

推奨度：C1

解説

SScで積極的なスクリーニングを行うことにより、自覚症状のないWHOクラスIのPAHを診断することができる。これまで、クラスI症例の自然経過および薬剤介入の効果を検討した報告はない。ほとんどのPAHに対する薬剤介入試験ではクラスI症例を対象としていないが、我が国で行われた経口PGI₂製剤ベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では44例中6例がクラスI症例であり、クラス別のサブ解析は実施されていないがSScを含む膠原病症例では12週間後の6分間歩行距離が有意に改善した⁴¹⁾。経験的に無治療でも長期に渡って進行しないクラスI症例がある一方で、急速に進行する症例もある。したがって、PAHが予後不良な病態であることを考慮してベラプロスト徐放薬など薬剤介入を試みてもよいが、6ヶ月毎の自覚症状、身体所見、機能評価、ドプラエコーなどによる慎重な経過観察をしても構わない。

CQ10 WHOクラスIIのPAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文

シルデナフィル、タダラフィル、ボセンタン、アンプリセンタン、ベラプロスト徐放薬単剤治療はクラスIIのPAHに有用である。

推奨度：シルデナフィル=B、タダラフィル=B、ボセンタン=B、アンプリセンタン=B、ベラプロスト徐放薬=C1

解説

2000年以降に実施されたPAHに対する薬剤介入試験の多くはクラスII～IV症例を対象としているが、クラスII症例の割合が低い報告が多いため有効性に関する知見は限られている。ホスホジエステラーゼ5 (PDE5) 阻害薬シルデナフィルの12週間のランダム化二重盲検比較試験 (SUPER-1) では60 mg/日、120 mg/日、180 mg/日および偽薬の4群間で6分間歩行距離と血行動態が検討された⁴²⁾。その対象例の中から膠原病84例を抽出したサブ解析ではSScを45%、クラスIIを38%含んでおり、偽薬群に比べていずれの投与量のシルデナフィル群も6分間歩行距離およびWHO機能分類を有意に改善した⁴³⁾。シルデナフィルより半減期の長いPDE5阻害薬タダラフィルも膠原病95例 (詳細な疾患分布は不明) を含む405例を対象とした16週間のランダム化二重盲検比較試験 (PHIRST) が実施された⁴⁴⁾。2.5 mg/日、10 mg/日、20 mg/日、40 mg/日および偽薬の4群間で6分間歩行距離と血行動態が検討され、40 mg/日投与群のみで6分間歩行距離の有意な改善が得られたが (偽薬群の結果で補正後+33 m)、WHOクラスの改善は得られなかった。長期継続試験では、40 mg/日投与群で症状悪化までの期間が有意に延長する効果が示された。ただし、53%がボセンタンを併用しており、タダラフィル単剤治療症例は47%に過ぎない。本試験ではクラスII症例を130例 (32%) 含んでおり、クラスIII症例より6分間歩行距離の延長は少なかった。膠原病を対象としたサブ解析は今のところ報告されていないが、膠原病症例でIPAHより6分間歩行距離の改善が顕著な傾向が示されている。エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンではクラスII症例を対象としたランダム化二重盲検比較試験 (EARLY) が実施されている (EARLY)⁴⁵⁾。195例のクラスIIのPAH症例 (SSc15例を含む) にボセンタン250 mg/日を投与し、6ヶ月時点での6分間歩行距離はボセンタン群で偽薬群に比べて改善する傾向を認めたが、有意差は得られなかった (ボセンタン群 +11.2 m、偽薬群 -7.9 m、P=0.07)。一方、肺血管抵抗はボセンタン群で投与前の83.2%で、偽薬群の107.5%に比べて有意に低下し (P<0.0001)、さらにボセンタンが臨床症状増悪のリスクを77%低減することが示された (P=0.01)。また、エンドセリン受容体1に対する親和性の高い拮抗薬であるアンプリセンタンのクラスII/IIIのPAHに対する2つのランダム化二重盲

検比較試験 (ARIES1 および 2) が実施されている。それによると、394 例 (うちクラス II 151 例、膠原病 124 例) を対象とした二重盲検比較試験で、12 週間後の 6 分間歩行距離、WHO クラス分類、症状悪化までの期間がアンプリセンタン投与群で偽薬群に比べて有意に良好であった⁴⁶⁾。また、2 年間の長期観察試験で効果の持続が示され、2 年後の生存率が 88%、症状悪化なしが 72% であった⁴⁷⁾。一方、経口 PGI₂ 製剤ベラプロストのクラス II/III の PAH に対する 2 つのランダム化二重盲検比較試験が実施され、ヨーロッパで行われた試験では 130 例 (うちクラス II 64 例、膠原病 13 例)⁴⁸⁾、米国で行われた試験では 116 例 (うちクラス II 61 例、膠原病 12 例)⁴⁹⁾ がエントリーされた。いずれも 6 ヶ月までの 6 分間歩行距離を偽薬群に比べてベラプロスト群で有意に改善したが、それ以降は両群間での有意差が認められなかった。ベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では 44 例中 19 例が膠原病、28 例がクラス II 症例であった⁴¹⁾。SSc を含む膠原病症例では 12 週間後の 6 分間歩行距離が有意に改善したが、長期の有効性に関するデータは現状でない。全ての試験で SSc のクラス II 症例に限定したサブ解析は実施されてない。また、現時点でボセンタンは WHO クラス II に対する保険適応はない。

CG11 WHO クラス III の PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文

エポプロステノール、ボセンタン、シルденаフィル、タダラフィル、アンプリセンタン単剤治療はクラス III の PAH の機能を改善し、症状悪化を抑制する効果がある。

推奨度：エポプロステノール＝A、ボセンタン＝A、シルденаフィル＝B、タダラフィル＝B、アンプリセンタン＝B

解説

WHO クラス III は多くの臨床試験でのエントリー例の大半を占めている。膠原病に伴う PAH 患者 111 例 (うちクラス III 87 例、SSc 78 例) を対象とした PGI₂ 持続静注薬エポプロステノールの 12 週間のランダム化比較試験では、基礎治療薬による従来治療群に比べてエポプロステノール群は 6 分間歩行距離、mPAP、肺血管抵抗を有意に改善した⁵⁰⁾。ただし、エポプロステノール長期投与による生命予後の改善効果は IPAH/HPAH で示されているが、SSc に伴う PAH での報告はない³³⁾。前出の経口 PGI₂ 製剤ベラプロストの 2 つのランダム化試験では、約半数がクラス III であったが、いずれも 6 ヶ月以降に 6 分間歩行距離の改善効果がないことが示され、効果は一過性と考えられる^{48,49)}。ボセンタンのランダム化二重盲検比較試験 (BREATHE-1) では、213 例の PAH (うちクラス III 195 例、SSc 47 例) をボセンタン 125 mg/日、250 mg/日および偽薬の 3 群間に振り分け、16 週後に評価を行っている⁵¹⁾。その結果、ボセンタン群の 6 分間歩行距離が +36 m に対し、偽薬群は -8 m に比べて有意に改善し (P<0.001)、症状悪化までの期間を有意に延長した (P=0.01)。しかし、SSc に限定したサブ解析では、ボセンタンによる 6 分間歩行距離の延長に有意差は得られなかった。Joglekar らも 23 例の SSc に伴う PAH (うちクラス III 14 例) にボセンタンを投与したところ、WHO 機能分類は投与前に比べて有意に改善したが、その効果は 9 ヶ月までで、その時点でのドプラエコーによる推定 sPAP は投与前と有意な改善がなかったことを報告している⁵²⁾。一方、Beretta らの 20 例の SSc に伴う PAH (うちクラス III 18 例) にボセンタンを投与した試験では、1 年後にドプラエコーによる推定 sPAP、WHO 機能分類ともに有意に改善した⁵³⁾。ボセンタンの長期予後に及ぼす効果については、英国から従来治療を受けた 47 例 (クラス III 36 例) とボセンタン投与を受けた 45 例 (クラス III 26 例) を比べた成績がある⁵⁴⁾。従来治療群とボセンタン群の 1 年生存率はそれぞれ 68%、81%、3 年生存率は 47%、71% で、ボセンタン投与により生命予後の改善効果が示されている (P=0.02)。ボセンタンの臨床試験に参加したクラス III の SSc 53 例を長期に渡って前向きに観察した試験 (TRUST) では、48 週後の WHO 機能分類悪化が 16% に過ぎず、68% が臨床症状の悪化を認めず、生存率は 92% であった⁵⁵⁾。アンプリセンタンのランダム化二重盲検試験 ARIES にエントリーされた症例のうちクラス III が 216 例 (55%) を占めていた⁴⁶⁾。また、前

出のシルденаフィルのランダム化二重盲検試験 SUPER-1 の膠原病患者サブ解析ではクラスⅢを 61% 含んでおり、12 週後の 6 分間歩行距離や血行動態に対する有用性が示されている⁴³⁾。ただし、シルденаフィルの症状悪化抑止や生命予後に対する長期のデータは現状でない。また、タダラフィルが 6 分間歩行距離の改善と症状悪化を抑止する効果を有する結果を示したランダム化二重盲検試験 PHIRST ではクラスⅢを 264 例 (65%) 含んでいた⁴⁴⁾。最近行われた経口 PAH 薬 (ボセンタン、シルденаフィル、シタックセンタン [本邦未承認]) のランダム化二重盲検比較試験のメタ解析 (クラスⅢ 70%) では、いずれの実薬群も 12-18 週後の 6 分間歩行距離が投与前に比べて有意に改善していた。しかし、SSc153 例に限定したサブ解析では、投与前と比較した 6 分間歩行距離の改善は統計学的な有意なレベルに達していない⁵⁶⁾。

CQ12 WHO クラスⅣの PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文

エボprostenoールはクラスⅣの PAH の機能を改善する効果がある。

推奨度：エボprostenoール = B

解説

これまで実施されてきた PAH を対象とした臨床試験の多くはクラスⅣ症例を含んでいるが、数が少ないことからそれらのサブ解析は困難である。クラスⅣ症例はきわめて予後不良であることから積極的な治療を行うべきで、単剤で治療するのであれば、SSc に伴う PAH に対して投与前に比べて 6 分間歩行距離を有意に改善する効果が示されている唯一の薬剤であるエボprostenoールを使用が推奨される⁵⁰⁾。また、最初から作用機序の異なる薬剤の併用療法を考慮しても良い³³⁾。

CQ13 併用療法で選択すべき薬剤の組合せは？

推奨文

エボprostenoール、ボセンタン、シルденаフィル、タダラフィルの併用は単剤治療で効果が不十分な PAH に有用である。

推奨度：エボprostenoール+シルденаフィル = A、ボセンタン+シルденаフィル = B、ボセンタン+タダラフィル = B、エボprostenoール+ボセンタン = C1

解説

単剤療法で効果不十分であれば、他の薬剤にスイッチするのではなく、異なる機序の薬剤を併用することが推奨される³³⁾。また、診断時にクラスⅣの重症例では最初から併用療法を考慮しても良い³³⁾。PGI₂ 製剤 (エボprostenoール、ベラprostenoール徐放薬)、エンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタン、アンプリセンタン)、PDE5 阻害薬 (シルденаフィル、タダラフィル) のうち、異なる作用機序の薬剤を組み合わせる。クラスⅢまたはⅣの PAH33 例 (SSc5 例) を対象としたエボprostenoールにボセンタンまたは偽薬の併用をするランダム化二重盲検比較試験 (BREATHE-2) では、併用群でエボprostenoール単独群に比べて 16 週後の血行動態が改善する傾向がみられたが、併用群での脱落 (死亡) が多かった⁵⁷⁾。一方、PAH267 例 (SSc31 例) を対象としたエボprostenoールにシルденаフィルまたは偽薬の併用をするランダム化二重盲検比較試験 (PACES) では、併用群でエボprostenoール単独群に比べて 16 週後の 6 分間歩行距離と血行動態を有意に改善し、症状悪化までの時間を

有意に延長した ($P=0.002$)⁵⁸⁾。ボセンタンとシルデナフィルを併用するとボセンタン血中濃度が上昇し、シルデナフィル血中濃度が低下することが報告されている⁵⁹⁾。ボセンタンの効果が減弱した IPAH 患者 9 例にシルデナフィルを併用すると 6 分間歩行距離が延長し、その効果は 12 ヶ月に渡って持続したことが報告された⁶⁰⁾。IPAH に対する同様の効果が別の報告で再現されたが、SSc ではシルデナフィル併用でも 6 分間歩行距離の延長はみられなかったことが報告されている⁶¹⁾。前出のタダラフィルのランダム化二重盲検試験 PHIRST では、53% がボセンタンに追加併用されていた⁴⁴⁾。6 分間歩行距離の改善効果は併用群よりタダラフィル単剤群の方が高い傾向が得られたが、この差は PAH そのものの重症度の違いに起因している可能性も否定できない。上記以外の 2 剤の組合せや PGI₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、PDE5 阻害薬の 3 剤併用が実地診療で用いられることがあるが、現時点でそれらの有効性を追究した臨床試験の報告はない。

CQ14 治療のゴールはどのように設定すべきか？

推奨文

治療ゴールとして WHO 機能分類、6 分間歩行距離、血行動態（右房圧、肺血管抵抗、心係数）が有用である。

推奨度：B

解説

IPAH において予後を規定する因子として WHO 機能分類⁶²⁾、6 分間歩行距離⁶³⁾、血行動態（右房圧、肺血管抵抗、心係数）⁶⁰⁾、超音波検査での心嚢液貯留⁶⁴⁾、血中 BNP⁶⁵⁾ などが報告されている。Williams らは SSc 患者を対象とした多変量解析により、診断時の NT-ProBNP が 10 倍高いと死亡リスクが 4.8 倍、経過中の NT-ProBNP が診断時に比べて 10 倍上昇すると死亡リスクが 3.8 倍高くなることを報告している¹⁸⁾。これら予後予測因子の改善を治療目標として薬物療法を順次併用していく“goal-oriented strategy”が提唱されている⁶⁶⁾。Hoepfer らは治療目標として運動時の最大酸素消費量と収縮期血圧を維持しつつ 6 分間歩行距離が 380 m 以上を設定し、2-6 ヶ月毎に評価して目標を達成していない場合は治療を強化することで、従来療法に比べて生命予後を改善したことを報告している⁶⁶⁾。一方、Grossi らは WHO クラス I または II、6 分間歩行距離 500 m 以上（50 歳未満）または 380 m 以上（50 歳以上）、右房圧 10 mmHg 以下、心係数 2.5 L/分/m² 以上を目標として、3-4 ヶ月毎の評価を勧めている⁶⁷⁾。ただし、SSc では機能障害をきたす多くの要因が存在することから 6 分間歩行距離が必ずしも PAH の重症度を反映しない⁶⁸⁾。

CQ15 イマチニブは PAH に有用か？

推奨文

イマチニブは難治性 PAH に有用な場合がある。

推奨度：C1

解説

チロシンキナーゼ阻害薬であるイマチニブが併用療法でも十分な効果が得られない難治性 IPAH 症例に有効であった症例報告があり⁶⁹⁻⁷¹⁾、SSc に伴う PAH での報告もある⁷²⁾。ただし、イマチニブには心毒性が知られており⁷³⁾、心機能障害を高頻度で有する SSc における安全性が懸念される。最近行われた IPAH を対象とした第 II 相試験では一次評価項目である 6 分間歩行距離で有意な効果が得られなかったが、血行動態評価では有意な改善を示した⁷⁴⁾。

CQ16 ILDに伴うPHに対する治療は？

推奨文

ILDに伴うPHに対するPAH治療薬の使用は慎重に行う。

推奨度：C1

解説

MathaiらはSScに伴うPAH39例とILDに伴うPH20例を後向きに比較し、ILDに伴うPHの生命予後が悪く($P < 0.01$)、死亡リスクが5倍高いことを報告した⁷⁵⁾。ILDに対する治療を行うとともに、利尿剤や酸素療法などの基礎療法を行うことが推奨されるが⁷⁶⁾、その有用性を示す成績はない。一方で、ILDに伴うPHに対するPGI₂製剤、ボセンタン、シルデナフィルの有効性に関する十分なデータは現時点でない。MinaiらはSSc4例を含む中等度以上のILDに伴うPH19例にエポプロステノール($n=10$)またはボセンタン($n=9$)を投与し、そのうち15例で6分間歩行距離が50m以上延長したことを報告している⁷⁷⁾。GhofraniらはSSc5例を含む中等度以上のILDとmPAPが35mmHg以上のPHを有する16例をランダムに2群に分け、それぞれにエポプロステノール、シルデナフィルを投与したところ、シルデナフィル群のみガス交換の効率が向上した⁷⁸⁾。一方、エポプロステノール群ではシャント血流量増加から換気血流ミスマッチが増大し、酸素飽和度が低下した。同様のガス交換効率の悪化はボセンタンでも報告されており⁷⁹⁾、PAH治療薬が酸素化を悪化させる可能性がある。したがって、中等度以上のILDを有する例へのPAH治療薬の使用は慎重に行う必要がある。一方、特発性肺線維症患者を対象としたシルデナフィルのランダム化二重盲検試験では、12週間後の動脈酸素分圧や呼吸苦の自覚症状はシルデナフィル群で偽薬群に比べて有意に良好で、シルデナフィルが換気血流ミスマッチを改善することが示された⁸⁰⁾。また、ILDが存在する場合のPHのスクリーニングにドプラエコーが用いられるが、偽陽性が非常に多く、右心カテーテルの結果と比べると陽性的中率が32%に過ぎない⁸¹⁾。したがって、リスクのあるPAH治療薬を投与する際には右心カテーテルによる診断を行うことが推奨される⁷⁶⁾。

追記

表1. PHの臨床分類 (Dana Point, 2008)²³⁾

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
 - 1.1 特発性 PAH (IPAH)
 - 1.2 遺伝性 PAH (HPAH)
 - 1.3 薬剤/毒物による PAH
 - 1.4 各種疾患に伴う PAH
 - 1.5 新生児持続性 PH
- 1'. 肺静脈性閉塞性疾患/肺毛細血管腫症
2. 左心性心疾患に伴う PH
3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う PH
4. 慢性血栓塞栓症による PH (CTEPH)
5. 現状で明らかでない多因子要因による PH

表2. WHO による PH 機能分類⁸²⁾

クラス	自覚症状
I	身体活動に制限のない PH 普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神など生じない。
II	身体活動に軽度の制限のある PH 安静時には自覚症状がない。普通の身体活動で呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
III	身体活動に著しい制限のある PH 安静時に自覚症状がない。普通以下の軽度の身体活動では呼吸困難や疲労、胸痛や失神などが起こる。
IV	どんな身体活動もすべて苦痛となる PH これらの患者は右心不全の症状を表している。安静時にも呼吸困難および / または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がある。

【文献】

- 1) Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996, 35: 989-93.
- 2) Galiè N, Manes A, Negro L, et al. A meta-analysis of randomized controlled trials in pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2009, 30: 394-403.
- 3) Kawut SM, Taichman DB, Archer-Chicko CL, et al. Hemodynamics and survival in patients with pulmonary arterial hypertension related to systemic sclerosis. *Chest* 2003, 123: 344-50.
- 4) Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al. Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension *Arthritis Rheum* 2006, 54: 3043-50.
- 5) Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 515-24.
- 6) Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 196-203.
- 7) Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 203-9.
- 8) Sacks DG, Okano Y, Steen VD, et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996, 23: 639-42.
- 9) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 75-83.
- 10) Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009 May 8. [Epub ahead of print].
- 11) McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 1573-619.
- 12) Chang B, Wigley FM, White B, et al. Scleroderma patients with combined pulmonary hypertension and interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2003, 30: 2398-405.
- 13) Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007, 34: 1005-11.
- 14) Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005, 52: 3792-800.

- 15) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2004, 43: 461–6.
- 16) Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 1831–9.
- 17) Steen VD, Medsger TA Jr. Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 516–22.
- 18) Williams MH, Handler CE, Akram R, et al. Role of N-terminal brain natriuretic peptide (N-TproBNP) in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2006, 27: 1485–94.
- 19) Allanore Y, Borderie D, Avouac J, et al. High N-terminal pro-brain natriuretic peptide levels and low diffusing capacity for carbon monoxide as independent predictors of the occurrence of precapillary pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 284–91.
- 20) McGoon MD. The assessment of pulmonary hypertension. *Clin Chest Med* 2001, 22: 493–508.
- 21) McQuillan BM, Picard MH, Leavitt M, et al. Clinical correlates and reference intervals for pulmonary artery systolic pressure among echocardiographically normal subjects. *Circulation* 2001, 104: 2797–802.
- 22) Badesch DB, Champion HC, Sanchez MA, et al. Diagnosis and assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S55–66.
- 23) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54 (1 Suppl): S43–54.
- 24) Roberts-Thomson PJ, Walker JG, Lu TY, et al. Scleroderma in South Australia: further epidemiological observations supporting a stochastic explanation. *Intern Med J* 2006, 36: 489–97.
- 25) de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 31–6.
- 26) Rich S, Kaufmann E, Levy PS, The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992, 327: 76–81. (レベルⅢ)
- 27) Sitbon O, Humbert M, Jaïs X, et al. Long-term response to calcium channel blockers in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2005, 111: 3105–11.
- 28) Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, et al. Pulmonary arterial hypertension in France: results from a national registry. *Am J Respir Crit Care Med* 2006, 173: 1023–30.
- 29) Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006, 28: 999–1004. (レベルⅠ)
- 30) Fuster V, Steele PM, Edwards ED, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984, 70: 580–7. (レベルⅣ a)
- 31) Frank H, Mlczoch J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997, 112: 714–21. (レベルⅣ a)
- 32) Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, et al. Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension--anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J* 2005, 69: 216–20.
- 33) Barst RJ, Gibbs JS, Ghofrani HA, et al. Updated evidence-based treatment algorithm in pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S78–84.
- 34) Rich S, Seidnitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114: 787–92. (レベルⅣ b)
- 35) Weiss BM, Zemp L, Seifert B, et al. Outcome of pulmonary vascular disease in pregnancy: a systematic overview from 1978 through 1996. *J Am Coll Cardiol* 1998, 31: 1650–7. (レベルⅣ a)
- 36) Oakley C, Child A, Jung B, et al. Expert consensus document on management of cardiovascular diseases during pregnancy. *Eur Heart J* 2003, 24: 761–81. (レベルⅥ)

- 37) Bédard E, Dimopoulos K, Gatzoulis MA. Has there been any progress made on pregnancy outcomes among women with pulmonary arterial hypertension? *Eur Heart J* 2009, 30: 256-65. (レベルⅣ a)
- 38) 鳥飼勝隆、片山雅夫、大島久二、他. 膠原病合併肺高血圧症の治療に関する研究. 厚生省特定疾患調査研究重点研究事業「特定疾患に伴う肺高血圧症の発症機序の解明と内科的治療指針確立を目指す診療科横断的研究」平成11年度研究報告書、1999、169-72.
- 39) Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2006, 13: 182-9. (レベルⅣ b)
- 40) Jaïs X, Launay D, Yaici A, et al. Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 2008, 58: 521-31. (レベルⅣ b)
- 41) 車谷 元. 経口ベラプロストナトリウム徐放性製剤 (ケアロード LA錠 60 g、ベラサス LA錠 60 g) の特徴および臨床試験成績. *日本薬理学雑誌* 2009、133 : 101-11. (レベルⅣ a)
- 42) Galiè N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005, 353: 2148-57. (レベルⅡ)
- 43) Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* 2007, 34: 2417-22. (レベルⅡ)
- 44) Galiè N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009, 119: 2864-903. (レベルⅡ)
- 45) Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008, 371: 2093-100. (レベルⅡ)
- 46) Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension: results of the ambrisentan in pulmonary arterial hypertension, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter, efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008, 117: 3010-9. (レベルⅡ)
- 47) Oudiz RJ, Galiè N, Olschewski H, et al. Long-term ambrisentan therapy for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2009, 54: 1971-81. (レベルⅢ)
- 48) Galiè N, Humbert M, Vachiéry JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002, 39: 1496-502. (レベルⅡ)
- 49) Barst RJ, McGoon M, McLaughlin V, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2003, 41: 2119-25. (レベルⅡ)
- 50) Badesch DB, Tapon VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000, 132: 425-34. (レベルⅡ)
- 51) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002, 346: 896-903. (レベルⅡ)
- 52) Joglekar A, Tasi FS, McCloskey DA, et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma. *J Rheumatol* 2006, 33: 61-8. (レベルⅣ b)
- 53) Beretta L, Scorza R, Del Papa N, et al. Bosentan improves functional class, pulmonary artery systolic pressure, and DLco in scleroderma patients with pulmonary hypertension: a possible synergy with iloprost. *J Rheumatol* 2006, 33: 1915-6. (レベルⅣ b)
- 54) Williams MH, Das C, Handler CE, et al. Systemic sclerosis associated pulmonary hypertension: improved survival in the current era. *Heart* 2006, 92: 926-32. (レベルⅣ b)
- 55) Denton CP, Pope JE, Peter HH, et al. Long-term effects of bosentan on quality of life, survival, safety and tolerability in pulmonary arterial hypertension related to connective tissue diseases. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 1222-8. (レベルⅣ a)
- 56) Avouac J, Wipff J, Kahan A, et al. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related

- pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomised controlled trials. *Ann Rheum Dis* 2008, 67: 808-14. (レベル I)
- 57) Humbert M, Barst RJ, Robbins IM, et al. Combination of bosentan with epoprostenol in pulmonary arterial hypertension: BREATHE-2. *Eur Respir J* 2004, 24: 353-9. (レベル II)
- 58) Simonneau G, Rubin LJ, Galiè N, et al. Addition of sildenafil to long-term intravenous epoprostenol therapy in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomized trial. *Ann Intern Med* 2008, 149: 521-30. (レベル II)
- 59) Burgess G, Hoogkamer H, Collings, et al. Mutual pharmacokinetic interactions between steady-state bosentan and sildenafil. *Eur J Clin Pharmacol* 2008, 64: 43-50.
- 60) Hoepfer MM, Faulenbach C, Golpon H, et al. Combination therapy with bosentan and sildenafil in idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2004, 24: 1007-10. (レベル IV a)
- 61) Mathai SC, Girgis RE, Fisher MR, et al. Addition of sildenafil to bosentan monotherapy in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2007, 29: 469-75. (レベル IV a)
- 62) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension: results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991, 115: 343-9.
- 63) Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, et al. Clinical correlates and prognostic significance of six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension: comparison with cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161: 487-92.
- 64) Hinderliter L, Willis PW 4th, Long W, et al. Frequency and prognostic significance of pericardial effusion in primary pulmonary hypertension. *Am J Cardiol* 1999, 84: 481-4.
- 65) Nagaya N, Nishikimi T, Uematsu M, et al. Plasma brain natriuretic peptide as a prognostic indicator in patients with primary pulmonary hypertension. *Circulation* 2000, 102: 865-70.
- 66) Hoepfer MM, Markevych I, Spiekeroetter E, et al. Goal-oriented treatment and combination therapy for pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2005, 26: 858-63.
- 67) Grossi M, Palazzini M, Manes A, et al. Results of aggressive follow-up strategy in patients with pulmonary arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007, 28: 308 (abstract).
- 68) Garin MC, Highland KB, Silver RM, et al. Limitations to the 6-minute walk test in interstitial lung disease and pulmonary hypertension in scleroderma. *J Rheumatol* 2009, 36: 330-6.
- 69) Ghofrani HA, Seeger W, Grimminger F. Imatinib for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005: 1412-3. (レベル V)
- 70) Patterson KC, Weissmann A, Ahmadi T, et al. Imatinib mesylate in the treatment of refractory idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Ann Intern Med* 2006, 145: 152-3. (レベル V)
- 71) Souza R, Sitbon O, Parent F, et al. Long-term imatinib treatment in pulmonary arterial hypertension. *Thorax* 2006, 61: 736. (レベル V)
- 72) ten Freyhaus H, Dumitrescu D, Bovenschulte H, et al. Significant improvement of right ventricular function by imatinib mesylate in scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Clin Res Cardiol* 2009, 98: 265-7. (レベル V)
- 73) Kerkelä R, Grazette L, Yacobi R, et al. Cardiotoxicity of the cancer therapeutic agent imatinib mesylate. *Nat Med* 2006, 12: 908-16.
- 74) Ghofrani HA, Barst RJ, Benza RL, et al. Future perspectives for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S108-17.
- 75) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 569-77.
- 76) Hoepfer MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S85-96.
- 77) Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with

- pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008, 102: 1015-20. (レベルⅣ a)
- 78) Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 895-900. (レベルⅡ)
- 79) Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008, 32: 619-28. (レベルⅡ)
- 80) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010, 363: 620-8. (レベルⅡ)
- 81) Arcasoy M, Christie JD, Ferrari VA, et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003, 167: 735-40.
- 82) Barst RJ, McGoon M, Torbicki A, et al. Diagnosis and differential assessment of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2004, 43 (12 Suppl S): S40-7.

4. 肺臓

SScに伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には% VC/% DLco 比が参考となる。1.4 を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

1) 間質性肺疾患

0 (normal)	画像上肺の間質性変化なし
1 (mild)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC \geq 80%
2 (moderate)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC 65-79%
3 (severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC 50-64%
4 (very severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ% VC < 50%または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部 X 線または CT によるが、胸部 X 線で有意な間質性変化を認めない場合でも CT での確認が推奨される。

2) 肺高血圧症 (pulmonary hypertension; PH)

0 (normal)	PH なし
1 (mild)	PH あり、かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり、かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり、かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり、かつ WHO クラス IV

SScに伴うPHには肺動脈性肺高血圧症（PAH）、高度の間質性肺疾患に伴うPH、肺血栓塞栓症に伴うPHがある。自覚症状、聴診を含めた身体所見、動脈血ガス分析、胸部X線、心電図、血清N-T proBNP値、経胸壁心臓超音波検査（含ドップラー）によるスクリーニングを行い、PHの存在が疑われる場合には診断確定のため可能な限り右心カテーテル検査を行う。ドップラー超音波検査により収縮期肺動脈圧（右室収縮期圧）の推定が可能で、35 mmHg以下を正常、35-50 mmHgをボーダーライン、50 mmHgを越えるとPHを目安とする。ただし、ドップラー超音波検査による収縮期肺動脈圧と右心カテーテル検査による実際の肺動脈圧にはしばしば不一致がみられるため、ドップラー超音波検査による収縮期肺動脈圧が35 mmHgを越える場合は確定のため右心カテーテル検査を行うことが推奨される。一方、35 mmHg以下であっても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検査を積極的に行う。右心カテーテル検査により以下の3項目全てを満たせばPHと診断する。

- 平均肺動脈圧 >25 mmHg（安静臥床時）または>30 mmHg（運動負荷時）
- 肺動脈楔入圧 <15 mmHg
- 総肺動脈血管抵抗 >3 ユニット

右心カテーテル検査は時に併存する左心機能障害、シャントの検出および評価に役立ち、また同時にカルシウム拮抗薬やエポプロステノールなどの短時間作用型の肺血管拡張薬の有効性の評価が可能である。PHと診断されても高度の間質性肺疾患や肺血栓塞栓症に伴うPHを除外するため胸部CT、肺換気血流シンチグラム検査を行う。

WHOによる肺高血圧症機能分類

クラス I	通常の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などの症状を生じない。
クラス II	安静時に自覚症状はないが、通常の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などが起こる。
クラス III	安静時に自覚症状はないが、通常以下の軽度の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などが起こる。
クラス IV	安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がみられる。

6 心臓病変

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 川口鎮司

CQ1 SSc の心臓病変の検査方法は？

推奨文

単純胸部 X 線検査、心臓超音波検査、心電図、心筋シンチグラフィー、心臓 MRI にて評価する。

推奨度：B

解説

単純胸部 X 線検査では心陰影の拡大や肺うっ血の有無を同定することができる。心電図では不整脈あるいは T 波異常により心筋障害の有無を疑うことができる。しかしながら、両検査にて異常所見が認められなくても、全症例で心臓超音波検査を行うことが早期の心臓病変の発見につながる。心電図で不整脈が認められた症例では 24 時間ホルター心電図を行い、治療の必要性を考慮する。虚血性心疾患を疑う時には心筋シンチグラフィーが有用である。近年、心臓 MRI により心筋の血流状態や冠動脈の血流、さらには心筋の線維化を評価できることが示された¹⁻³⁾。52 例の SSc 患者を心臓 MRI で検査をした結果、39 症例 (75%) で異常所見が得られた³⁾。心臓 MRI は SSc の心臓病変を評価するのに有用な検査法である。

CQ2 SSc における心臓病変とは？

推奨文

心筋障害、伝導障害、心外膜炎、弁膜症（大動脈弁、僧房弁）が SSc に関連する心臓病変である。

推奨度：B

解説

SSc における心臓病変は、自覚症状のないものを含めると、ほとんどの症例に存在する。病変部位は心内膜、心筋、心外膜であり、障害を受けることにより、心嚢液貯留、不整脈、収縮障害、弁膜症、虚血性心筋障害、心筋肥大、うっ血性心不全という臨床症状を呈してくる。臨床症状を呈する心臓病変では、dcSSc が lcSSc と比較し、頻度も重症度も高いと報告されている^{4,5)}。しかしながら、dcSSc と lcSSc で頻度に差がないとする報告¹⁾も認められ、皮膚効果の範囲と心臓病変の関連については一定の結論が得られていない。

CQ3 心臓病変の血清学的指標はあるのか？

推奨文

B-type natriuretic peptide (BNP) が心室負荷の血清学的指標となる。

推奨度：C1

解説

BNPは心室の組織で産生されるペプチドであり、心室の圧負荷により産生が亢進する。肺高血圧症で右室負荷が生じる時に、その重症度に相関して上昇することより、肺高血圧症の重要な指標とされている。肺高血圧症がなくても、心筋障害がある場合には高値を呈することが特発性の肥大型心筋症においては認められている^{6,7)}。また、労作時呼吸苦などの自覚症状がある心筋の拡張障害を有する患者でもBNPの増加が認められた⁸⁾。SScでの心筋障害におけるBNPの検討は今のところないが、BNPは血漿での指標となる可能性が示唆されている。また、近年はBNPの前駆体であるpro-BNPのN末部分である、N-terminal pro-BNP (NT-pro-BNP)が測定できるようになり、肺高血圧症ではBNPに比較して、より重症度と相関するとされている。SScでの心病変のスクリーニングにも有用である可能性がある。

CQ4 心病変の治療法は？

推奨文

心嚢液貯留に対しては中等量ステロイドあるいは利尿薬、心筋障害に対してはβブロッカー、アンジオテンシン受容体阻害薬 (ARB)、Ca拮抗薬、不整脈に対しては抗不整脈薬およびペースメーカー、弁膜症に対しては心不全を呈すれば心不全の治療または弁置換術を行う。

推奨度：C1

解説

SScにおける他の臓器障害と異なり、心病変に対して免疫抑制療法が有効であるとするcase-study、randomized control trialは今のところない。心外膜炎に関しては、中等量のステロイド療法が有効であったとする症例報告がある^{9,10)}。しかしながら、無効であったとする報告もあり、無効症例では利尿薬により対症療法を行う。心筋障害に対しては、心筋保護の目的で少量からβブロッカーやARB、Ca拮抗薬を用いる。心筋障害や弁膜症が悪化すればうっ血性心不全を呈してくるため、利尿薬、亜硝酸製剤による対症療法が必要である。弁膜症は非常に稀な合併症である。大動脈閉鎖不全と僧房弁閉鎖不全がほとんどであり、重症化すれば弁置換術も考慮する。洞房結節、房室結節の線維化により上室性および心室性の不整脈がしばしばみられる。抗不整脈薬での治療とペースメーカーの適応がある。

【文献】

- 1) Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis* E-publish 3 Dec 2008. (レベル IV b)
- 2) Kobayashi H, Yokoe I, Hirano I, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 106-12. (レベル IV b)
- 3) Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827-36. (レベル IV b)
- 4) Kahan A, Allanore Y. Primary myocardial involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006; 45: iv14-iv17. (レベル I)
- 5) Ferri C, Valentini G, Cozzi F, et al. Systemic Sclerosis Study Group of the Italian Society of Rheumatology (SIR-GSSSc). Systemic sclerosis: demographic, clinical, and serologic features and survival in 1012 Italian patients.

Medicine 2002; 81: 139-53. (レベル IV a)

- 6) Maron BJ, Tholakanahalli VN, Zenovich AG, et al. Usefulness of B-type natriuretic peptide assay in the assessment of symptomatic state in hypertrophic cardiomyopathy. *Circulation* 2004; 109: 984-9. (レベル IV b)
- 7) Binder J, Ommen SR, Chen HH, et al. Usefulness of brain natriuretic peptide levels in the clinical evaluation of patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Am J Cardiol* 2007; 100: 712-4. (レベル IV b)
- 8) Eroglu S, Yildirim A, Bozbas H, et al. Brain natriuretic peptide levels and cardiac functional capacity in patients with dyspnea and isolated diastolic dysfunction. *Int Heart J* 2007; 48: 97-106. (レベル IV b)
- 9) Sato T, Oominami S, Souma T, et al. A case of systemic sclerosis and Sjogren's syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis. *Jpn J Allergol* 2006; 55: 827-31. (レベル V)
- 10) Uhl GS, Koppes GM. Pericardial tamponade in systemic sclerosis (scleroderma). *Br Heart J* 1979; 42: 345-8. (レベル V)

7. 心臓

重症度	心電図	心超音波	自覚症状
0 (normal)	正常範囲	50<EF	特になし
1 (mild)	薬物治療を要しない不整脈、伝動異常	45<EF<50	NYHA I 度
2 (moderate)	治療を要する不整脈、伝動異常	40<EF<45	NYHA II 度
3 (severe)	ペースメーカーの適応	EF<40	NYHA III 度
4 (very severe)			NYHA IV 度

NYHA 分類：

- I 安静時に症状無く、日常生活の制限もない。
- II 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に軽度の制限がある。
- III 安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛、などのため日常生活に高度の制限がある。
- IV 苦痛無しにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

全身性強皮症肺病変（間質性肺疾患）の重症度分類の作成

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	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	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
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（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患（ILD）で、予後規定因子としてきわめて重要である。ILDの経過は多様で、末期肺病変まで進行する例は半分以下である。初診時から進行しない例から数年の経過で呼吸不全に陥る例まで幅広い。そこで、末期肺病変への進展あるいは生命予後不良例の予測に有用な重症度分類案を策定した。文献検索からSSc-ILDの長期予後に有用な臨床所見、を抽出し、それらの中から、わが国のSSc診療施設で広く実施可能、かつ複数の研究で予後予測因子として同定されている胸部高解像度CT（HRCT）所見と肺機能検査を選択した。その上でHRCTにおける病変の広がり（努力性肺活量（FVC）を組み合わせる第1案と、FVCのみを採用した第2案を策定した。今後、単施設あるいは多施設での履歴的研究によりこれら重症度分類案の検証が必要である。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患で、予後規定因子としてきわめて重要である。おもに支持療法の進歩によりSScの生命予後は改善傾向にあるが、死因に占めるILDの割合はむしろ増えている。ILDの経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。ただし、特発性肺線維症にみられる急

性増悪や皮膚筋炎など他の膠原病に伴う急速進行性の経過を呈することはない。北米のコホートでは、ILDを有する例のうち全経過を通じて努力肺活量（FVC）が75%以下まで低下した例は40%、50%以下まで低下した例は13%に過ぎない¹⁾²⁾。拘束性換気障害は発症早期（2-5年以内）に低下し、それ以降は低下が緩徐になるか安定する¹⁾³⁾。胸壁の皮膚硬化の改善、気腫性変化の拡大により経時

的にFVCが改善する場合もある。

SScにおけるILDは線維化、構造改変が主体のため、進行すると機能回復は不可能である。そのため、機能障害が進行する前に予後不良の進行例を見極め、適切な治療介入することが理想である。そこで、重症度分類を策定するに当たっては、評価時の機能障害の程度より、将来的な末期肺病変への進展、あるいは生命予後不良を勘案することが重要と考えた。そこで、過去のSScに伴うILDを主題とした報告の中で長期予後を予測する臨床所見を解析した報告を抽出し、それに基づく重症度分類の作成を試みた。

B. 研究方法

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>)を用いて systemic sclerosis または scleroderma と interstitial lung disease で論文を検索した、総説 (review)、症例報告 (case report/case series)、言語が英語以外の論文を除外した。抽出されたすべての論文の抄録をから SSc におけるILDの予後予測因子を扱ったものを選び、全文を入手した。最終的に、それら報告に基づいた重症度分類案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究はオンライン上に公開されている情報をもとに実施したため、倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

2014年11月10日時点でPubMedでsystemic sclerosis/scleroderma と interstitial lung

disease で検索した1226件の論文のうち、ILDの予後予測因子を主題とした61件の論文が抽出された。履歴的研究が92%と大半を占め、エンドポイントとして死亡、末期肺病変、拘束性換気障害の進行が用いられていた。以下に主な予後予測因子の概要をまとめた。

1) 背景因子

生命予後不良因子として男性、心筋病変の併存が報告されているが¹⁾、びまん皮膚硬化型(dcSSc)/限局皮膚硬化型病型(1cSSc)の病型、modified Rodnan skin thickness score (MRSS)による皮膚硬化の程度、抗トポイソメラーゼI抗体を含めた自己抗体の有無で予後に差はない。dcSSc早期例でその後のFVC低下リスクが高いことが示されている⁴⁾。

2) 自覚症状

各種dyspnea index (Mahler、Borg、Saint George、MMRCなど)、HAQ-DI、SF-36、咳の頻度と程度は評価時のFVCと相関するが、進行予測には有用でない⁵⁾⁶⁾⁷⁾。

3) 6分間歩行試験(6MWT)

6MWTでは歩行距離のみならず動脈血酸素飽和度(SpO₂)の低下度、終了後の回復時間など多くの情報が得られるが、生命予後との相関が示されているのは最低SpO₂のみである。89%未満または4%以上の低下は死亡リスクを2.4倍高める⁸⁾。

4) 肺機能検査

FVC、DLCOともに低酸素血症の程度と相関する⁹⁾。FVCが70%未満ではその後の死亡リスクが2.1倍高く、生命予後不良を予測するよい指標である¹⁰⁾。しかし、早期例ではFVCは正常範囲にとどまることから、経時的なFVC

測定が予後予測に有用である¹¹⁾。6ヶ月の測定間隔で5%以上低下する場合はその後に末期肺病変へと進行するリスクが高い。

5) 胸部高解像度CT (HRCT)

SSc-ILDではすりガラス影、網状影、肺泡間隔壁の肥厚、牽引性気管支拡張、蜂窩影、嚢胞影が様々な程度で混在し、通常型間質性肺炎(UIP)または非特異的間質性肺炎(NSIP)パターンを呈する。牽引性気管支拡張など線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化はFVCやDLCO低下と関連する¹²⁾。さらに、線維化所見の拡大は拘束性換気障害や息切れの進行と関連し³⁾、その後の肺機能低下を予測するよい指標である¹³⁾。一方、すりガラス影は肺機能や息切れの程度と関連せず、ILD進行を予測する指標とならない¹⁴⁾¹⁵⁾¹⁶⁾¹⁷⁾。ILDの予後を予測するための様々なHRCTスコアリングが提唱されてきたが¹⁸⁾¹⁹⁾、病変の広がり(面積比)が簡便かつ有用である。全てのパターンを包括した病変の広がりが20%以上、35%以上で死亡リスクがそれぞれ2.5-3.0、3.9倍高い¹⁰⁾²⁰⁾²¹⁾。FVCとHRCT上の病変の広がりを組み合わせたステージングが広く用いられている¹⁰⁾。HRCT上の病変が20%を越える、またはFVC70%未満をextensive stageと呼び、それを満たさないlimited stageに比べて死亡リスクが3.5倍高い。

6) 気管支肺胞洗浄液(BALF)

BALF回収細胞数の増加はあっても軽度のことが多く、その後の進行度と関連しない。分画では好中球、好酸球、リンパ球の増加がみられることがあるが、それらもILD進行予測

にならない²²⁾²³⁾²⁴⁾。シクロホスファミド(CYC)有効例でも、治療前後でBALF所見に変化はなく、治療効果の判定にも有用でない²⁵⁾。ただし、BALF中のB細胞比率、IL-2、TNF- α 、CXCL11の増加はその後のFVC低下と関連する²⁶⁾²⁷⁾²⁸⁾。

7) 血中バイオマーカー

KL-6とSP-Dともに呼吸苦の程度やFVCとの関連に乏しい²⁹⁾。また、SP-DはFVC低下の予測に有用でない³⁰⁾。むしろ、これら指標の上昇はHRCT上のすりガラス影やBALF中の炎症性細胞比率上昇などの炎症性病態と関連する²⁹⁾。これまでFVC低下予測に有用な血中バイオマーカーとしてCRP、CA15.3、IL-6、CCL18、COMPが報告されている³¹⁾³²⁾³³⁾³⁴⁾³⁵⁾。

8) その他の評価法

肺生検組織では、lcSScに限定した報告でUIPの方がNSIPより予後不良の傾向が示されている³⁶⁾。⁶⁷ガリウムシンチグラムは予後予測に有効との報告はない。肺エコーでのB lineまたはコメントサインが線維化検出に有用で、早期例での予後予測に有用な可能性が示されている³⁷⁾³⁸⁾。その他、^{99m}Tc-DTPA肺クリアランス³⁹⁾、呼気中の一酸化窒素濃度⁴⁰⁾、HGF遺伝子プロモーター領域の一塩基多型⁴¹⁾がFVC低下予測に有用との報告がある。

9) 重症度分類案

以上の研究を踏まえて長期予後を反映した重症度分類案の作成を試みた。表1にSSc-ILDの生命予後、末期肺病変への進展、FVC低下を予測する因子をまとめた。これらの因子の中で、わが国のSSc診療施設で広く実施可能、かつ複数の研究で予後予測因子として同定されているものとして胸部HRCT所見と肺機能

検査 (FVC) が挙げられた。HRCT の画像ソフトウェアを用いたスコアリングは一般化し難いため、最も単純かつ再現性が高いことが示されている Goh らが提唱した病変の広がり¹⁰⁾を採用することが適切と考えられた。この基準によれば、病変の広がりが 20%を越えると死亡リスクが 2.5-3 倍高まる。すりガラス影が主体の早期例の場合は FVC 低下を伴わないケースが多いことから、FVC より HRCT 所見を上位に設定することで幅広く予後不良例を取り込むことができる。そこで、Goh らの提唱した FVC と HRCT 上の病変の広がりを組み合わせたステージング¹⁰⁾に準じた第 1 案を作成した (図 1)。ただし、HRCT の読影が全ての SSc 診療に携わる医師に受け入れられるかには疑問があり、HRCT による病変の広がりを除いた FVC のみの第 2 案も作成した (図 2)。この場合、FVC70%以外に長期予後予測での有用性が示されているカットオフがないため、便宜的に検査としての基準値として用いられている 80%を採用した。

D. 考案

今回、文献検索から SSc-ILD の長期予後を勘案した重要度分類案を作成した。SSc-ILD の中でも末期肺病変まで進行して生命予後を悪化させるケースは 1/3 に過ぎないことから、これら予後不良例の抽出が治療適応や治療薬の選択など診療においてきわめて重要である。そこで、評価時点での非可逆性の機能障害より、将来的な予後予測における有用性を重視した。SSc-ILD の予後予測因子として報告されている項目の中で、診療の場で広く普及し

ている肺機能検査 (スパイロメトリー) と胸部 HRCT を用いた実践的な分類案を策定した。今後は、単施設あるいは多施設での履歴的研究により、それぞれの案の有用性を検証し、どちらを採用するかを決めるべきである。SSc-ILD の長期予後を予測する臨床所見に関する質の高い前向き研究がほとんどなかったから、わが国で作成した重症度分類の有用性を前向きに検討する検証試験を実施し、世界に発信することが望まれる。

E. 結論

文献検索から長期予後を勘案した SSc-ILD の重要度分類案を作成した。今後、これら分類案の検証を行う必要がある。

F. 文献

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283-9.
2. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2): 146-50.
3. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3078-85.
4. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in

- systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010; 35(1): 112-7.
5. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 592-600.
 6. Beretta L, Santaniello A, Lemos A, et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(2): 296-301.
 7. Theodore AC, Tseng CH, Li N, et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012; 142(3): 614-21.
 8. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO2) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO2) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009; 64(7): 626-30.
 9. Hudson M, Assayag D, Caron M, et al. Comparison of different measures of diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10): 1467-74. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(11): 1248-54.
 10. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R166.
 11. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134(2): 358-67.
 12. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136(5): 1333-40.
 13. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of