

はじめに

肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) はさまざまな疾患・病態に関連して発症する。PHの基礎疾患のなかでも、患者数の多さとともにユニークな病態を呈することから、膠原病に伴うPHは特有のサブセットを形成している。膠原病は炎症、免疫異常、組織構造改変を基盤とする全身性疾患であり、肺血管病変は単独で存在するのではなく、広範に分布する病態の一つとして理解する必要がある。近年の炎症メディエーターを標的とした生物学的製剤や免疫抑制薬の適正使用により、膠原病患者の機能・生命予後は著しく改善した。しかし、依然として治療に対する反応性が不良の難治性病態が残されており、その代表がPHである。我が国では1999年以降、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) に対して効能を有する肺血管拡張薬が次々に導入され、PH診療は新たな時代を迎えている。しかし、膠原病患者の全死因に占めるPHの割合はむしろ増えており、いまだ満足できる治療成果は得られていない。本稿では、膠原病に伴うPHについて、特に予後不良の強皮症 (systemic sclerosis: SSc) に焦点を絞り、病態および治療反応性に乏しい理由を考察する。

SSc 血管病変の特徴

SScでは皮膚および内臓諸臓器の線維化とともにレイノー現象、手指潰瘍など末梢循環障害、抗核抗体産生など自己免疫現象を同時に有する。SSc患者のほぼ全例でレイノー現象、爪郭毛細血管異常を認め、線維化病変の顕性化に数ヶ月～数年先行する。レイノー現象とは、寒冷刺激や精神的緊張により誘発される手指、足趾などの可逆性の3相性の色調変化 (白→紫→赤) である。一過性の血管攣縮により誘発される現象であるが、SScではその基礎に細～小動脈、毛細血管、細静脈レベルの広範な血管障害が存在する。SScの血管病変は他疾患で見られないユニークな3つの特徴を有する。第一に細～小動脈および細静脈と広範囲に及ぶ著明な内腔狭窄があげられる (図1A)。その本態は内膜から中膜にかけての高度の線維化で、平滑筋細胞や血管内皮細胞などの細胞増殖、炎症性細胞の浸潤に乏しい。剖検例では、中枢神経と肝を除くほぼすべての組織で同様の血管変化が得られ

る。ただし、その程度は臓器ごとに異なり、組織学的な変化の強さと臨床表現型にはある程度の相関がみられる。四肢末端の動脈変化は手指潰瘍、肺動脈の変化はPAH、腎動脈の変化は腎クリーゼをきたす。第二の特徴は毛細血管の消失で、SSc患者組織に普遍的にみられる。この所見は爪郭毛細血管を観察することで容易に確認することができる (図1B)。爪郭毛細血管異常はSScにおける感度、特異度が高いことから、2013年に改訂された分類基準の1項目として採用されている¹⁾。また、皮膚硬化の出現に先だてて出現することから、早期診断にも有用である。爪郭だけでなく皮膚、消化管、肺など多くの臓器で同様の所見がみられる。第三は血管の形成異常で、拡張により巨大化した毛細血管 (giant capillaries) や分枝した異常血管の形成が爪郭で高頻度に観察される (図1B)。毛細血管拡張は皮膚や口唇、消化管などの粘膜でも観察され、罹病期間が長くなるにつれて増加する。毛細血管拡張も、SScの診断に有用な所見であるため新分類基準に採用されている (図1C)。このように、SSc患者では多臓器の細～小動脈、毛細血管、細静脈に病理組織学的な変化が存在することを念頭に置くべきである。

SSc 血管病変形成のメカニズム

病初期の皮膚血管では血管内皮細胞のアライメント不整、細胞間隙の拡大、アポトーシスが高率に観察され、何らかの要因による血管内皮の傷害が想定されている。血管内皮傷害が誘因となり、それに引き続く血小板の活性化、炎症・免疫応答により細胞増殖や線維化を促進する成長因子・サイトカインが分泌され、さらに低酸素、虚血と再灌流による傷害機転、凝固線溶系のアンバランスによる血栓傾向、過剰な酸化ストレスなどの要因が相乗的に働き特徴的な血管病変が進行する仮説が提唱されている²⁾。誘因となる血管内皮傷害の原因として、サイトメガロウイルスなどのウイルス感染などが報告されているが、詳細な機序は明らかでない。しかし、内皮細胞傷害はさまざまな要因により普遍的にみられる現象であることから、そのみでSSc固有の血管病変を説明できない。最近、血管傷害に対して本来誘導されるはずの再生、修復機転が十分に機能しない機序が明らかにされた。成人における血管の形成・修復には、血管新生 (angiogenesis) と脈管形成 (vasculogenesis) の2つの機

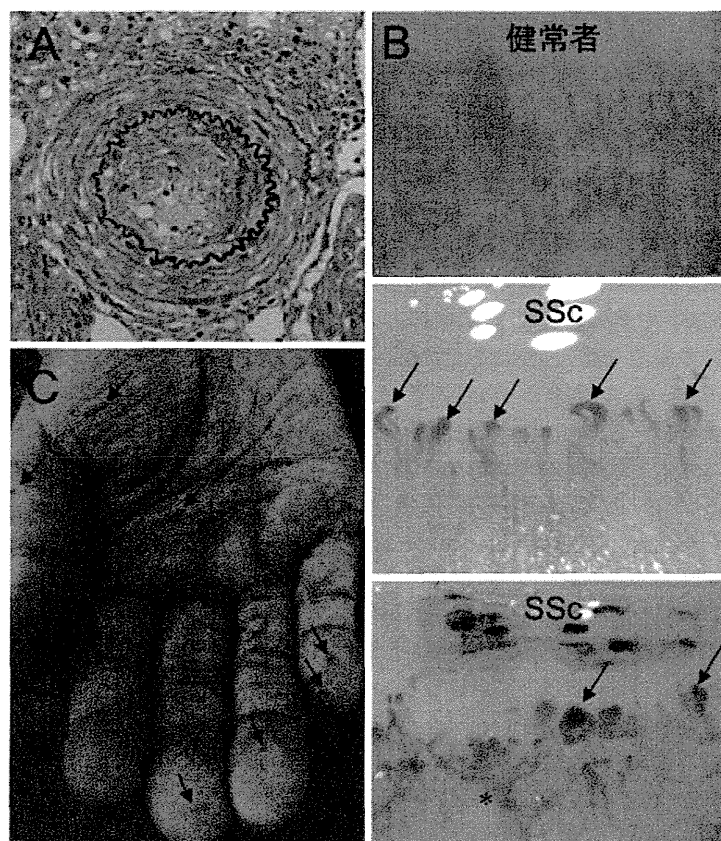


図1 SScに特徴的な血管病変。(A) 腎クリーゼで死亡したSSc症例の剖検時に得られた腎組織所見。腎弓状動脈にみられた内膜中心性線維化とそれに伴う内腔狭窄。hematoxylin-eosin + ビクトリアブルー染色。(B) 健常者およびSSc患者の爪郭毛細血管所見(100倍)。SScでは毛細血管ループの減少と著明な拡張(矢印)がみられる。また、分枝した異常血管の新生(*)、爪上皮の出血点も伴っている。(C) SSc患者手掌にみられた毛細血管拡張(矢印)。

転が協調的に働く。血管新生は促進・阻害因子のバランスにより制御されているが、SSc病変部では阻害機転が優位となっており、十分な血管新生が起こらない。脈管形成は血管内皮前駆細胞(endothelial progenitor cell: EPC)の骨髄からの動員、病変局所へのホーミングにより誘導されるが、我々はSSc患者で循環血液中のEPC数の減少、EPCの血管内皮細胞への分化能の障害がみられることを見いだした³⁾。

SScに伴うPHの特徴

PHはさまざまな膠原病を基礎に発症する。欧米の報

告ではSScにおけるPHの頻度は7~12%で、膠原病に伴うPHの70%以上を占める。一方、我が国では膠原病に伴うPHの基礎疾患としてSSc、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus: SLE)、混合性結合組織病(mixed connective tissue disease: MCTD)はほぼ同じである⁴⁾。これら3疾患に伴うPHを比べると、SLEやMCTDに伴うPHの90%以上がPAHであるのに対し、SScでは左心疾患によるPH(グループ2)や間質性肺疾患(interstitial lung disease: ILD)によるPH(グループ3)など多彩なPH病態がみられる点が特徴である。肺動脈楔入圧(15 mmHgをカットオフ)、努力性肺活量(70%をカットオフ)で層別化したヨーロッパのコホート研究では、SScに伴うPHに占めるPAHの割合が51%、

左心疾患によるPHが20%、ILDによるPHが27%、肺静脈性閉塞性疾患（pulmonary veno-occlusive disease：PVOD）が2%と報告されている。我々の施設の67例の検討でも、PAHが56%、左心疾患によるPHが17%、ILDによるPHが27%であった。このように、SScに伴うPHには多彩な病態が混在することから、肺血管拡張薬投与前の病態鑑別が重要である。

SScとSLEに伴うPAHは臨床的に大きく異なる。全経過における頻度はSScで高いが、膠原病診断時にPAHを伴う頻度はむしろSLEで高い。SScではレイノー現象出現から10年以上経過した高齢者がほとんどであるのに対して、SLEでは20~30歳代の若年者が多い。このことから、SScでは長い罹病期間を経てPAHを発症することがわかる。SScでは皮膚硬化が肘、膝より遠位に限局する限局皮膚硬化型SSc（limited cutaneous SSc）に多く、抗セントロメア抗体が高率に検出される。一方、SLEでは抗U1RNP抗体陽性例が多く、発症時あるいは他の疾患活動性の上昇に一致してPAHを発症することが多い。血行動態を比較した報告では、肺動脈圧は同等であるが、SSc-PAHで心拍出量/心係数が相対的に低いことが示されている。剖検例での肺血管病理では、SLEでは肺動脈の平滑筋、血管内皮の増殖がみられ、叢状病変を呈することが多い。一方、SScでは中心性線維化による内腔狭窄が主体で、細胞増殖に乏しく、叢状病変をきたすことはない。また、これら2つのPAH病態で大きく異なる点は、免疫抑制療法に対する反応性と生命予後である。膠原病に伴うPAHでは、ステロイドや免疫抑制薬が短期的に自覚症状や血行動態を改善する場合があることが報告されているが、その多くはSLE、MCTD、シェーグレン症候群を基礎に持つPAHで、SSc-PAHでの有効例はきわめて少ない。また、エボプロステノールなどの肺血管拡張薬登場前には両者の生命予後に明確な差はなく、1年生存率は50%、3年生存率は20%以下と きわめて予後不良であった⁹⁾。しかし、肺血管拡張薬の使用が可能になって以降の生命予後の改善はSLE-PAHでより顕著で、1年、3年生存率ともに90%以上である。一方SScでは、少なくとも2剤以上の肺血管拡張薬の使用が可能になった最近のコホート研究でも、1年生存率は90%に届かず、また3年生存率は50~70%にすぎず、今なお予後不良の病態である。以上より、SSc、SLEに伴うPAHは全く異なる病態であることは明白で、膠原病に伴うPAHとして一括することは慎むべきである。

SSc-PAHが予後不良な理由

SSc-PAHが現状の肺血管拡張薬や免疫抑制療法に対する反応が不良で、生命予後がいまだに改善しない理由として以下の要因があげられる。

1. 肺血管病変の特殊性

SSc-PAHの肺組織でみられる病理所見は消化管や腎など他臓器と同様で、細胞成分に乏しい線維化と中心性の内腔狭窄である。特発性PAHや他の膠原病に伴うPAHと異なり、細胞増殖や炎症性細胞浸潤は少ない。また、内膜線維化は比較的サイズの太い筋性動脈から毛細血管、細静脈まで広範囲に及び、毛細血管の減少は顕著である。毛細血管、静脈病変は病理学的にPVOD（グループI'）と区別はできず、SSc-PAHの多くがPVODの要素を併せ持っている⁹⁾。このように、SSc-PAHは組織学的にきわめてユニークで、現状の肺血管拡張薬が主たる標的とする血管平滑筋の増殖病変や免疫抑制療法が作用する免疫応答、炎症性変化に乏しい。

2. 心筋障害の併存

SScでは、心筋の持続的な循環障害による微細な心筋線維化を高率に伴う。剖検では組織学的な小線維化果が80%以上に観察されるが、臨床的に収縮機能障害からうっ血性心不全や治療を要する不整脈を呈する例は10%程度にすぎない。ただし、心エコーやMRIを用いて詳細な心筋機能を評価すると、発症早期から高頻度に拡張障害が検出される。心筋の線維化を反映するMRIの遅延造影効果も50%以上で陽性となる。罹病期間が長くなると拡張障害の頻度は高くなるとともに程度も進行し、PAH発症が多い発症から10年以上経過した時点ではほぼ全例が拡張障害を有する。

心筋拡張障害の併存はPHの診断、臨床分類、治療効果に大きく影響を及ぼす。とくに平均肺動脈圧が21~24 mmHgのボーダーライン域や25~30 mmHgの軽症PHでは肺血管病変によるPAH（グループ1）と左心疾患によるPH（グループ2）の鑑別が困難である。肺動脈圧が低いと、肺動脈楔入圧15 mmHgのカットオフも信頼できず、左心カテーテル検査で測定する左室拡張末期圧や生理食塩液を短時間に投与する水負荷試験（fluid challenge test）による評価が必要になる。FoxらによるSScに伴うPH 53例を対象とした検討では、肺動脈楔入圧15 mmHg以下を基準にPAHと診断された29例のうち11例が左室拡張末期圧15 mmHg以上、または

水負荷で肺動脈楔入圧の上昇を認め、左心疾患によるPH (グループ2) であったことを報告している⁶⁾。また、SSc-PAHでは肺動脈圧に比して相対的に心拍出量が低い原因の一つとして心筋障害が考えられ、心筋に負荷がかかる状況で血行動態の悪化要因となる。

3. ILDの併存

SScにおけるILDの頻度は50~60%で、PHよりはるかに高頻度である。しかし、呼吸不全に至る例はILDを有する例の1/3以下にすぎない。残りの例では、ILDが直接的に生命予後に影響を及ぼすことはないが、PHが併存すると予後不良因子となる。国内外の多くのコホート研究で、SScに伴うPHにILDが併存すると生命予後が悪化し、死亡リスクを高めることが報告されている⁷⁾。PHとILDが併存する場合のPHが、PAH (グループ1)、肺疾患によるPH (グループ3)、あるいは両者の合併 (以前はout-of-proportionと呼ばれた) かの鑑別は難しい。肺血管拡張薬はPAHに対して有効であるが、ILDによるPHに対する効果は期待できない。

したがって、SScに伴うPHでは複数の病態が混在し、既存のPH臨床分類で明確に分けることは困難である。多くの例がPAH (グループ1)、PVOD (グループ1')、左心疾患によるPH (グループ2)、肺疾患によるPH (グループ3) の要素を有しており、新たな1群として分類すべきである。

SScにおけるPHスクリーニング

SSc-PAHは予後不良病態であることから、軽症の時点で発見し、早期から治療介入することで生命予後を改善できる可能性が指摘されている。治療開始時のWHO機能分類がI/II度の方がIII/IV度に比べて生命予後が良好であることが欧米のコホート研究で示されているが、I/II度がIII/IV度に進展する期間以上に生命予後を延長しているかは明らかでない。PHの初期症状は軽度かつ非特異的で、通常は労作時の息切れや易疲労感である。SScではILDや心筋障害による心肺機能低下、胃食道逆流症、関節拘縮、四肢筋力低下などさまざまな要因が息切れの原因になることから、自覚症状から早期、軽症のPHを発見することは困難である。そのため、SScでは自覚症状の有無に関わらず定期的なスクリーニングを実施することが推奨されている。特に、表1に示すPAHのリスク因子を有する例では年1回程度のスクリー

表1 SScにおけるPAHリスク因子

限局皮膚硬化型 (皮膚硬化が肘、膝の遠位にとどまる)
長い罹病期間 (レイノー現象出現から10年以上)
抗セントロメア抗体陽性
毛細血管拡張 (手指, 口唇, 顔面が好発部位)
爪郭毛細血管における高度の毛細血管消失
DL _{CO} 低下 (<60%)
%FVC/%DL _{CO} 比>2
血清尿酸高値 (基準値を超える)
BNP/NT-proBNP 高値 (基準値の3倍を超える)
運動負荷PH
ボーダーライン肺動脈圧 (21~24 mmHg)

ニングを行い、右心カテーテル検査を行うべき症例を効率よく抽出する必要がある。

PHスクリーニングとして広く用いられているのは、経胸壁心エコーである。右心系の拡大や心室中隔の扁平化などの形態変化のみならず、ドブラ法により求めた三尖弁逆流の最大ジェット速度から計算した、右室収縮期圧や右房圧の予測値を加えた収縮期肺動脈圧の推定値が汎用されている。ただし、ドブラ法による推定圧と右心カテーテルでの実測圧の相関は必ずしも強くない。SScでPAHを早期にとらえる他の有用なスクリーニング検査として、肺機能検査による一酸化炭素拡散能 (diffusing capacity for carbon monoxide: DL_{CO}) と脳性ナトリウム利尿ペプチド (brain natriuretic peptide: BNP) またはその前駆体NT-proBNPが注目されている。ILDによる拘束性換気障害では%努力性肺活量 (forced vital capacity: FVC)、%DL_{CO}ともに低下するが、PAHでは%FVCに比して%DL_{CO}低下が顕著となる。一方、BNPはPAHで上昇するが、左心疾患でも高値を示す。また、PAHのないSScの約半数で基準値を超えることから、単独での特異性は低い。しかし、心エコーに%DL_{CO}、BNPを組み合わせることで特異度が上昇する。欧米で実施されたSSc患者の前向きコホート研究 (DETECT) の結果に基づき、PAHリスク因子によるノモグラム (計算図表) から心エコー、さらには右心カテーテル検査を段階的に進めるアルゴリズムが提唱されている⁸⁾。

SScに伴うPHに対する治療

SScに伴うPHと診断すれば、まず必要に応じて酸素療法、利尿薬、リハビリテーションなどの基礎治療を開

始する。平均肺動脈圧 21~24 mmHg のボーダーライン域では肺動脈圧上昇に貢献する要因が肺動脈病変、左心疾患、ILD かの鑑別はきわめて困難である。肺動脈-左心房圧較差、右心カテーテル時の生理食塩液負荷、左心カテーテルによる左室拡張末期圧の測定、運動負荷評価などの有用性が示されているが、いまだ確実な方法はない。現状でボーダーライン肺動脈圧に対する治療介入の有効性エビデンスはなく、確実に肺動脈病変が主病態と判断できる場合を除き肺血管拡張薬の使用は控えるべきである。平均肺動脈圧 25 mmHg 以上では、PAH (グループ 1)、PVOD (グループ 1'), 左心疾患による PH (グループ 2)、ILD による PH (グループ 3) の鑑別を進める。まず、左心疾患による PH (肺動脈楔入圧 > 15 mmHg)、ILD に伴う PH (平均肺動脈圧 25~35 mmHg かつ % FVC < 70%) が主たる病態の症例では、肺血管拡張薬を使用せずに基礎治療を徹底する。それ以外を PAH (グループ 1) に加えて PVOD (グループ 1'), 左心疾患による PH (グループ 2)、ILD による PH (グループ 3) が潜在的に併存する病態を想定し、肺血管拡張薬の使用を検討する。ただし、特発性 PAH や他の膠原病に伴う PAH で有効性が示されつつある早期併用療法は避けるべきで、PH に関与する複雑な心肺病変をトータルで改善することを目指す。そのため、安易な肺血管拡張薬の導入、増量、併用は控えるべきで、病態把握に努め、慎重な対応が要求される。なぜなら、肺血管拡張薬の使用が酸素化の悪化や運動耐容能の低下など病態の悪化を招くことがしばしば経験されるからである。たとえば、潜在的に PVOD (グループ 1') が併存すると、肺血管拡張薬の使用により肺うっ血をきたす場合がある。同様に左心疾患による PH (グループ 2) が併存すると、肺血管抵抗が低下することで左心への負荷が増し左心不全をきたすことがある。一方、肺胞構造の破壊により肺内シャントが潜在的に存在すると、肺血管拡張薬の投与により換気の悪い領域の血流が増えることで換気血流ミスマッチが増加し、低酸素血症が増悪することをしばしば経験する。したがって、肺血管拡張薬を少量から開始し、血行動態のみならず酸素化、肺うっ血の状態を評価しながら、増量もしくは他系統の薬剤を併用していく、6 分間歩行試験を繰り返し実施し、距離だけでなく最低酸素飽和度や直後の酸素飽和度の回復時間に注目し、悪化がないことを確認する。病態変化は数日以内に観察されることが多く、1~2 週間で病態悪化がなければ治療を継続または強化していく。ただし、数年を経て PAH (グルー

プ 1) 要素の改善に伴って肺うっ血が顕性化する場合があるので、治療開始後は継続的に慎重なモニタリングが必要である。治療目標は最大の運動耐容能の維持と生命予後の改善であり、そのために頻繁な病態モニタリングと治療内容調整に基づく個別医療を実践する。また、SSc-PAH では SLE や MCTD に伴う PAH と異なり免疫抑制療法の効果を期待できないが、SSc 重複症候群や高度の免疫異常を伴うシェーグレン症候群併例では免疫抑制療法に反応する場合もある。

おわりに

従来、膠原病に伴う PAH は一つの病態として把握されてきた。しかし、その病態はきわめて多様であり、特に SSc 患者では PH は全身の血管障害、線維化病変の一つにすぎない。さらなる予後改善のためには、SSc-PH の特殊性を理解し、病態評価に基づいた厳密な薬剤調整による治療の最適化と SSc 病態を是正する新たな治療の開発が求められる。

著者の COI (conflicts of interest) 開示: 桑名 正隆; 講演料 (アクテリオン ファーマシューティカルズ ジャパン、ファイザー、グラクソ・スミスクライン)。

引用文献

- 1) Van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: An American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.
- 2) Trojanowska M. Cellular and molecular aspects of vascular dysfunction in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 453-60.
- 3) Yamaguchi Y, et al. Proangiogenic hematopoietic cells of monocytic origin: roles in vascular regeneration and pathogenic processes of systemic sclerosis. *Histol Histopathol* 2013; 28: 175-83.
- 4) Shirai Y, et al. Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. *Rheumatology* 2012; 51: 1846-54.
- 5) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hyperten-

- sion in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 2009; 34: 371-9.
- 6) Fox BD, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2013; 42: 1083-91.
- 7) Yasuoka H, et al. Combined interstitial lung disease and pulmonary hypertension in systemic sclerosis: pathophysiology and management. *CML-Pulmonary Hypertension* 2012; 3: 105-15.
- 8) Coghlan JD, et al. Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013; 73: 1340-9.

Abstract

Pulmonary hypertension as one of vascular complications in patients with systemic sclerosis

Masataka Kuwana

Division of Rheumatology, Department of Internal Medicine, Keio University School of Medicine

Pulmonary hypertension (PH) is caused by various underlying pathogenesis. PH associated with systemic sclerosis (SSc) remains a unique subgroup with poor prognosis even in the modern treatment era. SSc-PH often has complex pathophysiologies consisting of pulmonary arterial hypertension, pulmonary veno-occlusive disease, PH left heart disease, and PH because of lung diseases and/or hypoxia. Current pulmonary vasodilators have been confirmed to be effective for pulmonary arterial hypertension alone, and they often unmask or worsen other forms of PH. Since it is difficult to fully assess mechanisms underlying SSc-PH before introduction of the treatment, in clinical practice it is important to monitor clinical and hemodynamic parameters frequently and to modify treatment regimens based on the underlying pathogenic process.



解説

強皮症の新分類基準*

桑名正隆**

Key Words : American College of Rheumatology, criteria, scleroderma, autoantibody, nailfold capillaries

はじめに

全身性硬化症(systemic sclerosis ; SSc)または強皮症, 全身性強皮症は皮膚, 内臓諸臓器の線維化, 末梢循環障害, 自己抗体陽性を主徴とする結合組織疾患で, いまだに高い有効性エビデンスを持つ治療法のない難治性疾患である。その理由は病態, 臨床症状, 経過の多様性から全例に効果を示す画一的な治療法を見出すことが難しいことによる。また, 線維化・血管リモデリングは一度完成すると可逆性に乏しいことから, 適切なタイミングでの治療介入が必要である。そのため, 機能障害進行が予測される例を早期に見極め, 適切な時期に治療介入をすることが, 病態進展を阻止する最善の方法と考えられている。同様の概念はすでに関節リウマチ(rheumatoid arthritis ; RA)で確立されている。早期治療により機能予後の改善が得られるエビデンスが構築され, 診療の場で絶大な効果を上げているのは周知の事実である。RAでは早期治療介入を推進するため, 2010年にアメリカリウマチ学会(American College of Rheumatology ; ACR)とヨーロッパリウマチ学会(European League Against Rheumatism ; EULAR)が共同で新しい分類基準を作成した²⁾。一方, SScでは1980年にACRの小委員会が作成した分類予備基準が長らく用いられてきた。この基準は研究に登録する症例を施設間で統一することを目的

表1 SScの分類予備基準(ACR, 1980)

<大基準>
近位皮膚硬化 (中手指節間関節あるいは中足指節間関節を越える両側性の皮膚硬化)
<小基準>
1) 手指硬化 手指あるいは足趾に局限する皮膚硬化
2) 指尖陥凹性瘢痕, あるいは指腹の萎縮 循環障害による指先の凹みまたは指腹の萎縮
3) 両側性肺底部の線維症 X線による両側肺底部の網状影または蜂窩肺
大基準, あるいは小基準2項目以上を満たせば強皮症と分類

限局性強皮症, 好酸球性筋膜炎などのpseudosclerodermaを除外する。

に作成されたため, 確実例を把握することに主眼がおかれた。そのため作成段階で用いたコホートでは早期例や軽症例は除外された。その結果, 1980年ACR基準の満足例と実際の診療におけるSSc診断例との不一致が問題点として指摘され, さまざまな研究者が改訂案を提唱してきた。膠原病領域で早期治療介入の重要性が強調されるようになり, ようやく2009年に新しいSSc分類基準の作成を目的としたACR, EULARのメンバーによるTask Forceが構成され, 2013年に2013年ACR/EULAR分類基準として発表された。本稿では新分類基準の作成に至った背景と作成経過について概説する。

* New classification criteria for systemic sclerosis.

** Masataka KUWANA, M.D., Ph.D.: 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学分野〔〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5〕; Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8603, JAPAN

1980年ACR分類基準とその問題点

1980年にACRの診断および治療基準作成委員会が提唱した分類予備基準(表1)では、異なる施設で行われる臨床研究を標準化する目的で作成されており、診療における診断のための基準でないことが明記されている³⁾。この基準の作成にあたっては、米国、カナダ、メキシコ計29施設の専門医がSSc、全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus; SLE)、多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis; PM/DM)、レイノー病と診断した797例の400項目を越える臨床データが基礎となっている。まず基準作成の意義と方法について多くの時間が費やされ、対象からSSc早期または疑い例、他の膠原病の基準を同時に満たす重複症候群、限局性強皮症などのSSc類似疾患(pseudoscleroderma)を除外した。その上で、SSc確実例264例と疾患対照413例から単変量、多変量解析を用いて感度、特異度が高く、かつ項目数を最小限に抑えた基準が策定された。その結果、感度91%、特異度99.8%と単独で最も優れた近位皮膚硬化が大基準として抽出された。近位皮膚硬化とは、中手指節間(metacarpophalangeal; MCP)関節または中足指節間(metatarsophalangeal; MTP)関節を越えて近位まで広がった皮膚硬化局面のことである。さらに、近位皮膚硬化を満たさない症例を拾い上げるために手指に限局した皮膚硬化、指尖陥凹性癬痕または指腹の萎縮、両側肺底部の線維症の3つの小基準が選定された。指尖陥凹性癬痕は指の先端部に出現する不整形あるいは虫食い状の上皮の凹みであり、慢性的な末梢循環障害の結果として生じる。指腹の萎縮は正常では乳頭状に隆起している指腹中央が半球型となり、隆起が消失した状態をさす。それらを加えることにより感度は97%まで上昇したが、特異度は98%へと低下した。本基準を1,300例以上の膠原病確診例のデータベースで検証したところ、感度92%、特異度96%と良好な結果が確認された。

1980年ACR基準では、作成に用いたデータからSSc疑い/早期例を除外したことから、早期例や軽症例を想定しない基準であることは明白で

ある。実際に解析から除外したSSc疑い/早期例における感度は63%と低かった。その後、さまざまなコホートで1980年ACR基準の有用性が検討され、臨床的にSScと診断された例における感度は53~87%⁴⁾⁵⁾、限局皮膚硬化型SSc(lcSSc)で33~59%⁶⁾⁷⁾、近位皮膚硬化のないSScで67%と報告されている⁸⁾。ピッツバーグ大学のSScデータベースに登録されているlcSScのうち、1980年ACR基準満足例と非満足例を比較した報告では、2群間で臓器障害の程度、自己抗体の分布、生命予後に差がなかった⁹⁾。この結果から、臨床的にSScと診断されればACR基準の満足、非満足にかかわらずSScとして扱うべきと結論づけられている。また、疾患修飾療法の適応となるSSc関連自己抗体陽性で皮膚硬化の急速な進行を伴う早期びまん皮膚硬化型SSc(dcSSc)における感度も70%と報告され¹⁰⁾、新規治療薬の臨床試験の適格基準としても課題が残る。また、長い罹病期間を経て皮膚硬化の改善例、SScに特徴的な臓器病変を伴うが明らかな皮膚硬化のない例(SSc sine scleroderma)の多くも本基準を満たさない。

SSc早期例の把握に有用な臨床所見

SScを早期に捉えるためには、まず疾患の自然経過を理解する必要がある。SScは経過中に最大の皮膚硬化が肘あるいは膝を越えるか否かでdcSSc、lcSScの2つの病型に分類され、病型間で自然経過が異なる。dcSScでは皮膚硬化とレイノー現象の出現がほぼ同時で、発症後3~5年間に皮膚硬化が急速に進行する。皮膚硬化がピークに達するとその後は無治療でもゆっくり改善する例が多い。われわれの施設の92例のdcSSc患者では、レイノー現象出現から皮膚硬化などのレイノー現象以外のSSc症状の自覚までの平均期間は6か月(範囲-8~60か月)、SSc診断までの平均期間は9か月であった。一方、lcSScは数年から十数年にわたってレイノー現象が先行し、皮膚硬化が出現しても長期にわたり軽度で変化に乏しい。早期にSScを捉える臨床所見として以下の身体所見や検査結果が知られている。

1. レイノー現象

レイノー現象は寒冷曝露や精神的緊張により

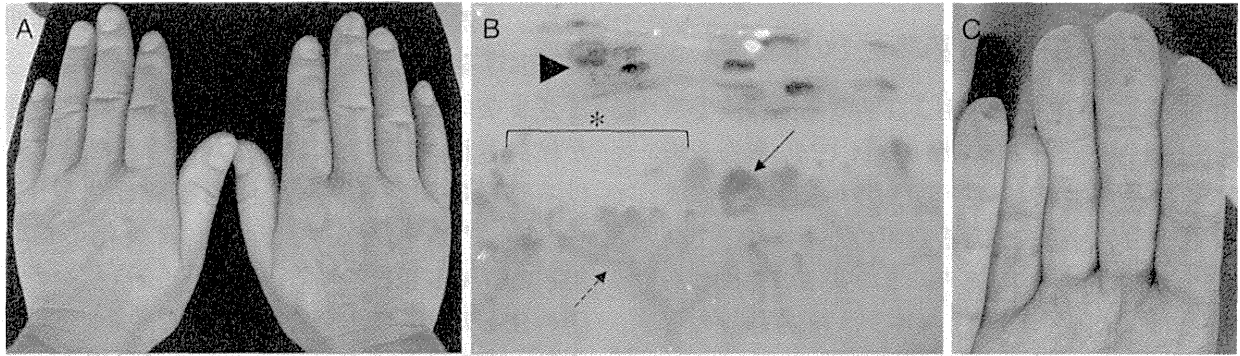


図1 2013年ACR/EULAR分類基準に新たに加わったSScに特徴的な身体所見

A：手指腫脹と近位指節間関節より遠位の皮膚硬化。B：SScに特徴的な爪郭毛細血管所見(100倍)。毛細血管の減少(*), ループ拡張(実線矢印), 異常血管新生(点線矢印), 爪上皮の出血点(矢印頭)。C：手指に多発する斑状の毛細血管拡張。

誘発される手指の3相性の色調変化のことで、典型的には白(虚血)→紫(チアノーゼ)→赤(再疎通)の変化を示す。2相以上の色調変化があればレイノー現象とみなす。足趾, 耳介, 鼻で観察されることもある。SScの95%以上で観察され, 皮膚硬化に先立って出現することがほとんどである。そのため, SSc診断における感度はきわめて高いが, SSc以外の膠原病, バージャー病, 動脈硬化症, 糖尿病などの末梢動脈疾患, 多血症, 基礎疾患のない原発性レイノー病でもみられることから特異度は低い。また, 問診のみではレイノー現象の有無を正確に判断することは難しい場合があり, その際には患者に症状出現時の写真記録を依頼することで確認する。

2. 手指腫脹(puffy fingers)

手指全体が腫脹するが, 圧痕を生じず, 熱感も伴わない(図1-A)。手背まで広がることもある(手背腫脹)。病理組織では真皮から皮下の結合組織の増生と浮腫を認める。詳細な機序は不明だが, 早期の線維化, 静脈側の循環障害との関連が考えられている。レイノー現象と同時または遅れて出現し, 皮膚硬化の顕性化に先立つことが多い。SSc以外の膠原病に伴うことがあり, 特に混合性結合組織病(mixed connective tissue disease; MCTD)では高率にみられる。

3. 爪郭毛細血管異常

手指爪郭は眼底とともに毛細血管を外部から直接観察できる数少ない部位である。健常では毛細血管が折り返すループ構造が規則正しく並んでいる。1980年代初頭に, MaricqらはSSc患

者で特徴的な爪郭毛細血管像がみられることを見出した(図1-B)¹¹⁾。すなわち, 個々の毛細血管が拡張し, ループが蛇行, 巨大化する(giant capillaries)。さらに, 毛細血管数が減少し, ループ構造が不規則となり, まったく血管のない無血管領域が出現する(capillary loss)。高率に爪上皮の出血点を伴う。研究目的では顕微鏡下で100倍程度まで拡大して観察するが, 一般診療ではデルマトスコープで十分評価できる。DMで見られることがあるが, 毛細血管ループ拡張が主体で, 毛細血管減少は顕著でない。

4. 自己抗体

SScでは培養細胞を基質とした間接蛍光抗体法による抗核抗体の陽性頻度が95%以上と高い。トポイソメラーゼIなどさまざまな核抗原に対する自己抗体が検出され, それらの検出はSScの診断や病型分類に有用である。わが国で保険収載されている自己抗体は抗トポイソメラーゼI抗体, 抗RNAポリメラーゼIII抗体, 抗セントロメア抗体の3種である。わが国で実施された多施設での検討では, 3種の自己抗体の感度はそれぞれ10~30%, 特異度は90%以上であった¹²⁾。SSc患者の10%程度で抗U1RNP抗体が陽性となるが, SLEやMCTDでも検出されることから, SScに必ずしも特異的ではない。

5. 上記所見の組み合わせ

レイノー現象を有する症例の中から将来SScへと進展を予測する臨床所見を検討する前向き研究がカナダの研究グループより報告されている¹³⁾。レイノー現象を有するが, いかなる膠原病の分類

表2 SScの診断基準(厚生労働省研究班による, 2004)

<大基準>
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化*
<小基準>
1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2) 手指尖端の陥凹性癬痕, あるいは指腹の萎縮**
3) 両側性肺基底部の線維症
4) 抗Scl-70(トポイソメラーゼI)抗体または抗セントロメア抗体陽性
大基準, あるいは小基準1)および2)~4)の1項目以上を満たせば強皮症と診断

* 限局性強皮症を除外する. ** 手指の循環障害によるもので, 外傷などによるものを除く.

基準も満たさない586例を対象とし, 登録時に爪郭毛細血管とSSc関連自己抗体(抗セントロメア抗体, 抗トポイソメラーゼI抗体, 抗RNAポリメラーゼIII抗体, 抗Th/To抗体)を評価し, その後最長20年間追跡した. その結果, 74例(12.6%)が1980年ACR基準を満たすSScへと進展した. 爪郭毛細血管異常またはSSc関連自己抗体陽性を早期SScと定義したところ, 140例のうち66例(47%)がSScへと進展した. 一方, 爪郭毛細血管異常, SSc関連自己抗体陽性を認めないが, 抗核抗体陽性, 炎症反応陽性や血球減少などの検査値異常, または膠原病を疑わせる身体所見を有した236例を膠原病疑いとしたところ, そのなかの8例(3.4%)がSScに進展した. 早期SSc, 膠原病疑いに該当しない210例の中からSScに進展した例はなかった. したがって, レイノー現象, 爪郭毛細血管異常, SSc関連抗体はいずれもSSc早期例の抽出に有用であることが確認された.

1980年ACR基準の感度向上の試み

1980年ACR基準は確診例の取り込みを優先したことから, 臨床的にSScと診断されても基準を満たさない症例が多く存在する. そのため, それら症例を拾い上げるためにさまざまな試みが行われてきた. Lonzettiらの報告によると, 152例のlcSScのうちACR基準を満たした例はわずか33%であったが, 爪郭毛細血管異常と抗セントロメア抗体を小基準に加えることで感度が92%まで改善している⁷⁾. 一方, カナダの研究グループは1980年ACR基準の小項目に爪郭毛細血管異常と斑状の毛細血管拡張を加えることで, 近

位皮膚硬化のないSScにおける感度が67%から99%まで上昇したことを報告している⁸⁾. わが国の厚生労働省研究班による診断基準では, 1980年ACR基準の感度を改善するために一部変更している(表2)¹⁴⁾. まず, 1980年ACR基準では胸部X線による肺線維症とされていたが, X線という条件を取り除くことで高解像度CTにより検出される軽度の間質性肺疾患も含めている. さらに, 抗トポイソメラーゼI抗体と抗セントロメア抗体いずれかが陽性という項目を小基準に加えている. ただし, 抗セントロメア抗体はシェーグレン症候群, RA, とくに高齢者で陽性となることから, 手指または足趾の硬化を必須項目としている. これら1980年ACR基準の変更により感度は上昇することが確認されているが, 特異度の検討は行われていない.

新たな分類基準作成の試み

早期SScの抽出に有用な臨床所見としてレイノー現象, 爪郭毛細血管異常, SSc関連自己抗体が知られていたことから, LeRoyとMedsggerはそれらを組み合わせた早期SScの分類基準を提案した. すなわち, レイノー現象を有するが皮膚硬化がなく, 将来SScへと進展する一群を限局全身性強皮症(limited SSc; lSSc)と名づけた(表3)¹⁵⁾. この基準ではレイノー現象を厳格に定義し, それに加えてSScに特徴的な爪郭毛細血管異常, SSc関連自己抗体を取り上げている. レイノー現象が医師により他覚的に確認されれば, 爪郭毛細血管異常, 自己抗体のいずれかを満たせばlSScと分類するが, レイノー現象が問診だけの場合は両者を満足することを要求している. lSScの基準を満たす例のうち皮膚硬化を伴えばlcSSc, dcSScのいずれかに分類する. したがって, SScをlSSc, lcSSc, dcSScの3つのサブセットとして理解することで1980年ACR基準から洩れた例, 特に早期例を拾い上げる試みは注目に値する. 本基準の自己抗体には一般診療で測定できないものが含まれているため, 抗セントロメア抗体と抗トポイソメラーゼI抗体に限定した改変版が主に用いられてきた. たとえば, 49例と少数例のSScを対象としたコホート研究では, 1980年ACR基準の満足率は67%に対し, 改

表3 限局全身性強皮症 (ISSc) の分類基準 (LeRoy と Medsger による, 2001)

1) レイノー現象：以下のいずれかを医師が確認 白→紫→赤のうち2相以上の色調変化の直接観察 寒冷刺激による血流低下
2) 爪郭毛細血管異常(ループ拡張, 無血管領域など)
3) 強皮症特異的の自己抗体：以下の自己抗体が1:100以上の抗体価で陽性 抗セントロメア抗体, 抗トポイソメラーゼI抗体, 抗U3RNP/フィブリラリン抗体, 抗RNAポリメラーゼIII抗体, 抗PM-Scl抗体, 抗フィブリリン抗体
1)および2), 3)のいずれかを満たせばISScと分類
1)が問診のみの場合は2), 3)の両方を満たせばISScと分類
SScの診断基準
1. ISSc: ISScのみを満たす
2. lcSSc: ISSc + 肘・膝の遠位に局限する皮膚硬化
3. dcSSc: ISSc + 肘・膝を越えて近位に広がる皮膚硬化
4. 好酸球性筋膜炎: ISSc, lcSScの基準を満たさない近位部の皮膚硬化

表4 SScの診断基準案 (Nadashkevich による, 2004)

Autoantibodies	自己抗体 (抗セントロメア抗体, 抗トポイソメラーゼI抗体, 抗フィブリラリン抗体)
Bibasilar pulmonary fibrosis	胸部X線による両側肺底部の肺線維症
Contracture	手指屈曲拘縮
Dermal thickening proximal to wrists	手首を越える手指硬化
Calcinosis cutis	X線で検出される皮下石灰化
Raynaud's phenomenon	レイノー現象
Esophageal distal hypomotility	下部食道の蠕動低下
Sclerodactyly	手指硬化症
Telangiectasia	毛細血管拡張
3項目以上を満たせばSScと診断	

変 LeRoy と Medsger の ISSc 分類基準の満足率は80%まで改善したことが示されている¹⁶⁾。また, 前出のレイノー現象を有する症例の中から将来SScへと進展を予測する臨床所見を検討したカナダの前向き研究では, 1980年ACR基準の満足度をアウトカムとすると, 改変LeRoyとMedsgerのISSc分類基準満足例における陽性的中度は79%, 陰性的中度は93%と良好な結果が得られている¹³⁾。

ウクライナの研究グループは752例の膠原病, SSc類似疾患(うちSSc170例)のコホートをを用いてSSc分類に有用な項目を絞り込み, 別のコホートでの検証作業を通じて, 新たなSSc分類基準を提唱した(ABCD-CREST)(表4)¹⁷⁾。1980年ACR基準の満足率が69.7%のコホートで検証し, 感度99%, 特異度100%ときわめて良好な結果が報告されているが, 他の研究者による検証は行われていない。

カナダの研究グループは1,048例のSScを解

析し, 1980年ACR基準の満足率は88%で, レイノー現象, 近位皮膚硬化, 斑状の毛細血管拡張, SSc関連自己抗体(抗セントロメア抗体, 抗トポイソメラーゼI抗体)の段階的アルゴリズムを用いると感度は97%まで上昇することが示された¹⁸⁾。ただし, この研究も対照群が設定されていないことから特異度について検討されていない。

2013年ACR/EULAR基準の作成

SScの新しい分類基準の必要性が長らく認知されていたにもかかわらず, 国際的な枠組みでの取り組みが進まず, それぞれの研究者が独自に1980年ACR基準の修正や新たな基準案を提唱してきた。このような状況を踏まえ, SScの新分類基準策定のためのACR, EULARのメンバーによるTask Forceがようやく2009年に構成された。2000年以降にACR, EULARそれぞれで分類基準の位置づけや, その作成方法について多くの

表5 2013年ACR/EULAR分類基準の感度および特異度

	Derivatiion コホート (n = 200)		Validation コホート (n = 405)		Validation コホート 罹病期間3年以内(n = 100)	
	感度	特異度	感度	特異度	感度	特異度
1980年ACR基準	80%	77%	75%	72%	75%	72%
LeRoyとMedsgerの基準	76%	69%	75%	78%	80%	76%
2013年ACR/EULAR基準	95%	93%	91%	92%	91%	90%

(文献²²⁾²³⁾より引用改変, 作成)

議論がされ、ある程度のコンセンサスが得られていたことが追い風になった¹⁹⁾²⁰⁾。作成に先立って、1980年ACR基準と同様に、診断基準ではなく、臨床試験を含めた研究に含めるSScの選択を目的とした分類基準を作成することが確認された。このことは本基準を臨床での診断に用いることを制限するのではない。理想的には診断基準と分類基準が同一であることが望ましく、診療での使用の前提として策定後のさまざまな検証作業が必要なことを示している。新分類基準では早期および罹病期間の長い皮膚硬化改善例を取り込み、SScを構成する血管病変、免疫異常、線維化の3つの病態を包括し、可能な範囲で診療での診断に活用できることを目標とした。

まず、北米とヨーロッパから35名のエキスパートに対してWebを用いてSSc分類に有用と思われる項目をあげてもらい168項目が候補として収集された²¹⁾。次に、Delphi法を用いて項目の絞り込みを行った。具体的には、エキスパートに各項目についてSSc分類基準としての適切性(appropriate score)を1~9でスコア化するように依頼し、それらを集計することで順位づけを行った。さらに、項目の組み合わせについても意見を集約し、最終的に23項目に絞り込んだ。複数のコホートから抽出した750例のSSc, 1,071例のSSc以外の対照疾患のデータをもとに、SScに特異度が高く、お互いに相関が低い項目の組み合わせと個々の項目の有用度(ポイント)を統計学的手法、さらにはエキスパートの意見に基づいて選択していった。さらに、RA分類基準に準じてスコア制を採用することとし、SSc群と非SSc群を最も効率的に層別化する閾値を設定した。最終的に作成された基準案をderivation, validationコホートを用いて検証し、1980年ACR基準や改変LeRoyとMedsger基準に比べて感度、特異度

ともに優れていることが確認された(表5)²²⁾²³⁾。特に発症3年以内の早期例でも90%以上の高い感度が確認されたことで、当初の目的はほぼ達成されたといっても過言ではない。

2013年ACR/EULAR基準の活用法

表6に2013年ACR/EULAR基準を示す²²⁾²³⁾。各項目にポイントがつけられ、それらの合計が9以上であればSScと分類する。本基準では特に手指の所見(手指腫脹, 手指硬化症)が重視され、足趾についての記載はない。近位皮膚硬化は1980年ACR基準でも大基準として採用されていたが、新基準では手指に限定しているものの、それのみでSScの分類が可能である。皮膚硬化がない、または皮膚硬化が手指に局限する場合は、各項目のポイントを合計する。本基準を適用しない例として、すでに皮膚硬化などの臨床所見を説明できる他疾患を有する例、皮膚硬化を有するものの手指に皮膚硬化のない例があげられている。これらはいずれもモルフィアなどの限局性強皮症、好酸球性筋膜炎や腎性全身性線維症などのSSc類似疾患をあらかじめ除外するためである。一方、本基準はオーバーラップ症候群の診断を許容しており、たとえばSLEやPM/DM, RAとすでに診断されている例に適用しても構わない。本基準を当てはめる最も適切な例は手指に腫脹や手指硬化を有する例である。

新基準では身体所見に重点がおかれ、新たな項目が加わった(図1)。早期例を取り込むためにレイノー現象, 手指腫脹, 爪郭毛細血管異常, SSc関連自己抗体が採用された。そのため、基準を使用する際には毛細血管顕微鏡もしくはデルマトスコープによる観察が必須である。SSc関連自己抗体として抗RNAポリメラーゼIII抗体を含めるかについて、特に臨床検査として普及していな

表6 2013年ACR/EULARによる新SSc分類基準

ドメイン	基準項目	ポイント
手指硬化がMCP関節を越えて近位まで存在(近位皮膚硬化)		9
手指の皮膚硬化 (ポイントの高い方を採用)	手指腫脹(puffy fingers)	2
指尖部所見 (ポイントの高い方を採用)	MCP関節より遠位に限局した皮膚硬化	4
爪郭毛細血管異常	手指潰瘍	2
毛細血管拡張	指尖陥凹性瘢痕	3
肺病変 (いずれか陽性)		2
レイノー現象	肺動脈性肺高血圧症	2
SSc関連自己抗体 (いずれか陽性)	間質性肺疾患	3
	抗セントロメア抗体	3
	抗Scl-70/トポイソメラーゼI抗体	
	抗RNAポリメラーゼIII抗体	

以下のスコアリングに当てはめ、合計9以上であればSScに分類する。*皮膚硬化を有するが手指に皮膚硬化がない例、臨床所見を説明できる他疾患を有する例には本基準を適用しない。(文献²²⁾²³⁾より引用改変、作成)

いカナダの研究者から反対意見もあったが、本抗体の高い特異性から採用された経緯がある。さらに、罹病期間の長い例の取り込みのため毛細血管拡張とSScに好発する肺疾患(間質性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症)が含まれている。毛細血管拡張は手指、手掌に好発する境界明瞭、円形もしくは楕円形の斑状、紅色調の皮疹で、圧迫により消退する(図1-C)。口唇など粘膜面も好発部位である。

現在さまざまな施設で新基準の検証作業が進められ、1980年ACR基準に比べて感度が大幅に向上していることが学会報告レベルで確認されている。しかしながら、診療で診断基準として使用することについて、現状ではまだ慎重な立場をとらざるを得ない。ただし、新基準は診断基準としての活用を念頭において作成されたため、感度、特異度がきわめて高い(エキスパートによる臨床診断と一致する)ことが証明されれば、診療における有用な診断ツールになるであろう。

おわりに

ACR分類予備基準の作成から33年を経て、ようやく新しいSSc分類基準が改訂された。エキスパートによる経験と統計学的手法をうまく調和させて作成された点は評価に値する。有用性に関する検証作業はこれからであるが、早期例の抽出が容易になることは間違いなく、将来的にそれらを対象とした治療介入試験が実施さ

れるであろう。早期SScの把握が広く普及することでSScの診療体系が大きく変換することを期待したい。

文 献

- 1) Matucci-Cerinic M, Allanore Y, Czirjak L, et al. The challenge of early systemic sclerosis for the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) community. It is time to cut the Gordian knot and develop a prevention or rescue strategy. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1377.
- 2) Funovits J, Aletaha D, Bykerk V, et al. The 2010 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism classification criteria for rheumatoid arthritis: methodological report phase I. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1589.
- 3) Masi AT, Rodnan GP, Medsger TA Jr, et al. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581.
- 4) Maricq HR, Valter I. A working classification of scleroderma spectrum disorders: a proposal and the results of testing on a sample of patients. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22(3 Suppl 33): S5.
- 5) Meyer O, Fertig N, Lucas M, et al. Disease subsets, antinuclear antibody profile, and clinical features in 127 French and 247 US adult patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2007; 34: 104.

- 6) Hachulla E, Launay D. Diagnosis and classification of systemic sclerosis. *Clin Rev Allergy Immunol* 2011 ; 40 : 78.
- 7) Lonzetti LS, Joyal F, Raynauld JP, et al. Updating the American College of Rheumatology preliminary classification criteria for systemic sclerosis : addition of severe nailfold capillaroscopy abnormalities markedly increases the sensitivity for limited scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 : 735.
- 8) Hudson M, Taillefer S, Steele R, et al. Improving the sensitivity of the American College of Rheumatology classification criteria for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 : 754.
- 9) Poormoghim H, Lucas M, Fertig N, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma : demographic, clinical, and serologic features and survival in forty-eight patients. *Arthritis Rheum* 2000 ; 43 : 444.
- 10) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler MJ. Revising the classification criteria for systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55 : 992.
- 11) Maricq HR, LeRoy EC, D'Angelo WA, et al. Diagnostic potential of in vivo capillary microscopy in scleroderma and related disorders. *Arthritis Rheum* 1980 ; 23 : 183.
- 12) Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked immunosorbent assay. *Rheumatology* 2009 ; 48 : 1570.
- 13) Koenig M, Joyal F, Fritzler MJ, Roussin A, et al. Autoantibodies and microvascular damage are independent predictive factors for the progression of Raynaud's phenomenon to systemic sclerosis : a twenty-year prospective study of 586 patients, with validation of proposed criteria for early systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2008 ; 58 : 3902.
- 14) 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」研究班. 強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針2007改訂版. 2007.
- 15) LeRoy EC, Medsger TA Jr. Criteria for the classification of early systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001 ; 28 : 1573.
- 16) Ziswiler HR, Urech R, Balmer J, et al. Clinical diagnosis compared to classification criteria in a cohort of 54 patients with systemic sclerosis and associated disorders. *Swiss Med Wkly* 2007 ; 137 : 586.
- 17) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M. A proposal of criteria for the classification of systemic sclerosis. *Med Sci Monit* 2004 ; 10 : CR615.
- 18) Hudson M, Fritzler M, Baron M. Systemic sclerosis : establishing diagnostic criteria. *Medicine* 2010 ; 89 : 159.
- 19) Dougados M, Betteridge N, Burmester GR, et al. EULAR standardised operating procedures for the elaboration, evaluation, dissemination, and implementation of recommendations endorsed by the EULAR standing committees. *Ann Rheum Dis* 2004 ; 63 : 1172.
- 20) Singh JA, Solomon DH, Dougados M, et al. Development of classification and response criteria for rheumatic diseases. *Arthritis Rheum* 2006 ; 55 : 348.
- 21) Fransen J, Johnson SR, van den Hoogen F, et al. Items for developing revised classification criteria in systemic sclerosis : Results of a consensus exercise. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 ; 64 : 351.
- 22) van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2737.
- 23) van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis : an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 1747.

* * *

特集

肺高血圧症の新展開

混合性結合組織病と肺高血圧症*

桑名正隆**

Key Words : mixed connective tissue disease (MCTD), pulmonary arterial hypertension (PAH), anti-U1 RNP antibody, Doppler echocardiogram*

はじめに

混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease; MCTD) は1972年に米国のリウマチ医 Sharpらにより提唱された疾患概念である¹⁾。MCTDを規定する特徴は膠原病にみられる臨床所見の併存, 抗U1-RNP抗体陽性である。欧米ではMCTDの独立性について否定的な研究者が多いが, わが国では行政が主導する形で広く受け入れられてきた。MCTDは当初, 生命予後良好な疾患とされたが, 肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension; PAH) の発症頻度が高いことが明らかにされた。本稿では, 現状でのMCTDの位置づけとPAH克服のための取り組みについて概説する。

MCTDの疾患概念

膠原病では複数の疾患が混合する例, ある疾患から別の疾患に移行したと言わざるをえない例など1つの疾患単位に当てはまらないケースがしばしばみられる。このような例は古くから知られており, オーバーラップ症候群または重複症候群と呼ばれてきた。オーバーラップ症候群は多彩な症例を包括することから, その中から均質なサブ

セットを抽出することは診療上きわめて有用である。Sharpらは血清自己抗体に着目することでMCTDという均質な疾患単位の確立を試みた¹⁾。Sharpらが提唱したMCTDの概念は2つのコンポーネントから構成される。第一は, 全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus; SLE), 全身性強皮症 (systemic sclerosis; SSc), 多発性筋炎/皮膚筋炎 (polymyositis/dermatomyositis; PM/DM) にみられる臨床所見が同一患者に同時あるいは経過とともに認められるオーバーラップ症候群としての特徴である。第二は, 血清中に抗U1-RNP抗体が高力価に存在する自己抗体プロフィールであり, SLEに特異性の高い抗Sm抗体は陰性もしくは低力価と規定された。

抗U1-RNP抗体と抗Sm抗体はU1-RNP分子の異なる構成蛋白を認識するために高率に併存し, 抗Sm抗体陽性のほぼ全例が抗U1-RNP抗体を保有する²⁾。一方, 抗U1-RNP抗体単独陽性例も多く存在する。MCTDでは, 抗U1-RNP抗体が高力価かつ単独陽性と規定することで抗Sm抗体陽性例との差別化を実現した。

しかし, 単純にMCTDイコール抗U1-RNP抗体陽性のオーバーラップ症候群ではない。元来, オーバーラップ症候群には膠原病の典型的な臨床所見が共存する定型例 (診断確定膠原病の重複) と, 複数の膠原病の症状を有するが診断確定膠原病が1つ, もしくはない不完全例に分類され

* Mixed connective tissue disease and its association with pulmonary hypertension.

** Masataka KUWANA, M.D., Ph.D.: 日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 (〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5); Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8603, JAPAN

表1 MCTDの診断基準(厚生労働省研究班2004年度再改訂版)

混合性結合組織病の概念	
全身性エリテマトーデス, 強皮症, 多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し, 血清中に抗U1-RNP抗体がみられる疾患である。	
I. 中核所見	
1. Raynaud現象	
2. 指ないし手背の膨張	
3. 肺高血圧症	
II. 免疫学的所見	
抗U1-RNP抗体陽性	
III. 混合所見	
A. 全身性エリテマトーデス様所見	
1. 多発関節炎	
2. リンパ節腫脹	
3. 顔面紅斑	
4. 心膜炎または胸膜炎	
5. 白血球減少(4,000/ μ l以下)または血小板減少(100,000/ μ l以下)	
B. 強皮症様所見	
1. 手指に局限した皮膚硬化	
2. 肺線維症, 拘束性換気障害(%VC=80%以下)または肺拡散能力低下(%DLCO=70%以下)	
3. 食道蠕動低下または拡張	
C. 多発性筋炎様所見	
1. 筋力低下	
2. 筋原性酵素(CK)上昇	
3. 筋電図における筋原性異常所見	
診断	
1. Iの1所見以上が陽性	
2. IIの所見が陽性	
3. IIIのA, B, C項のうち, 2項以上につき, それぞれ1所見以上が陽性。	
以上の3項を満たす場合を混合性結合組織病と診断する。	
付記	
1. 抗U1-RNP抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし, 二重免疫拡散法が陽性でELISAの結果と一致しない場合には, 二重免疫拡散法を優先する。	

(文献⁶⁾より引用)

る。たとえば, 前者はSLE所見でのループス腎炎や中枢神経ループス, SSc所見でびまん皮膚硬化型などきわめて特徴的な症状が併存する場合で, このような例は当初のMCTDの疾患概念より定型的オーバーラップ症候群の方がふさわしい。一方, SLE所見として紅斑, 血球減少症, 漿膜炎, SSc所見として手指に局限する皮膚硬化, PM/DM所見として軽度の筋力低下, 筋原性酵素の上昇

などを組み合わせて有するが, 各疾患に特徴的な所見を欠く不完全型がMCTDの概念に合致する。しかし, このあいまいな点がMCTDの疾患単位としての独立性を疑問視する原因の1つになっている。なぜなら, 軽症の膠原病の組み合わせは疾患として完成する前の移行期という考え方でも説明が可能だからである。実際に, Sharpが最初にMCTDとして報告した25例を長期間フォローアップした報告では, 混合症状を最後まで維持した例は少なく, 多くはSScと診断された³⁾。したがって, MCTDはむしろ独立した疾患概念ではなく, 未分化または分類不能の結合組織病(undifferentiated or unclassified connective tissue disease; UCTD)という考えが提唱された⁴⁾。特に北米では, この理由によってMCTDの疾患としての独立性に否定的な研究者が多い⁵⁾。

一方, わが国ではMCTDの疾患概念が広く受け入れられ, 1982年に厚生省(当時)の特定疾患に指定され調査研究班が構成された。全国的な疫学調査により実態が把握され, 1993年に医療費の公費負担対象疾患となった。MCTD調査研究班は世界に先駆けて1988年に診断基準を提案し, これまで2度にわたって改定するとともに, MCTD領域の研究を主導してきた。

MCTDの診断

MCTDの診断には, 1988年に調査研究班が提案し, 1996年と2004年に2回にわたって改定してきた診断基準が使用されている(表1)⁶⁾。基本となるコンセプトは, ①中核症状として末梢循環障害, ②免疫学的所見として抗U1-RNP抗体陽性, ③混合所見としてSLE, SSc, PM/DM様所見のうち2疾患以上の所見のすべてを満たすことである。中核症状には従来レイノー現象, 指ないし手背の腫脹が含まれていたが, 2004年改定時に肺高血圧症が加えられた。レイノー現象は寒冷曝露や精神的緊張により誘発される手指の3相性の色調変化で, 典型的には白(虚血)→紫(チアノーゼ)→赤(再疎通)の変化を示す(図1)。2相以上の色調変化があればレイノー現象とみなす。MCTDの95%以上で観察されるが, SScを含めた他の膠原病, 基礎疾患のない原発性レイノー病でもみられることから特異度は低い。手指お

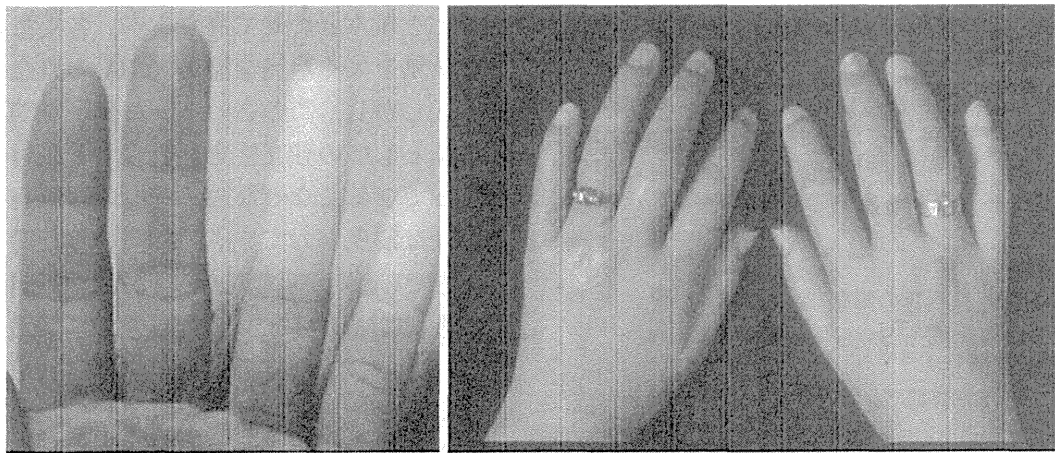


図1 MCTD診断基準に含まれる共通症状
左：レイノー現象(蒼白期)，右：指および手背の腫脹

よび手背腫脹もSScで高率に観察される(図1)。同様に，抗U1-RNP抗体もMCTDに必ずしも特異的でなく，SLE，SSc，PM/DM，原発性シェーグレン症候群など他の膠原病でも検出される。したがって，診断基準に含まれる項目はいずれもMCTDに特異的でないことを認識する必要がある。

一方，本基準では抗U1RNP抗体の力価や抗Sm抗体併存の有無についての記載はない。また，診断確定膠原病を重複する定型的オーバーラップ症候群も診断基準を満たす。一方，抗U1-RNP抗体陽性であっても混合所見がなければ本基準を満たさない。これら課題は残念ながら解決されておらず，抗U1-RNP抗体によって規定される疾患単位は共通認識であるものの，そのカバーする範囲については専門医の間でもコンセンサスが得られていない(図2)。後述するが，PAHの診療ではMCTDの診断基準にとられるのではなく，抗U1-RNP抗体陽性例全体をリスク集団と考えて，注意深く経過観察することが大切である。

MCTDと肺高血圧症

MCTDまたは抗U1-RNP抗体陽性例に特異性が比較的高い臨床所見として三叉神経障害，無菌性髄膜炎とともにPAHがあげられる。当初MCTDは重篤な臓器障害の頻度が少なく生命予後が良好と考えられていた。しかし，1970年代後半から肺高血圧症(pulmonary hypertension；PH)での死亡例の症例報告やケースシリーズが相次い

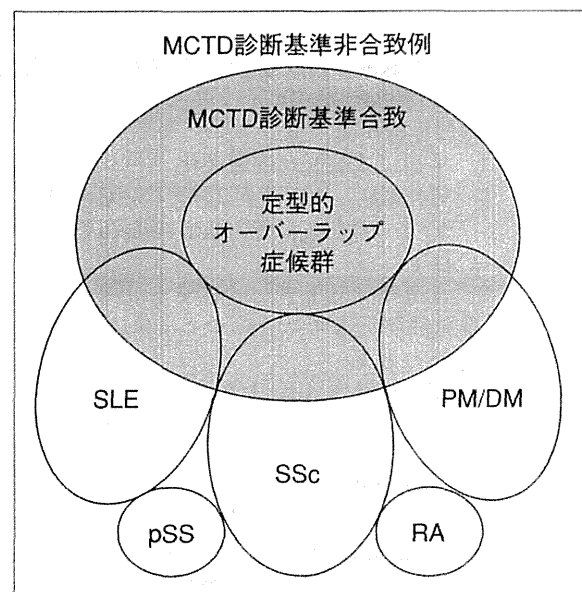


図2 抗U1-RNP抗体陽性例の分布
pSS：原発性シェーグレン症候群，RA：関節リウマチ

だ⁷⁾。剖検では特発性PAHと同様に叢状病変(plexiform lesion)を伴う肺細小動脈レベルでの血管リモデリングが示され，その本態はPAHと考えられた。当時は有効な治療法がなかったことから多くが診断後1年以内に死亡した。MCTD 47例の経時的な臨床経過をまとめた報告では，経過中に11例(23%)がPAHと診断され，死亡した11例中9例の直接死因がPAHであった⁸⁾。わが国のMCTD調査研究班が1984～1989年に行った多施設調査では，MCTD患者の5年生存率は96.9%と良好であったが，死因として最も多かったのはPAHであった⁹⁾。また，同研究班が1988年に実施した全国調査では，21施設から集められた60例

の膠原病に伴うPAHが検討された。そのうち基礎疾患として最も多かったのはMCTDで、膠原病に伴うPAHの43%を占めていた¹⁰⁾。この調査では、PAHを有するSLEの80%、SScで43%が抗U1-RNP抗体陽性であり、少なくとも日本人では抗U1-RNP抗体そのものがPAHのリスク因子と考えられる。

MCTDに伴うPHの臨床特徴

PHの発症頻度の高い膠原病としてSScとMCTDが知られており、その頻度は診断方法にもよるが10~20%程度とされる。前任の慶應義塾大学病院でのコホートではPHの頻度はSScの8.7%に対してMCTDで9.8%であった。また、SScでは多彩な病態を反映して左心疾患、間質性肺疾患などさまざまな臨床分類のPHがみられるが、SLEとMCTDでは90%以上がPAHであった。2000年以降に新規にPAHと診断された膠原病患者の基礎疾患分布ではSSc、MCTD、SLEがほぼ同じで25~30%であった¹¹⁾。したがって、わが国では膠原病に伴うPAHの基礎疾患としてMCTDの重要性がきわめて高い。

MCTDに伴うPAHは30~40歳代の若年女性が多く、高齢者が多いSScと対照的である¹¹⁾。MCTDではSLEと同様に原疾患の診断時にPAHが同時に診断される例が半数近くおり、SLEやPM/DM所見の悪化など疾患活動性に伴ってPAHが顕性化するケースが多い。一方、SSc所見が主体で、診断から5~10年を経てPAHが顕性化する例も存在する。MCTD患者においてPAHと関連する臨床所見として筋炎と抗SSA抗体が報告されている。

MCTDにおけるPAHのスクリーニング

PAHの診断では、スクリーニング、右心カテーター検査によるPHの診断、さらに他のPH臨床分類の除外の順に段階的に行う。労作時息切れや身体所見、胸部X線、心電図でPHの存在を疑う場合にPAHの精査を行うのは当然である。しかし、自覚症状がはっきりしない場合でも、MCTDでは診断時およびSLE、PM/DM症状の悪化時に必ずPAHのスクリーニングを行うべきである。一方、SLE、PM/DM症状に乏しくステロイド療法を必要としない例ではSScと同様に定期的な

スクリーニングを実施することが好ましい。

スクリーニングの具体的な方法については、MCTD研究班が作成したアルゴリズムが役立つ(図3)¹²⁾。経胸壁心エコーでは右心系の拡大や心室中隔の扁平化などの形態変化だけでなく、ドプラ法により求めた三尖弁逆流の最大ジェット速度から計算した三尖弁圧較差や右房圧予測値を加えた肺動脈収縮期圧の推定値が汎用されている。ただし、ドプラ法による推定圧と右心カテーターでの実測圧の相関は必ずしも強くないことから、心エコーはあくまでスクリーニングの手段であることを認識すべきである。ただし、推定肺動脈収縮期圧が50 mmHgを越えればPHが存在する可能性が高い。それ以下でも、37~50 mmHgでは右心カテーターの積極的な実施が推奨されている。PAHを早期に捉える有用なスクリーニング検査として、ほかに肺機能検査による一酸化炭素拡散能(diffusing capacity for carbon monoxide; DLCO)と脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide; BNP)またはその前駆体NT-proBNPがある。ただし、これらは単独での特異度は低いため、心エコー結果と組み合わせで評価する。

PHの診断には右心カテーター検査による肺動脈圧の測定が必要不可欠である。安静時平均肺動脈圧が25 mmHg以上でPHと診断できるが、PAHの診断には左心疾患、呼吸器疾患や肺胞低酸素、肺血栓塞栓症の除外が必要である。

MCTDに伴うPAHの治療戦略

PAHに対する効能を有する肺血管拡張薬(以下、PAH治療薬とする)の登場前は、MCTDを含めた膠原病に伴うPAHの診断後生存率は1年でわずか50%、3年で20%以下と極めて不良であった。一方、少なくとも2剤以上のPAH治療薬が使用可能になった後のコホートでは、1年後に80%以上の生存率を維持できるようになった¹¹⁾。また、多変量解析でPAH治療薬が死亡リスクを約1/10に下げる独立した要因であることも示されている¹¹⁾。ただし、3年以降の長期予後はいまだ満足できる成績でなく、さらなる改善を目指して早期からの積極的な治療介入が推奨されている。

治療の選択肢として、抗凝固療法、利尿薬、

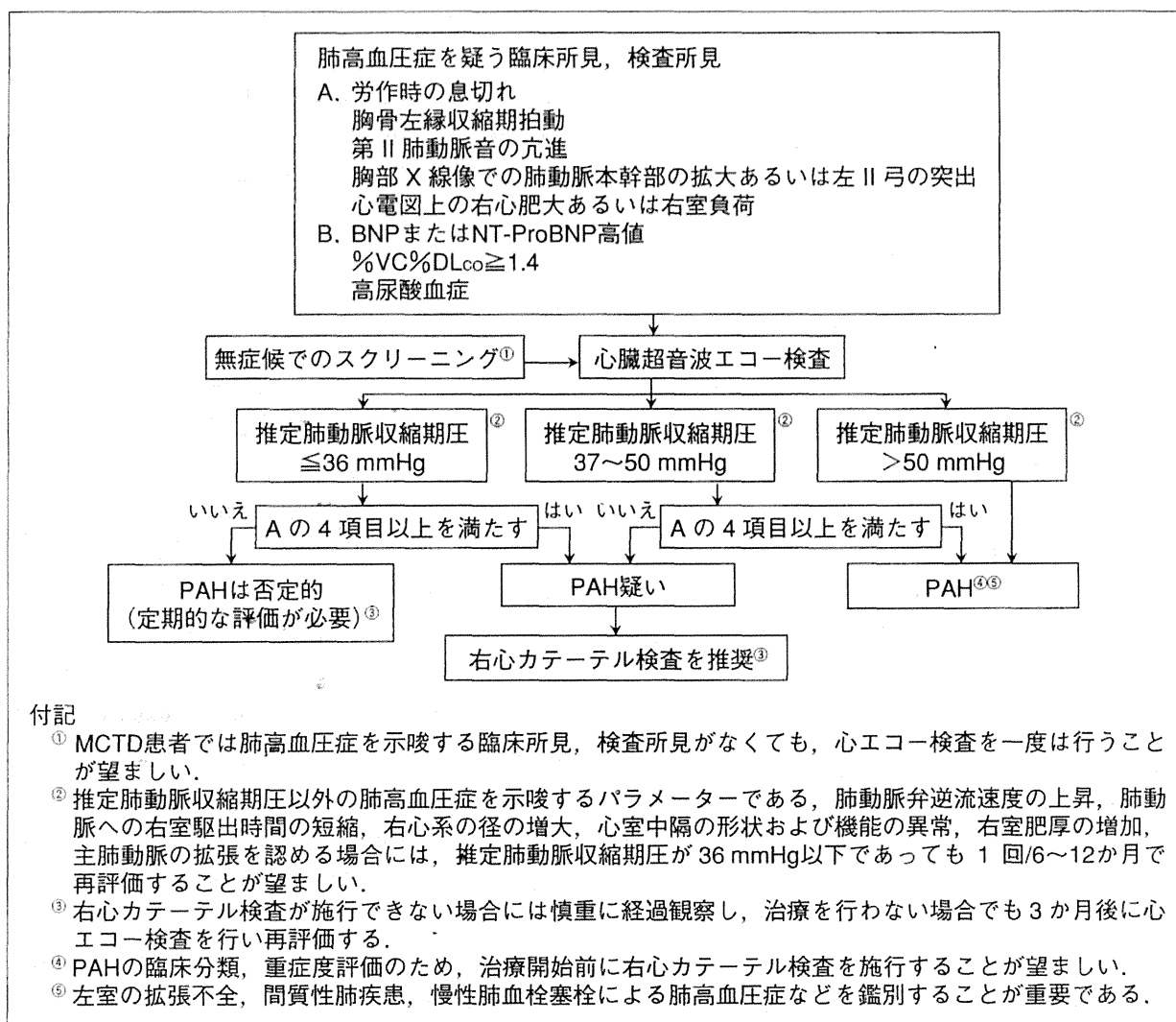


図3 MCTDのPAH診断アルゴリズム(文献¹²⁾より引用)

酸素療法など基礎治療に加えて, PAH治療薬(プロスタサイクリン誘導体, 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), 免疫抑制療法がある. MCTDに伴うPAHでは, SLEと同様に免疫異常を背景とした肺動脈の炎症, 細胞増殖が基礎となることから, 積極的な治療により血行動態の正常化が可能な例もある. しかし, 病態の制御が不十分だと, 不可逆的な血管リモデリングが進行してしまう. 現状の治療アルゴリズムでは治療開始3~6か月で血行動態を含めた再評価により治療効果を判定し, 不十分であれば異なる系統の薬剤を併用する段階的併用療法が推奨されている¹³⁾. しかし, 併用のたびに一時的な効果が得られても, しだいに効果が減弱し, 最終的には3剤を併用しても血行動態の悪化を阻止できないケースが多く経験される.

そのため, 最近ではPAHと診断した時点から2系統以上のPAH治療薬を同時もしくは1か月以内に開始し, 速やかに最大用量まで増量する早期併用療法が普及してきた.

一方, 膠原病に伴うPAHの中で免疫抑制療法に反応する例の特徴として, 基礎疾患としてSLE, MCTD, シェーグレン症候群, PAH診断あるいは増悪時に原疾患の活動性や著明な免疫異常を伴うことが知られている. ただし, 新たに出現したPAH, 急速に悪化するPAHも原疾患の活動性と考えるべきである. 有効例では比較的速やかに自覚症状や血行動態が改善するが, 肺動脈の炎症が遷延すると血管リモデリングが進行するため, 初回治療時に病態を完全に沈静化することが大切である. そのため, PAH治療薬と同時にしくは先行して大量ステロイド療法(プレド

The clinical characteristics of juvenile-onset systemic sclerosis in Japanese patients

Yuri Hatta · Minoru Hasegawa · Takashi Matsushita ·
Yasuhito Hamaguchi · Manabu Fujimoto ·
Kazuhiko Takehara

Received: 14 December 2012 / Accepted: 26 March 2013
© Japan College of Rheumatology 2013

Keywords Systemic sclerosis · Juvenile ·
Clinical feature · Laboratory feature

Dear Editor,

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by tissue fibrosis in the skin and internal organs. A study using data compiled in an international database of European, Asian, and South and North American patients found that juvenile-onset SSc (jSSc) is less severe and involves fewer internal organs than adult-onset SSc (aSSc) and that the former is associated with a higher 5-year survival rate (90 %) [1]. In a study carried out in the USA, jSSc patients were found to more frequently have an overlap syndrome, fetal cardiac disease, and improved survival compared with aSSc patients [2]. In addition, a literature review [3] of international jSSc studies demonstrated that patients with jSSc have a high rate of diffuse skin sclerosis (90 %), only rarely renal involvement, and a 5-year survival rate of around 90 %. In a recent study by our group involving Japanese SSc patients, anti-topoisomerase I antibody (Ab), anti-U1 ribonucleoprotein Ab, pitting scar, and long-term disease duration were associated with onset at a younger age, whereas anticentromere Ab

and interstitial lung diseases (ILD) were associated with onset at an older age [4]. In the study reported here, we assessed the clinical characteristics, including the clinical course of jSSc, in the same population.

This study included 321 Japanese patients who had visited Kanazawa University Hospital from 1984 until 2010. All patients fulfilled the criteria for SSc proposed by the American College of Rheumatology. Medical ethics committees of Kanazawa University approved the whole study, and informed consent was obtained from each patient. We defined SSc onset according to age at first onset of any symptoms attributable to SSc. Demographic data were recorded during the first admission as described previously [4]. The chi-square test and *t* test were used for comparing the frequency and the mean value, respectively. A *p* value of <0.05 after Bonferroni correction was considered indicative of statistical significance. All data are shown as the mean ± standard deviation unless otherwise indicated.

Patients who had developed SSc at an age of 16 years or younger were categorized as having jSSc. The frequency or mean value of each clinical and laboratory features were compared between the jSSc group (*n* = 11) and aSSc group (*n* = 310) (Table 1). The mean age at onset was 9.4 ± 5.0 and 48.7 ± 13.2 years in the jSSc and aSSc groups, respectively. The male:female ratio was significantly higher in jSSc patients than in aSSc patients, and jSSc patients also had anti-topoisomerase I Ab significantly more frequently and anticentromere Ab less frequently than aSSc patients. Furthermore, patients with jSSc had pitting scar and/or digital ulcer more frequently and ILD less frequently than aSSc patients. Since most jSSc patients were positive for anti-topoisomerase I Ab, it is possible that this antibody is affecting the clinical features of jSSc rather than onset age. However, the tendency was similar when

Electronic supplementary material The online version of this article (doi:10.1007/s10165-013-0884-1) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Y. Hatta · M. Hasegawa (✉) · T. Matsushita · Y. Hamaguchi ·
M. Fujimoto · K. Takehara
Department of Dermatology, Faculty of Medicine, Institute of
Medical, Pharmaceutical and Health Sciences, Kanazawa
University, 13-1 Takaramachi, Kanazawa,
Ishikawa 920-8641, Japan
e-mail: minoruha2005@yahoo.co.jp

Published online: 27 April 2013

 Springer