

### Ⅲ. 研究成果の刊行に関する一覧表

## 【書籍】

No	著者氏名	論文タイトル	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
1	桑名正隆	好酸球性筋膜炎	山口徹、北原光夫、 福井次矢、高木誠、 小室一成	今日の治療指針 2014 年版-私はこう治療して いる	医学書院	東京	2014	798- 799
2	桑名正隆	全身性硬化症(強皮 症)	久保恵嗣、藤田次郎	間質性肺疾患診療マ ニュアル(改訂第2版)	南江堂	東京	2014	286- 291
3	桑名正隆	全身性強皮症	門脇孝、宮地良樹、 小室一成	診療ガイドラインUP- TO-DATE2014-2015	メディカル レビュー社	大阪	2014	581- 589
4	桑名正隆	間質性肺疾患の評価と 治療	三森経世、桑名正 隆、松本功、保田晋	リウマチ・膠原病診療 ハイグレード(1巻)分子 標的/Bio時代のリウマ チ・膠原病治療ストラテ ジー	文光堂	東京		印刷中
5	桑名正隆	混合性結合組織病	山口徹、北原光夫、 福井次矢、高木誠、 小室一成	今日の治療指針 2015 年版-私はこう治療して いる	医学書院	東京		印刷中
6	桑名正隆	膠原病および類縁疾 患に伴う肺病変	高橋和久、児玉裕三	EBMを活かす 呼吸器 診療	メジカル ビュー社	東京		印刷中
7	長谷川稔	皮膚硬化	宮地良樹 永井良三、木村健二 郎、上村直実、桑島 巖、今井靖、名郷直 樹	今日の臨床サポート (改訂第2版)	エルゼビ ア・ジャパ ン		2014	
8	長谷川稔	レイノー現象をみたとき の対処法の決め手一 意味のあるレイノー か? 診断の解決法 は?		苦手な外来皮膚疾患 100の解決法~そのと き達人はどのように苦 手皮膚疾患を克服した か?~	メディカル レビュー社		2014	92-93
9	長谷川稔	強皮症の治療はどこま で進歩したか?		WHAT'S NEW in 皮膚 科学2014-2015	メディカル レビュー社		2014	116- 117
10	波多野将	強皮症に合併する肺 高血圧症の鑑別-肺 動脈性と強皮症心に合 併する左心不全による	代田浩之	循環器疾患 治療過程 で遭遇する諸問題の解 決法	日本医事 新報社	東京	2014	82-90
11	波多野将	肺高血圧症	門脇孝、小室一成、 宮地良樹	診療ガイドラインUP- TO-DATE	メディカル レビュー社	東京	2014	184- 190
12	波多野将	腫瘍塞栓性肺動脈微 小血管症による肺高血 圧症	小室一成、佐地勉、 坂田隆造、赤坂隆史	Annual Review 循環器 2014	中外医学 社	東京	2014	240- 246
13	波多野将	膠原病、内分泌疾患に 伴う心疾患	山口徹、北原光夫、 福井次矢、高木誠、 小室一成	今日の治療指針 私 はこう治療している2014	医学書院	東京	2014	405- 406

【雑誌】

No.	発表者氏名	論文タイトル	発表誌名	巻号	ページ	出版年
1	Fukushima S, Morita E, Tanioka M, Miyachi Y, Murakami Y, Matsunaka H, Ihn H.	Clinical evaluation of moisturizers with physiological analysis of stratum corneum TARC and TSLP.	J Cosmetics, Dermatologic Sciences and Applications	4	37-43	2014
2	Sugaya M, Tokura Y, Hamada T, Tsuboi R, Moroi Y, Nakahara T, Amano M, Ishida S, Watanabe D, Tani M, Ihn H, Aoi J, Iwatsuki K	Phase II study of i.v. interferon-gamma in Japanese patients with mycosis fungoides.	J Dermatol	41	50-56	2014
3	Inoue Y, Menzies SW, Fukushima S, Nishi-Kogushi H, Miyashita A, Masuguchi S, Muchemwa F, Kageshita T, Ihn H	Dots/ globules on dermoscopy in nail-apparatus melanoma.	Int J Dermatol	53	88-92	2014
4	Hasegawa M, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ihn H, Inoue K, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K.	Serum adhesion molecule levels as prognostic markers in patients with early systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study	PLoS One	9	e88150	2014
5	Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, Ichihara A, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H	Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting.	Mod Rheumatol	24	374-376	2014
6	Aoi J, Endo M, Kadomatsu T, Miyata K, Ogata A, Horiguchi H, Odagiri H, Matsuda T, Fukushima S, Jinnin M, Hirakawa S, Sawa T, Akaike T, Ihn H, Oike Y	Angiopoietin-like protein 2 accelerates carcinogenesis by activating chronic inflammation and oxidative stress.	Mol Cancer Res	12	239-249	2014
7	Kanemaru H, Jinnin M, Asao A, Ichihara A, Makino K, Kajihara I, Fujisawa A, Fukushima S, Ihn H.	A case of psoriasis accompanied by arthritis after delivery.	BioScience Trends	8	64-67	2014
8	Okada Y, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Nakayama W, Inoue K, Fukushima S, Ihn H.	MIRSNP rs2910164 of miR-146a is associated with the muscle involvement in polymyositis/ dermatomyositis.	Int J Dermatol	53	300-304	2014
9	Ikeda I, Ohno T, Ohno H, Miyazaki Y, Nishimoto K, Makino T, Ihn H.	Case of Fusarium paronychia successfully treated with occlusive dressing of antifungal cream.	J Dermatol	41	340-342	2014
10	Ichihara A, Wang Z, Jinnin M, Izono Y, Shimozono N, Yamane K, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Upregulation of miR-18a contributes to the epidermal necrolysis in severe drug eruptions.	J Allergy Clin Immunol	133	1065-1074	2014
11	Koga Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Analysis of expression pattern of serum microRNA levels in patients with psoriasis.	J Dermatol Sci	74	170-171	2014
12	Kajihara I, Jinnin M, Harada M, Makino K, Honda N, Makino T, Igata T, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H.	miR-205 down-regulation promotes proliferation of dermatofibrosarcoma protuberans tumor cells by regulating LRP-1 and ERK phosphorylation.	Arch Dermatol Res	306	367-374	2014
13	Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.	Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human a2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts.	J Dermatol Sci	74	251-259	2014
14	Tsuru Y, Jinnin M, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.	miR-424 levels in hair shaft are increased in psoriasis patients.	J Dermatol	41	382-385	2014

15	Ichihara A, Jinnin M, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H	Case of disseminated cutaneous Mycobacterium chelonae infection mimicking cutaneous vasculitis.	J Dermatol	41	414-417	2014
16	Makino K, Jinnin M, Aoi J, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Nakayama K, Emoto N, Yanagisawa M, Ihn H.	Knockout of endothelial cell-derived endothelin-1 attenuates skin fibrosis but accelerate cutaneous wound healing	PLoS One	9	e97972	2014
17	Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H.	Decreased IL-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis.	Arthritis Rheumatol	65	1636-1647	2014
18	Fukushima S, Masuguchi S, Igata T, Harada M, Aoi J, Miyashita A, Nakahara S, Inoue Y, Jinnin M, Shiraishi S, Yamashita Y, Ishihara T, Ihn H.	Evaluation of sentinel node biopsy for cutaneous squamous cell carcinoma.	J Dermatol	41	539-541	2014
19	Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Fukushima S, Jinnin M, Hirooka S, Kojima K, Kouroggi H, Ihn H.	Immunoglobulin G4-related disease in a psoriasis vulgaris patient treated with ustekinumab.	J Dermatol	41	670-671	2014
20	Makino K, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Serum levels of soluble carbonic anhydrase IX are decreased in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis compared to those with limited cutaneous systemic sclerosis.	Biosci Trends	8	144-148	2014
21	Kuriyama H, Jinnin M, Kanemaru H, Ichihara A, Fujisawa A, Moriya C, Fukushima S, Ihn H.	Clinical significance of serum vascular endothelial-cadherin levels in inflammatory skin diseases	Ann Dermatol	26	536-538	2014
22	Asano Y, Ihn H, Jinnin M, Tamaki Z, Tamaki K, Sato S.	Serum levels of matrix metalloproteinase-13 in patients with eosinophilic fasciitis.	J Dermatol	41	746-748	2014
23	Miyashita A, Fukushima S, Makino T, Yoshino Y, Yamashita J, Honda N, Aoi J, Ichihara A, Jinnin M, Inoue Y, Ihn H.	The proportion of lymphocytic inflammation with CD123-positive cells in lupus erythematosus profundus predict a clinical response to treatment.	Acta Derm Venereol	94	563-567	2014
24	Kobayashi D, Hirayama M, Komohara Y, Mizuguchi S, Wilson Morifuji M, Ihn H, Takeya M, Kuramochi A, Araki N	Transcriptionally controlled tumor protein is a novel biologic target for neurofibromatosis type I (NF-1) - associated tumors.	J Biol Chem	289	26314-26326	2014
25	Makino T, Jinnin M, Etoh M, Yamane K, Kajihara I, Makino K, Ichihara A, Igata T, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.	Down-regulation of microRNA-196a in the sera and involved skin of localized scleroderma patients.	Eur J Dermatol	24	470-476	2014
26	Ohyoshi Y, Makino T, Jinnin M, Nakayama W, Fukushima S, Inoue Y, Ihn H.	Serum levels of leptin receptor in patients with systemic sclerosis.	Intractable Rare Dis Res	2	55-58	2014
27	Aoi J, Nagatomo E, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	A simple and effective reconstructive technique for repairing defects of the upper lip using a hatchet flap.	J Dermatol	41	1025-1026	2014
28	Kubo Y, Jono T, Makino T, Sakai K, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin, Inoue Y, Ihn H.	A case of anaplastic large cell lymphoma of skeletal muscle.	J Dermatol	41	999-1002	2014
29	Aoi J, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.	Aesthetic reconstruction of defects in the lateral side wall of the nose using a local V-Y flap	J Dermatol	41	1026-1028	2014
30	Sakoguchi A, Nakayama W, Jinnin M, Wang Z, Yamane K, Aoi J, Makino K, Kajihara I, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Sakai K, Inoue Y, Ihn H	The expression profile of the toll-like receptor family in scleroderma dermal fibroblasts.	Clin Exp Rheumatol	86	4-9	2014

31	Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, Igata T, Makino T, Masuguchi S, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H	Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol		1-2	2014
32	Asano Y, Sato S	New criteria for SSc improve the recognition of early disease.	Nat Rev Rheumatol	in press		
33	Noda S, Asano Y, Nishimura S, Taniguchi T, Fujiu K, Manabe I, Nakamura K, Yamashita T, Saigusa R, Akamata K, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tsuruta D, Trojanowska M, Nagai R, Sato S.	Simultaneous downregulation of KLF5 and Fli1 is a key feature underlying systemic sclerosis.	Nat Commun	in press		
34	Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S	Fli1 haploinsufficiency induces fibrosis, vascular activation and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated mice.	Arthritis Rheumatol	in press		
35	Akamata K, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Saigusa R, Nakamura K, Noda S, Aozasa N, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Sumida H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Increased expression of chemerin in endothelial cells due to Fli1 deficiency may contribute to the development of digital ulcers in systemic sclerosis.	Rheumatology (Oxford)	in press		
36	Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis.	Exp Dermatol	in press		
37	Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Akamata K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.	TLR4 knockout ameliorates tissue fibrosis in the murine models of systemic sclerosis.	Arthritis Rheumatol	in press		
38	Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S.	Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases.	J Eur Acad Dermatol Venereol	in press		
39	Sumida H, Asano Y, Hatano M, Aozasa N, Toyama T, Akamata K, Miyazaki M, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Noda S, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S	Effect of ambrisentan on peripheral circulation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	in press		
40	Yanaba K, Asano Y, Akamata K, Noda S, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Sato S	Circulating galectin-1 concentrations in systemic sclerosis: potential contribution to digital vasculopathy.	Int J Rheum Dis	in press		
41	Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Kagami S, Mitsui H, Sato S	Late-onset anaphylactic reactions following i.v. cyclophosphamide pulse in a patient with systemic sclerosis and systemic lupus erythematosus overlap syndrome.	J Dermatol	41	912-914	2014
42	Kudo H, Jinnin M, Asano Y, Trojanowska M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Kajihara I, Makino K, Fukushima S, Ihn H	Decreased interleukin-20 expression in scleroderma skin contributes to cutaneous fibrosis.	Arthritis Rheumatol	66	1636-1647	2014



43	Takahashi T, Asano Y, Sunaga R, Ichimura Y, Taniguchi T, Yamamoto M, Tamaki Z, Takekoshi T, Mitsui H, Sugaya M, Ohse T, Sato S	Successful use of intravenous cyclophosphamide pulse therapy for interstitial lung disease in a patient with systemic sclerosis on hemodialysis.	J Dermatol	41	533-535	2014
44	Sumida H, Asano Y, Tamaki Z, Aozasa N, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Ichimura Y, Noda S, Akamata K, Miyazaki M, Kuwano Y, Yanaba K, Sato S	Successful experience of rituximab therapy for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease with concomitant systemic lupus erythematosus.	J Dermatol	41	418-420	2014
45	Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sato S	Bosentan reverses the pro-fibrotic phenotype of systemic sclerosis dermal fibroblasts via increasing DNA binding ability of transcription factor Fli1.	Arthritis Res Ther	16	R86	2014
46	Tamaki Z, Asano Y, Kubo M, Ihn H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Effects of the immunosuppressant rapamycin on the expression of human $\alpha$ 2(I) collagen and matrix metalloproteinase 1 genes in scleroderma dermal fibroblasts.	J Dermatol Sci	74	251-259	2014
47	Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Takahashi T, Noda S, Taniguchi T, Toyama T, Aozasa N, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	Fli1 deficiency contributes to the suppression of endothelial CXCL5 expression in systemic sclerosis.	Arch Dermatol Res	306	331-338	2014
48	Akamata K, Asano Y, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S	Serum levels of mannose-binding lectin in systemic sclerosis: a possible contribution to the initiation of skin sclerosis in the diffuse cutaneous subtype.	Eur J Dermatol	24	123-125	2014
49	Masui Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	Serum resistin levels: a possible correlation with pulmonary vascular involvement in patients with systemic sclerosis.	Rheumatol Int	34	1165-1170	2014
50	Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Yanaba K, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T	Serum Angiopoietin-like Protein 3 Levels: Possible Correlation with Progressive Skin Sclerosis, Digital Ulcers and Pulmonary Vascular Involvement in Patients with Systemic Sclerosis.	Acta Derm Venereol	94	157-162	2014
51	Takahashi T, Asano Y, Amiya E, Hatano M, Tamaki Z, Takata M, Ozeki A, Watanabe A, Kawarasaki S, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Watanabe M, Hirata Y, Nagai R, Komuro I, Sato S	Clinical correlation of brachial artery flow-mediated dilation in patients with systemic sclerosis.	Mod Rheumatol	24	106-111	2014
52	Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O	Elevated plasma homocysteine level is possibly associated with skin sclerosis in a series of Japanese patients with systemic sclerosis	Journal of Dermatology	41	986-991	2014
53	Motegi S, Okada E, Uchiyama A, Yamada K, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Monma F, Suzuki T, Ishikawa O	Role of endothelin-1/endothelin receptor signaling in fibrosis and calcification in nephrogenic systemic fibrosis	Experimental Dermatology	23	664-669	2014

54	Motegi S, Toki S, Hattori T, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O	No association of atherosclerosis with digital ulcers in Japanese patients with systemic sclerosis: Evaluation of carotid intima-media thickness and plaque characteristics.	Journal of Dermatology	41	604-608	2014
55	Motegi S, Uchiyama A, Yamada K, Uehara A, Toki S, Ishikawa O	Skin sclerosis with elevation of serum IL-6 possibly associated with IgG4-related disease	Annals of Dermatology	26	766-777	2014
56	Motegi S, Ishikawa O	Methotrexate-induced accelerated nodulosis in a patient with rheumatoid arthritis and scleroderma.	Acta Dermato-Venereologica	94	357-358	2014
57	Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Ishikawa O	Demographic and clinical features of autoimmune thyroid disorder in Japanese patients with systemic sclerosis.	Journal of Dermatology	41		2014
58	茂木 精一郎、石川 治	皮膚科医からみた強皮症の皮膚病変の診療—特にdigital ulcer に対する対策について—	月刊リウマチ科	52	290-298	2014
59	茂木 精一郎	全身性強皮症における皮膚潰瘍治療	医学のあゆみ	251	625-631	2014
60	川口 鎮司	膠原病性肺高血圧症診療の最前線—早期診断と早期治療の重要性とデュアルエンドセリン拮抗薬の意義	Ther Res	35	81-89	2014
61	川口 鎮司	注目される間質性肺炎の併存症 肺高血圧症	日本医師会雑誌	143	970	2014
62	川口 鎮司	膠原病に伴う神経障害 強皮症	日本臨床別冊 神経症候群		572-576	2014
63	川口 鎮司	混合性結合組織病	日本内科学会雑誌	103	2501-2506	2014
64	Kaji K, Noreen F, Medsger TA Jr, Satoh T, Hoshino K, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Lucus M, Schnure A, Ogawa F, Sato S, Takehara K, Fujimoto M, and Kuwana M.	Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement.	Arthritis Care Res.	66(4)	575-584	2014
65	Saketkoo LA, OMERACT Connective Tissue Disease-Interstitial Lung Diseases Working Group, and Delphi Process Collaborators.	Reconciling healthcare professional and patient perspectives in the development of disease activity and response criteria in connective tissue disease-related interstitial lung diseases.	J. Rheumatol.	41(4)	792-798	2014
66	Saketkoo LA, Seibold JR and Delphi co-authors.	Connective tissue disease related interstitial lung diseases and idiopathic pulmonary fibrosis: provisional core sets of domains and instruments for use in clinical trials.	Thorax.	69(5)	436-444	2014
67	Kuwana M, and Okazaki Y.	Impaired in vivo neovascularization capacity of endothelial progenitor cells in patients with systemic sclerosis.	Arthritis Rheumatol.	66(5)	1300-1305	2014
68	Shirai Y, Tamura Y, Yasuoka H, Satoh T, and Kuwana M.	IgG4-related disease in pulmonary arterial hypertension on longterm epoprostenol treatment.	Eur. Respir. J.	43(5)	1516-1519	2014
69	Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, and Japan MCTD study group	Lifestyle and other related factors for the development of mixed connective tissue disease among Japanese females in comparison with systemic lupus erythematosus.	Mod. Rheumatol.	24(5)	788-792	2014

70	Hatano M, Yamada H, Fukuda K, Yoshioka K, Funouchi M, Kuwana M, Sata M, Taniguchi M, Nakanishi N, Saito T, Saji T, and Sasayama S.	Effects of the endothelin receptor antagonist bosentan on hemodynamics and exercise capacity in Japanese patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension.	Heart Vessels.			in press
71	Shirai Y, Okazaki Y, Inoue Y, Tamura Y, Yasuoka H, Takeuchi T, and Kuwana M.	Elevated pentraxin 3 in systemic sclerosis: associations with vascular manifestations and defective vasculogenesis.	Arthritis Rheumatol.			in press
72	桑名正隆	膠原病における免疫抑制薬の適応と使い方; シクロホスファミド	リウマチ科	51(1)	1-8	2014
73	桑名正隆	強皮症に伴う血管病変としての肺高血圧症	日本呼吸器学会誌	3(4)	498-504	2014
74	桑名正隆	解説. 強皮症の新分類基準	リウマチ科	52(2)	218-255	2014
75	桑名正隆	強皮症の病態と最新治療 (仮)	medicina	印刷中		
76	桑名正隆	混合性結合組織病と肺高血圧症	呼吸器内科	26(4)	257-262	2014
77	桑名正隆	全身性硬化症; 高齢者のリウマチ・膠原病はこう診る	内科	印刷中		
78	Hatta Y, Hasegawa M, Matsushita T, Hamaguchi Y, Fujimoto M, Takehara K	The clinical characteristics of juvenile-onset systemic sclerosis in Japanese patients.	Mod Rheumatol	24	377-379	2014
79	Le Huu D, Kimura H, Date M, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Hau KT, Fujimoto M, Takehara K, Matsushita T.	Blockade of Syk ameliorates the development of murine sclerodermatous chronic graft-versus-host disease.	J Dermatol Sci.	74	214-221	2014
80	濱口 儒人, 竹原和彦	新しい検査法と診断法 膠原病の病型・予後判定に有用な新しい特異的自己抗体検査	臨床皮膚科	68	58-61	2014
81	長谷川稔	【最新関節リウマチ学 寛解・治癒を目指した研究と最新治療】 全身性強皮症	日本臨牀	72 増刊号 3	320-324	2014
82	長谷川稔	皮膚科医による膠原病診療—強皮症と皮膚筋炎について—	皮膚科の臨床	56(10)	1455-1463	2014
83	小村一浩, 佐久間純, 長谷川稔	レイノー現象、皮膚潰瘍	リウマチ科	51(5)	493-499	2014
84	長谷川稔	自己抗体と皮膚病変からみていく膠原病診療	Journal of Environmental Dermatology and Cutaneous Allergology	8(4)	231-238	2014
85	波多野将	Sequential combination therapyを行うも救命できなかったlcSSc-PAHの1例	心臓	46(6)	801-804	2014
86	波多野 将	心筋炎後にPAHを発症し、後に弁膜症によるPHの合併も認めたOverlap症候群の1例	心臓	46(8)	1163-1166	2014
87	中村祥子, 田辺真彦, 波多野将, 高橋俊二, 岩瀬拓士, 伊藤良則	乳癌骨転移治療中の低酸素血症でPTTM(pulmonary tumor thrombotic microangiopathy)の診断に至った1例	乳癌の臨床	29(2)	185-190	2014
88	波多野将	海外主要文献紹介「肺動脈性肺高血圧症における新たなチャネル異常」	Cardio-Renal Diabetes	3(1)	40-43	2014



89	波多野 将	全身性強皮症における肺高血圧症の診断と治療の進歩	医学のあゆみ	251(8)	632-638	2014
90	百村伸一, 川口鎮司, 田村雄一, 波多野将	肺高血圧症の最近の話題 - Report from PH Forum -	Pharma Medica	32(7)	51-58	2014
91	波多野 将	肺高血圧症に期待される新しい治療法 新たな肺高血圧症治療薬としての riociguat	循環器専門医	22(2)	177-182	2014
92	波多野 将, 藤山 直人, 中島 康夫, 早田 悟	肺動脈性肺高血圧症治療における診療実態調	呼吸と循環	62(8)	805-813	2014
93	Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y	Imatinib Alleviated Pulmonary Hypertension Caused by Pulmonary Tumor Thrombotic Microangiopathy in a Patient With Metastatic Breast Cancer	Clin Breast Cancer	In Press		
94	Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M.	Is the Internal Jugular Vein or Femoral Vein a Better Approach Site for Endomyocardial Biopsy in Heart Transplant Recipients?	Int Heart J	In Press		
95	Fujino T, Kinugawa K, Hatano M, Imamura T, Muraoka H, Minatsuki S, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Yao A, Ono M, Komuro I.	Low blood pressure, low serum cholesterol and anemia predict early necessity of ventricular assist device implantation in patients with advanced heart failure at the time of referral from non-ventricular assist device institutes.	Circ J	78(12)	2282-2289	2014
96	Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.	Aortic Insufficiency in Patients With Sustained Left Ventricular Systolic Dysfunction After Axial Flow Assist Device Implantation.	Circ J	In Press		
97	Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.	Lower rotation speed stimulates sympathetic activation during continuous-flow left ventricular assist device treatment.	J Artif Organs	In Press		
98	Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M.	Recipients with shorter cardiopulmonary bypass time achieve improvement of parasympathetic reinnervation within 6 months after heart transplantation.	Int Heart J	55(5)	440-444	2014
99	Kimura M, Kinoshita O, Nawata K, Nishimura T, Hatano M, Imamura T, Endo M, Kagami Y, Kubo H, Kashiwa K, Kinugawa K, Kyo S, Komuro I, Ono M.	Midterm outcome of implantable left ventricular assist devices as a bridge to transplantation: Single-center experience in Japan.	J Cardiol	In Press		
100	Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Ono M, Komuro I.	Low cardiac output stimulates vasopressin release in patients with stage d heart failure.	Circ J	78(9)	2259-2267	2014
101	Imamura T, Kinugawa K, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I.	Increased urine aquaporin-2 relative to plasma arginine vasopressin is a novel marker of response to tolvaptan in patients with decompensated heart failure.	Circ J	78(9)	2240-2249	2014
102	Imamura T, Kinugawa K, Hatano M, Fujino T, Inaba T, Maki H, Kinoshita O, Amiya E, Nawata K, Yao A, Kyo S, Ono M, Komuro I.	Status 2 patients had poor prognosis without mechanical circulatory support.	Circ J	78(6)	1396-1404	2014

103	Imamura T, Kinugawa K, Murasawa T, Kagami Y, Endo M, Muraoka H, Fujino T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinoshita O, Nawata K, Kyo S, Komuro I, Ono M.	Cardiac allograft vasculopathy can be distinguished from donor-transmitted coronary atherosclerosis by optical coherence tomography imaging in a heart transplantation recipient: double layered intimal thickness.	Int Heart J	55(2)	178-180	2014
104	Imamura T, Kinugawa K, Minatsuki S, Muraoka H, Kato N, Inaba T, Maki H, Hatano M, Yao A, Komuro I.	Urine sodium excretion after tolvaptan administration is dependent upon baseline serum sodium levels: a possible explanation for the improvement of hyponatremia with scarce chance of hypernatremia by a vasopressin receptor antagonist.	Int Heart J	55(2)	131-137	2014
105	藤本学、浅野善英、石井貴之、小川文秀、川上民裕、小寺雅也、浅井 純、岩田洋平	膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍の治療アルゴリズム	デルマ	印刷中		
106	Toshiyuki Yamamoto	Reactive oxygen species and scleroderma.	Systems biology of free radicals and anti-oxidants		3737-3752	2014
107	井上なつみ 清水正樹 田崎優子 石川さやか 上野和之 横山忠史 谷内江昭宏 麦井直樹	若年性皮膚筋炎/全身性強皮症におけるNailfold Video Capillaroscopy の臨床的有用性	小児リウマチ	5	21-25	2014

## IV. 研究成果刊行物・別刷

の治療を行う。

## リウマチ性多発筋痛症

polymyalgia rheumatica (PMR)

杉山英二 広島大学病院リウマチ・膠原病科・診療科長

### 病態と診断

#### A 病態

リウマチ性多発筋痛症 (PMR) は 65 歳以上の高齢者に好発し、体幹近位部の項部、上腕、腰部、大腿部にこわばりと耐え難い疼痛を特徴とする原因不明の炎症性疾患であり、時に巨細胞動脈炎 (側頭動脈炎) を合併する。筋のこわばり、疼痛は朝方に著しく、寝返りや離床が困難となる。また、発熱、関節痛、食欲低下、抑うつ状態など多彩な症状を伴うことがある。一方、他覚的には筋萎縮、筋力低下は通常みられず、軽度の筋の圧痛程度であり、患者の深刻な訴えと他覚所見の乖離が本疾患の臨床的特徴である。患者の訴えを聞いて本疾患を想起することがきわめて重要である。検査では赤沈亢進、CRP 高値を認めるが、PMR に特異的な臨床検査はない。

#### B 診断

PMR は特異的な所見が乏しいため、これまで公表された診断基準に沿って総合的に診断する。Birdらの診断基準では、①両肩の疼痛、こわばり、②2 週間以内の急性発症、③40 mm/時以上の赤沈の亢進、④1 時間以上の朝のこわばり、⑤年齢が 65 歳以上、⑥抑うつ、体重減少、⑦両側上腕筋の圧痛、以上 7 項目中 3 項目以上を満たすか、1 項目以上で巨細胞動脈炎を合併する場合をまず疑診例とする。他疾患が否定され、ステロイドが有効であれば確診例となる。また、PMR では肩関節の三角筋下滑液包炎、股関節の滑膜炎・大転子滑液包炎を認めることが多く、PET 検査、関節エコー検査、MRI 検査が診断に有用である。

鑑別すべきリウマチ性疾患は血清反応陰性の関節リウマチ、RS3PE 症候群、線維筋痛症などである。また、感染症、悪性腫瘍において PMR と類似の臨床症状を呈することがあり、そのスクリーニングは必須である。

### 治療方針

PMR は比較的少量のステロイド治療により著効し、予後は良好であるが、減量に伴い再燃する例が多い。また、患者は高齢であり、その治療は数年にわたるために、ステロイドの副作用対策が重要である。通常、プレドニン 15-20 mg/日で開始し、2

週間程度続けて自覚症状の改善、CRP の陰性化を確認した後に 2 週間ごとに 2.5 mg/日ずつ減量する。PMR は 10 mg/日以上で再燃することはまれであり、改善がなければ血管炎、感染症、悪性腫瘍などの合併について再検討する。プレドニン 10 mg/日以下では炎症反応の変化に注意しながら 1 か月ごとに 1 mg/日ずつ減量する。このように慎重に減量しても、実際には 5 mg/日前後で再燃する例が多い。再燃時にはプレドニンの増量を余儀なくされるが、副作用などで増量が難しい場合は、メトトレキサートを併用することがある。ステロイドの副作用、特に骨粗鬆症、糖尿病、感染症に注意し、ステロイド開始時には骨粗鬆症治療薬の投与が望ましい。なお、巨細胞動脈炎合併例では中等量以上のステロイドを要する。

#### A PMR 単独

初回時、症状の強いときはプレドニンを分割投与する。

〔処方例〕 下記 1) - 3) を併用する。

- 1) プレドニン錠 (5 mg) 3-4 錠 分 2 食後
- 2) ムコスタ錠 (100 mg) 3 錠 分 3 毎食後
- 3) アクトネル錠 (17.5 mg) 1 錠 週 1 回 起床時

#### B 巨細胞動脈炎の合併例

中等量以上プレドニンが必要となる。

眼所見のある例では失明の危険があり、すみやかに大量投与する。

〔処方例〕 下記 1) - 3) を併用する。

- 1) プレドニン錠 (5 mg) 6-10 錠 分 2 食後
- 2) セルベックスカプセル (50 mg) 3 カプセル 分 3 毎食後
- 3) ボナロン錠 (35 mg) 1 錠 週 1 回 起床時

#### 患者説明のポイント

- ・予後はよいが、再燃が多いこと、数年の治療になること、ステロイドを自己判断で中断しないこと、治療早期は筋肉の安静をはかること、ステロイドの副作用について説明する。

## 好酸球性筋膜炎

eosinophilic fasciitis (Shulman's syndrome)

桑名正隆 慶應義塾大学准教授・リウマチ内科

### 病態と診断

#### A 病態

好酸球性筋膜炎は四肢の筋膜-皮下に線維化局所を呈する結合組織疾患で、1974 年に Shulman が

告した。好発年齢は30-60歳で男性にやや多い。約半数は激しい運動や外傷が誘因となる。亜急性の経過で、四肢に対称性の浮腫性変化と皮膚硬化が進行する。上肢では手背-前腕、下肢では足背-下腿から近位に拡大する。手指と顔面は障害されない。浮腫性変化は数週のうちに皮下組織の硬化となり、数か月の経過で大理石様の局面を呈し、静脈走行に一致した皮膚の凹み (groove sign)、上腕や大腿屈側の皮膚表面の凹凸 (orange-peel sign) が特徴的である。手指屈曲拘縮、足関節の可動域制限を高率に認める。多くで好酸球増多を認め、病初期にその頻度が高い。病変主座は皮下脂肪織、筋膜のため、皮膚、皮下組織、筋層を一括して採取するブロック生検が必要である。真皮深層、皮下脂肪織、筋周膜に結合組織増生と炎症性細胞浸潤を認め、リンパ球、好中球に加えて好酸球の浸潤が目立つ。ステロイド療法が奏効する。特発性血小板減少性紫斑病、慢性甲状腺炎など自己免疫疾患、再生不良性貧血、造血器腫瘍を約20%で合併する。病因は不明だが、好酸球活性化、ステロイドの有効性から過剰な免疫応答の関与が推測されている。

**㊦ 診断**

激しい運動などの誘因、亜急性の経過、特徴的な身体所見から本症を疑うことは容易である。診断確定に皮膚ブロック生検が有用だが、MRI検査で典型的な筋膜および周囲の肥厚、浮腫を認めれば生検は必ずしも必要でない。好酸球増多、筋膜への好酸球浸潤は診断に必須でない。皮膚硬化を主徴とする他疾患の鑑別が必要だが、レイノー現象、爪郭毛細血管変化、手指や顔面の皮膚硬化、間質性肺疾患や食道蠕動能低下などの臓器病変、抗Scl-70抗体など特異自己抗体を欠くことから、全身性硬化症(強皮症)との鑑別は容易である。

**治療方針**

生命予後は良好だが、関節拘縮による機能障害が問題となる。中等量-大量のステロイド療法が多く例で有効である。最大限の効果を得るためには、不可逆的な線維化に至る前の早期に治療開始することが重要である。ステロイドは2-4週ごとに漸減し、1-2年で中止できる例が多い。治療効果が不十分な例や再発例ではステロイド増量、免疫抑制薬(メトトレキサートなど)の併用を行う。屈曲拘縮に対して理学療法が効果的である。

**㊦ 処方例**

プレドニン錠 (5mg) 6-10錠 分2-3

上記治療で効果不十分・再発例には下記を併用する。

ワウマトレックスカプセル (2mg) 3-4カプセル

ルより開始し、8カプセルまで漸増 分2-3  
12時間ごと 週1-2日 (保外) ㊦  
フォリアミン錠 (5mg) 1錠 分1 週1回  
リウマトレックス服薬 24-48時間後 (保外)

**患者説明のポイント**

- ・ステロイドの長期服用が必要であり、骨粗鬆症、易感染性、耐糖能障害などの副作用について理解してもらう。
- ・関節拘縮の改善・進行抑制のため、関節可動域維持のためのリハビリテーションを指導する。

**抗リン脂質抗体症候群**

antiphospholipid syndrome (APS)

廣畑俊成 北里大学教授・膠原病・感染内科学

**病態と診断**

抗リン脂質抗体症候群 (APS) は、全身の動静脈の血栓症や習慣性流産をはじめとする妊娠合併症を主徴とする疾患である。血小板減少を認めることも多い。その診断にあたっては、上記のいずれかの症状に加えて、血清中の抗カルジオリピン抗体 (抗β<sub>2</sub>-グリコプロテインI抗体) またはループス抗凝血因子を、検査時期を異にして2回以上証明することが必要である。

APSは特に原疾患をもたない原発性APSと、全身性エリテマトーデス (SLE) などの膠原病に続発する2次性APSに大別される。まれに、全身の多臓器に急速に血栓症をきたし予後不良な劇症型APSがみられる。

**治療方針**

本症は抗リン脂質抗体の出現がひきおこす自己免疫疾患であるが、ステロイドや免疫抑制薬は、原疾患に膠原病がある場合と劇症型APS以外には用いられない。血栓症の急性期の治療は通常血栓症と同様である。

**㊦ 血栓症の予防**

1. 血栓の1次予防 無症候性の場合には、薬剤は使用せず生活指導を行う。高血圧症・糖尿病・高脂血症は積極的に治療介入を行い、喫煙は厳禁とする。血栓のリスクが高いと考えられる場合は、動脈血栓症に対する2次予防に準じて対処する。
2. 静脈血栓症の2次予防

**㊦ 処方例**

ワーファリン錠 (1mg) 1-8錠 分1 PT-INRを指標に投与量を調節 ㊦

PT-INRは2-3を目標とする。他に併用薬剤のある場合は相互作用に注意する。

14  
膠原病



## 4 全身性硬化症（強皮症）

桑名 正隆

### 病 態

全身性硬化症（systemic sclerosis: SSc）または強皮症（scleroderma）は皮膚や内臓諸臓器の線維化と末梢循環障害を特徴とする結合組織疾患である。SScでは消化管、肺、心、腎など様々な臓器障害を伴うが、肺病変は食道病変に次いで頻度が高い。特徴的な肺病変として間質性肺疾患（interstitial lung disease: ILD）と肺動脈性肺高血圧症（pulmonary arterial hypertension: PAH）があり、日本人患者における頻度はそれぞれ60%、10%程度である。ILDは日本人SSc死因の第1位で、約40%を占めることから、最も重要な予後規定因子である。SScに伴うILD（SSc-ILD）は特発性肺線維症（IPF）や他の膠原病肺に伴う非特異性間質性肺炎（NSIP）と臨床経過、治療反応性が異なり、ユニークな病態と考えられている。

#### 1 臨床経過

SSc-ILDの経過は多様で、初診時からまったく進行しない例から数年の経過を経て末期肺病変に陥る例まで幅広い。ただし、皮膚筋炎など他の膠原病肺と異なり急速進行性の経過を呈することはない。ILDを有する891例を対象とした米国の履歴調査では、%FVCが75%以下に低下した症例は40%に過ぎない<sup>1)</sup>。また、%FVCの低下は主にSSc発症から5年以内にみられ、それ以降は進行しないもしくは進行が緩徐になる例が多い。生命予後不良の進行例が存在するものの、SSc-ILD全体の10年生存率は60%程度で、IPFに比べて良好である。予後不良の進行性ILDと

関連する臨床特徴として人種（黒人>東洋人>白人）、性（男>女）が示されている。

#### 2 病理組織像

多くは線維化型の非特異性間質性肺炎（fibrotic NSIP）に分類され、通常型間質性肺炎（UIP）を呈することは少ない。SSc-ILDの特徴として、病初期から高率に肺動脈壁の肥厚や内腔狭窄などの血管病変を伴う。この点はILDと肺高血圧症（PH）の合併頻度が20~40%と他のILDに比べて高い理由にもなっている。また、比較的中枢側の細気管支周囲の線維化と塩基性物質の沈着を特徴とする小葉中心性線維化（centrilobular fibrosis: CLF）を高率に認め、時に胸膜下の病変なしにCLFのみを呈することがある。CLFは食道蠕動能低下に伴う胃内容物の逆流とそれらの誤嚥との関連が指摘されている<sup>2)</sup>。

### 診断手順

SScと診断すれば、全例でILDのスクリーニングと重症度、将来進行するかどうかの評価が必要である。時にILDの診断がSScの診断に先行することがあるが、ほとんどのケースは初回評価時にSScを見逃したことによる。したがって、ILD患者を診察する際には、SScで高率にみられるRaynaud現象の問診と、身体所見上の手指腫脹、手指硬化症、爪郭毛細血管の減少と拡張、爪上皮出血点、指尖陥凹性癩痕の有無を確認する必要がある（図1）。また、SScに特異性の高い抗Scl-70（トポイソメラーゼI）抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体、抗



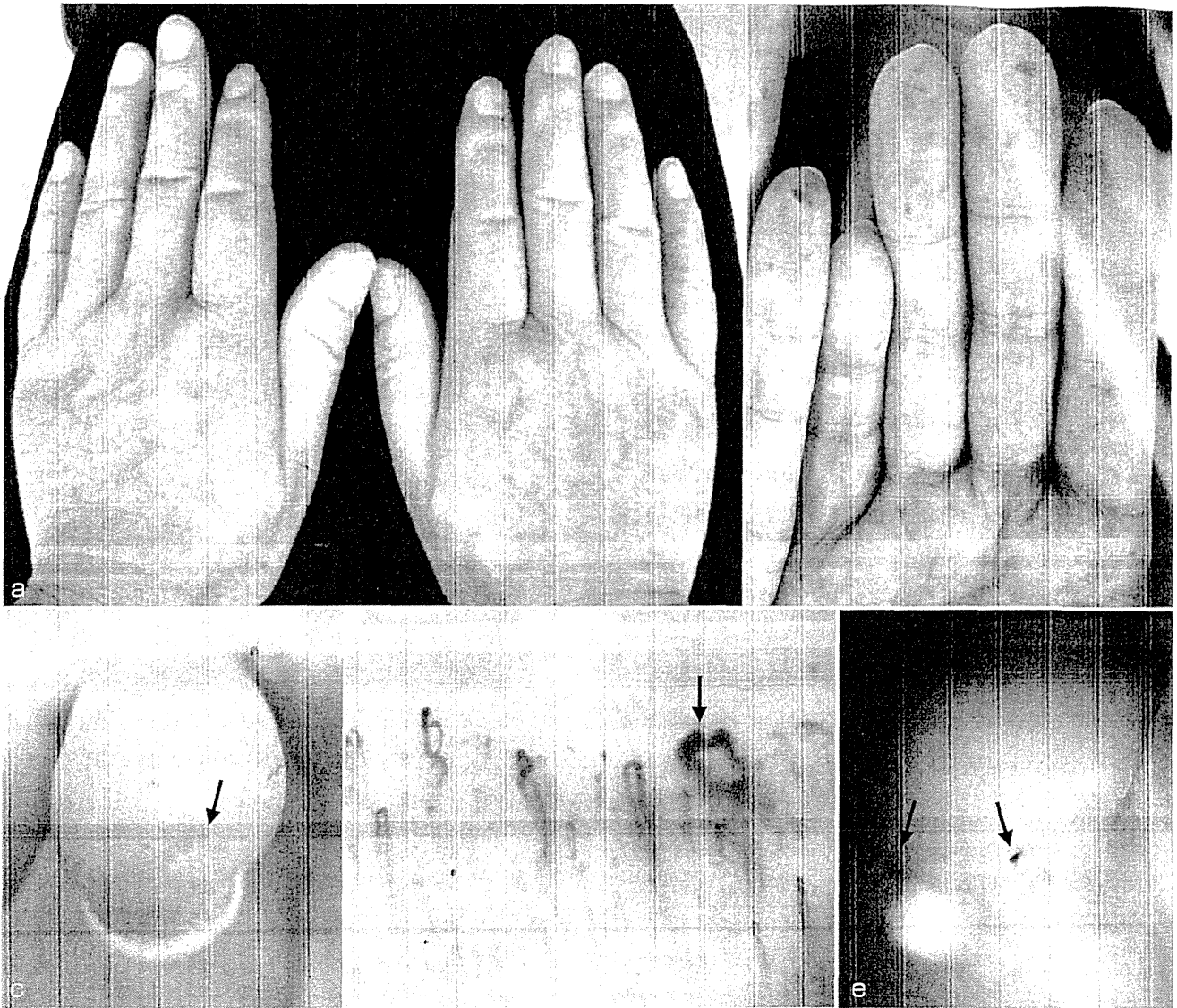


図1 SSc に特徴的な身体所見

a: 手指のソーセージ様腫脹と手指硬化症. b: 手指に多発する毛細血管拡張. c: 指尖陥凹性癬痕 (矢印). d: 爪郭にみられる毛細血管の減少とループ拡張 (矢印). e: 爪上皮の出血点 (矢印).

UIRNP 抗体も診断の補助になる。

## 1 自覚症状

初期は自覚症状に乏しいが、進行すると乾性咳嗽や労作時呼吸困難がみられる。ただし、SSc 患者では肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、心筋機能障害、胃食道逆流症、筋力低下など呼吸苦をきたす要因が多数存在する。また、ADL 低下から呼吸苦を自覚しない場合もあり、ILD の早期検出に自覚症状の有無は参考にならない。

## 2 身体所見

皮膚硬化が肘や膝を越えて近位まで及ぶびまん皮膚硬化型 (diffuse cutaneous SSc) は限局皮膚硬化型 (limited cutaneous SSc) に比べて高率にILDを伴う。呼吸音は病初期には捻髪音、進行するとベルクロ・ラ音となる。PHの併存が多いことから、心音や右心不全徴候にも注意する。

## 3 血液検査

ILDと関連する自己抗体として抗Scl-70抗体

が知られているが、その存在はILDの重症度と関連しない。現時点でILDの進行予測に有用とされるバイオマーカーとしてKL-6やCRPが報告されている。LDHは通常上昇しない。ただし、KL-6はILDのない例で高値を呈したり、進行例で正常範囲内にとどまる場合もある。また、KL-6とSP-Dの相関は弱く、いずれの指標も拘束性換気障害の程度と関連しない。

#### 4 呼吸機能検査

拘束性換気障害のパターンを示すが、%FVCに比して%DLcoが低値の場合にはPHの併存を考える。呼吸筋萎縮など換気障害をきたす要因がなければ、呼吸不全に陥ってもPaCO<sub>2</sub>上昇をきたすことはまれである。現状でILDの進行度と生命予後を予測する最も確実な指標は経時的な呼吸機能検査である。病初期には6ヵ月ごとに評価し、年間にFVCが10%、DLcoが15%以上低下する例はその後に末期肺病変へと進行する可能性が高く、積極的治療の適応と判断する。なお、体幹の皮膚硬化が強い症例では、胸郭運動制限のために皮膚硬化進行期に一時的に%FVCが低下することがある。

#### 5 胸部画像

胸部X線写真では両側下肺野・背側優位に種々の程度のすりガラス陰影、線状・網状影、蜂巣影、気腫性変化がみられる。他の膠原病肺にみられる横隔膜挙上（縮小肺）はまれである。進行例では感染、気胸、肺癌を併発することがある。

病態評価にはHRCTがきわめて有用である。すりガラス陰影、網状影、牽引性気管支拡張、蜂巣影が様々な程度で混在する（図2）。網状影は炎症よりもむしろ膠原線維や細胞成分の増加による線維化を反映すると考えられている。IPFと同様に背側優位に胸膜直下にみられることが多いが、中枢側の気管支壁に沿って出現することもある（CLF）。牽引性気管支拡張や蜂巣影は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である。これらのパターンは経時的に変化

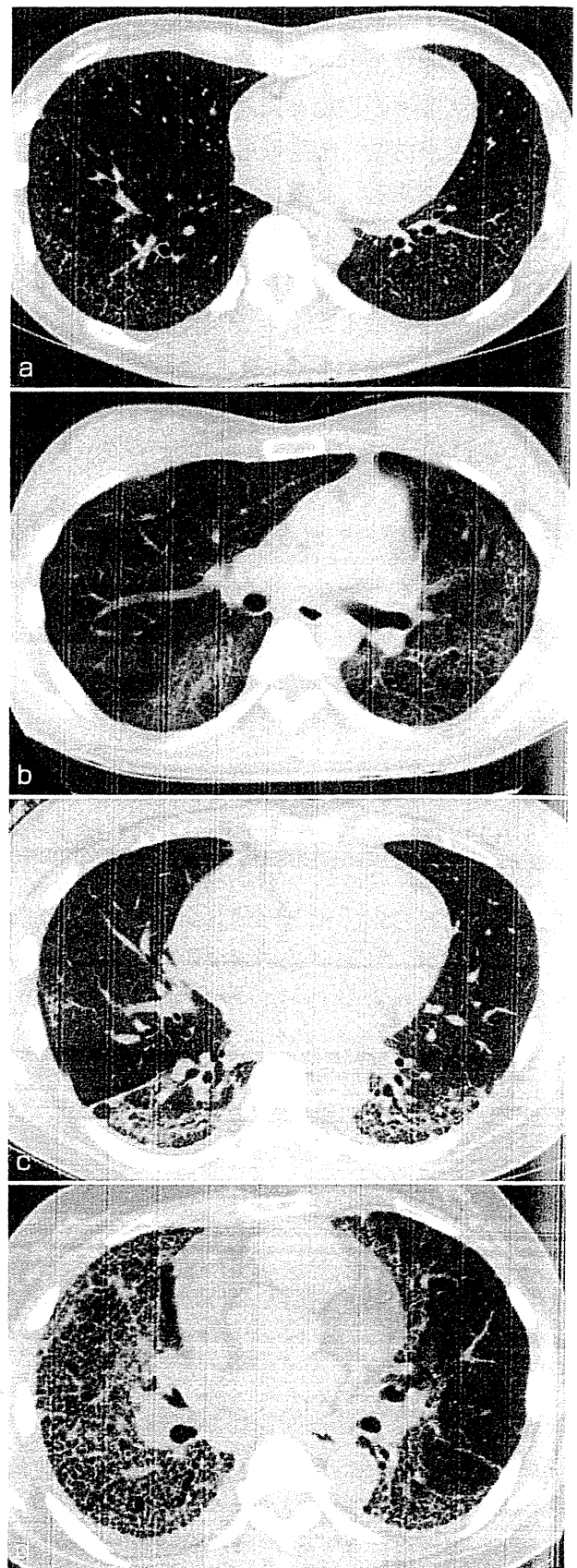


図2 SSc患者のHRCT所見

a: 両肺野のすりガラス陰影。b: すりガラス陰影とそれに重なる網状影。気腫性変化を伴う。c: 背側胸膜直下の網状影と牽引性気管支拡張。気腫性変化を伴う。d: 末期肺病変に伴う広範な蜂巣影。

し、初期はすりガラス陰影、網状影が主体で、経過とともに蜂巣影が増加する。すりガラス陰影は拘束性換気障害の程度と関連せず、無治療でも消失することがあり、治療適応や効果判定の際には注意が必要である。以前はすりガラス陰影が活動性指標と考えられていたが、多数例を用いた前向き研究によりILDの進行や生命予後を予測する指標にならないことが明らかにされている<sup>3)</sup>。一方、線維化を反映する網状影や牽引性気管支拡張はその後の呼吸機能低下を予測するよい指標である<sup>3)</sup>。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、それらの中でHRCT上の病変の広がりや%FVCを組み合わせたステージングが生命予後の予測に有用なことが示されている<sup>4)</sup>。

## 6 気管支肺胞洗淨液（BALF）

SSc-ILDにおけるBALF所見は他の膠原病に伴うILDに比べて非常に乏しい。回収細胞数の増加はないか、あっても軽度のことが多く、細胞増加はその後の進行度と相関しない。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進行の予測にならない<sup>5)</sup>。現状でBALF検査の適応は感染など併存病態の評価に限られる。

## 7 その他の評価法

組織情報が予後予測に有用とする報告は多く、器質化肺炎など特殊病型を疑う場合を除いて肺生検の適応はない。また、ガリウムシンチグラフィでは重症度や進行性と関係なくほとんどの例で軽度の取り込みがみられるため、臨床的意義は少ない。

# 治療計画と処方例

## 1 治療の基本的な考え方

SSc-ILDでは、進行性に呼吸機能が低下する

例できわめて予後が悪く、それら症例では病初期に進行を阻止する治療が必要である。一方、重篤な機能障害をきたすレベルまで進行する症例はILDを有する例の1/3程度に過ぎない。残りの2/3の症例は無治療でも呼吸機能は維持され、生命予後に影響を及ぼさないことから、積極的な治療を要さない。したがって、病初期にILDが将来進行するかどうかを予測することが治療計画上で、最も重要である。しかし、現状でILD予後と関連する指標としてコンセンサスが得られているものは、%FVC低下（70%以下）、経時的な%FVC低下（1年で10%以上）、HRCTでの病変の広がり（20%以上）といずれも病変の進行を反映する指標に限られる。他のNSIPと異なり、HRCT上すりガラス陰影が主体で、かつ呼吸機能が正常に保たれている場合は治療対象とせず、経時的な観察のみとする。

## 2 治療の実際

慢性炎症がトリガーとなって肺間質の線維化進行すると考えられていることから、免疫抑制療法が治療の主体である。しかし、現状の免疫抑制療法では進行を遅らせる効果しか得られないため、線維化抑制作用を有する薬剤の効果が期待されている。

### a. 免疫抑制療法

一部の施設ではパルス療法を含めた中等量以上のステロイド療法（prednisolone換算0.5 mg/kg以上）が行われてきたが、単独使用の有効性については否定的な報告がほとんどである。また、発症早期のびまん皮膚型では中等量以上のステロイド投与が腎クリーゼの発症リスクを上げる。そのため、履歴調査や二重盲検比較試験で効果が示されているcyclophosphamideが主に用いられる<sup>6)</sup>。経口のcyclophosphamideは偽薬に比べて%FVCの低下を抑制する効果が示されている。投与方法としては、1年間の経口投与と4週ごとに計6回静脈投与する間欠静注療法がある（表1）。両者の効果の差は明確でないが、静注療法は肺機能が保たれている早期例に主に用いられ

表1 SSc-ILD に対する cyclophosphamide 療法

## 1. cyclophosphamide 療法\*

cyclophosphamide 50~150 mg/日 1日1回朝  
食後 1年間

または

cyclophosphamide 500~750 mg/体表面積 m<sup>2</sup>  
点滴静注 1ヵ月ごとに計6回

投与時には水負荷を行い、出血性膀胱炎の予防に努める。

\*中等量 (0.5 mg/kg) のステロイドの併用が cyclophosphamide の効果を増強する可能性がある。初期量を2週間継続し、その後1年を目途に減量・中止する。

## 2. 維持療法

azathioprine 50~150 mg/日 1日1~2回食後

る。静注療法では骨髄抑制や非可逆的な生殖機能障害などの急性毒性のリスクが上がるものの、cyclophosphamide 総投与量を減らすことで悪性腫瘍リスクを軽減できる可能性がある。cyclophosphamide の効果と関連する所見として、HRCT 上の網状影や牽引性気管支拡張など線維化所見、%FVC が70%未満と中等度の拘束性換気障害があげられる。ただし、cyclophosphamide は悪性腫瘍誘発などの重篤な副作用を有するために長期の継続投与が困難である。そのため、cyclophosphamide 投与終了後に azathioprine など毒性の少ない他の免疫抑制薬を維持療法として用いることが推奨されている<sup>3)</sup>。また、中等量以下のステロイド併用が cyclophosphamide の効果を増強する可能性が指摘されている。ただし、cyclophosphamide はILDの進行を遅らせるものの、多くの例で呼吸機能は緩徐に低下し、安全面でも膀胱癌をはじめとした悪性腫瘍誘発や非可逆的な生殖機能障害などの強い毒性を有する。そのため、リスク・ベネフィットを考慮して個々の症例で適応を判断する必要がある。安全性の面で cyclophosphamide 使用が困難な例に対して、海外では mycophenolate mofetil (2~3 g/日) が使用されることが多いが、わが国では保険適用はない。

## b. 線維化抑制療法

肺の構造を破壊して呼吸機能を低下させる要因

は主に線維化病態であるため、その過程を抑制する治療が検討されている。線維化抑制効果を有する可能性のある薬剤として、pirfenidone のほか様々なチロシンキナーゼ阻害薬があげられる。

## c. 自己造血幹細胞移植

進行性ILDが自己造血幹細胞移植後に安定した症例が報告されている。臨床効果は幹細胞動員や前処置として行う大量 cyclophosphamide によると考えられているが、移入した造血幹細胞を含む様々な幹細胞による組織修復効果の関与も推測されている。ただし、治療関連死が5%程度でみられることから、その適応は慎重に判断すべきである。

## d. 末期肺病変に対する治療

在宅酸素療法を要する低酸素血症を伴う末期肺病変の死因の多くは肺感染症で、次いで気胸、肺癌、PHを伴った心肺機能不全である。このような症例では病変の可逆性は望めず、免疫抑制療法は感染症や悪性腫瘍のリスクを高めてかえって生命予後を悪化させる。そのため、安静時動脈血酸素分圧70 Torr未満または6分間歩行時に SpO<sub>2</sub> が90%未満まで低下する低酸素血症を有する例では cyclophosphamide をはじめとした免疫抑制薬は減量・中止し、対症療法に専念せざるをえない。

## e. PH 合併例の管理

PHの併発はILDの死亡リスクを約5倍高める。利尿剤や酸素療法などの基礎療法を行う一方で、%FVCが70%以上保たれている場合はPAH治療薬である PGI<sub>2</sub> 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ-5阻害薬の使用を考慮する。しかし、PAH治療薬の使用により肺内シャント血流量が増加することで換気血流ミスマッチが増大し、酸素飽和度がかえって低下する場合もあり、慎重な使用が望まれる。特に%FVCが70%以下の例では、専門施設での慎重なPAH治療薬の使用が推奨されている。また、ILDが存在する症例では、ドプラエコーで三尖弁圧較差が高値となる場合が多く、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。そのため、PAH治療薬を投与する前に右心カテーテルによるPHの確定診断が必要である。

## 管理のポイント

SSc-ILDの進行は緩徐であることから、肺機能、HRCT、6分間歩行距離を経時的に評価して、治療適応・効果を判断する。また、全例で禁煙を指導し、肺炎球菌、インフルエンザワクチンを接種する。食道病変による誤嚥がILDの増悪因子となる可能性が指摘されていることから、食後に起座位を保つなど胃内容の逆流を減らす指導とともに、プロトンポンプ阻害薬を投与する。早期の在宅酸素療法の導入は呼吸不全に対する補充としてだけでなく、肺血管病変の進行抑制、筋萎縮の予防、QOLの改善に有用である。肺癌を併発する場合があります。特にcyclophosphamideなどの免疫抑制薬の治療歴を持つ患者では注意深い経過観察を行う。

## 文献

- 1) Steen VD et al: Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 37: 1283-1289, 1994
- 2) De Souza RBC et al: Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 77: 389-397, 2009
- 3) Tashkin DP et al: Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *J Respir Crit Care Med* 176: 1026-1034, 2007
- 4) Goh NSL et al: Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *J Respir Crit Care Med* 177: 1248-1254, 2008
- 5) Strange C et al: Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *J Respir Crit Care Med* 177: 91-98, 2008
- 6) Tashkin DP et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 354: 2655-2666, 2006
- 7) Ghofrani HA et al: Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 360: 895-900, 2002

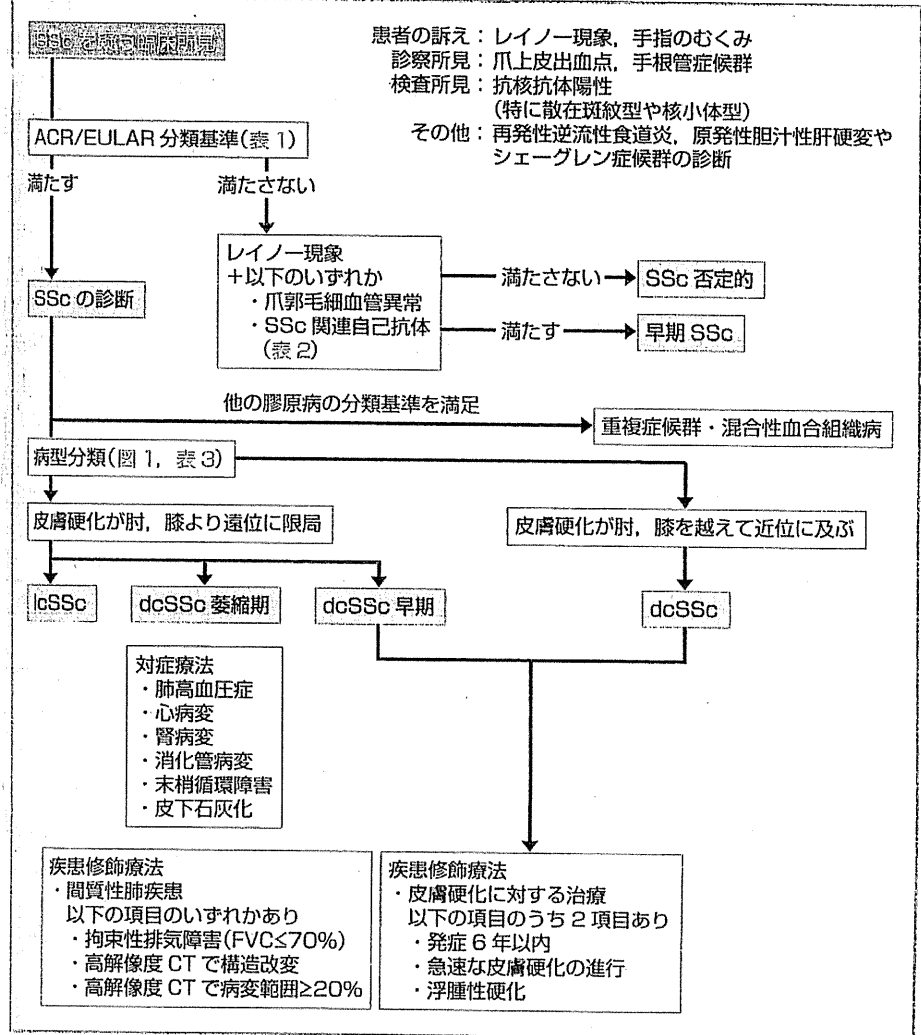
# X-4 全身性強皮症

## 全身性強皮症診療ガイドライン(2010)

慶應義塾大学医学部リウマチ内科准教授 桑名 正隆

### アルゴリズム

#### 全身性強皮症(SSc)の診療アルゴリズム



dcSSc：びまん皮膚硬化型, lcSSc：限局皮膚硬化型

膠原病・全身性強皮症