

- scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1317-21.
14. Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134(2): 358-67.
 15. 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.
 16. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging* 2007; 22(2): 120-4.
 17. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest* 2007; 131(3): 672-81.
 18. Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 62): S26-35.
 19. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1583-90.
 20. Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 155-60.
 21. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2005-12.
 22. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 91-8.
 23. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(1): 73-88.

24. Mittoo S, Wigley FM, Wise R, et al. Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 4195-202.
25. Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4): R111.
26. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2012; 6(1): 9-17.
27. Sfriso P, Cozzi F, Oliviero F, et al. CXCL11 in bronchoalveolar lavage fluid and pulmonary function decline in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2 Suppl 71): S71-5.
28. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36(4): 773-80.
29. Elhaj M, Charles J, Pedroza C, et al. Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1114-20.
30. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5): 1685-93.
31. Hesselstrand R, Andréasson K, Wuttge DM, et al. Increased serum COMP predicts mortality in SSc: results from a longitudinal study of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(5): 915-20.
32. Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res* 2013; 65(8): 1375-80.
33. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40(4): 435-46.
34. Celeste S, Santaniello A, Caronni M, et al. Carbohydrate antigen 15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med* 2013; 24(7): 671-6.

35. Cappelli S, Guiducci S, Bellando Randone S et al. Immunosuppression for interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Eur Respir Rev* 2013; 22(129): 236-43.
36. Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11): 1382-7.
37. Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 390-5.
38. Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C, et al. Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *Eur Respir J* 2011; 38(1): 184-90.
39. Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al. Alveolar concentration of nitric oxide predicts pulmonary function deterioration in scleroderma. *Thorax* 2012; 67(2): 157-63.
40. Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, et al. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63(8): 2465-72.

G. 研究発表

1. 論文発表

Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, Kuwana M. Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis. *Arthritis Rheumatol*. In press.

2. 学会発表

桑名正隆: 膠原病における肺障害. 第 58 回日本リウマチ学会総会 (東京). 2014. 4.

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

図1. 胸部HRCTによる病変の広がりとFVCの組み合わせを採用したSSc-ILD重症度分類(第1案)。

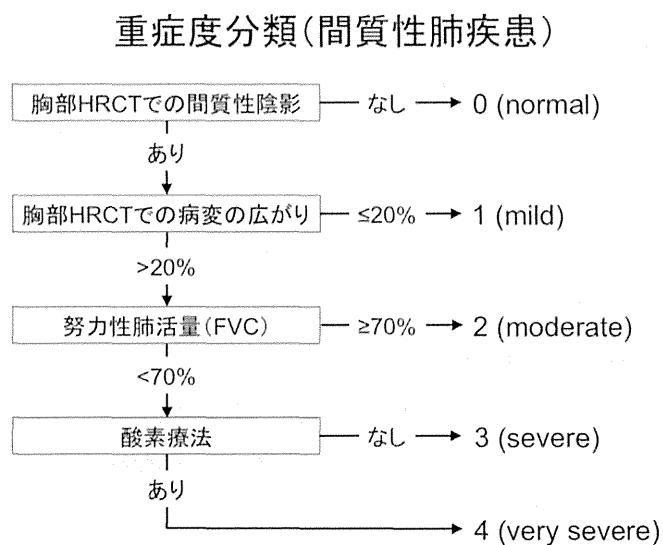


図2. FVCのみを採用したSSc-ILD重症度分類(第2案)。

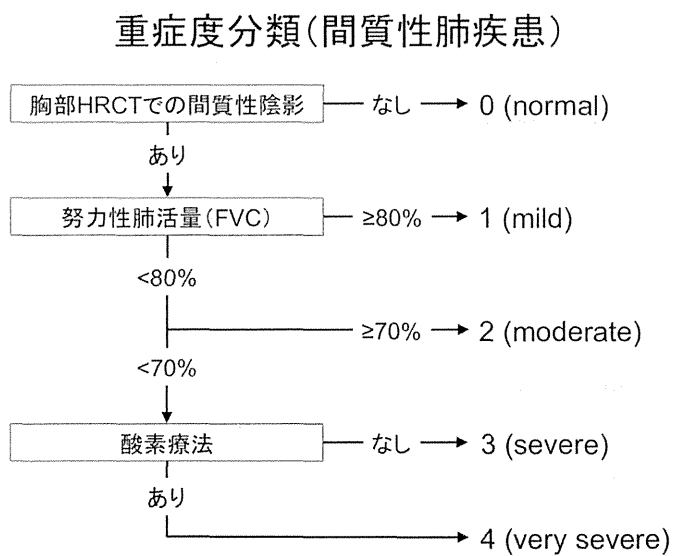


表 1. SSc-ILD の進行を予測する因子

生命予後不良	男性
	黒人>日本人
	心筋病変の併発
	HRCT での病変の広がり
	FVC
	HRCT/FVC によるステージング
	6MWT 中の最低 SpO ₂
末期肺病変への進展	黒人>日本人
	HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型
FVC 低下	dcSSc 早期
	HRCT での線維化所見
	BALF 中の B 細胞比率、IL-2、TNF- α 、CXCL11
	CRP、CA15.3
	血中 IL-6、CCL18(45)、COMP
	99mTc-DTPA 肺クリアランス
	呼気中の一酸化窒素濃度
	HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型

3 間質性肺病変

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 胸部単純レントゲン写真で早期の間質性肺病変が診断できるか？

推奨文

胸部高解像度 (HR) CT と比較し検出感度は低い。

推奨度：A

解説

胸部単純レントゲンでは、HRCT 上ですりガラス陰影のみが認められる早期の間質性肺病変を検出できないことがある。SSc 患者の肺病変の評価には、HRCT を定期的に行う必要がある。また、すりガラス陰影の確認には HRCT が必須であり、治療選択においても HRCT が重要である^{1,2)}。

CQ2 間質性肺病変の合併を示唆する血清学的指標はあるか？

推奨文

KL-6、surfactant protein A (SP-A)、SP-D、CC chemokine ligand 18 (CCL18) は、間質性肺病変の進行を予測する血清学的指標となる。

推奨度：B

解説

KL-6 は、Krebs von den Lungen-6 の略であり、II 型肺胞上皮細胞から産生される。KL-6 の上昇は、直接的な肺胞の傷害と炎症を反映する。SSc の間質性肺病変において上昇していることが報告されており、HRCT におけるすりガラス陰影の増減に相関することが示された。また、呼吸機能検査での %DLco や %VC と負の相関を示す^{3,4)}。

SP-A、SP-D は、II 型肺胞上皮細胞、Clara 細胞から産生され、肺の内因性の免疫機構に関与している。特発性間質性肺炎患者において血清中で高値を呈する。SSc においても間質性肺病変の合併症例においては、SP-A および SP-D ともに異常高値を呈する。HRCT でのすりガラス陰影の増減との相関は認められないが、%VC および %DLco との逆相関は認められる⁴⁻⁶⁾。

CCL18 はケモカインの一つであり、肺胞マクロファージの活性化に関与している。以前は、pulmonary and activation-related protein と呼ばれていた因子である。SSc において間質性肺病変の合併症例で高値を呈することが報告されている。さらに、%VC との逆相関が示されている^{7,8)}。保険収載はされていないため、検査会社での測定は今のところ困難である。

CQ3 皮膚硬化の範囲および自己抗体の種類と、間質性肺病変の合併に関連はあるか？

推奨文

dcSSc および抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体陽性の SSc では間質性肺病変合併の頻度が高い。

推奨度：A

解説

皮膚硬化の範囲が広い dcSSc では間質性肺病変の頻度が高く、さらに血清中にみられる自己抗体が間質性肺病変合併と関連している。抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体は dcSSc を呈し、間質性肺病変の合併が 70% 以上にみられる。一方、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は dcSSc を呈するが、間質性肺病変の合併例は少ない⁹⁾。

CQ4 間質性肺病変の進行を予測する指標はあるか？

推奨文

HRCT 上でのすりガラス陰影および線維化（網状粒状）陰影の存在は、間質性肺病変の進行と関連するが、蜂巣陰影は進行との相関はない。

推奨度：B

解説

SSc に伴う間質性肺病変は、HRCT 上ではすりガラス陰影と網状粒状陰影が主体であり、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) パターンを呈するものが大部分である。初診時の HRCT 評価において、すりガラス陰影を呈した症例では 5 年後 50% の症例に線維化の進行が認められた。一方、最初に異常が認められなかった症例では 15% にだけ進行が認められた¹⁰⁾。すりガラス陰影は炎症細胞の間質への浸潤と活動性の alveolitis の存在を示唆しており、進行を予測する画像所見であると考えられていた。一方、欧米で行われたシクロホスファミド内服療法の有効性を評価する無作為コントロール試験の結果から HRCT に関するサブ解析が最近発表された^{11,12)}。その報告では、すりガラス陰影ではなく、網状粒状陰影を主とする線維化陰影の存在が、1 年後における呼吸機能悪化と有意な関連を示した。従来報告では、すりガラス陰影が間質性肺病変の進行と関連すると信じられていたが、否定する報告が発表されたことから、今後さらに検討が必要と考えられる。気管支肺胞洗浄液 (BAL) は、SSc の肺病変において感染症の否定と alveolitis の存在を評価する上で有用であると報告された¹³⁾。特に、好中球の増加は進行した線維化病変と関連し、好酸球の増加は早期の alveolitis と関連があった¹⁴⁾。ところが、最近の報告では、SSc の間質性肺病変の進行を予測する因子として、BAL の有用性は HRCT に比較して同等であることが示された^{15,16)}。特に、シクロホスファミド治療前後での測定において、臨床症状、HRCT での改善があるにもかかわらず、BAL の細胞数には変化がなく、進行あるいは活動性の指標としての有用性が疑問視されている。BAL は侵襲的な検査であり、感染症や悪性腫瘍との鑑別を除き、間質性肺病変の評価において HRCT より有用である根拠はないと考える。

CQ5-1 確立された治療方法はあるのか？

推奨文

進行の予測される間質性肺病変に対してシクロホスファミドが有用である。

推奨度：A

解説

2種類のプラセボコントロールを用いた無作為研究（RCT）において、シクロホスファミドは呼吸機能、自覚症状を改善させた^{17,18)}。米国の Scleroderma Lung Study Research Group (SLSRG) の研究では、経口のシクロホスファミド治療を行い、1年後の間質性肺病変に対する治療効果をプラセボ群と比較している。その結果、%VCの有意な改善が認められた¹⁷⁾。一方、英国の研究では、シクロホスファミドの点滴静注療法を月1回行い、少量の経口ステロイド療法を併用している。この検討においても、%VCの軽度の改善が認められた¹⁸⁾。SLSRGは2年後の結果を発表しており、1年後に改善が認められた%VCは、2年後には治療群とプラセボ群で有意な差が消失していたとしている¹⁹⁾。さらに、2008年に3つのRCTと8つの観察研究においてmeta解析の結果が報告された。1年後の%VCおよび拡散能を指標として検討しているが、シクロホスファミドによってSScに伴う間質性肺病変は有意に改善したとは認められなかった²⁰⁾。このようにシクロホスファミドは未だに確立された治療方法ではない。しかしながら、2009年に発表された欧州リウマチ学会が推奨する間質性肺病変の治療はシクロホスファミド療法である²¹⁾。また、ドイツからの報告においても、治療効果の確証はないが、間質性肺病変にシクロホスファミドを中心とした免疫抑制療法が用いられていることが報告されている²²⁾。

シクロホスファミド療法の1年以内の短期治療における有用性を示す報告はあるが、2年以上の長期では有用性が低いと考えられる。シクロホスファミドは、発癌性、免疫抑制、卵巣機能障害の副作用の面から長期に継続することは推奨されない。そこで、シクロホスファミドの有効性を長期に反映させるために併用療法が提唱されている^{18,23)}。2008年にシクロホスファミドの大量静注療法を月に1回、6ヶ月間継続して有効であった70%の症例に対して、後療法としてアザチオプリン内服療法を継続した研究が報告された²³⁾。2年後においても半数以上の症例で有用性が見いだされた。

CQ5-2 確立された治療方法はあるのか？

推奨文

ミコフェノール酸モフェチル（MMF）が有用である。

推奨度：C1

解説

MMFは臓器移植時に用いられる免疫抑制薬である。日本でも移植時での免疫抑制薬として保健適応がある。細胞増殖抑制効果やTGF- β 産生抑制効果が報告されており、間質性肺病変に効果がある可能性が報告されていた。2008年にSScに伴う間質性肺病変に対するMMFの治療効果が、13例の間質性肺病変を有するSScを対象とした後ろ向き研究で報告された²³⁾。1g/日以上MMFを6ヶ月以上内服した症例に対して、1年後の%VCと%DLcoによって評価し、%VCの改善が認められた。症例もまだ少なく、コントロール研究ではないことより今後さらなる研究が必要である。

CQ6-1 間質性肺病変の発症・進行に影響する因子はあるか？

推奨文

重症の胃食道逆流が間質性肺病変の発症・進行に関与している可能性がある。

推奨度：B

解説

間質性肺病変を合併した SSc では、合併していない SSc に比較して、食道への胃酸の逆流の頻度が有意に高かった。また、食道上部までへの逆流の頻度も有意に高かった²⁴⁾。胃食道逆流が間質性肺病変の発症・進行に関わるかどうかは不明であるが、間質性肺病変を有する SSc では、胃酸の逆流に対する治療を行うことが推奨される（胃食道逆流の治療については、消化管病変の CQ3 を参照）。

CQ6-2 間質性肺病変の発症・進行に影響する因子はあるか？

推奨文

喫煙は間質性肺病変の発症・進行に関与している可能性がある。

推奨度：B

解説

SSc における間質性肺病変と喫煙との関連を示した論文はないが、間質性肺病変の発症に喫煙が関与しているとする論文は多数ある²⁴⁾。禁煙の指導は間質性肺病変の発症あるいは進行を防ぐのに有用と考えられる。

【文献】

- 1) Antouniou KM, Margaritopoulos G, Economidou F, et al. Pivotal clinical dilemmas in collagen vascular diseases associated with interstitial lung involvement. *Eur Respir J* 2009; 33: 882-96. (レベル I)
- 2) Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134: 358-67. (レベル IV b)
- 3) Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang H-J, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36: 773-80. (レベル IV b)
- 4) Yamabe K, Hasegawa M, Takehara K, et al. Comparative study of serum surfactant protein D and KL-6 concentrations in patients with systemic sclerosis as markers for monitoring the activity of pulmonary fibrosis. *J Rheumatol* 2004; 31: 1112-20. (レベル IV b)
- 5) Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum levels of surfactant proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 258-63. (レベル IV b)
- 6) Asano Y, Ihn H, Yamane K, et al. Clinical significance of surfactant protein D as a serum marker for evaluating pulmonary fibrosis in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1363-9. (レベル IV b)
- 7) Koder M, Hasegawa M, Komura K, et al. Serum pulmonary and activation-regulated chemokine/CCL18 levels in patients with systemic sclerosis: a sensitive indicator of active pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2889-96. (レベル IV b)
- 8) Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 1685-1693. (レベル IV b)
- 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. (レベル IV b)

- 10) Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1789-801. (レベル IV b)
- 11) Goldin JG, Lynch DA, Stollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134: 358-67. (レベル II)
- 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. *Chest* 2009; 136: 1333-40. (レベル II)
- 13) Behr J, Bogelmeier C, Beinert T, et al. Bronchoalveolar lavage for evaluation and management of scleroderma disease of the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 400-6. (レベル IV b)
- 14) Wells AU, Hansell DM, Rubens MB, et al. Fibrosing alveolitis in systemic sclerosis: bronchoalveolar lavage findings in relation to computed tomographic appearances. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 462-8. (レベル IV b)
- 15) Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 2005-12. (レベル IV b)
- 16) Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 91-8. (レベル IV b)
- 17) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study Research Group. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66. (レベル II)
- 18) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-70. (レベル II)
- 19) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effect of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 year in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-34. (レベル II)
- 20) Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and observational prospective cohort study. *Arthritis Res Ther* 2008; 10: R124. (レベル I)
- 21) 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 I)
- 22) Hunzelmann N, Moinzadeh P, Genth E, et al. High frequency of corticosteroid and immunosuppressive therapy in patients with systemic sclerosis despite limited evidence for efficacy. *Arthritis Res Ther* 2009; 11: R30. (レベル IV a)
- 23) Berezne A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35: 1064-72. (レベル III)
- 24) Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effects of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133: 455-60. (レベル IV b)
- 25) Savarino E, Bazzica M, Zentilin P et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-13. (レベル IV b)
- 26) Ryu JH, Myers JL, Capizzi SA, et al. Desquamative interstitial pneumonia and respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease. *Chest* 2005; 127: 178-84. (レベル IV a)

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。

全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業

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	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	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

2010年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、今年度はまず clinical question (CQ)の見直しを検討した。来年度以降、最新のエビデンスをもとに各CQの推奨文や解説の改訂を行う。

A. 研究目的

全身性強皮症は難治性で予後の悪い疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状の完成した症例ではそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

強皮症研究班では2004年11月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに2002年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを2007改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに3年後の2010年、欧米で多数のコントロール試験が行

われ、EBMに基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況を見て、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会によりEBMに基づいたガイドラインが全く新たに作成された。この2010年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ)に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

本研究事業において我々は最新のエビデンスに基づく2010年度版ガイドラインの改訂を3年間かけて行い、標準的治療のさらなる

周知に努めたい。本研究分担者は血管病変を担当する。

B. 研究方法

①2010年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、それぞれのCQに解答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集し、「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベルIからVIまでの6段階に分類した(表1)。

続いて、レベル分類した文献をもとに、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQに対する推奨文を作成した。さらに、Minds診療グレード(表2)に基づいて各推奨文の推奨度をAからDまでに分類した。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。例えば文献的な推奨度と委員会が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「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」といった注釈を付けている。

最終的に各主要臓器病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述のCQをこのアルゴリズム上に位置づけた。原則として判断に関する項目は○印、治療行為に関する項目については□印で示している。

②2010年度版ガイドラインのCQは以下の

通りである。

- CQ1. 禁煙は血管病変に有用か？
- CQ2. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？
- CQ3. 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か？
- CQ4. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？
- CQ5. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か？
- CQ6. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か？
- CQ7. ボセンタンは血管病変に有用か？
- CQ8. シルデナフィルは血管病変に有用か？
- CQ9. 高圧酸素療法は血管病変に有用か？
- CQ10. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？
- CQ11. 交感神経切除術は血管病変に有用か？
- CQ12. 交感神経ブロックは血管病変に有用か？
- CQ13. スタチンは血管病変に有用か？
- CQ14. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は？

各CQの推奨文や解説は別紙に添付する。

(倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

C. 研究結果

今年度は前述のように、2010年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、まずCQの見直しを検討した。

本研究分担者は、近年の血管病変に関する研究論文の傾向を考慮して (Herrick AL, Curr Rheumatol Rep 2013; Moran ME, J Wound Care 2014)、CQ15 として「上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？」を追加することを提案する。

最終的に厚生労働省強皮症調査研究班の班員および強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会にて是非について検討される見込みである。

D. 考案

本ガイドラインでは、現在の強皮症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、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が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM) を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものと考えられる。本研究班の班員は、業績の豊富な強皮症の専門家であり国際的に活躍しているため、全身性強皮症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。

来年度以降、最新のエビデンスをもとに各 CQ の推奨文や解説の改訂を行う。Minds 診療グレードが改訂し大幅に改変されているため (表 3)、各推奨文の推奨度をそれにあわせて

変更する必要がある。

E. 結論

3 年間で全身性強皮症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

F. 文献

1. Herrick AL: Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. Curr Rheumatol Rep 2013;15:303.
2. Moran ME: Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. J Wound Care 2014;23:510-516.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 平成 26 年度 班会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1; エビデンスのレベル分類

エビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表 2; 旧 Minds 推奨グレード

推奨グレード	内 容
A	強い科学的根拠があり、行うよう強く勧められる。
B	科学的根拠があり、行うよう勧められる。
C1	科学的根拠はないが、行うよう勧められる。
C2	科学的根拠がなく、行わないよう勧められる。
D	無効性あるいは害を示す科学的根拠があり、行わないよう勧められる。

表 3; 新 Minds 推奨グレード

2) 推奨の強さの提示

推奨の強さの提示は、あらかじめスコープに記載してある方法で、ガイドライン作成グループが決定する。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「2」：弱く推奨する(提案する)の2通りで提示されることが多い。どうしても推奨の強さを決められないときには、「なし」とし、明確な推奨ができない場合もある。推奨文は、上記推奨の強さ「1」にエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記し、以下のように記載する。

- 例) 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する(1A)
= (強い推奨, 強い根拠に基づく)
- 2) 患者 P に対して治療 C にくらべ治療 I を行うことを提案する(2C)
= (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する(2D)
= (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する(1B)
= (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

7 血管病変

熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 尹 浩信

CQ1 禁煙は血管病変に有用か？

推奨文

禁煙は血管病変に有用である。

推奨度：A

解説

喫煙と血管病変との関係に対する検討としては、SSc患者101例において喫煙の有無と指趾の虚血性変化についての解析が行われ、喫煙患者は非喫煙患者と比較して有意に潰瘍処置を受け（odds ratio 4.5）、血管拡張薬点滴のために入院する頻度が有意に多い（odds ratio 3.8）ことが報告されている¹⁾。またSSc患者85例において指趾潰瘍の危険因子について検討し、指趾潰瘍は29例に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが危険因子であると報告されている²⁾。

CQ2 カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？

推奨文

カルシウム拮抗薬はレイノー現象に有用である。

推奨度：A

解説

SSc患者のレイノー現象に対する、カルシウム拮抗薬の有用性を検討した英文報告は29あるが、多くの報告が少人数の患者における検討であり、プラセボとの有意な差を見いだしていない。ニフェジピンの有用性を検討した報告では、SSc患者16例においてdouble blind crossover studyが行われ、プラセボと比較しニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている³⁾。またカルシウム拮抗薬のSSc患者のレイノー現象に対するmeta-analysisの報告もあり、その報告によると5つの試験でニフェジピン（10-20mg 3回/日）が合計44名のSSc患者に2-12週間投与され、プラセボと比較してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている⁴⁾。ニカルジピン（60mg/日）の検討ではプラセボと比較し有意な差は得られていないが、症例数が15名と少ないためと考えられた⁴⁾。なおカルシウム拮抗薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指趾尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対する有用性は検討されておらず不明である。

CQ3 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か？

推奨文

抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムはレイノー現象に対する治療として考慮してもよい。

推奨度：C1

解説

SSc のレイノー現象に対する抗血小板薬の有用性に関する多くの報告がなされている。しかしながら、ほとんどが症例報告であり、少数の open study が見られる。ベラプロストナトリウムのレイノー現象及び指趾尖潰瘍に対する有用性について 107 名の SSc 患者を対象として multicenter double blind prospective study が行われたが、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較して及び指趾尖潰瘍抑制、レイノー現象抑制において有意な差は認められなかった⁵⁾。

SSc 患者におけるレイノー現象に対する、塩酸サルボグレートの有用性に関する多くの報告がなされているが、ほとんどが症例報告である。SSc 患者 57 例において多施設 open study が行われ、冷感が 29% の症例で改善、しびれ感が 35% の症例で改善、疼痛が 28% の症例で改善したと報告されている⁶⁾。さらに 43% の症例でレイノー現象の頻度の減少を認め、また持続時間の 43% の減少を認め、レイノー現象の頻度及び持続時間はベラプロストナトリウムと比較して有意に減少させたと報告されている。

SSc 患者における、レイノー現象に対するシロスタゾールの有用性に関する多くの報告がなされているが、ほとんどが症例報告である。SSc 患者 10 例において open study が行われ、レイノー症状の頻度、疼痛、範囲、色調、持続時間についてスコア化を行い（レイノースコア）、レイノースコアの変化を検討したところ、シロスタゾール内服 3ヶ月後にはレイノースコアが有意に改善したことが報告されている⁷⁾。またレイノー現象を有する症例に対して、シロスタゾールの有効性をみる二重盲検試験が行われ、シロスタゾール投与群では投与 6 週間後に平均撓骨動脈径の有意な拡大を見たとする報告もある⁸⁾。

なお抗血小板薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指趾尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対する有用性は検討されておらず、不明である。

CQ4 プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？

推奨文

プロスタグランジン製剤はレイノー現象と指趾尖潰瘍に対する治療に有用である。

推奨度：B

解説

SSc のレイノー現象、指趾尖潰瘍、皮膚潰瘍および壊疽に対するプロスタグランジン製剤の有用性に関する報告が多くなされているが、ほとんどが症例報告（1例報告）であり、少数の open study が見られる。36 例の SSc 患者に冬期アルプロスタジル 5 日間連続投与/週が 6 週間行われ、レイノー現象と指趾尖潰瘍の治療に関して検討されている⁹⁾。アルプロスタジル投与は投与前と比較して有意にレイノー現象の頻度を減少させ [1 週後に 20% 減 ($P<0.05$)、2 週後に 41% 減 ($P<0.005$)、3 週後に 53% 減 ($P<0.0005$)]、レイノー現象の程度も減少させた。アルプロスタジル投与後、14 例の指趾尖潰瘍を有する症例のうち 12 例が完全に治癒したと報告されている⁹⁾。

CQ5 アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

推奨文

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬はレイノー現象に対する治療として考慮してもよい。

推奨度：C1

解説

アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血管病変に対する検討は、キナプリルを用いて多施設無作為二重盲検試験が行われている¹⁰⁾。SSc患者186名、レイノー患者24名の合計210名を対象として指趾尖潰瘍の新生数、レイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。結果としてキナプリルは指趾尖潰瘍の新生を抑制せず、レイノー現象の頻度と重症度も改善しなかった¹⁰⁾。以上の結果よりアンジオテンシン変換酵素阻害薬は血管病変に有用ではないと考えられる。

アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬に関しては、ロサルタンを用いてニフェジピンとの比較試験が行われている¹¹⁾。SSc患者27名、レイノー患者25名の合計52名を対象としてレイノー現象の頻度と重症度に関して検討された¹¹⁾。全体の症例においてはロサルタン内服群ではレイノー現象の頻度 ($P<0.009$) と重症度 ($P<0.0003$) が有意に改善した。SSc患者だけで検討した場合、レイノー現象の頻度 ($P<0.091$) と重症度 ($P<0.064$) が改善傾向を示したが有意ではなかった。症例数が少ないために有意な差が認められなかったと考えられる¹¹⁾。皮膚潰瘍に対する有用性の報告はない。

CQ6 抗トロンビン薬は血管病変に有用か？

推奨文

抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用である。

推奨度：C1

解説

抗トロンビン薬はSScの皮膚潰瘍治療に使用されているが、その有効性に関する研究はほとんど報告されておらず、症例報告が散見されるのみである¹²⁻¹⁴⁾。清水らはSScに伴う難治性皮膚潰瘍に対してアルガトロバンを投与し、難治性皮膚潰瘍が治癒した症例を報告している¹²⁾。またSSc患者を含む皮膚潰瘍に対するアルガトロバンの有効性に関する研究において、アルガトロバンの投与にて皮膚潰瘍の有意な縮小が観察されている¹⁴⁾。以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告は少ないものの、アルガトロバンはSScの皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。

CQ7 ボセンタンは血管病変に有用か？

推奨文

ボセンタンは皮膚潰瘍新生予防に有用であるが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：B

解説

皮膚潰瘍あるいはレイノー現象に対するボセンタンの有用性に関しては多くの症例報告がある^{15,16)}。ボセンタン投与によるレイノー現象の頻度の減少および程度の改善¹⁵⁾、皮膚潰瘍新生の減少が報告されている¹⁶⁾。エビデンスレベルの高い研究として、Kornらは122例のSSc患者を対象とした多施設二重盲検試験を行い、結果としてボセンタン投与は現存する皮膚潰瘍の改善を促進しなかったが、皮膚潰瘍の新生を有意に抑制したと報告した¹⁷⁾。

以上の結果からボセンタンは血管病変、特に皮膚潰瘍新生抑制に有用と考えられるが、肝障害の副作用の頻度が高くまた重篤な場合もあること、重篤な薬疹などの報告もあること、薬価が高く本邦ではオーファンドラッグであり肺動脈性肺高血圧症（WHO機能分類クラスIII及びIVに限る）にしか適応がないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ8 シルденаフィンは血管病変に有用か？

推奨文

シルденаフィンはレイノー現象の緩和に有用であるが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：C1

解説

シルденаフィルの血管病変に対する有用性については、多くはレイノー現象の改善に関する症例報告である¹⁸⁾。エビデンスレベルの高い報告として、FriesらはSSc患者16例を対象に二重盲検、crossover試験を行い、シルденаフィルのレイノー現象に対する有用性を検討した¹⁹⁾。シルденаフィル投与によって有意にレイノー現象の頻度が減少し（ $P<0.0064$ ）、時間が短縮し（ $P<0.0038$ ）、レイノースコアが低下した（ $P<0.0386$ ）。しかしながらシルденаフィルの皮膚潰瘍に対する有効性は1例報告として報告されているだけである²⁰⁾。

以上の結果から、シルденаフィンはレイノー現象の緩和に有用と考えられるが本邦での報告はほとんどなく、さらに皮膚潰瘍に対する有効性はいまだ不明であり、薬価が高価で本邦ではオーファンドラッグであり肺動脈性肺高血圧症にしか適応がないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ9 高圧酸素療法は血管病変に有用か？

推奨文

高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。

推奨度：C1

解説

高圧酸素療法の血管病変に対する有効性に関しては症例報告が散見される。Markusらは四肢皮膚潰瘍を形成したSSc患者2例に高圧酸素療法を行い、皮膚潰瘍の改善を見たと報告している²¹⁾。また本邦からも難治性皮膚潰瘍を有するSSc患者4例に対して高圧酸素療法を行い、皮膚潰瘍の改善を見たという報告がなされている²²⁾。以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告はないものの、高圧酸素療法はSScの皮膚潰瘍治療に有用であると考えられる。