高血圧症及び心臓病変の重症度分類・CQを作成した。

F. 文献

- 1) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J.* 2009; 34(2) : 371-9.
- 2) Günther S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum.* 2012; 64(9) : 2995-3005.
- 3) Mathai SC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum.* 2009; 60(2) : 569-77.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
1. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

2 肺高血圧症

慶応義塾大学医学部リウマチ内科 桑名正隆

肺高血圧症 (PH) は SSc 患者にみられる難治性病態のひとつである。Koh らの 1996 年の報告では、PH を有する SSc17 例の 1 年生存率は 50%、3 年生存率は 20% 以下とわけて予後不良であった¹⁾。SSc にみられる PH の主な臨床分類は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) である (追記表 1 参照)。1990 年代後半以降、プロスタサイクリン (PGL₂) 製剤など PAH に対する新規薬剤が次々に導入され、PAH 患者の生命予後が改善された²⁾。ただし、現状で SSc に伴う PAH に関する治療エビデンスが少ないため、本ガイドラインでは類似病態とされる特発性 PAH (IPAH) や遺伝性 PAH (HPAH) を対象とした臨床試験の成績を参考とした。ただし、SSc に伴う PAH は IPAH に比べて予後不良であることから^{3,4)}、必ずしも同一病態でないことに留意する必要がある。

CQ1 SSc で PAH をきたすリスク因子は何か？

推奨文

lcSSc、抗セントロメア抗体、抗 U1RNP 抗体が PAH のリスク因子となるが、すべての SSc 患者で年 1 回の定期的なスクリーニングが推奨される。

推奨度：B

解説

米国やイギリスでは、間質性肺疾患 (ILD) を伴わない PH (isolated PH; 臨床分類上は PAH に相当する) は罹病期間の長い lcSSc にみられることが多い⁵⁾。ILD を伴わない PH を有する lcSSc 症例の 60% 以上で抗セントロメア抗体が陽性となるが、ILD を伴わない PH の頻度は抗セントロメア抗体陽性、陰性 lcSSc の間で差がない⁶⁾。その後の報告で、抗セントロメア抗体陽性 lcSSc と抗 Th/To 抗体陽性 lcSSc における ILD を伴わない PH の頻度が同等なこと⁷⁾、dcSSc で ILD を伴わない PH と関連する自己抗体として抗 U3RNP 抗体が報告された⁸⁾。一方、我が国では、抗 U1RNP 抗体陽性の重複症状をもつ SSc に ILD を伴わない PH が多い⁹⁾。PAH を有する SSc78 例を後向きに検討したフランスからの報告では、SSc 発症 5 年以内に診断された PAH 早期発症例が 55% であり、そのうち 16% は dcSSc であった¹⁰⁾。また、PAH 早期発症例と SSc 診断 5 年以降に PAH を発症した例との間に病型や自己抗体の分布に差がなかった。このように、PAH のリスク因子には民族差があり、必ずしも再現性が得られない。そのため、SSc 患者のすべてが PAH のハイリスク集団とみなして年 1 回の定期的なスクリーニングが推奨される¹¹⁾。一方、ILD に伴う PH と関連する因子として、横断研究により dcSSc と抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体が報告されている^{12,13)}。

CQ2 PAH 早期発見のためのスクリーニングとして有用な検査は？

推奨文

PAH 早期発見のためのスクリーニング検査として心ドプラエコー、肺機能検査、血中脳性ナトリウム利尿ペプチドが有用である。

推奨度：心ドプラエコー＝A、肺機能検査＝B、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド＝B

解説

PHのスクリーニングとして身体所見、胸部X線、心電図、動脈血ガス分析、肺機能検査、血中脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）およびその前駆体（N-T proBNP）、経胸壁心臓超音波（心エコー）検査が行われる。身体所見として肺性II音の亢進、胸骨左縁第IV肋間での汎収縮期雑音（吸気時に増強しRivero-Carvallo徴候とよばれる）、傍胸骨拍動、右心性III音やIV音、低酸素血症に伴うチアノーゼ、右心不全に伴う頸静脈怒張、肝腫大、腹水、下腿浮腫がみられる。胸部X線では左2、4弓および右2弓の突出、左右肺動脈中枢側の拡大、末梢肺血管陰影の減弱、心電図では右軸偏位、右房負荷、右室肥大、動脈血ガス分析では低炭酸ガス血症を伴う低酸素血症、心エコーでは右心系の拡大とそれに伴う心室中隔の左心側への偏位を認める。以上の所見は労作時息切れなど自覚症状のために受診するincident caseの30-70%で検出されるが、発症早期または軽症例で検出されることは少ない。SScはPAHの高リスク集団であるため、American College of Cardiology Foundation (ACCF) /American Heart Association (AHA) によるエキスパートオピニオンでは自覚症状の有無にかかわらず定期的なスクリーニングが推奨されている¹¹⁾。スクリーニング方法としてドプラエコーによる三尖弁逆流速度（TJV）および簡易ベルヌーイ式により計算される三尖弁逆流最大圧較差（TIPG）、推定収縮期肺動脈圧（sPAP）の有用性が示されている。フランスで実施された多施設横断的調査では、高度の拘束性換気障害のないSSc患者570例を対象にドプラエコーを実施し、TJV >3 m/sまたはTJV 2.5-3 m/sで労作時息切れを有する例で右心カテーテルを行い、18例を新たにPAHと診断している¹⁴⁾。同様にドプラエコーと右心カテーテルによるスクリーニング法がPAHの早期発見に有用なことが他の報告でも示されている^{15,16)}。肺機能検査による肺拡散能（DLco）の低下はPAH診断に先行し、%肺活量（%VC）減少に比して%DLco減少が高度の場合（%VC/%DLco比が1.4-2.0以上）はPAHの存在を予測できる¹⁷⁾。バイオマーカーとしてBNP、NT-proBNPのPH診断における有用性が示されているが、SScでは軽度の上昇を示す症例が多く、感度、特異度ともに優れたカットオフの設定が困難である¹⁸⁾。フランスで実施された前向きコホートでは、PHのないSSc患者101例を平均28ヶ月追跡し、8例がPAHと診断された¹⁹⁾。多変量解析による検討では、PAHの診断を予測する臨床所見としてNT-proBNP上昇と%DLco/VA（alveolar volume）<70%が抽出され、両者を有する例はそれ以外の症例に比べて3年以内にPAHと診断されるリスクが47.2倍高いことが示されている。

Q3 ドプラエコーによるPHの存在を示すカットオフは？

推奨文

PHを予測するドプラエコーのカットオフとして三尖弁逆流速度2.8 m/s（三尖弁逆流最大圧格差31 mmHg、推定収縮期肺動脈圧36 mmHg）が目安となるが、偽陽性、偽陰性が存在することを念頭におく必要がある。

推奨度：B

解説

ドプラエコーにより三尖弁逆流速度（TJV）、三尖弁逆流最大圧格差（TIPG）、推定収縮期肺動脈圧（sPAP）の測定が可能である。Evianで開催された第2回世界PHシンポジウムで軽症PHはTJV 2.8-3.4 m/sと暫定的に定義され、この値はTIPGで示せば31-46 mmHg、右房圧を5 mmHgとしてsPAPを推定すると36-51 mmHgとなる²⁰⁾。健康人3,212名で求めたTIPGのデータでも、一部の高齢者と高度肥満例を除いて安静時のTJVは2.8 m/sを越えないことから²¹⁾、この設定は基礎疾患のない集団では妥当と考えられる。ただし、SSc患者でこのカットオフはそのまま適応できない。前出のフランスで実施されたドプラエコーと右心カテーテルによる多施設

横断的調査では、TJV>3 m/s または TJV 2.5-3 m/s で労作時息切れを有する 33 例のうち右心カテーテルで安静時に平均肺動脈圧 (mPAP) が 25 mmHg 以上で PH と診断された例は 14 例のみである¹⁴⁾。Mukerjee らは SSc 患者 137 例を対象としてドプラエコーによる sPAP と右心カテーテルで測定した mPAP を比較した¹⁵⁾。その結果、両者は正の相関を示したが ($r^2=0.44$)、偽陽性のみならず、PH があるにもかかわらずドプラエコーで 31 mmHg を越えない偽陰性となる例が 10% 程度存在することが示されている。したがって、ドプラエコーによる TJV 2.8 m/s 以上の場合は PH 確定のため右心カテーテルを行うことが推奨される。一方、この値を下回っても PH を疑う自覚症状、身体所見、検査所見がある場合には右心カテーテルを積極的に行うべきである。右心カテーテルにより安静臥床時の mPAP が 25 mmHg 以上であれば PH と診断する²²⁾。なお、2008 年に Dana Point で開催された第 4 回世界 PH シンポジウムにおいて労作時 mPAP は PH の診断項目から除かれた²²⁾。さらに、肺毛細血管楔入圧が 15 mmHg 以下で、カテゴリー 3、4、5 が除外されれば PAH と診断する (追記表 1 参照)。

CQ4 SSc における PH の成因には何があるか？

推奨文

SSc にみられる PH では PAH の頻度が高いが、その診断には左心疾患に伴う PH、ILD に伴う PH、慢性血栓塞栓症に伴う PH の鑑別が必要である。

推奨度：A

解説

PH の臨床分類は第 4 回世界 PH シンポジウムで改訂された (追記表 1 参照)²³⁾。SSc 患者にみられる PH には カテゴリー 1 の PAH、カテゴリー 2 の左心疾患に伴う PH、カテゴリー 3 の ILD に伴う PH、カテゴリー 4 の慢性血栓塞栓症に伴う PH (CTEPH) がある。ドプラエコーによるスクリーニングと右心カテーテルを組み合わせた調査では SSc における PAH の頻度は 7-12% と報告されている^{14,24)}。一方、SSc では左心疾患を高率に伴うことが示され、570 例の SSc 患者を調査したフランスの 21 施設で実施された横断的研究では、病型 (dcSSc、lcSSc) と関係なく左室の肥大と拡張障害をそれぞれ 22.6%、17.7% に認めている²⁵⁾。また、SSc では ILD を高率に伴い、ILD を有する例における PH の頻度はドプラエコーによる推定 sPAP 35 mmHg をカットオフとすると 44% と報告されている¹²⁾。一方、SSc 197 例を後向きに検討した報告では、PH が 36 例 (うち 32 例は右心カテーテルで確認) でみられ、その頻度は ILD の有無で差がなかった¹³⁾。ILD の程度と PH の有無は必ずしも相関しないことから、SSc 患者で ILD と PH が併存する場合には ILD と PAH の合併なのか、ILD に伴う PH かの鑑別は困難である。CTEPH は稀であるが、その除外のための肺換気血流シンチグラムは PAH の診断に必須で、造影 CT が参考となる場合もある。フランスの多施設前向き調査では 384 例の SSc 患者を 3 年間追跡し、その間の PH 発症率は 100 人・年あたり 1.37 例、PAH が 0.61 例、左心疾患に伴う PH が 0.61 例、ILD に伴う PH が 0.15 例と報告されている¹⁶⁾。

CQ5 急性肺血管反応試験は治療方針決定のために有用か？

推奨文

急性肺血管反応性試験は省略してもよい。

推奨度：C2

解説

IPAHにおいて急性肺血管反応試験の陽性例は高用量カルシウム拮抗薬が持続的に効果を示し、5年生存率が95%以上であることが報告された²⁶⁾。ただし、その後の検討でIPAHにおける急性肺血管反応の陽性頻度は12.6%と当初の報告に比べて少ないことが報告された²⁷⁾。また、フランスの登録データではSScを主体とする膠原病に伴うPAH97例での急性肺血管反応陽性頻度は2.6%と非常に少ない²⁸⁾。また、低心拍出の悪化（カルシウム拮抗薬）、左心機能障害を有する場合は肺水腫の誘発（エポプロステノール）などリスクを伴うため、経験豊富な施設での施行が望ましい。そのため、複数のPAH治療薬の使用が可能な現状では急性肺血管反応試験は省略してもよい。

CQ6 基礎療法は必要か？

推奨文

抗凝固療法、右心不全徴候に対する利尿剤、酸素飽和度が92%以上を維持するための酸素療法が推奨される。

推奨度：抗凝固療法＝B、利尿剤＝B、酸素療法＝A、ジギタリス＝C1

解説

PAHの病態形成に微小血栓形成の関与が想定されるため、古くからワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた。これまでIPAH/HPAHを対象とした前向き試験が1件、後ろ向き解析が6件報告されている²⁹⁾。FusterらはIPAH患者115例のうち診断から12ヶ月以内にワルファリンを開始した78例とそれ以外の37人を後ろ向き検討したところ、3年生存率を比較するとワルファリン早期開始例の方が有意に高かった(36% vs 7%)³⁰⁾。IPAHを対象とした大量カルシウム拮抗薬の効果を検討したRichらの検討のサブ解析で、カルシウム拮抗薬に対する急性反応の有無にかかわらずワルファリンによる抗凝固療法を併用した群が非併用群より3年生存率が高かった(62% vs 31%)²⁶⁾。一方、FrankらによるIPAHを対象とした検討では、抗凝固療法の有無による生存率に差はなかった³¹⁾。このように、5試験で抗凝固療法の有効性が示されているが、2試験で否定されている。これら試験の問題点は抗凝固療法の使用が無作為に振り分けられていないことである。ボセンタンはワルファリンの血中濃度を低下させ、ワルファリンとエポプロステノールとの併用は出血のリスクを上げる。特に、エポプロステノールとワルファリンを併用した31例中9例(29%)で肺胞出血を認めたことが報告されている³²⁾。一方、ACCF/AHAによるエキスパートオピニオンでは、持続静注療法を必要とする重症例でPT-INR1.5-2.5のワルファリン使用を推奨している¹¹⁾。そのため、現状ではエビデンスレベルの高いPAH治療薬の使用を優先し、長期臥床や抗リン脂質抗体陽性など静脈血栓のリスクを有する症例や血中二次線溶マーカー高値を伴う例で出血リスクの高くない場合は抗凝固療法を使用することが望ましい。

右心不全徴候を伴う場合は、ナトリウムおよび水制限の指導とともに利尿薬の使用が自覚症状の改善をもたらすことは経験的に有用だが、利尿剤の使用がPAHの予後に与える影響を検討した試験は実施されていない。文献的には推奨度C1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした。低酸素が肺血管の収縮要因であることから酸素療法が広く行われているが、その効果を確認するための比較試験は実施されていない。第4回世界PHシンポジウムでは、酸素飽和度が92%を維持するように在宅酸素療法を導入することが推奨されている³³⁾。文献的には推奨度Bであるが、委員会のコンセンサスを得てAとした。ジギタリス製剤の静脈投与が一時的に心拍出量を増やすことが報告されているが³⁴⁾、経口薬の継続投与が長期的な効果を示す成績はない。ジギタリス製剤は上室性頻脈の脈拍数コントロールを目的として使用することもある。低心拍出で左心不全徴候を有する症例や上室性頻脈で使用を考慮する。

CQ7 避妊は必要か？

推奨文

PAHを有する妊娠可能年齢の女性には避妊を指導し、妊娠が判明した場合は速やかに人工中絶を行う。

推奨度：避妊の指導＝A、人工中絶＝B

解説

1978年から1996年までの報告例の集計では、PAHを有する女性の妊娠中または出産後の死亡率は38%に達する³⁵⁾。それに基づいて、European Society of CardiologyとACCF/AHAのガイドラインでは、PAHを有する妊娠可能年齢の女性には避妊を指導し、もし妊娠が判明したら速やかに人工中絶を行うことが推奨されている³⁶⁾。1997年以降の統計では妊婦死亡率が25%まで低下しているが、依然として高い³⁷⁾。死亡の78%は妊娠中または出産後1ヶ月以内に観察されており、IPAHや先天性心疾患に伴うPAHに比べて膠原病に伴うPAHで死亡率が高い³⁷⁾。また、初産婦(OR=3.7)、全身麻酔(OR=4.4)が死亡リスクを上げる要因である。

CQ8 どのような症例で免疫抑制療法の効果が期待できるか？

推奨文

重複症状を有する抗U1RNP抗体陽性例で、重複症状の活動性があり、WHOクラスIまたはII、血行動態が保たれている場合は免疫抑制療法の効果が期待できる。

推奨度：C1

解説

膠原病に伴うPAHにおいてステロイドまたは免疫抑制薬の有効性を示す症例報告が散見される。厚生省調査研究班の集計では、1999年までの本邦でのPAHに対して免疫抑制療法を行った報告例のうちステロイドや免疫抑制薬に対して有効と判断している報告は2/3を越えているが³⁸⁾、これら記述研究では有効例が報告されやすいバイアスを考慮する必要がある。海外からの報告では、Sanchezらが免疫抑制療法を行ったPAH-CTD患者28例の治療前後の機能分類や血行動態の変化を後向きに検討している³⁹⁾。シクロホスファミド(CYC)600mg/m²の1ヶ月毎の間欠的静注と中等量以上のステロイドの組合せ(22例)またはCYC単独(6例)による治療を行い、8例(29%)が長期に渡ってPAHの進行が抑制された。疾患の内訳は、全身性エリテマトーデス(SLE)または混合性結合組織病(MCTD)20例中8例が有効であったのに対し、SScは8例全例が無効であった。同研究グループは、対象をSLEとMCTDに絞ってCYCとステロイド併用療法の効果を後向きに検討し、WHOクラスIまたはII、心係数が3.1L分/m²以上と血行動態が維持されていることが免疫抑制療法に対する効果を予測する因子であることを報告している⁴⁰⁾。経験的に、抗U1RNP抗体陽性例で重複症状の活動性がある症例で効果が得られることが多い。

CQ9 WHOクラスIのPAHに対して薬剤介入すべきか？

推奨文

ベラプロスト徐放薬など薬剤介入を試みてもよい。