

## 全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン

研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	<b>竹原和彦</b>	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>高木香恵</b>	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師
協力者	<b>栃本明子</b>	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教
協力者	<b>樋口智昭</b>	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床修練生
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

### 研究要旨

全身性強皮症の3-10%には、進行する腎障害を合併すると米国では報告されている。本邦では、5%以下の症例に合併し、極めて稀な合併症と考えられている。しかしながら、腎障害が合併すれば、腎不全に進行することが多く、生命予後に関わる合併症である。治療薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が推奨されており、発症早期からの投与が必要である。早期発見のための診療ガイドラインの作成としてMINDSをもちいたclinical question（CQ）を作成した。また、重症度分類としては、eGFRを用いた分類を考案した。

### A. 研究目的

全身性強皮症の腎障害は、糸球体領域の異常は無く、細小動脈の内腔の狭窄が生じ、血管内皮障害と高レニン血症を呈し、高血圧症を伴う。この全身性強皮症に特徴的な腎障害を強皮症腎（scleroderma renal crisis, SRC）と呼ぶ<sup>1, 2)</sup>。1980年代に、高レニン血症を呈することから、ACEIが治療に用いられるようになり、有用性が示された<sup>3)</sup>。糸球体濾過量

（GFR）が低下する前に、ACEIを投与できれば、腎不全と透析を回避することができる。しかし、診断が遅れてACEIでの治療開始が遅くなれば、腎予後にかかわってくる。そこで、早期発見のための診療ガイドラインおよび重症度分類を作成する。

### B. 研究方法

診断および治療のガイドラインとして、必

要な clinical question (CQ)を作成する。

(倫理面への配慮)

患者の臨床データは用いないため、倫理面への配慮は特になし。

## C. 研究結果

### 1. 重症度分類の作成

下記の表1のようにシスタチンCを指標とした推定糸球体濾過量(eGFR)を基準に定義した。

表1 腎障害の重症度分類

eGFR (mL/分/1.73 m <sup>2</sup> ) *	
1. Normal	90以上
2. Mild	60から89
3. Moderate	45から59
4. Severe	30から44
5. Very severe	29以下または 血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

\*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチンCを用いたeGFRの推算式を利用する。

男性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C：血清シスタチンC濃度(mg/L)

### 2. clinical question (CQ)の作成

CQ 1: SScの腎障害は、すべて強皮症腎(SRC)とよばれる病態と考えて良いか？

CQ2: SRCの定義は何か？

CQ3: 血圧が正常であってもSRCと診断することは可能か？

CQ4: SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か？

CQ5: SRCにおける重症度や予後を決定する因子は何か？

CQ 6: SRCの治療に用いられる薬剤は何か？

CQ7: SRCの予防にACE阻害薬は有用か？

CQ8: SRCにおける血液透析は有用か？

CQ9: SRCの腎移植療法は有用か？

上記のCQを作成した。

## D. 考案

重症度分類に関しては、前回の厚労省強皮症班での基準は、蛋白尿とクレアチニンで決められていた。全身性強皮症に合併するSRCの場合には、蛋白尿を呈することは少ない。また、クレアチニンは、筋肉量と相関することより、シスタチンCを用いる指標に変更した。これにより、重症度は、糸球体濾過量にて評価することにした。

CQの作成は、SRCの定義と治療方法に関して、専門医でない内科医に理解できるように設定した。今後のこの研究班で、CQの回答、解説を作成する。

## E. 結論

今年度の達成目標である重症度分類と診療に関するCQを設定した。

## F. 文献

1. Moore HC, Sheehan HL. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1:68
2. Mpofu S, Costantino JP, Shapiro AP, et al. An unusual cause of acute renal failure in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2003;62:1133-1134.
3. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;115:352-357
4. Suzuki S, Yonekawa, Kuwana M, Hayashi Y, Oka, Kawaguchi Y, Suzuki N, Nishino I. Clinical and histological findings associated with autoantibodies detected by RNA immunoprecipitation. *J Neuroimmunol* 274:202-208, 2014
5. Nishimura K, Omori M, Sato E, Katsumata Y, Gono T, Kawaguchi Y, Harigai M, Yamanaka Y, Ishigooka J. New-onset psychiatric disorders after corticosteroids therapy in systemic lupus erythematosus: an observational case-series study. *J Neurol* 261:2150-2158, 2014

## G. 研究発表

1. 論文発表
1. Gono T, Kaneko H, Kawaguchi Y, Hanaoka M, Kataoka S, Kuwana M, Takagi K, Katsumata Y, Ota Y, Kawasumi H, Yamanaka H. Cytokine profiles in polymyositis and dermatomyositis complicated with rapidly progressive or chronic interstitial lung disease. *Rheumatology* 53:2196-2203, 2014
2. Ichida H, Kawaguchi Y, Sugiura T, Takagi K, Katsumata Y, Gono T, Ota Y, Kataoka S, Kawasumi H, Yamanaka H. Clinical Manifestations of Adult-Onset Still's Disease Presenting with Erosive Arthritis: Association with Low Levels of Ferritin and IL-18. *Arthritis Care Res* 66:642-646, 2014
3. Sugiura T, Kawaguchi Y, Goto K, Hayashi Y, Gono T, Furuya T, Nishino I, Yamanaka H. Positive association between *C8orf13-BLK* polymorphisms and polymyositis/dermatomyositis in the Japanese population. *PLoS One* 9:e90019, 2014
4. Washio M, Fujii T, Kuwana M, Kawaguchi Y, Mimori A, Horiuchi T, Tada Y, Takahashi H, Mimori T, 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. *Modern Rheumatol* 24:788-792, 2014
5. Kawasumi H, Gono T, Kawaguchi Y, Kaneko H, Katsumata Y, Hanaoka M, Kataoka S, Yamanaka H. IL-6, IL-8, and IL-10 are associated with hyperferritinemia in rapidly progressive interstitial lung disease with polymyositis/dermatomyositis. *Biomed Res Int* 2014:815245, 2014
6. 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

2. 学会発表  
該当なし

#### **H. 知的財産権の出願・登録状況**

該当なし

