

## 全身性強皮症肺病変（間質性肺疾患）の重症度分類の作成

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>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>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>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
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（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患（ILD）で、予後規定因子としてきわめて重要である。ILDの経過は多様で、末期肺病変まで進行する例は半分以下である。初診時から進行しない例から数年の経過で呼吸不全に陥る例まで幅広い。そこで、末期肺病変への進展あるいは生命予後不良例の予測に有用な重症度分類案を策定した。文献検索からSSc-ILDの長期予後に有用な臨床所見、を抽出し、それらの中から、わが国のSSc診療施設で広く実施可能、かつ複数の研究で予後予測因子として同定されている胸部高解像度CT（HRCT）所見と肺機能検査を選択した。その上でHRCTにおける病変の広がりと努力性肺活量（FVC）を組み合わせた第1案と、FVCのみを採用した第2案を策定した。今後、単施設あるいは多施設での履歴的研究によりこれら重症度分類案の検証が必要である。

### A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患で、予後規定因子としてきわめて重要である。おもに支持療法の進歩によりSScの生命予後は改善傾向にあるが、死因に占めるILDの割合はむしろ増えている。ILDの経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅

広い。ただし、特発性肺線維症にみられる急性増悪や皮膚筋炎など他の膠原病に伴う急速進行性の経過を呈することはない。北米のコホートでは、ILDを有する例のうち全経過を通じて努力肺活量（FVC）が75%以下まで低下した例は40%、50%以下まで低下した例は13%に過ぎない<sup>1)2)</sup>。拘束性換気障害は発症早期（2-5年以内）に低下し、それ以降

は低下が緩徐になるか安定する<sup>1)3)</sup>。胸壁の皮膚硬化の改善、気腫性変化の拡大により経時的に FVC が改善する場合もある。

SSc における ILD は線維化、構造改変が主体のため、進行すると機能回復は不可能である。そのため、機能障害が進行する前に予後不良の進行例を見極め、適切な治療介入することが理想である。そこで、重症度分類を策定するに当たっては、評価時の機能障害の程度より、将来的な末期肺病変への進展、あるいは生命予後不良を勘案することが重要と考えた。そこで、過去の SSc に伴う ILD を主題とした報告の中で長期予後を予測する臨床所見を解析した報告を抽出し、それに基づく重症度分類の作成を試みた。

## B. 研究方法

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) を用いて systemic sclerosis または scleroderma と interstitial lung disease で論文を検索した、総説 (review)、症例報告 (case report/case series)、言語が英語以外の論文を除外した。抽出されたすべての論文の抄録をから SSc における ILD の予後予測因子を扱ったものを選び、全文を入手した。最終的に、それら報告に基づいた重症度分類案を作成した。

(倫理面への配慮)

本研究はオンライン上に公開されている情報をもとに実施したため、倫理面への配慮は不要である。

## C. 研究結果

2014年11月10日時点でPubMedでsystemic sclerosis/sclerodermaとinterstitial lung diseaseで検索した1226件の論文のうち、ILDの予後予測因子を主題とした61件の論文が抽出された。履歴的研究が92%と大半を占め、エンドポイントとして死亡、末期肺病変、拘束性換気障害の進行が用いられていた。以下に主な予後予測因子の概要をまとめた。

### 1) 背景因子

生命予後不良因子として男性、心筋病変の併存が報告されているが<sup>1)</sup>、びまん皮膚硬化型(dcSSc)/限局皮膚硬化型病型(lcSSc)の病型、modified Rodnan skin thickness score (MRSS)による皮膚硬化の程度、抗トポイソメラーゼ抗体を含めた自己抗体の有無で予後に差はない。dcSSc早期例でその後のFVC低下リスクが高いことが示されている<sup>4)</sup>。

### 2) 自覚症状

各種dyspnea index(Mahler、Borg、Saint George、MMRCなど)、HAQ-DI、SF-36、咳の頻度と程度は評価時のFVCと相関するが、進行予測には有用でない<sup>5)6)7)</sup>。

### 3) 6分間歩行試験(6MWT)

6MWTでは歩行距離のみならず動脈血酸素飽和度(SpO<sub>2</sub>)の低下度、終了後の回復時間など多くの情報が得られるが、生命予後との相関が示されているのは最低SpO<sub>2</sub>のみである。89%未満または4%以上の低下は死亡リスクを2.4倍高める<sup>8)</sup>。

### 4) 肺機能検査

FVC、DLCOともに低酸素血症の程度と相関する<sup>9)</sup>。FVCが70%未満ではその後の死亡リスクが2.1倍高く、生命予後不良を予測する

よい指標である<sup>10)</sup>。しかし、早期例では FVC は正常範囲にとどまることから、経時的な FVC 測定が予後予測に有用である<sup>11)</sup>。6 ヶ月の測定間隔で 5%以上低下する場合はその後末期肺病変へと進行するリスクが高い。

#### 5) 胸部高解像度 CT (HRCT)

SSc-ILD ではすりガラス影、網状影、肺泡間隔壁の肥厚、牽引性気管支拡張、蜂窩影、嚢胞影が様々な程度で混在し、通常型間質性肺炎(UIP)または非特異的間質性肺炎(NSIP)パターンを呈する。牽引性気管支拡張など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はFVCやDLCO低下と相関する<sup>12)</sup>。さらに、線維化所見の拡大は拘束性換気障害や息切れの進行と相関し<sup>3)</sup>、その後の肺機能低下を予測するよい指標である<sup>13)</sup>。一方、すりガラス影は肺機能や息切れの程度と相関せず、ILD 進行を予測する指標とならない<sup>14)15)16)17)</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てきたが<sup>18)19)</sup>、病変の広がり(面積比)が簡便かつ有用である。全てのパターンを包括した病変の広がりが20%以上、35%以上で死亡リスクがそれぞれ2.5-3.0、3.9倍高い<sup>10)20)21)</sup>。FVCとHRCT上の病変の広がりを組み合わせたステージングが広く用いられている<sup>10)</sup>。HRCT上の病変が20%を越える、またはFVC70%未満をextensive stageと呼び、それを満たさないlimited stageに比べて死亡リスクが3.5倍高い。

#### 6) 気管支肺胞洗浄液(BALF)

BALF回収細胞数の増加はあっても軽度のことが多く、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進行予測にならない<sup>22)23)24)</sup>。シクロホスファミド(CYC)有効例でも、治療前後でBALF所見に変化はなく、治療効果の判定にも有用でない<sup>25)</sup>。ただし、BALF中のB細胞比率、IL-2、TNF- $\alpha$ 、CXCL11の増加は其後のFVC低下と関連する<sup>26)27)28)</sup>。

#### 7) 血中バイオマーカー

KL-6とSP-Dともに呼吸苦の程度やFVCとの関連に乏しい<sup>29)</sup>。また、SP-DはFVC低下の予測に有用でない<sup>30)</sup>。むしろ、これら指標の上昇はHRCT上のすりガラス影やBALF中の炎症性細胞比率上昇などの炎症性病態と関連する<sup>29)</sup>。これまでFVC低下予測に有用な血中バイオマーカーとしてCRP、CA15.3、IL-6、CCL18、COMPが報告されている<sup>31)32)33)34)35)</sup>。

#### 8) その他の評価法

肺生検組織では、IcSScに限定した報告でUIPの方がNSIPより予後不良の傾向が示されている<sup>36)</sup>。<sup>67</sup>ガリウムシンチグラムは予後予測に有効との報告はない。肺エコーでのB lineまたはコメットサインが線維化検出に有用で、早期例での予後予測に有用な可能性が示されている<sup>37)38)</sup>。その他、<sup>99m</sup>Tc-DTPA肺クリアランス<sup>39)</sup>、呼気中の一酸化窒素濃度<sup>40)</sup>、HGF遺伝子プロモーター領域の一塩基多型<sup>41)</sup>がFVC低下予測に有用との報告がある。

#### 9) 重症度分類案

以上の研究を踏まえて長期予後を反映した重症度分類案の作成を試みた。表1にSSc-ILDの生命予後、末期肺病変への進展、FVC低下を予測する因子をまとめた。これらの因子の中で、わが国のSSc診療施設で広く実施可能、

かつ複数の研究で予後予測因子として同定されているものとして胸部 HRCT 所見と肺機能検査 (FVC) が挙げられた。HRCT の画像ソフトウェアを用いたスコアリングは一般化し難いため、最も単純かつ再現性が高いことが示されている Goh らが提唱した病変の広がり<sup>10)</sup>を採用することが適切と考えられた。この基準によれば、病変の広がりが 20%を越えると死亡リスクが 2.5-3 倍高まる。すりガラス影が主体の早期例の場合は FVC 低下を伴わないケースが多いことから、FVC より HRCT 所見を上位に設定することで幅広く予後不良例を取り込むことができる。そこで、Goh らの提唱した FVC と HRCT 上の病変の広がりを組み合わせたステージング<sup>10)</sup>に準じた第 1 案を作成した (図 1)。ただし、HRCT の読影が全ての SSc 診療に携わる医師に受け入れられるかには疑問があり、HRCT による病変の広がりを除いた FVC のみの第 2 案も作成した (図 2)。この場合、FVC70%以外に長期予後予測での有用性が示されているカットオフがないため、便宜的に検査としての基準値として用いられている 80%を採用した。

## D. 考案

今回、文献検索から SSc-ILD の長期予後を勘案した重要度分類案を作成した。SSc-ILD の中でも末期肺病変まで進行して生命予後を悪化させるケースは 1/3 に過ぎないことから、これら予後不良例の抽出が治療適応や治療薬の選択など診療においてきわめて重要である。そこで、評価時点での非可逆性の機能障害より、将来的な予後予測における有用性を重視

した。SSc-ILD の予後予測因子として報告されている項目の中で、診療の場で広く普及している肺機能検査 (スパイロメトリー) と胸部 HRCT を用いた実践的な分類案を策定した。今後は、単施設あるいは多施設での履歴的研究により、それぞれの案の有用性を検証し、どちらを採用するかを決めるべきである。SSc-ILD の長期予後を予測する臨床所見に関する質の高い前向き研究がほとんどなかったから、わが国で作成した重症度分類の有用性を前向きに検討する検証試験を実施し、世界に発信することが望まれる。

## E. 結論

文献検索から長期予後を勘案した SSc-ILD の重要度分類案を作成した。今後、これら分類案の検証を行う必要がある。

## F. 文献

1. Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283-9.
2. Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2): 146-50.
3. Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3078-85.

4. Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010; 35(1): 112-7.
5. Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 592-600.
6. Beretta L, Santaniello A, Lemos A, et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46(2): 296-301.
7. Theodore AC, Tseng CH, Li N, et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012; 142(3): 614-21.
8. Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO<sub>2</sub>) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009; 64(7): 626-30.
9. Hudson M, Assayag D, Caron M, et al. Comparison of different measures of diffusing capacity for carbon monoxide (DLCO) in systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2013; 32(10): 1467-74.
10. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(11): 1248-54.
11. Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(5): R166.
12. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134(2): 358-67.
13. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136(5): 1333-40.
14. Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM et al. Oesophageal dilatation on

- high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1317-21.
14. Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134(2): 358-67.
15. Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136(5): 1333-40.
16. Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging* 2007; 22(2): 120-4.
17. Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest* 2007; 131(3): 672-81.
18. Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 62): S26-35.
19. Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1583-90.
20. Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 155-60.
21. Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2005-12.
22. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 91-8.
23. Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations:

- review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(1): 73-88.
24. Mittoo S, Wigley FM, Wise R, et al. Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2007; 56(12): 4195-202.
  25. Schmidt K, Martinez-Gamboa L, Meier S, et al. Bronchoalveolar lavage fluid cytokines and chemokines as markers and predictors for the outcome of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2009; 11(4): R111.
  26. De Santis M, Bosello SL, Peluso G, et al. Bronchoalveolar lavage fluid and progression of scleroderma interstitial lung disease. *Clin Respir J* 2012; 6(1): 9-17.
  27. Sfriso P, Cozzi F, Oliviero F, et al. CXCL11 in bronchoalveolar lavage fluid and pulmonary function decline in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2 Suppl 71): S71-5.
  28. Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36(4): 773-80.
  29. Elhaj M, Charles J, Pedroza C, et al. Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1114-20.
  30. Prasse A, Pechkovsky DV, Toews GB, et al. CCL18 as an indicator of pulmonary fibrotic activity in idiopathic interstitial pneumonias and systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 56(5): 1685-93.
  31. Hesselstrand R, Andréasson K, Wuttge DM, et al. Increased serum COMP predicts mortality in SSc: results from a longitudinal study of interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51(5): 915-20.
  32. Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res* 2013; 65(8): 1375-80.
  33. De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40(4): 435-46.
  34. Celeste S, Santaniello A, Caronni M, et al. Carbohydrate antigen 15.3 as a serum biomarker of interstitial lung disease in systemic sclerosis patients. *Eur J Intern Med* 2013; 24(7): 671-6.

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

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

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

### 2. 学会発表

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

## H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし



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

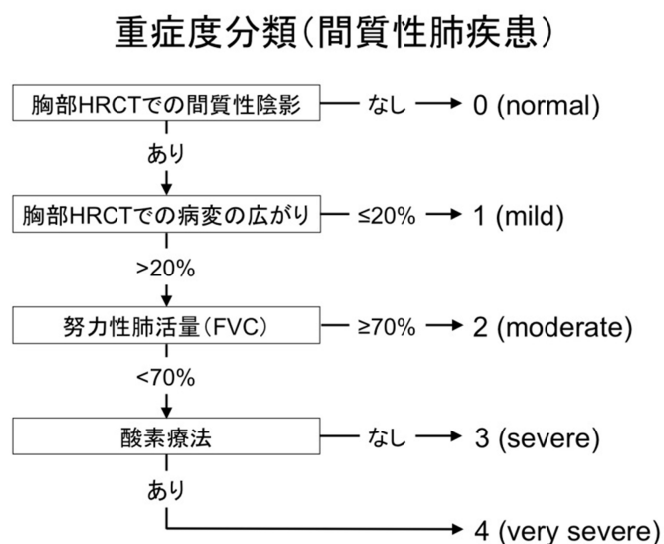


図 2. FVC のみを採用した SSc-ILD 重症度分類 (第 2 案)。

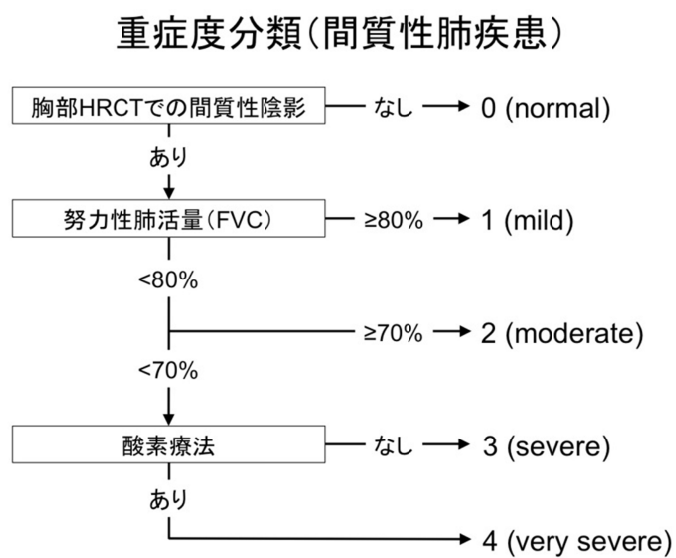


表 1. SSc-ILD の進行を予測する因子

生命予後不良	男性 黒人 > 日本人 心筋病変の併発 HRCT での病変の広がり FVC HRCT/FVC によるステージング 6MWT 中の最低 SpO <sub>2</sub>
末期肺病変への進展	黒人 > 日本人 HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型
FVC 低下	dcSSc 早期 HRCT での線維化所見 BALF 中の B 細胞比率、IL-2、TNF- $\alpha$ 、CXCL11 CRP、CA15.3 血中 IL-6、CCL18(5)、COMP 99mTc-DTPA 肺クリアランス 呼気中の一酸化窒素濃度 HGF 遺伝子プロモーター領域の一塩基多型