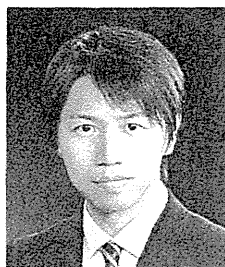


- tier 2006 ; 5 : 65.
- 23) Joglekar A, Tsai FS, McCloskey DA, et al. Bosentan in pulmonary arterial hypertension secondary to scleroderma. *J Rheumatol* 2006 ; 33 : 61.
- 24) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis : prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004 ; 50 : 3985.
- 25) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EUSTAR Co-Authors. 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.
- 26) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis : results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 : 32.
- 27) Nagai Y, Hasegawa M, Hattori T, et al. Bosentan for digital ulcers in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012 ; 39 : 48.
- 28) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, Bohm M. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005 ; 112 : 2980.
- 29) Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins : potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008 ; 35 : 1801.
- 30) Kan C, Akimoto S, Abe M, et al. Preliminary thermographic evaluation of new nitroglycerine tape on the peripheral circulatory disturbance in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2002 ; 61 : 177.
- 31) Smith L, Polsky D, Franks AG Jr. Botulinum toxin-A for the treatment of Raynaud syndrome. *Arch Dermatol* 2012 ; 148 : 426.

* * *

全身性強皮症における皮膚潰瘍治療

Treatment of cutaneous ulcers in systemic sclerosis



茂木精一郎

Sei-ichiro MOTEGI

群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学

◎全身性強皮症では、血管平滑筋の増殖や細胞外基質の線維化による血管内腔の狭小化や骨髄由来の血管内皮前駆細胞の減少・機能異常による血管新生能低下などの血管機能異常が知られており、これらの原因による末梢循環障害のため指趾に皮膚潰瘍が生じやすい。さらに、Raynaud現象による虚血再灌流障害も加わるため難治であり、治療の際はその病態に応じた適切な治療法の選択が必要となる。また、局所病変だけでなく、全身病変を含めた評価を行うことが治療の選択のうえで重要となる。本稿では、全身性強皮症診療ガイドラインの血管病変に対する治療法に沿ってポイントを解説した。強皮症に伴うRaynaud現象や循環障害はこれまで詳細な機序は十分に解明されていない。今後、病態の解明が進み、あらたな治療薬の開発につながることを期待される。



● Key word : 全身性強皮症, 指尖部潰瘍, 循環障害, Raynaud現象

全身性強皮症は、皮膚および内臓の線維化、血管障害、免疫異常が特徴の全身性疾患である。血管異常によりRaynaud現象、指尖部陥凹性瘢痕、後爪郭部の毛細血管拡張・蛇行や爪上皮出血、指尖部皮膚潰瘍などを生じる。

手指や足趾では皮膚線維化や血管機能異常により末梢血流の低下をきたしやすく、寒冷刺激や物理的外傷を受けやすいために潰瘍を生じやすい。強皮症に伴う指尖部潰瘍は難治例が多く、細菌感染により潰瘍が悪化し骨髄炎や関節炎を併発し、指趾切断に至ることもある。また、創部の細菌感染より敗血症を生じ、生命予後にかかわる場合もあるため早期の適切な治療が重要である。

強皮症患者では血管平滑筋の増殖や細胞外基質の線維化による血管内腔の狭小化や、骨髄由来の血管内皮前駆細胞の減少・機能異常による血管新生能低下などの血管機能異常が知られており、これらの原因により末端である指趾に皮膚潰瘍が生

じやすいと考えられている^{1,2)}。また、Raynaud現象による虚血再灌流障害も併発するため、複雑な病態を呈する。これまでに循環障害、皮膚潰瘍に対してさまざまな治療法が行われているものの難治である。

本稿では、強皮症に伴う皮膚潰瘍の病態とその治療法について解説する。

Raynaud現象

Raynaud現象とは、手指の小動脈の攣縮(一過性収縮)により末端部が虚血になり、その後再灌流することによって手指の色調が発作的に変化する現象である。誘因として寒冷刺激や精神的ストレスがある。典型的には手指の小動脈の虚血再灌流によって白(虚血)→紫(チアノーゼ)→赤(再灌流)と三相性に色調が変化するが、白→紫や白→赤と2相性になることもある。強皮症の約半数ではRaynaud現象を初発症状とし、ほぼ全例で経過

中に Raynaud 現象を伴う。Raynaud 現象出現時は疼痛や痺れを伴うために患者の日常生活に著しく支障をきたし、QOL はかなり低下する。

Raynaud 現象は単なる虚血による血流低下によって生じる組織障害だけではなく、“虚血再灌流障害”も病態に關与している可能性が考えられている。“虚血再灌流障害”とは虚血に陥った組織に血液が再灌流する際に細胞障害因子である Nitric oxide(NO)などのフリーラジカルや炎症性サイトカインが発生し、組織が障害されるという概念である^{3,4)}。このことよりフリーラジカルや炎症性サイトカインを抑制することで、組織障害を防げる可能性が考えられる。

指尖部皮膚潰瘍

著者らは、当科において指尖部皮膚潰瘍を生じた強皮症症例の臨床的特徴、心疾患や脂質異常症、動脈硬化との関連性について検討した⁵⁾。2006 年から現在までに当科に通院加療した全身性強皮症患者(254 例)を対象に、指尖部皮膚潰瘍を生じた症例(48 例：18.9%)について検討した。指尖部皮膚潰瘍を伴う全身性強皮症患者は潰瘍のない強皮症患者と比べて男性の比率が高い、diffuse cutaneous type が多い、皮膚硬化が強い、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例が多いという特徴がみられた。また、間質性肺炎合併例が多くみられた。これらの結果は欧米で行われた同様の研究結果と一致していた⁶⁻⁹⁾。また、心病変との関連性についても検討したところ、指尖部皮膚潰瘍を伴う強皮症では肺高血圧症以外の心疾患を有し、BNP 値が高い症例が多かった。これらの結果より、指尖部皮膚潰瘍を生じやすい強皮症患者の特徴がわかり、潰瘍発症予防や早期治療の介入に応用できる。

さらに脂質異常症合併の有無や、頸動脈硬化の程度について頸動脈エコーにて Intima-media thickness(IMT)とプラーク量を測定し、比較検討した。指尖部皮膚潰瘍と、脂質異常症や頸動脈病変(動脈硬化、狭窄、プラーク)といったアテローム性動脈硬化との関連性はみられなかった。また、強皮症患者でアテローム性動脈硬化のリスクが高いということもなかった。したがって、強

皮症の指尖部皮膚潰瘍はアテローム性動脈硬化以外の原因による循環障害によって発症することが示唆された。

手指に生じる潰瘍は、発生部位によって指尖端に生じる潰瘍と関節部背面に生じる潰瘍に分類される。指尖部に生じる潰瘍は末梢循環障害がおもな原因であり、関節部背面に生じる潰瘍は皮膚硬化による関節拘縮がおもな原因のひとつと考えられる。著者らの症例では、関節背面に潰瘍が生じる症例は抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例に有意に多くみられた。皮膚潰瘍の発症部位によって原因や病態が異なり、適した治療法が選択できる可能性が示唆された。

末梢循環障害(Raynaud現象、指尖部皮膚潰瘍)の治療

強皮症に伴う Raynaud 現象や指尖部循環障害の治療はいまだ十分に確立されていないが、近年の研究によりその病態が明らかになりつつある。その成果に基づき国内外でさまざまな薬が開発され、臨床試験が行われており、今後、エビデンスに基づくより効果的な薬剤の登場が期待されている。

まず、治療の一環として生活習慣を改善することは非常に重要であり、寒冷曝露を避けること、保温を心がけること、そして禁煙を指導することが重要である。手袋や靴下、携帯用カイロの使用、こたつなどの暖房器具による保温をすすめるなどの具体的な生活指導が有効である。

強皮症の Raynaud 現象や指先部循環障害に対する治療としては、一般的にはビタミン E 製剤(ニコチン酸トコフェロールなど)、カルシウム拮抗薬(ニフェジピンなど)、プロスタグランジン製剤(内服；リマプロスト、ベラプロスト、注射；アルプロスタジル)、セロトニン拮抗薬(塩酸サルボグレラート)、血小板凝集抑制薬(シロスタゾール、ジピリダモール)などの血管拡張作用、抗血小板作用のある薬剤を使用する。抗凝固薬のアルガトロバンの点滴が有用との報告もある^{6,7)}。

表 1 に、「全身性強皮症診療ガイドライン」における治療の推奨文と推奨度のまとめを示す⁸⁾。

以下にそれぞれの薬剤の作用機序と有効報告例

表 1 全身性強皮症診療ガイドラインにおける血管病変の診療ガイドライン⁸⁾

推薦文	推奨度
▶禁煙は血管病変に有用である	A
▶カルシウム拮抗薬は Raynaud 現象に有用である	A
▶抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは Raynaud 現象に対する治療として考慮してもよい	C1
▶プロスタグランジン製剤は Raynaud 現象と指趾尖潰瘍に対する治療に有用である	B
▶アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は Raynaud 現象に対する治療として考慮してもよい	C1
▶抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用である	C1
▶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	B
▶シルデナフィルは Raynaud 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	C1
▶高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられる	C1
▶皮膚潰瘍に対する多くの手術療法は有用性が確立しておらず、安易な切断術は推奨できないが、分層植皮術は有用と考えられる	C1
▶交感神経切除術の血管病変に対する有用性が示されておらず、手術後の合併症の問題もあり推奨されない	C2
▶交感神経ブロックは血管病変に対する治療として考慮してもよい	C1
▶スタチンは血管病変に対する治療としてもよいが、適応を慎重に考慮する必要がある	C1
▶トラフェルミン、プロスタグランジン E1 軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用である。推奨度：トラフェルミン=C1, プロスタグランジン E1 軟膏=C1, 白糖・ポビドンヨード配合軟膏=C1, ブクラデシナトリウム軟膏=C1	

推奨度

- 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

の詳細を示す。

1. カルシウム拮抗薬

カルシウム拮抗薬(ニフェジピン)は，Raynaud 現象の頻度，期間，重症度を有意に軽減させることがランダム化コントロール試験によって示されており，Raynaud 現象の治療としてエビデンスの高い薬剤と考えられる⁹⁾。

2. プロスタグランジン製剤

プロスタグランジン製剤は血小板凝集抑制作用や末梢血管拡張作用を有し，プロスタグランジン E₁(PGE₁)および PGI₂の各種薬剤が閉塞性動脈硬化症をはじめとする末梢循環障害の治療に使用されている。わが国においては経口薬として，PGE₁のリマプロスト(オパルモン[®])，PGI₂のベラプロスト(ドルナー[®]，プロサイリン[®]，ベ

ラサス[®])，注射薬として，PGE₁のアルプロスタジール(プロスタンディン[®])やリポ PGE₁のアルプロスタジール(リプル[®]，パルクス[®])などがある。

わが国の全身性強皮症診療ガイドライン(表 1)のなかで，血管病変に対するプロスタグランジン製剤の有効性についての記載があり，“ベラプロストナトリウムは Raynaud 現象に対する治療として考慮してもよい。(推奨度：C1)”，“プロスタグランジン製剤は Raynaud 現象と指趾尖潰瘍に対する治療に有用である。(推奨度：B)”と示されている。

ベラプロストナトリウムの Raynaud 現象および指趾尖潰瘍に対する有効性について 107 名の強皮症患者を対象として多施設二重盲検ランダム化比較試験が行われたが，ベラプロストナトリウム

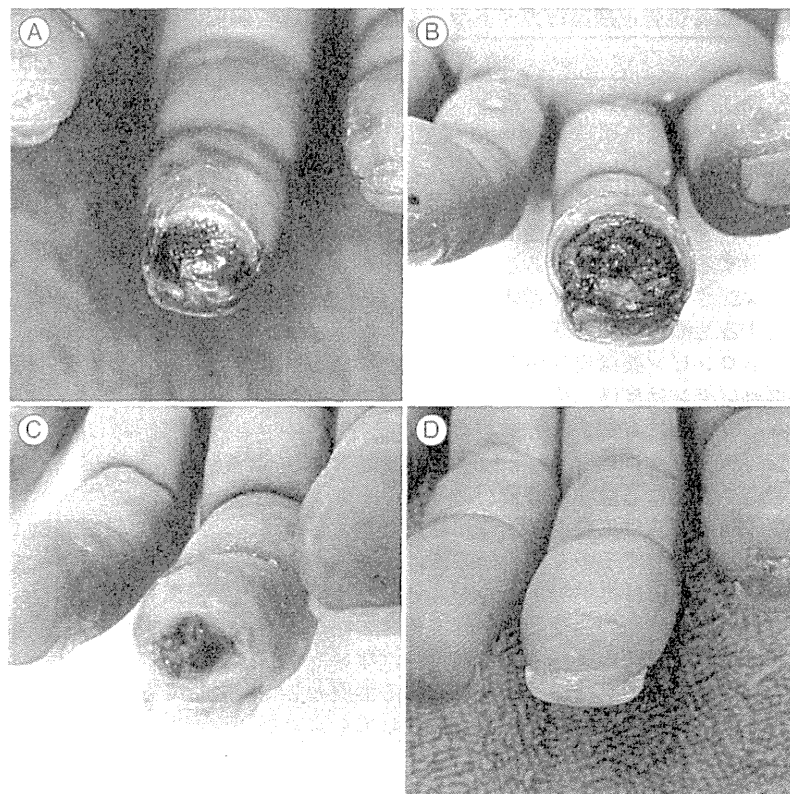


図 1 指尖部皮膚潰瘍

A: 治療前, B: 壊死物質除去後, C: 周囲より縮小, D: 上皮化。
全身療法としてアルプロスタジル点滴, ベラプロスト, シロスタゾール内服, 高圧酸素療法を行い, 局所外用治療としてスルファンジン銀外用, デブリードマンによる壊死の除去, その後, プロスタグランジン E1 軟膏による肉芽増生を行い3カ月後に上皮化した。

はプラセボと比較して Raynaud 現象および指趾尖潰瘍が少なくなる傾向はみられたが, 有意な差はみられなかった¹⁰⁾。

リポ PGE₁ のアルプロスタジルについては 36 例の強皮症患者にアルプロスタジルの 5 日間連続投与を 3 回行った結果, 投与前と比較して有意に Raynaud 現象の頻度と重症度が軽減した。14 例の指尖部潰瘍を有する症例のうち 12 例が完全に治癒したと報告している¹¹⁾。また, リポ PGE₁ 製剤は強皮症患者において静注後に血中の可溶性 intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) や可溶性 L-セレクチンの濃度を低下させることが報告されており, これらの機序を介した末梢循環障害の改善も推測されている¹²⁻¹⁴⁾。海外では PGI₂ 製剤であるイロprost (iloprost) 静注がエビデンスの高い薬剤として使用されているが, わが国ではまだ承認されていない¹⁵⁾。また, PGI₂ 製剤であるベラプロスト徐放剤やエポプロステノールについても Raynaud 現象と指尖部潰瘍に対する有用

性が報告されている^{16,17)}。しかし, わが国においては肺高血圧症にしか保険適応はない。

プロスタグランジン製剤は心機能, 血圧, 呼吸に対する影響が比較的少なく, 長期投与も可能であるが, 常用量では頭痛, 動悸や顔面の潮紅などの副作用が起りやすいため, 少量より漸増することが望ましい。また, 他の抗血小板薬や抗凝固薬と併用する際には出血性合併症に注意する。

3. 抗血小板薬

シロスタゾール(プレタール[®])は phosphodiesterase 阻害剤であり, 血小板凝集抑制作用と血管平滑筋の増殖や収縮を抑制する作用を有する。シロスタゾール内服によって強皮症に伴う Raynaud 現象の症状が改善したことが報告されている¹⁸⁾。

Raynaud 現象を有する強皮症患者ではセロトニンの血中濃度が高いことや, 血小板から放出されるセロトニンの血管平滑筋収縮作用や血小板凝集作用が病態に関与することが示唆されている。

小川らは抗セロトニン作用をもつ塩酸サルボグラート(アンプラーグ®)が強皮症患者におけるRaynaud現象の改善に有効であったと報告している¹⁹⁾。

4. エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン)

エンドセリンはおもに血管内皮細胞より産生される分泌蛋白質であり、血管平滑筋細胞や血管周皮細胞(ペリサイト)上に発現するエンドセリン受容体に結合して強力な血管収縮作用や細胞増殖促進作用を示す。

強皮症患者血清中のエンドセリン濃度は健常人より高値であることが知られており、エンドセリンが強皮症の病態形成に関与することが示唆される。強皮症に伴う肺高血圧症においてはエンドセリンによる肺動脈の血管収縮や血管平滑筋細胞に対する増殖促進作用がその病態に大きく関与している。エンドセリン受容体(A型とB型)拮抗薬であるボセンタンはエンドセリン受容体とエンドセリンとの結合を阻害し、その作用を抑制することにより肺高血圧症の進行を抑制し、予後を改善する²⁰⁾。

近年、指尖部循環障害やRaynaud現象に対してもボセンタンが奏効した症例が国内外から多数報告されている。強皮症に伴うRaynaud現象と続発する指尖部潰瘍に対するボセンタンの効果が検討され、ボセンタンの内服により皮膚潰瘍の新生が有意に抑制されることが多施設二重盲検試験で示されている²¹⁻²³⁾。また、著者らも強皮症による難治性指尖潰瘍に対してボセンタンを使用し、その有用性を確認した²⁴⁾。現在、わが国ではWHO機能分類でⅢ度以上の肺高血圧症にしか保険適応はないが、今後、ボセンタンは強皮症による難治性指尖潰瘍のあらたな治療法として期待される。ただし、肝障害など重篤な副作用を生じることがあり、使用に際しては慎重なモニタリングが必要である。また、A型エンドセリン受容体拮抗薬であるアンプリセンタンもその効果が期待される。

5. ホスホジエステラーゼ5阻害剤

(シルденаフィル、タダラフィル)

ホスホジエステラーゼ5阻害剤は、血管平滑筋細胞を介した血管拡張作用を有するcGMPの分解を抑制することにより血管拡張作用を促す。ホス

ホジエステラーゼ5阻害剤であるシルденаフィルやタダラフィルは、WHO機能分類Ⅱ度以上の肺高血圧症の治療薬として、わが国でも保険適応がある。シルденаフィルやタダラフィルが他剤に抵抗性のRaynaud現象の頻度を抑制し、重症度も改善したとする報告がある^{25,26)}。強皮症による難治性指尖部皮膚潰瘍の治療を促すことも期待される。

6. スタチン

Raynaud現象を伴う強皮症患者84人に対して無作為試験を行い、スタチン(アトルバスタチン)の効果が検討され、指尖部潰瘍の発症頻度と疼痛を軽減することが報告されているが、今後のさらなる検討が必要である²⁷⁾。

局所治療

手指の皮膚潰瘍に対する外用治療は、褥瘡治療に準じて壊死組織の除去作用を有するゲーベッククリーム®、肉芽増生・再上皮化作用を有するトラフェルミン噴霧薬(フィブラストスプレー®)、プロスタンディン軟膏®, オルセノン軟膏®, アクトシン軟膏®などを使用して適切な処置を行う。

強皮症患者の指尖部皮膚潰瘍に対して治療を行い3カ月後に治癒した症例を示す(図1)。全身療法としてアルプロスタジル点滴、ベラプロスト、シロスタゾール内服、高圧酸素療法を行い、局所外用治療としてスルファシジン銀外用、デブリードマンによる壊死の除去、その後、プロスタグランジンE1軟膏による肉芽増生を行った。

当科では強皮症に伴う手指の循環障害に対してニトログリセリン含有テープ貼付による治療効果を検討し、有用な効果が得られたことを報告した²⁸⁾。また、ニトログリセリン含有テープ貼付はRaynaud現象に対しても治療効果が得られている²⁹⁾。さらに、アメリカではニトログリセリン含有外用薬(MQX-503)が開発され、臨床試験(ランダム化二重盲検試験)にてRaynaud現象に対して良好な結果を得ており、今後わが国においての適応が期待される³⁰⁾。

その他の治療法

その他の治療法として、胸部交感神経切除術がRaynaud現象に対して奏効した症例³¹⁾が報告さ

れているが、術後敗血症などの重度合併症が報告されており、推奨されない。交感神経ブロックが強皮症の循環障害に有効であったという報告もあり、選択肢のひとつとなる可能性がある³²⁾。また、血管再建術を行った報告もあるが、確実な効果は得られていない³³⁾。さらに、高圧酸素療法が奏功した症例も報告されており、有効な治療法と考えられる³⁴⁾。

A型ボツリヌス毒素は、アセチルコリン放出を抑制することで血管平滑筋を弛緩させ、血管拡張作用を促す。これまで、眼瞼攣縮、痙性斜頸や局所多汗症の治療に用いられてきたが、近年、Raynaud現象や指尖部循環障害の治療法としても試みられ、良好な結果が報告されている³⁵⁻³⁷⁾。Smithらは、A型ボツリヌス毒素を指間部と、神経血管束の周囲に局所注射し、Raynaud現象に対する効果を検討した結果、急速な疼痛の軽減と手指血流量の増加、指尖部潰瘍の改善を得ている³⁷⁾。

Rhoキナーゼは、 α アドレナリン受容体の細胞膜への移動と発現の制御に関与している。Rhoキナーゼ阻害薬である Fasudil は、狭心症の血管攣縮に対して効果が得られている³⁸⁾。最近、強皮症に伴う手指循環障害に対して臨床試験が行われたが、寒冷刺激後の血流量と皮膚温の有意な改善はみられず、今後のさらなる検討が必要である³⁹⁾。

疼痛管理

持続性の強い疼痛は精神的ストレスを生じ、さらなる末梢循環障害を引き起こすと考えられるため、疼痛管理も末梢循環障害の治療において重要である。また、潰瘍に壊死を伴っている場合、疼痛のため十分なデブリードマンを行えないことも創傷治癒の遷延化をきたす。疼痛の対策としては、非ステロイド性抗炎症薬やリン酸コデインの内服、局所へのキシロカインゼリーの塗布、神経ブロック、が行われている。

まとめ

強皮症に伴う Raynaud 現象や指尖部循環障害は、皮膚の線維化、血管機能異常による循環障害を基盤とし、寒冷や精神的ストレス、血栓症などさまざまな要因も関与する複雑な病態である。治

療においては個々の病態に応じた適切な治療法の選択が必要であり、局所病変だけでなく、全身病変を含めた評価を行うことが重要である。強皮症に伴う Raynaud 現象や循環障害はいまだ詳細な機序が解明されていない。今後、病態の解明が進み、あらたな治療薬の開発につながることを切望する。

文献

- 1) 長谷川 稔：分子リウマチ，**4**：204-210，2007.
- 2) Kuwana, M. et al. : *Lancet*, **364** : 603-610, 2004.
- 3) Carroll, W. R. et al. : *Head Neck*, **22** : 700-713, 2000.
- 4) Saito, Y. et al. : *J. Invest. Dermatol.*, **128** : 1838-1851, 2008.
- 5) Motegi, S. et al. : *J. Dermatol.*, **41** : 604-608, 2014.
- 6) Herrick, A. L. : *Nat. Rev. Rheumatol.*, **8** : 469-479, 2012.
- 7) 古川福美・他：皮膚科紀要，**90**：415-422，1995.
- 8) 佐藤伸一・他：日本皮膚科学会雑誌，**122**：1293-1345，2012.
- 9) Thompson, A. E. et al. : *Rheumatology(Oxford)*, **44** : 145-155, 2005.
- 10) Vayssairat, M. : *J. Rheumatol.*, **26** : 2173-2178, 1999.
- 11) Gardinali, M. et al. : *J. Rheumatol.*, **28** : 786-794, 2001.
- 12) 佐藤伸一・他：臨床と研究，**80**：1877-1879，2003.
- 13) 山田瑞貴・他：臨床と研究，**83**：778-780，2006.
- 14) Inaoki, M. et al. : *J. Dermatol. Sci.*, **25** : 78-82, 2001.
- 15) Tingey, T. et al. : *Arthritis Care Res.(Hoboken)*, **65** : 1460-1471, 2013.
- 16) Badesch, D. B. et al. : *Ann. Intern. Med.*, **132** : 425-434, 2000.
- 17) 浅野善英・他：臨床と研究，**90**：140-144，2013.
- 18) 佐藤伸一・他：臨床と研究，**84**：984-986，2007.
- 19) 小川文秀・他：*Angiology Frontier*, **5** : 65-68, 2006.
- 20) Joglekar, A. et al. : *J. Rheumatol.*, **33** : 61-68, 2006.
- 21) Korn, J. H. et al. : *Arthritis Rheum.*, **50** : 3985-3993, 2004.
- 22) Kowal-Bielecka, O. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **68** : 620-628, 2009.
- 23) Matucci-Cerinic, M. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **70** : 32-38, 2011.
- 24) Nagai, Y. et al. : *J. Dermatol.*, **39** : 48-51, 2012.
- 25) Fries, R. et al. : *Circulation*, **112** : 2980-2985, 2005.
- 26) Brueckner, C. S. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **69** : 1475-1478, 2010.
- 27) Abou-Raya, A. et al. : *J. Rheumatol.*, **35** : 1801-1808, 2008.
- 28) Kan, C. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **61** : 177-179, 2002.
- 29) Teh, L. S. et al. : *Br. J. Rheumatol.*, **34** : 636-641, 1995.
- 30) Hummers, L. K. et al. : *Ann. Rheum. Dis.*, **72** : 1962-1967, 2013.
- 31) Stratton, R. et al. : *Br. J. Rheumatol.*, **36** : 1338-1339, 1997.
- 32) Taylor, M. H. et al. : *J. Rheumatol.*, **29** : 102-106, 2002.
- 33) Deguchi, J. et al. : *J. Vasc. Surg.*, **49** : 918-923, 2009.

34) Markus, Y. M. et al. : *J. Rheumatol.*, **33** : 1694-1696, 2006.
35) Sycha, T. et al. : *Eur. J. Clin. Invest.*, **34** : 312-313, 2004.
36) Van Beek, A. L. et al. : *Plast. Reconstr. Surg.*, **119** : 217-226, 2007.

37) Smith, L. et al. : *Arch. Dermatol.*, **148** : 426-428, 2012.
38) Masumoto, A. et al. : *Circulation*, **105** : 1545-1547, 2002.
39) Fava, A. et al. : *Arthritis Care Res.*, **64** : 925-929, 2012.

* * *

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および デュアルエンドセリン拮抗薬の意義—

東京女子医科大学 リウマチ科

川口 鎮 司

はじめに

肺高血圧症は肺動脈圧が正常範囲を超えて上昇した状態を示し、安静時臥位の平均肺動脈圧は 25 mmHg 以上と定義¹⁾されている。2008 年のダナポイントの分類²⁾では、肺高血圧症は五つに分類され、その一つに肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension : PAH) が示されている。PAH は発症初期には典型的な自覚症状を呈しないため早期の発見が難しい。労作時呼吸困難、易疲労感、動悸、胸痛、失神、咳嗽等が出現した時にはすでに進行していることが多いため、早期発見、早期診断が重要とされている。また、PAH は膠原病患者に合併する難治性疾患として知られており、以前はまれな疾患と考えられていたが、近年の診断技術の向上で早期に発見されるようになり、その結果、合併頻度が高まってきた。PAH は予後不良で、D'Alonzo らは特発性肺高血圧症患者の従来の治療による生存期間は中央値で 2.8 年と報告³⁾している。膠原病合併 (膠原病性) の PAH は特発性の PAH と比べて予後はさらに不良であることが知られており、膠原病患者では PAH 発症を早期に発見し、可能なかぎり軽症の段階から適正な治療を行うことがきわめて重要である。

本稿では、膠原病性 PAH の早期介入における早期診断および治療戦略、ならびに薬物療法を最新の知見に基づいて紹介する。

I 膠原病性肺高血圧症の疫学研究からの知見

わが国における膠原病患者の PAH 合併頻度に関する 2004 年の大規模疫学研究の結果から、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD)、全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus : SLE) の PAH 合併症の割合はそれぞれ 16.0%、11.4% および 9.3% であった⁴⁾。われわれの施設の膠原病患者に関する集計データ (表 1) においても、MCTD 患者の 20.4%、SSc 患者の 9.2%、SLE 患者の 3.7% が PAH を合併しており、ほぼ同様の結果であった。また、最近の海外におけるシステマティックレビューによれば、膠原病患者の PAH 合併頻度は 13%⁵⁾ であり、SSc を対象としたメタ解析では 9% であった⁶⁾。

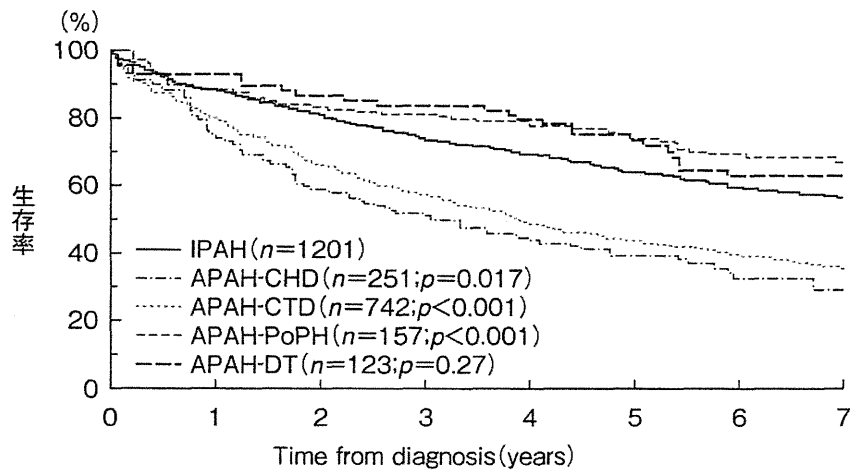
これらの事実より、国内外における合併頻度は MCTD を除いて大きく変わらないと思われる。さらに、われわれの施設の検討で PAH 合併例のうち、MCTD 患者の分類基準の主要項目である抗 U1-ribonucleoprotein (U1-RNP) 抗体

Key words : Pulmonary arterial hypertension in connective tissue disease, Early diagnosis and treatment, Dual endothelin blocker

表 1 膠原病各病態における PAH 合併率と PAH 合併例の抗 U1-RNP 抗体陽性率

	MCTD (混合性結合組織病)	SSc (強皮症)	SLE (全身性エリテマトーデス)
集計期間	2005~2011年	1993~2011年	1993~2011年
PAH合併率(合併例/全例)	20.4%(11/54)	9.2%(40/431)	3.7%(18/485例)
PAH合併例での抗U1-RNP抗体陽性率(陽性例/合併例)	100.0%(11/11)	35.0%(14/40)	55.6%*(10/18例)

*: $p < 0.01$ (PAH非合併例との比較), Fisherの正確検定



患者数	0	1	2	3	4	5	6	7
IPAH	415	553	600	609	538	415	268	143
APAH-CHD	46	70	107	144	150	138	85	49
APAH-CTD	257	342	344	329	276	203	138	67
APAH-PoPH	56	74	70	72	59	42	20	8
APAH-DT	40	57	62	60	55	45	29	21

図 1 REVEAL registry の生存率 (文献 8)

APAH-CHD: うつ血性心不全性肺動脈性肺高血圧症, APAH-CTD: 膠原病性肺動脈性肺高血圧症, APAH-PoPH: 門脈肺動脈性肺高血圧症, APAH-DT: 薬物毒物性肺動脈性肺高血圧症

陽性例が SSc で 35%, SLE で 56% を占めており (表 1), 抗 U1-RNP 抗体陽性例で PAH の合併率が高い傾向が示されたことは大変興味深い。したがって, 抗 U1-RNP 抗体陽性の膠原病患者の場合は, PAH 発症リスクが高い可能性があることを念頭に置き, スクリーニングを行うことが早期発見につながると考えられる。

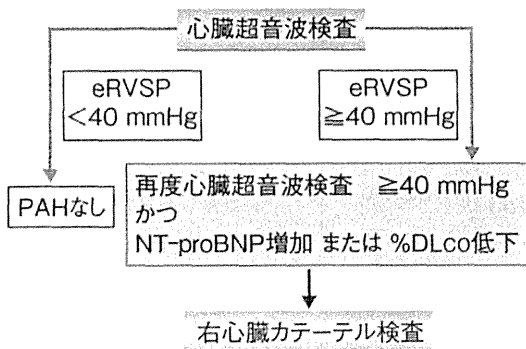
II 膠原病性肺高血圧症患者における問題点

特発性肺動脈性肺高血圧症 (idiopathic pulmonary arterial hypertension: IPAH) に比べて, 膠原病に PAH が合併すると予後不良であることが

知られているが, なかでも SSc に PAH が合併すると予後がきわめて悪い。PAH に対する有効な治療薬がなかった頃の疫学研究では, SSc+PAH 合併例の 1 年生存率は 40% 程度, 5 年生存率はほとんど 0% であった⁷⁾。また, PAH に対する有効な治療薬登場後に実施された REVEAL registry⁸⁾ では, IPAH の 5 年生存率は 70% 程度であり (図 1), Koh らの検討⁷⁾ に比べ改善がみられているが, それでもまだ SSc+PAH 合併例の予後はよくなったとはいえない。

この要因の一つに SSc 患者における PAH の

(1) 労作時息切れなどの自覚症状がない場合



(2) 間質性肺炎あるいは心筋障害を除外し、息切れなどの自覚症状がある場合

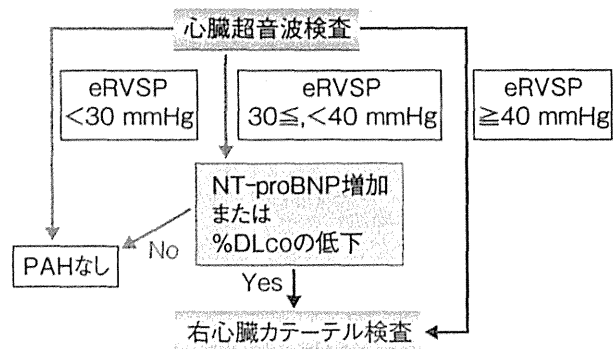


図 2 膠原病性 PAH の早期発見のための早期診断アルゴリズム (文献 12)

eRVSP : 推定右室収縮期圧

早期発見・診断の困難さが考えられる。SSc 患者では SSc による皮膚所見から PAH 発症を予測することは難しく、息切れや易疲労感などの自覚症状が出現した時にはすでに進行していることがほとんどであるため、典型的な自覚症状を呈しない発症初期の PAH を発見することは非常に難しい。また、海外のコホート研究^{9,10)}によれば、SSc+境界型 PAH (平均肺動脈圧は 21~24 mmHg) 合併例では、未治療の場合 1 年以内に半数の症例で平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上に上昇したと報告されていることから、PAH は早期の段階 (境界型 PAH) で発見・診断し、治療を開始する必要があると考えられる。加えて、PAH の確定診断の際に行う右心カテーテル検査は循環器内科医の協力が必要となり、患者に対しても検査のリスクや入院などの負担を強いるため、膠原病専門診療科においても診断が遅れやすいことが懸念される。

III 膠原病性 PAH の早期診断アルゴリズム

最近のシステマティックレビューによれば、SSc+PAH のスクリーニングおよび診断には、心臓超音波検査、N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP) および一酸化炭素拡散能 (diffusing capacity of CO : %DLco) 測定を組み合わせることが最も効果的であると報告されている¹¹⁾。われわれの施設では、膠原病性 PAH の早期発見のために、以前から独自の早期

診断アルゴリズムを策定し運用している (図 2)¹²⁾。その特徴は自覚症状の有無にかかわらず、すべての膠原病患者にスクリーニングとして心臓超音波検査を行い、推定右室収縮期圧を測定するというものである。また、NT-proBNP や %DLco 測定を組み合わせ、PAH 発症の可能性を除外できない患者には確定診断として右心カテーテル検査を施行している。そして、安静時臥位の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上の症例を PAH と診断し¹⁾、21 mmHg から 24 mmHg までの場合は境界型 PAH と診断している。

実際われわれの施設で 2005~2012 年に SLE, SSc, または MCTD 患者 135 例を対象に早期診断アルゴリズムを使用した結果、非侵襲的スクリーニング検査後に PAH が疑われた患者は 31 例となった。その後右心カテーテル検査を実施し、安静時臥位の平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上であった患者は 10 例 (32%)、21 mmHg から 24 mmHg までであった患者は 8 例 (26%) となり、約 60% の患者を PAH (境界型含む) と診断することが可能であった。PAH はまれな疾患であるものの、膠原病治療に携わる医師は右心カテーテル検査の意義について理解し、患者に対しても丁寧に説明して同意を得たうえで、循環器内科医と連携し診断を行うことが重要と考える。

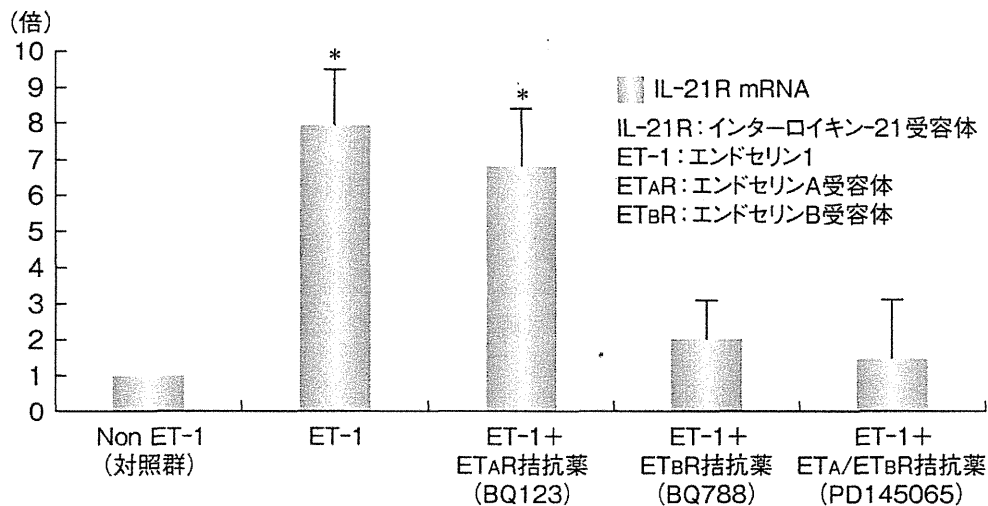


図3 エンドセリン受容体の拮抗によるIL-21受容体発現抑制作用 (文献16)

ET-1: 100 nM, BQ123: 1 μM, BQ788: 1 μM, PD145065: 1 μM

*: $p < 0.01$ vs 対照群, Student's *t* 検定

IV SScにおけるPAH発症と血管作動性因子の関連性

SScでは、血管収縮因子であるエンドセリン1 (endothelin-1: ET-1) が組織局所で過剰に産生され、PAHやレイノー現象等の血管病変を惹起させると考えられている。また、血管拡張因子である一酸化窒素(NO)がSScの病態と関連することが報告されていることから¹³⁾、われわれはこれらの血管作動性因子がSSc患者のPAH発症に及ぼす影響について検討した。SSc患者においてPAH合併の有無別にET-1およびNOの血中濃度を比較したところ、PAH非合併SScではET-1およびNOともに高値を示したが、PAH合併SSc患者ではET-1のみ高値を示した¹⁴⁾。このことからSSc患者では末梢血中のET-1とNOバランスの不均衡がPAH発症のトリガーとなっている可能性があると考えられた。

さらに、炎症性疾患のNO合成にかかわると考えられている誘導型NO合成酵素(NOS2)の遺伝子多型解析や、線維芽細胞に炎症性刺激を加えた*in vitro*試験の結果から、SSc病態下では末梢血管でのET-1過剰産生による血管収縮の進行がうかがえるほか、肺血管におけるET-1過剰産生で肺動脈の収縮が強まり、PAH発症

につながる可能性が示唆された。

V 線維化および炎症とエンドセリンとの関連性

われわれは、SSc患者においてはET-1が血管収縮因子として作用するのではなく、線維芽細胞で過剰産生され線維化に関与していると考えている¹⁵⁾。また、SScの線維芽細胞には2種類のET-1親和性受容体(ET_A受容体およびET_B受容体)の存在が明らかになっている。われわれはSSc患者から得た線維芽細胞をDNAマイクロアレイで解析した結果、線維芽細胞のET_B受容体に対する選択的刺激により、インターロイキン(IL)-21受容体の発現が認められた。さらに、リアルタイムPCR解析からET_B受容体の選択的遮断はET_A受容体の選択的遮断よりも強力にIL-21受容体の発現を抑え、ET_AとET_B受容体の同時遮断は、炎症性刺激を受けていない状態と同程度までIL-21受容体の発現を抑制することが示された(図3)¹⁶⁾。

IL-21受容体は、主に抗原刺激を受けた後、活性化したB細胞に発現し、活性化T細胞から放出されるIL-21によりシグナル伝達を惹起する。SScにおいて線維化した皮膚病変部位に浸潤したT細胞からIL-21の産生が誘導される。したがって、線維芽細胞にIL-21受容体が

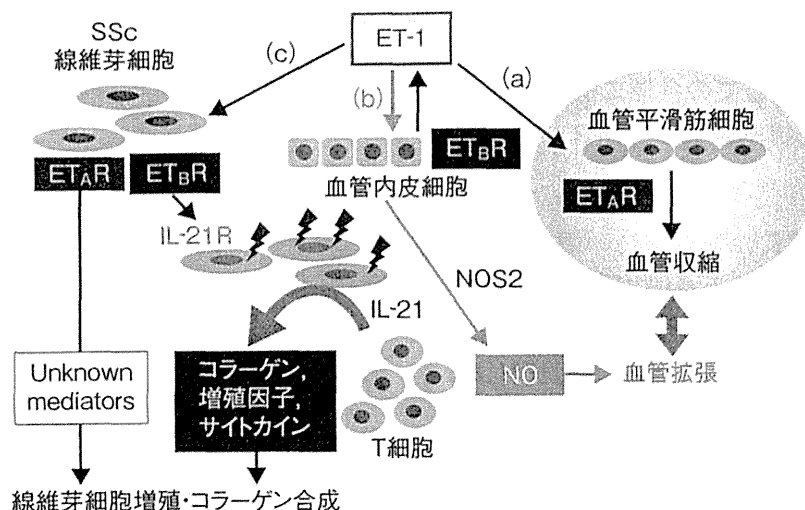


図 4 SSc におけるエンドセリンの役割とエンドセリン受容体との関係 (文献 16)

ET-1: エンドセリン 1, NO: 一酸化窒素, ET_AR: エンドセリン A 受容体, NOS2: 誘導型一酸化窒素合成酵素, ET_BR: エンドセリン B 受容体, IL-21 (R): インターロイキン 21 (受容体)

発現すると T 細胞を介したシグナル伝達が起こり、線維化の要因となるコラーゲン等が産生されると考えられる。また、SSc 患者では血中 IL-21 濃度が上昇しないため、皮膚病変局所でこれらの現象が起こっている可能性が推測される。

これらの機序を要約すると、血管内皮細胞由来の ET-1 が平滑筋細胞の ET_A受容体に作用すると血管が収縮し (図 4, a)¹⁶⁾、血管内皮細胞の ET_B受容体に作用すると NO を誘導して血管を拡張する (図 4, b)¹⁶⁾。しかし SSc では、ET-1 が線維芽細胞の ET_B受容体に作用すると IL-21 受容体が発現し、T 細胞から放出される IL-21 によりコラーゲンの合成が促進され、線維化が進展する (図 4, c)¹⁶⁾。

膠原病は全身性の多臓器を障害する自己免疫性炎症疾患であり、炎症が深くかかわっていることは周知の事実である。ET-1 を静脈内投与したモルモットの上部気管支を用い、ET-1 の急性炎症作用 (アルブミンの血管透過性) を検討した結果、ET-1 投与後の上部気管支での血管透過性は有意に増加 ($p < 0.01$ vs コントロール群) し、ET_A受容体拮抗薬をあらかじめ前処置した場合でも、血管透過性はコントロール群

に比べ抑制されなかった ($p < 0.05$ vs コントロール群)。しかしながら、ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬の存在下では、ET-1 により誘発された血管透過性の増加が抑制され、アルブミンの蓄積レベルがコントロール群と同様となった¹⁷⁾。

これらの基礎的研究の検討から、ET-1 過剰産生による線維化および炎症に対して ET_A と ET_B 受容体を同時に遮断する意義は大きいと考えられ、PAH 合併 SSc 患者に対しても、ET_A および ET_B 受容体の同時遮断が病態の進行抑制に影響を及ぼす可能性が示唆される。

VI 膠原病性 PAH の治療戦略

膠原病性 PAH と診断された患者に対する基本治療は、線維化や炎症に対する免疫抑制薬およびステロイド薬の投与や、レイノー現象などの末梢循環障害に対するプロスタサイクリン (PGI₂) 誘導体徐放性製剤の投与が行われている。SLE および MCTD に合併した PAH では、主に免疫抑制療法を中心とした治療が実施されている。SSc に合併した PAH では、SSc による線維化や炎症を念頭に置き、第一選択薬として経口 ET_A/ET_B 両受容体拮抗薬であるボセンタンの使

用が望ましい。

VII PAH 治療薬としての各種エンドセリン受容体拮抗薬のエビデンス

ET 受容体拮抗薬として世界的に臨床応用されている薬剤には、ET_Aおよび ET_Bの両受容体を遮断するものと、ET_Aのみを選択的に遮断するものの2種類が存在する。わが国で2005年よりPAH治療薬として使用されているボセンタンはET_Aおよび ET_Bの両受容体を遮断する dual blocker である。一方、選択的 ET_A受容体拮抗薬としては、2010年7月にわが国での使用が承認されたアンブリセンタンがある。これらのET受容体拮抗薬は「肺高血圧症治療ガイドライン(2012年改訂版)」¹⁸⁾において、WHO機能分類クラス(以下、クラス)ⅡおよびⅢに対してボセンタンとアンブリセンタンがエビデンスレベルAと評価されている。

ボセンタンの主なエビデンスとして、EARLY試験¹⁹⁾とBREATH-1試験²⁰⁾がある。EARLY試験はクラスⅡのPAH患者185例を対象に、プラセボを対照とした無作為化二重盲検プラセボ対照多施設共同並行群間試験である。ボセンタン群(93例)では投与開始1ヵ月間は1回62.5mgを1日2回経口投与し、その後1回125mgを1日2回に増量した。主要エンドポイントは投与6ヵ月後の肺血管抵抗(pulmonary vascular resistance: PVR)のベースラインからの変化率、ならびに投与6ヵ月後の6分間歩行距離(6-minute walk distance: 6MWD)のベースラインからの変化量である。クラスⅡの患者において、PVRはボセンタン群でプラセボ群に比べて22.6%と有意に改善した($p < 0.0001$)。6MWDではプラセボ群との間で有意差はみられなかったが、改善傾向($p = 0.0758$)は認められた。また、クラスⅢまたはⅣのPAH患者213例を対象としたBREATH-1試験でもボセンタンの同様な効果が示された。以上の結果から、ボセンタンはクラスⅡ~ⅣのPAH患者に対する効果が認められ、わが国では2005年4月にクラスⅢおよびⅣの、2012年11月にはクラスⅡの

PAHに対して、臨床での使用が承認されている。アンブリセンタンもARIES試験²¹⁾において効果が認められているが、わが国ではクラスⅣの患者における有効性および安全性は確立していない。

安全性については、ET_Aおよび ET_Bの両受容体の dual blocker であるボセンタンでは頭痛および肝機能異常が特徴的な有害事象として知られている。われわれの施設における使用経験としては、20例以上にボセンタンを投与し、肝機能障害で投与を中止したのは2例である。このうち1例は原発性胆汁性肝硬変(primary biliary cirrhosis: PBC)を合併したSScであり、ボセンタン投与後に肝機能異常を認めたが、投与中止後に可逆的な回復を確認している。したがって、PBC合併例にボセンタンを使用する際は、低用量から開始して、1週間後に肝機能検査を行うなど慎重に経過を観察することで、安全に投与することが可能と考える。選択的 ET_A受容体拮抗薬であるアンブリセンタンは、われわれの施設における使用経験としては6例あり、免疫抑制薬の併用例で使用している。海外の報告では頭痛はボセンタンと同様であるものの、肝機能異常の発現率が低率であった。一方で、末梢性浮腫がボセンタンより高率に発現することが示唆されている。

Trowらによると、各ET受容体拮抗薬の臨床試験成績から末梢性浮腫の発現率を比較したところ、ボセンタンが8%(vs プラセボ5%)、アンブリセンタンが28.4%(vs プラセボ10.4%)であったことから、ET_A受容体に対する親和性の強度(ボセンタン: $K_i = 4.7$ nM, アンブリセンタン: $K_i = 0.011$ nM)が末梢性浮腫の発現頻度に関与している可能性があると報告している²²⁾。またわが国では、アンブリセンタンは間質性肺炎患者に対し慎重投与となっている。さらに、最近Raghuらにより、アンブリセンタンを特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)に投与したところ、アンブリセンタン投与群において、IPFの進行または死亡がプラセボ群に比べて高頻度に認められたとの報告もあり²³⁾、

線維症合併例では注意が必要と思われた。

VIII 膠原病性 PAH における線維化と炎症に対するデュアルエンドセリン受容体拮抗薬への期待

膠原病性 PAH においても ET 受容体拮抗薬は広く用いられており、唯一の ET_A/ET_B両受容体拮抗薬であるボセンタンは、ET_Aまたは ET_B受容体拮抗薬と比べて、優れた効果を有することが証明されている。ラットによる実験で、ET_A/ET_B両受容体拮抗薬はいずれの ET-1 刺激（低～高用量）に対しても血管収縮を完全に抑制し、その効果は ET_Aもしくは ET_B受容体拮抗薬に比べて著明であった²⁴⁾。PAH モデルラットを用いた検討では ET_A/ET_B両受容体拮抗薬投与群は ET_A受容体拮抗薬投与群に比べて、右室肥厚の減少ならびに生存期間の延長が認められている²⁵⁾。また、線維芽細胞に ET-1 およびボセンタン、ET_Aもしくは ET_B受容体拮抗薬を加えて 48 時間培養した検討においても、ボセンタンは ET_Aもしくは ET_B受容体拮抗薬に比してコラーゲン産生を有意に抑制したことが報告されている²⁶⁾。さらに、前述したように ET-1 を静脈内投与したモルモットの上部気管支を用いた検討の結果、ボセンタンは急性炎症を抑えたことが報告されている¹⁷⁾。以上の基礎的検討から、ET-1 が過剰に産生される病態下においては、ET_A/ET_B両受容体拮抗薬であるボセンタンを用いることで、より高い効果が期待される。

臨床的視点からみると、SSc+PAH 合併例では病態を進行させる大きな要因である線維化の抑制に主眼を置いた治療戦略を考慮すべきである。線維化抑制作用が期待される ET_A/ET_B両受容体拮抗薬ボセンタンは作用機序的にも理にかなっており、選択肢の一つと考えられる。

ま と め

ここまで、膠原病性 PAH の診断・治療に関する最新の知見について述べてきたが、実地臨床で最も重要なことは、早期発見・診断と早期治療である。すなわち、クラス II もしくは I で発見し、確定診断後速やかに治療を開始するこ

とである。早期発見・診断においては、心臓超音波検査や右心カテーテル検査などの診断技術の普及に伴い、PAH のクラス I, II レベルにおける早期発見が可能となった。実際、われわれの施設では安静時平均肺動脈圧が 20 mmHg 超、25 mmHg 未満の境界型 PAH も治療対象としている。特発性 PAH よりも予後不良とされている膠原病性 PAH では、背景因子以外に抗 U1-RNP 抗体や NOS2 遺伝子多型などが早期発見の有用な指標となりうる。また、確定診断に欠かさない右心カテーテル検査の円滑な施行には、各専門領域の医師ならびに患者の PAH に対する関心を高め、良好な関係を築くことが早期発見のカギとなる。

最近興味深い報告として、DETECT 試験²⁷⁾がある。試験のなかで検討された DETECT アルゴリズムは、SSc 患者における PAH を早期に発見するための非侵襲的なスクリーニングツールで、試験の対象となった SSc 患者を PAH の確定診断法である右心カテーテル検査まで誘導した患者の割合等が検討された。DETECT アルゴリズムにより右心カテーテル検査まで誘導した患者の割合（陽性率）は 62% で、このアルゴリズムでの PH 診断の感度は 96% であった。また、この患者群に従来の ESC/ERS ガイドライン¹⁾を適用した場合、右心カテーテル検査まで誘導した患者の割合（陽性率）は 40% で感度は 71% であった。このように、DETECT アルゴリズムは SSc 患者における PAH を早期に発見するための信頼できるアプローチ法であることが示唆された。しかし、試験では白人が中心であり抗セントロメア抗体と毛細血管拡張陽性が重要な項目となっている。このアルゴリズムは日本人に適用できるかは不明である。

治療面では、SLE、MCTD と SSc では病態が異なることが推測される。SLE、MCTD ではシクロホスファミドを中心とした免疫抑制療法を行うことが重要である。SSc では免疫抑制療法の効果が期待できないため、早期より dual endothelin receptor antagonist であるボセンタンを中心に治療を開始する必要があると考える。

文 献

- 1) Galiè N, Hoepfer MM, Humbert M, Torbicki A, Vachiery JL, Barbera JA, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009;30(20):2493-537.
- 2) Simonneau G, Robbins IM, Beghetti M, Channick RN, Delcroix M, Denton CP, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009;54(1 Suppl):S43-54.
- 3) D'Alonzo GE, Barst RJ, Ayres SM, Bergofsky EH, Brundage BH, Detre KM, et al. Survival in patients with primary pulmonary hypertension. Results from a national prospective registry. *Ann Intern Med* 1991;115(5):343-9.
- 4) 吉田俊治ほか. 全身性自己免疫疾患における難治性自己免疫疾患の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書. 2004. p.40-3.
- 5) Yang X, Mardekian J, Sanders KN, Mychaskiw MA, Thomas J 3rd. Prevalence of pulmonary arterial hypertension in patients with connective tissue diseases: a systematic review of the literature. *Clin Rheumatol* 2013;32(10):1519-31.
- 6) Avouac J, Airò P, Meune C, Beretta L, Dieude P, Caramaschi P, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 2010;37(11):2290-8.
- 7) Koh ET, Lee P, Gladman DD, Abu-Shakra M. Pulmonary hypertension in systemic sclerosis: an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* 1996;35(10):989-93.
- 8) Benza RL, Miller DP, Barst RJ, Badesch DB, Frost AE, McGoon MD. An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* 2012;142(2):448-56.
- 9) Bae S, Saggat R, Bolster MB, Chung L, Csuka ME, Derk C, et al. Baseline characteristics and follow-up in patients with normal haemodynamics versus borderline mean pulmonary arterial pressure in systemic sclerosis: results from the PHAROS registry. *Ann Rheum Dis* 2012;71(8):1335-42.
- 10) Valerio CJ, Schreiber BE, Handler CE, Denton CP, Coghlan JG. Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 2013;65(4):1074-84.
- 11) Gladue H, Altorok N, Townsend W, McLaughlin V, Khanna D. Screening and diagnostic modalities for connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013 Sep 5. pii: S0049-0172 (13) 00169-8. doi: 10.1016/j.semarthrit. 2013.08.002. [Epub ahead of print]
- 12) 川口鎮司. 膠原病性肺高血圧症. *治療学* 2010;44(8):857-60.
- 13) Takagi K, Kawaguchi Y, Hara M, Sugiura T, Harigai M, Kamatani N. Serum nitric oxide (NO) levels in systemic sclerosis patients: correlation between NO levels and clinical features. *Clin Exp Immunol* 2003;134(3):538-44.
- 14) Kawaguchi Y, Tochimoto A, Hara M, Kawamoto M, Sugiura T, Katsumata Y. NOS2 polymorphisms associated with the susceptibility to pulmonary arterial hypertension with systemic sclerosis: contribution to the transcriptional activity. *Arthritis Res Ther* 2006;8(4):R104.
- 15) Kawaguchi Y, Suzuki K, Hara M, Hidaka T, Ishizuka T, Kawagoe M. Increased endothelin-1 production in fibroblasts derived from patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1994;53(8):506-10.
- 16) 川口鎮司. 抗原病性肺高血圧症治療の新たな展開: 早期介入の重要性とエンドセリン受容体拮抗薬による予後向上の可能性. *Ther Res* 2010;31(9):1189-4.
- 17) Filep JG, Fournier A, Földes-Filep E. Effects of the ETA/ETB receptor antagonist, bosentan on endothelin-1-induced myocardial ischaemia and oedema in the rat. *Br J Pharmacol* 1995;116(2):1745-50.
- 18) 日本循環器学会学術委員会合同研究班. 循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2011年度合同研究班報告). 肺高血圧症治療ガイドライン (2012年改訂版). p.26-31.
- 19) Galiè N, Rubin LJ, Hoepfer M, Jansa P, Al-Hiti H, Meyer G, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLY study): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371(9630):2093-100.
- 20) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, Galie N, Black CM, Keogh A, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346(12):896-903.
- 21) Galiè N, Olschewski H, Oudiz RJ, Torres F, Frost A,

注目される間質性肺炎の併存症 —肺高血圧症

川口鎮司

肺高血圧症 (PH) は、肺の動脈圧が上昇する病態の総称である。肺動脈圧を上昇させる病態により 5 種類のカテゴリーに分類され、現在は第 5 回 PH 国際シンポジウム (WSPH) にて提唱された ニース分類が用いられている (表 1)¹⁾。診断は、右心カテーテル検査を行い、平均肺動脈圧 (mPAP) が 25mmHg 以上を呈していることである²⁾。

肺動脈の内膜、中膜の肥厚や過剰な収縮が加わり、肺動脈自体の病変により PAP が上昇する場合は肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension ; PAH) と定義し、第 1 群にまとめられている。病態が肺血管に及ぶ基礎疾患がない場合に特発性 PAH とし、そのなかで家族歴がある症例やすでに関連が報告されている遺伝子変異がある症例は、遺伝性 PAH に分類している。結合組織病、HIV 感染症、門脈圧亢進症などの基礎疾患を有する場合には、各種疾患に伴う PAH と分類され、基礎疾患の治療が PH に有効な場合があることが知られている。

一方、間質性肺疾患や慢性閉塞性肺疾患 (COPD) によって、肺血管床が減少して PAP が上昇する場合には、肺疾患に伴う PH として第 3 群に分類される。各疾患ごとにどの程度の割合で PH が発症するか定まった解析は少ない。WSPH での報告では、COPD が進行すれば、90% 以上の患者で mPAP は 20mmHg を超えてくる。ただし、35mmHg を超えるような重症 PH の併存は 5% 以下であるとしている。重症 PH がある場合は、COPD と特発性 PAH の併存と考える必要がある³⁾。

間質性肺疾患のなかで、特に PH 併存のハイリスク群は、特発性肺線維症 (IPF) やサルコイドーシス、また、気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema ; CPFE) である。IPF の 8.1% に PH が併存し、IPF の進行に伴い

表 1 肺高血圧症の臨床分類 (ニース, 2013 年)

1. 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)
2. 左心性疾患に伴う肺高血圧症
3. 肺疾患および/または低酸素血症に伴う肺高血圧症
4. 慢性血栓性肺高血圧症 (CTEPH)
5. 明確ではない多因子性の機序を伴う肺高血圧症

[Simonneau G, et al : J Am Coll Cardiol 2013 ; 62 (25 Suppl) : D34-D41 より引用, 改変]

その併存頻度は上昇する。末期 IPF では 60% 以上の症例で PH を併存するが、それらの症例でも mPAP が 40mmHg を超える重症 PH を呈する症例は 10% 未満である³⁾。

第 3 群の PH では、mPAP が 35mmHg を超えるような重症 PH はまれだが、その場合には PAH の併存を考慮して治療を行う必要があるとしている。ただし、血管拡張薬での治療は重度の間質性肺疾患の場合、肺水腫や低酸素血症を誘発することがあり、現段階では推奨されていない³⁾。

間質性肺疾患の重要な基礎疾患に全身性強皮症があり、10% 前後に PAH を併存する。60% 以上の症例で間質性肺疾患を併存することから、第 1, 3 群の PH を併存する頻度が高く、その場合、生命予後はきわめて悪い。進行例では有効な治療方法がないため、間質性肺疾患や PH を早期に発見し、できるだけ早く血管拡張薬での治療介入が必要であると考えられる。

..... 文 献

- 1) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62(25 Suppl) : D34-D41.
- 2) Hoeper MM, Bogaard HJ, Condliffe R, et al : Definitions and diagnosis of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62(25 Suppl) : D42-D50.
- 3) Seeger W, Adir Y, Barberà JA, et al : Pulmonary hypertension in chronic lung diseases. *J Am Coll Cardiol* 2013 ; 62(25 Suppl) : D109-D116.

Topics of interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension. Yasushi Kawaguchi : Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University. 東京女子医科大学臨床教授 (リウマチ科)

IV 自己免疫性疾患

膠原病に伴う神経障害

強皮症

Systemic sclerosis

川口 鎮司

Key words : 強皮症, 末梢神経傷害

1. 概念・定義

全身性強皮症(systemic sclerosis, scleroderma: SSc)は, 多臓器に線維化, 血管内皮傷害が生じる原因不明の疾患である¹⁾. 1942年にKlempere博士が初めて膠原病という疾患概念を提唱した. その一つの疾患として強皮症が挙げられている. また, 強皮症では疾患特異的な自己抗体の出現がみられ, 自己免疫異常が病態形成に影響を及ぼしていることが推察される. 初発症状としてはレイノー現象が最も多く, その後, 手指, 足趾より皮膚硬化が進行する. 同時に, 関節炎, 筋炎, 間質性肺炎, 消化管障害, 心筋障害, 肺高血圧症, 腎機能障害などへの進展が知られており, これらの内臓病変の有無が生命予後やQOL(quality of life)に関与してくる. 経過として, 急激に全身の皮膚に硬化を呈する症例もあるが, 多くの症例では, ゆるやかに進行する. なかには, ほとんど進行しない症例も存在する. 治療法としては, 血管拡張薬が主として用いられてきたが, 近年, 免疫抑制薬による線維化の抑制を目指した治療の有効性が報告された. しかしながら, SScに特異的な治療方法はまだ確立していない.

2. 疫学

米国での発症率は, 毎年100万人に対して2.7-19.1人と報告されている^{2,3)}. 報告された時期により, あるいは, 地域により発症率は異なっている. 診断技術の進歩により20世紀後半

に発症率が増えてきている. 性別では, 男女比で1:3-5と女性に多いとされている. 生命予後は, 10年生存率が70-80%とする報告が多いが, 英国での報告では, 5年生存率が70%としている. 予後に関しては, 強皮症の皮膚硬化による分類, 抗核抗体の種類により差がみられる.

東京女子医科大学では初診時に各臓器病変の評価と治療方法の選択目的で, 大部分の症例で入院による検査を行い, その結果にて薬物療法の適応を決定している. その結果, 1992-2010年までに第1回目の入院を行った患者は, 431例であり, 男女比は, 52:379(1:7.2)であった. 欧米での報告よりも, 女性患者が多い傾向であった. 初発症状をレイノー現象または皮膚硬化とすると発症年齢の平均は, 46歳であった.

3. 病因・病態

SScの臨床症状は, 線維症と血管傷害により形成されている.

1) 線維症

線維症は, 線維化により形成される病態を総称するものである. そのため, 臨床症状としては, 皮膚硬化, 腱や腱膜の線維化, 間質性肺疾患, 心筋症, 腸管の蠕動運動低下などが挙げられる. SScに生じている線維化は, 病変局所に存在する線維芽細胞の細胞外マトリックス(コラーゲン, フィブロネクチンなど)産生能の亢進に起因していると考えられている⁴⁾. この線維芽細胞の異常の原因は, いまだ明らかにされていないが, 種々のサイトカインや成長因子の

Yasushi Kawaguchi: Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University 東京女子医科大学 リウマチ科

表1 アメリカリウマチ学会の分類基準

大基準	近位皮膚硬化 (指先あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化)
小基準	1. 手指あるいは足趾に局限する皮膚硬化 2. 手指尖端の陥凹性癬痕, あるいは手指の萎縮 3. 両側性の肺基底部の線維症
大基準あるいは小基準2項目以上を満たせばSScと診断 (限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する)	

表2 欧州リウマチ学会の超早期診断基準
(Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis Criteria)

第1段階	疑い症例 レイノー現象, 浮腫様手指, 抗核抗体
第2段階	評価 毛細血管顕微鏡での異常所見 特異自己抗体の陽性 (抗TopoI抗体, 抗セントロメア抗体)
第1段階の3項目があてはまれば, 疑い症例として, 第2段階の検査を行い, どちらかの項目が満たされれば, 全身性強皮症と診断してよいとするものである	

関与が示唆されている。特に, TGF-β (transforming growth factor-β)⁵⁾, PDGF (platelet-derived growth factor), CTGF (connective tissue growth factor)⁶⁾, activin⁷⁾やIL-1α⁸⁾が線維芽細胞に作用して細胞外マトリックスの産生過剰を惹起していると報告されている。

2) 血管内皮傷害

レイノー現象は, SScにはほぼ必発の症状であり, その発症の機序には, 血管作動性因子(エンドセリン-1, プロスタグランジン, ブラジキニン, アンジオテンシンII, 一酸化窒素)の関与が指摘されている。また, 肺線維症を伴わない肺動脈性肺高血圧症(PAH)が, 10%程度の患者で合併することが知られている。病理学的な検討の結果, PAHでは肺動脈の内膜, 中膜の肥厚がみられ, 血管内腔の狭小化が認められる。このPAHの病態にも血管作動性因子の関与が報告されている。特に, 血管収縮因子としてのエンドセリン-1がレイノー現象, PAHを有する患者血漿中にて健常人と比し, 有意に高値を示している⁹⁾。また, 線維化病変局所の皮膚組織には, エンドセリン-1の発現が亢進していることも明らかとなった。エンドセリン-1は,

血管収縮因子としての機能のほかに, 血管内皮細胞, 血管平滑筋細胞に対して増殖因子として作用し, SScの血管病変としての血管内膜の肥厚に関与していると考えられている。

4. 診 断

SScの診断には1980年のアメリカリウマチ学会の診断基準が用いられている(表1)。sensitivityは, 97%であり, specificityは, 98%であるとされており, 鋭敏かつ信頼度の高い診断基準と考えられている¹⁰⁾。近年, 早期にSScを診断することを目的として, 欧州リウマチ学会(EULAR)より, 分類基準が提唱された(表2)。この分類基準では, 皮膚硬化がなくても末梢循環障害があり, SScに特異性の高い自己抗体が陽性であれば, SScと診断できる。今後は, この早期診断基準の評価が行われていく¹¹⁾。

SSc患者の血清中にみられる自己抗体の種類が, 病態を反映していることが統計学的に証明されている。抗topoisomerase-I抗体は, SSc患者に特異的に発現する抗核抗体であり, diffuse cutaneous typeで, 肺線維症を高頻度に合併するSScに多く発現する。一方, 抗centro-

表3 自己抗体と臨床症状

1. 抗 topoisomerase I 抗体(抗 Scl-70 抗体)	びまん性皮膚硬化, 間質性肺病変
2. 抗 RNA polymerase I/III 抗体	びまん性皮膚硬化, 強皮症腎
3. 抗 fibrillarin 抗体(抗 U3 RNP 抗体)	びまん性皮膚硬化, 肺高血圧症, 筋炎, 下部腸管病変
4. 抗 U1 RNP 抗体	関節炎, 発熱, 白血球減少症, overlap, 肺高血圧症, びまん性と限局性がほぼ同頻度
5. 抗セントロメア抗体	限局性皮膚硬化, CREST 症候群, 肺高血圧症
6. 抗 Th/To 抗体	限局性皮膚硬化, 間質性肺病変

mere 抗体は, CREST 症候群を含む limited cutaneous type にて高頻度に発現する. 心臓, 肺線維症, 腎臓の内臓病変の合併は少なく, 予後良好と考えられているが, 肺線維症を伴わない肺高血圧症を併発することが知られており, 十分な観察が必要である. また, 抗 RNA polymerase III 抗体が, SSc 患者にて発現が認められ, diffuse cutaneous type で, 高頻度に腎病変を合併するが, 肺線維症の合併は少ないとされている. SSc 患者にて認められる抗核抗体を表3にまとめた.

5. 臨床症状と対症療法, 予後

SSc は, 特異的な治療方法はなく, また, 患者の臨床症状により選択する治療方針は異なる. そのため, 現在でも, 症状に準じた対症療法が主である. 生命予後は, 10年生存率が, 60-80%と報告されている.

1) レイノー現象

SSc 患者の初発症状として最も多い症状が, レイノー現象である. 患者の95%以上に認められる. レイノー現象は, 3相性の色調変化を認める. 治療としては, 血管拡張剤が用いられる. カルシウム拮抗薬, アンジオテンシンII受容体拮抗薬, プロスタグランジン製剤の有効性が報告されている. 近年, 肺動脈性肺高血圧症の治療薬として開発されたエンドセリン受容体拮抗薬やホスホジエステラーゼ5阻害薬が, 指尖部の皮膚潰瘍に有効性があることが示された^{12,13)}.

2) 皮膚症状

皮膚の硬化つまり線維化がSScの特徴である. そこで, 病型分類として, 皮膚硬化の範囲を基準として, diffuse cutaneous type と limited cu-

taneous type に分類される. 全身性の皮膚硬化が生じる diffuse cutaneous SSc では, 数カ月~数年の間に, 硬化期を呈する. 一方, limited cutaneous SSc は, 非常にゆっくりとした速度で硬化期を迎える. 皮膚硬化の治療として, 20-30mg のプレドニゾロンの治療が有効である. シクロホスファミドを用いた免疫抑制療法は, 有効な症例はあるが, 対照研究での証明はされていない.

3) 間質性肺病変

間質性肺病変(interstitial lung disease: ILD) は, SSc の52-75%にみられ, 予後にかかわる重要な合併症である.

活動性の間質性肺炎と診断した場合の治療方法であるが, 有効性があると考えられている方法は, ①副腎皮質ステロイド内服と免疫抑制薬の併用療法, ②免疫抑制薬単独療法, ③自己末梢血幹細胞移植療法, である. 自己末梢血幹細胞移植療法は, どの施設でも行える治療方法ではなく, また, 倫理委員会の許可を得てから行われることが必要であると日本では考えられている. 厚生労働省の研究班からの指針では, ①, ②の治療法を推奨している.

4) 肺動脈性肺高血圧症

SSc の生命予後に関与する最も重要な合併症が, 肺動脈性肺高血圧症(PAH)である. 肺動脈の中膜, 内膜の肥厚が生じ, その結果, 内腔の狭小化が引き起こされる. この内膜, 中膜の肥厚が生じる機序は明らかになっていない. 血管収縮因子あるいは拡張因子の異常な反応が関与していると考えられていた. その代表的な因子が, エンドセリン-1, 一酸化窒素, プロスタノイドである.