

ヒト型化抗 IL-6 受容体抗体 (tocilizumab) の全身性強皮症に対する影響を探索する無作為比較多施設試験について

担当責任者 熊ノ郷淳 大阪大学大学院医学系研究科・呼吸器免疫アレルギー内科学 教授
協力者 嶋 良仁 大阪大学大学院医学系研究科・呼吸器免疫アレルギー内科学 講師
業務主任者 尹 浩信 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 (以下 SSc) の病態形成には炎症性サイトカイン interleukin-6 (以下 IL-6) が関与しているとみられるため、IL-6 の作用を阻害できる抗 IL-6 受容体抗体 tocilizumab 投与の影響を探索した。

A. 研究目的

Tocilizumab (以下 TCZ) は IL-6 の作用を抑制できることが関節リウマチや Castleman 病で証明されており、SSc 患者においても IL-6 を抑制することで病態改善の影響がみられるか否かを観察した。

B. 研究方法

大阪大学医学部附属病院、慶應義塾大学医学部附属病院、東京女子科大学リウマチ痛風センターにおいて SSc 患者に TCZ 投与を行った。各施設での倫理委員会検討の後、文章と口頭での説明に対して書面での同意をいただいたエントリー患者を、既存治療を継続する群と TCZ 上乗せ群とにランダムに振り分け、オープンラベルで 8mg/kg/month で計 6 回の TCZ 投与を行った。

C. 研究結果

TCZ 上乗せ群 7 例と既存治療継続群 6 例

のエントリーを得た。6 回目投与 1 ヶ月後のスキンスコアはエントリー時に比べて TCZ 上乗せ群で平均 7.43 低下、既存治療継続群で 3.5 低下であった。TCZ 群内のばらつきが大きく、この症例数では有意差が現れなかった。

D. 考案

TCZ 群内において TCZ 開始後の反応性にばらつきがみられた。TCZ に反応する症例がどのようなフェノタイプの SSc であるかの検討が必要とみられた。

E. 結論

TCZ 投与にてスキンスコア低下例がみられたが、今回の症例数では統計学的な差は観察されなかった。

F. 文献

H. 知的財産権の出願・登録状況

早期強皮症に対する生物学的製剤の使用経験

研究協力者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座 准教授
協力者 山本元久 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座 助教
協力者 鈴木知佐子 札幌医科大学医学部消化器・免疫・リウマチ内科学講座
業務主任者 尹 浩信 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

当院通院中で、関節リウマチ（RA）に合併した早期全身性強皮症（SSc）2例に生物学的製剤を使用する機会を得た。症例1：53歳女性。レイノー現象（RP），手指腫脹，抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性を呈する早期SScで、間質性肺炎（IP）を合併していた。多関節炎，抗CCP抗体陽性よりRAと診断し、トシリズマブを投与した。症例2：55歳女性。RP，抗Scl-70抗体陽性を呈する早期SScで、IPを合併していた。多関節炎，抗CCP抗体陽性よりRAと診断し、アダリムマブを投与したが、効果不十分のためトシリズマブ投与に切り替えた。2症例ともに経過中の皮膚硬化，IPの進行はみられなかった。生物学的製剤によって線維化病変の進行が抑制された可能性が期待された。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）に対する治療の有効性は確立しておらず，線維化が進行した状態での治療介入の効果には限界があるとも考えられる。そのため，可及的早期に診断・治療を開始することで，臓器障害を含むSScの進行を抑制あるいは遅延させることが望まれているが，現時点で早期SScに対する有効な治療法は確立されていない。

また，近年，関節リウマチ（RA）を初めとする様々なリウマチ性疾患の治療戦略の一つとして生物学的製剤が使用されているが，SScに対する有効性・安全性について一致した見解は得られていない。

今回，当科通院中の，RAに対して生物学的製剤投与を行った早期SSc重複例2例の有効性と安全性について検討した。

B. 研究方法

札幌医科大学附属病院通院中で，RAの治療として生物学的製剤を使用した症例のうち，2013年の厚労省研究班によるSSc早期診断基準を充足した重複例2例を抽出し，治療介入後の皮膚硬化の出現の有無，間質性肺炎（IP）の進行の程度を後ろ向きに解析した。2例とも2010年の米国・欧州リウマチ学会（ACR/EULAR）合同RA分類基準を満たしていた。なお臨床データの使用については解析時に患者から同意を得た。

C. 研究結果

【症例1】

53歳，女性，主婦。2003年3月（41歳時）よりレイノー現象（RP）が出現し，同年5月に当科初診。抗核抗体（ANA）320倍

(diffuse) , 抗 SS-A 抗体陽性, 乾燥症状よりシェーグレン症候群(SS)と診断した.

2004 年頃から手指腫脹を認め, RP・ANA 陽性と併せて SSc 早期診断基準に合致した.

2005 年 12 月より多関節痛が出現. 2010 年に KL-6 上昇, 抗 RNA ポリメラーゼ III (RNAP III) 抗体陽性を認めた. 2011 年 9 月の肺機能検査は %VC 120.2% , FEV 1.0% 81.7% , %DLCO 78.6%と正常であったが, 胸部 CT で両側下肺野に網状影を認め, IP と診断した.

2013 年に多関節の腫脹・疼痛を認め, リウマチ因子 (RF) ・抗 CCP 抗体陽性・CRP 弱陽性より RA と診断し, プレドニゾロン (PSL) 10mg/日を開始したが症状改善せず, 2013 年 9 月よりヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体であるトシリズマブ (TCZ) 皮下注を開始した. 2014 年 12 月 (TCZ 投与 15 ヶ月後) , CRP は陰性化し, 関節腫脹は消失したが, 関節痛は持続. 経過中, 皮膚硬化への進展は見られなかった. また, 2014 年 11 月の肺機能検査では%VC 115.5% , FEV 1.0% 80.3% , %DLCO 75.0%と TCZ 投与前後で著変なく, 胸部 CT でも間質影の変化はなかった.

【症例 2】

55 歳, 女性, 主婦. 2010 年 3 月 (51 歳時) より多関節痛, RP が出現し, 同年 12 月に当科初診. 多関節炎, RF・抗 CCP 抗体陽性, ANA 2560 倍 (diffuse) , 乾燥症状, 抗 SS-A 抗体陽性より RA, SS と診断した.

2011 年 3 月から RA に対してメトトレキサート (MTX) を開始したが症状改善なく,

2012 年 2 月より完全ヒト型抗ヒト TNF α モノクローナル抗体であるアダリムマブ (ADA) 皮下注を開始した.

2012 年 5 月, 抗 Sc1-70 抗体陽性を確認し, RP と併せて SSc 早期診断基準を充足し, さらに, 同年 7 月の胸部 CT で IP を認めた. ADA 投与により関節症状は改善傾向にあったが, 同年 9 月に急性肺炎, 11 月に帯状疱疹を発症し, 一時的な ADA 休薬を要した. その後, ADA 再開にもかかわらず関節炎が増悪したため 2013 年に ADA, MTX を中止し, TCZ 皮下注を開始した. 2014 年 12 月 (TCZ 投与 15 ヶ月後) , 多関節炎は持続しているが, 経過中, 皮膚硬化は認められず, また, 胸部 CT 上 IP の進行はみられていない (表 1) .

D. 考 案

今回, 当科通院中の RA に合併した早期 SSc に生物学的製剤を投与する機会を得た. 2 例とも関節炎に対して生物学的製剤の投与を行い, 症例 1 では TCZ を使用し, 症例 2 では ADA から TCZ への切り替えを行った.

ADA を含む TNF α 阻害薬は, RA, 炎症性腸疾患, 乾癬など様々な自己免疫性炎症性疾患において高い有効率を示しているが, SSc における TNF α 阻害薬の有用性については明らかになっていない.

TNF α は, in vitro で線維芽細胞でのコラーゲン合成の抑制, コラーゲン分解酵素である MMPs (matrix metalloproteinases) の合成促進, MMPs のインヒビターである TIMP-1 (tissue inhibitor of

metalloproteinase-1) の発現抑制に働くなど線維化抑制効果を示す報告が多い。一方、*in vivo* では、特にブレオマイシン誘導線維化モデルマウスにおいて、血清・皮膚の TNF α 濃度上昇、TNF α 阻害による臓器線維化の抑制が報告されており、TNF α による線維化促進作用が示されている [1]。

SSc 患者に対する TNF α 阻害薬治療については複数の報告があり、患者のデータや臨床的特徴が明らかな報告 [2~11] を表 2 に示した。対象 54 例、平均年齢 47 歳、女性が 44 例と多く、病型は diffuse 型 (dcSSc) 32 例と半数以上を占め、平均罹病期間 8.3 年であった。治療対象は関節炎が 35 例と最多で、そのうち 2 例は RA 重複例であった。平均投与期間は 11.9 ヶ月、治療効果として関節炎改善が 35 例中 32 例、スキンスコアの低下が 49 例中 38 例でみられた (有意差なし)。IP は 31 例中 30 例で変化なく、残り 1 例は IP 増悪にて死亡した。重篤な有害事象としては、投与時反応が 7 例 (13%) と最も多く、これは MTX を含めた免疫抑制薬を併用していない症例が多かった (50 例中 16 例) ことが影響していると思われた。その他、感染症 5 例、悪性腫瘍 3 例、肺機能・IP 増悪 2 例、ループス様反応 1 例の報告があった。死亡例は 2 例で、死因は IP 増悪と汎血球減少・真菌感染であった (表 2)。

これらの報告より、TNF α 阻害薬の関節炎に対する反応は良好だが、皮膚硬化、IP など線維化病変に対する効果は明らかではなかった。また、RA を含む自己免疫性疾患において TNF α 阻害薬による IP 増悪が報告

されているように [12]、SSc においても TNF α 阻害薬使用による IP 増悪例が報告されており [7, 9]、TNF α 阻害薬投与中の IP 増悪には留意が必要と思われた。EULAR Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) でも、現時点では SSc に対する TNF α 阻害薬の有効性、安全性が確立されていないことから、臨床試験を除くオフラベルでの使用は避けるように推奨している [13]。

TCZ は炎症性サイトカインである IL-6 を阻害するヒト化抗ヒト IL-6 レセプターモノクローナル抗体で、現在、RA、若年性特発性関節炎、キャッスルマン病の治療に用いられている。

IL-6 は SSc の線維芽細胞の分化・増殖、コラーゲンの産生と線維化を促進し、また、特に早期の dcSSc で過剰発現して、SSc の疾患活動性や炎症反応、免疫グロブリン値と関連していることが示されている [14]。

SSc 患者における TCZ 治療の報告は少数であるが [15, 16]、治療後のスキンスコアの低下がみられており、皮膚硬化に対する TCZ の有効性が示唆された。一方、IP の有意な改善はなかったが、増悪例はなかった。しかし、症例数が少なく、TCZ 投与期間も短いことから、SSc に対する TCZ の有効性・安全性の確立にはさらなる検討が必要と考えられた (表 3)。

当科の早期 SSc 2 例においては、生物学的製剤 (症例 1 : TCZ, 症例 2 : ADA, TCZ) 投与中、皮膚硬化への進展や IP の進行はみられなかった。早期 SSc の自然経過については不明で、今回の検討では対照例がいな

いため非治療例との比較ができていないが、当科の早期 SSc 2 例に対する生物学的製剤の使用経験より、生物学的製剤は早期 SSc の皮膚硬化・IP の進行を抑制する可能性が示唆された。

E. 結 論

早期 SSc の皮膚硬化進展抑制，および IP の進行抑制に生物学製剤，特に TCZ が有効である可能性が示唆された。

F. 文 献

1. Avouac J, Allanore Y. Targeted immunotherapies in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2014 Mar-Apr; 32 (2 Suppl 81): 165-172.
2. Tsounidou S, MacDonald H, Situnayake D. Successful treatment of calcinosis with infliximab in a patient with systemic sclerosis/ myositis overlap syndrome. *Rheumatology* 2014; 53: 960-961.
3. Omair MA, Phumethum V, Johnson SR. Long-term safety and effectiveness of tumour necrosis factor inhibitors in systemic sclerosis patients with inflammatory arthritis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30 (Suppl. 71): S55-S59.
4. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1433-1439.
5. Marie I, Lahaxe L, Levesque H, et al. Pulmonary actinomycosis in a patient with diffuse systemic sclerosis treated with infliximab. *Q J Med* 2008; 101:419-421.
6. Bargagli E, Galeazzi M, Bellisai F, et al. Infliximab treatment in a patient with systemic sclerosis associated with lung fibrosis and pulmonary hypertension. *Respiration* 2008; 75: 346-349.
7. Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1636-1637.
8. Hamaguchi M, Kawahito Y, Ishino H, et al. A case report of tumor necrosis factor-alpha antibody-induced thrombocytopenia associated with emerging IgM anticardiolipin antibody in patients with scleroderma overlap/rheumatoid arthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26: 988-990.
9. Allanore Y, Devos-Francois G, Caramella C, et al. Fatal exacerbation of fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis in a patient treated with adalimumab. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 834-835.
10. Bosello S, Santis MD, Tulusso B, et al. Tumor necrosis factor- α inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2005; 143: 918-920.
11. Menon Y, Cucurull E, Espinoza LR.

- Pancytopenia in a patient with scleroderma treated with infliximab. *Rheumatology* 2003; 42: 1273-1274.
12. Perez-Alvarez R, Perez-de-Lis M, Diaz-Lagares C, et al. Interstitial lung disease induced or exacerbated by TNF-targeted therapies: analysis of 122 cases. *Semin Arthritis Rheum* 2011; 41: 256-264.
13. Distler JHW, Jordan S, Airo P, et al. Is there a role for TNF- α antagonists in the treatment of SSc? EUSTAR expert consensus development using the Delphi technique. *Clin Exp Rheumatol* 2011; 29 (Suppl.65): S40-S45.
14. Muangchan C, Pope JE. Interleukin 6 in systemic sclerosis and potential implications for targeted therapy. *J Rheumatol* 2012; 39: 1120-1124.
15. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1217-1220.
16. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology* 2010; 49: 2408-2412.

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

表1. 当科2症例のまとめ

	症例1	症例2	
年齢/性別	53歳, 女性	55歳, 女性	
SSc 早期診断基準陽性項目	レイノー現象, 手指腫脹, ANA, 抗 RNAPIII抗体	レイノー現象, 抗 Scl-70 抗体	
SSc 早期診断基準合致からの期間	131ヶ月	31ヶ月	
RA 陽性項目	関節腫脹・圧痛, RF, 抗 CCP 抗体, 炎症反応	関節腫脹・圧痛, RF, 抗 CCP 抗体, 炎症反応	
臓器障害	IP	IP	
使用された生物学的製剤 (投与期間)	TCZ(15ヶ月)	ADA(19ヶ月) TCZ(15ヶ月)	
併用治療	PSL	ADA 使用時に MTX	
治療効果	関節炎	腫脹関節消失, 圧痛関節不変	不変
	皮膚硬化	出現なし	出現なし
	IP	進行なし	進行なし
生物学的製剤の有害事象	なし	ADA 使用中に肺炎, 帯状疱疹	

ANA:抗核抗体, 抗 RNAPIII抗体:抗 RNA ポリメラーゼIII抗体, RF:リウマチ因子, TCZ:トシリズマブ, ADA:アダリムマブ, PSL:プレドニゾロン, MTX:メトトレキサート, IP:間質性肺炎

表 2. SSc 患者に対する TNF α 阻害薬治療の報告まとめ

平均年齢	n=53	47.2 歳
性別	n=49	女性 44 例, 男性 5 例
病型	n=54	lcSSc 22 例, dcSSc 32 例
罹病期間	n=35	平均 8.3 年
投与薬剤	n=41	IFX 22 例, ETN 19 例, ADA 1 例
治療対象	n=54	関節炎 35 例 (RA 2 例), 皮膚硬化 16 例, IP・肺高血圧症 2 例, 皮下石灰化 1 例
投与期間	n=53	平均 11.9 ヶ月
併用薬	n=50	MTX 23 例, PSL 12 例, HCQ 5 例, AZA 1 例, 併用なし 16 例
治療効果	関節	n=35 改善 32 例, 不変 3 例
	皮膚	n=49 改善傾向 38 例 (有意差なし), 不変 11 例
	IP	n=31 不変 30 例, 増悪 1 例
	その他	肺高血圧改善 1 例, 皮下石灰化改善 1 例, 指尖部潰瘍改善 1 例
重篤な有害事象	n=54	投与時反応 7 例 (13%), 感染症 5 例 (9.3%), 悪性腫瘍 3 例 (5.5%), 血球減少 2 例 (3.7%), 肺機能・IP 悪化 2 例 (3.7%), ループス様反応 1 例 (1.9%)
転帰	n=54	死亡 2 例 (3.7%) (IP 増悪 1 例, 汎血球減少・真菌感染 1 例)

IFX: インフリキシマブ, ETN: エタネルセプト, ADA: アダリムマブ, IP: 間質性肺炎, MTX: メトトレキサート, PSL: プレドニゾロン, HCQ: ヒドロクロロキン, AZA: アザチオプリン

表 3. SSc 患者に対する TCZ 投与の報告

報告 (年) (症例数)	Elhai M (2013 年) (n=15)	Shima T (2010 年) (n=2)		
年齢	中央値 56 歳 (45-61 歳)	42 歳	57 歳	
性別	女性 13 例, 男性 2 例	男性	女性	
病型	dcSSc 8/13 例	dcSSc	dcSSc	
罹病期間	中央値 5 年 (4-9 年)	2 年	3 年	
治療対象	関節炎	皮膚硬化	皮膚硬化	
投与期間	中央値 5 ヶ月 (3-11.5 ヶ月)	6 ヶ月	6 ヶ月	
併用薬	MTX 8/14 例, PSL 11/15 例	PSL 10 mg	PSL 10 mg	
治療効果	関節	改善 13 例, 効果不十分 2 例	—	—
	皮膚 (スキンスコア)	改善傾向 (15→12, p=0.109)	27→13	26→20
	IP	不変	—	不変
	その他	—	腎機能改善 食道病変不変	—
有害事象	投与中の嘔気 1 例, 一過性の肝機能障害 1 例	なし	なし	

MTX: メトトレキサート, PSL: プレドニゾロン, IP: 間質性肺炎

難治性皮膚潰瘍に対して多血小板血漿療法が奏功した 全身性強皮症の2例

業務主任者 尹 浩信 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
担当責任者 神人正寿 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
研究協力者 牧野貴充 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 講師
協力者 梶原一亨 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 特任助教
協力者 金丸 央 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学

研究要旨

全身性強皮症患者の皮膚潰瘍は時に保存的治療に抵抗し、治癒にも数カ月を要することを余儀なくされることもある。各種疾患に伴う難治性皮膚潰瘍に対する多血小板血漿療法 (PRP, platelet rich plasma therapy) の有効性は多数報告されているが、全身性強皮症患者に対する有効性は報告されていない。自験例では、難治性皮膚潰瘍に対して、PRP 療法を施行し、良好な上皮化が短期間で得られた。患者の QOL を大きく損なう難治性皮膚潰瘍には上記治療の選択も考慮すべきと考えられた。

A. 研究目的

全身性強皮症患者の皮膚潰瘍に対しては各種治療が推奨されている一方で、難治症例も存在する。今回、従来治療にて改善を認めず、PRP 療法を行い奏功した2例を経験した。

皮膚潰瘍に対して PRP 療法を施行した報告は未だなく、文献的考察を加え有効性に関して検討した。

B. 症例報告

症例1(図1)：56歳男性。

現病歴：10年前より diffused cutaneous systemic sclerosis (dcSSc) と診断されフォローされていた。2013年4月より左第3指潰瘍を認め、各種治療されるも軽快せず、2014年1月に入院となった。

入院時採血：WBC 4200/uL、CRP 0.12mg/dL。

創部培養：Staphyrococcus aureus (MSSA) : 10^4 、Enterococcus faecalis : 10^3

造影MRI：骨髄炎は認めなかった。

経過：潰瘍治療として①リプル®・スロンノ®の点滴開始②アンブラグ®内服続行③軟膏処置(フィブラストスプレー®、プロスタンディン軟膏®)④高圧酸素療法を行った。上記治療を継続したが難治のため、PRP 療法を施行した。1週間後には著明な潰瘍縮小を認めた。経過良好であったためその後は軟膏処置の継続のみで PRP 療法1回のみで施行1ヶ月後は上皮化した。

症例2(図2)：75歳女性。

現病歴：14年前より抗セントロメア抗体陽性の limited cutaneous systemic sclerosis

(1cSSc)と診断されフォローされていた。
2013年10月より右足趾皮膚潰瘍および骨髄炎を認めたため入院となった。
入院時採血：WBC 3900/ul、CRP 0.88mg/dl。
創部培養：Enterococcus aerogenes:10⁶、
Enterococcus faecalis:10³
経過：潰瘍治療として①リプル[®]・スロンノン[®]の点滴開始②アンプラーグ[®]内服継続③軟膏処置(フィブラストスプレー[®]、プロスタンディン軟膏[®])④フランドールテープ[®]貼付⑤抗生剤点滴⑥高圧酸素療法を行った。軟膏処置および少しずつデブリードマンを行ったが、急速に壊死が拡大したため、右下腿切断術を行った。しかし切断術2週間より創縁部に潰瘍を認めた。潰瘍改善のためにPRP療法を週に1回施行した。施行開始1ヶ月(PRP療法計4回)後には著明な潰瘍の改善を認めたため、分層植皮術を施行し上皮化した。

C. 考察

強皮症患者皮膚潰瘍の治療に関して、EULAR および日本皮膚科学会が作成した recommendation¹⁾²⁾にはPRP療法に関する記載はないが、各種難治性皮膚潰瘍に有効な治療のひとつである³⁾。PRP療法は血小板活性化に伴う α 顆粒の脱顆粒により、PDGF、TGF- β 、EGF、VEGFなどの成長因子が放出されることを利用した治療法である⁴⁾⁵⁾。当院ではPRP kit[®](京セラメディカル)を用いてPRPを作成している(図3)。患者侵襲は採血のみであり有害事象はほぼなく、低侵襲で治癒期間の短縮が実現可能である。

今回、PRP療法にて短期間で良好な上皮化が得られた。有害事象は認めなかった。

D. 結論

難治性皮膚潰瘍に対してPRP療法を施行し、短期間で良好な上皮化を得た2例を経験した。有効性に関してはまだ少数例のみであり、今後の症例の蓄積が望まれる。

E. 文献

1. Kowal-Bielecka O, Landewe' R, Avouac J et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research Group (EUSTAR). *Ann Rheum Dis* 2009; 68:620-8.
2. 藤本学, 浅野善英, 石井貴之ら. 創傷・熱傷ガイドライン委員会報告-4: 膠原病・血管炎に伴う皮膚潰瘍診療ガイドライン 日皮会誌. 2011; 121: 2187-2223.
3. Sommeling CE, Heyneman A, Hoeksema H et al. The use of platelet-rich plasma in plastic surgery. *J Plast Reconstr Aesthet Surg*. 2013; 66: 301-11.
4. Marx RE. Platelet-rich plasma: evidence to support its use. *J Oral Maxillofac Surg*. 2004; 62: 489-96.
5. Pierce GF, Mustoe TA, Lingelbach J et al. Platelet-derived growth factor and transforming growth factor- β enhance tissue repair activities by unique mechanisms. *J Cell Biol*. 1989; 109: 429-40.

F. 研究発表

1. 論文発表

Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K et al.
 Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. Mod Rheumatol. 2014 (Epub)

2. 学会発表

第 38 回皮膚脈管膠原病学会

G. 知的財産権の出願・登録状況

なし



図1：症例1の臨床経過



図2：症例2の臨床経過

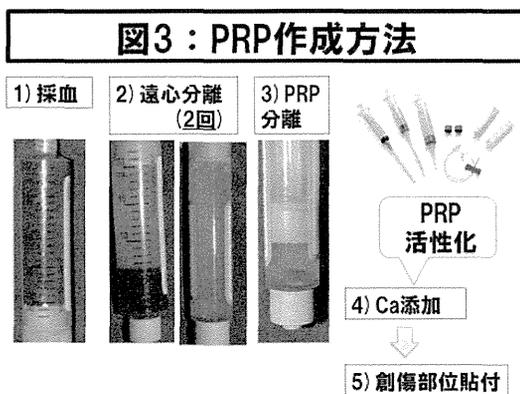


図3：多血小板血漿の作成方法

全身性強皮症の皮膚硬化に対する紫外線療法

担当責任者 森田明理 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学 教授
協力者 新谷洋一 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学 講師
協力者 村松伸之介 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学
協力者 加藤裕史 名古屋市立大学大学院医学研究科加齢・環境皮膚科学
業務主任者 尹 浩信 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

紫外線療法の1つであるUVA-1療法は、アトピー性皮膚炎、限局性強皮症、皮膚T細胞リンパ腫に効果が報告されている。名古屋市立大学病院において全身性強皮症患者12名の皮膚硬化に対してUVA-1療法を行った方法と結果のまとめを報告する。照射部位は手指・手背・前腕伸側とし、照射量は1回60J/cm²で週5回、計9~30回照射した。評価はサーモグラフィー・関節可動域・皮膚弾力測定・病理組織検査で検討したところそれらの有意な改善を認めた。UVA1療法は皮膚硬化の治療のひとつとして選択できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

全身性強皮症診療ガイドラインにおいて、紫外線療法は皮膚硬化に有用化かの設問において、皮膚硬化の改善に有効である場合があるとなっている(推奨度C1)¹。

UVA-1療法は、アトピー性皮膚炎、色素性蕁麻疹、皮膚T細胞リンパ腫のようなT細胞やマスト細胞に関連した疾患や、限局性強皮症やケロイドのような、膠原線維・真皮結合織に関連した疾患に効果が報告されている。ここでは、当院でUVA-1療法を行った、全身性強皮症患者12名の皮膚硬化に対する効果の結果のまとめを報告する。

B. 研究方法

対象は、男性5例、女性7例、計12名、平均年齢54.9歳(11-79歳)であった。10例はDiffuseタイプで、2例がlimitedタイプであった。

光線治療器は、Sellamed(セラメド)2000(セーラス社)を用い、照射は1回60J/cm²で週に5回行なった。総照射回数は、症状に応じて計30回までとした(照射回数9~30回、総照射量510J~1770J/cm²)。照射部位は、前腕伸側から、手指手背とした。名古屋市立大学医学部倫理委員会の承認を得て、本臨床研究を行った。

C. 研究結果

12例のまとめた結果では、サーモグラフィーでは、約2度、関節可動域は約10度、皮膚の弾力性は約0.1mm、優位に改善を認めた。

追跡しえた患者の検査結果の推移と経過を表3に示す。抗核抗体が急激に悪化したものや、新たに出現した抗体はなかった。

また、臨床的皮膚症状の経過は、1例は現在も硬化が徐々に進んでいるが、多くの症例は、硬化の進行はとまった。しかし、3例は、肺炎・肺癌

などで現在までに死亡している(因果関係無し)。

D. 考案

UVA1 療法はこれまでも強皮症の皮膚硬化に対する有用性の報告は多数みられる⁽²⁻⁷⁾。

臨床経過のパターンをシェーマにした(図 1)。UVA1 の照射で、皮膚硬化がほぼ消失したという症例はないものの、多くの症例は、照射により皮膚の硬化がある程度改善し、その後若干の再硬化は認めても、それ以上の硬化はなくなり、硬化の進行が進まなかった。しかし 2 例では、改善後、数ヵ月後に再度硬化がはじまり、その後も徐々に進行しいった。また他の 2 例は、照射前後で、硬化の優位な改善は認めませんでした。照射前までの急速な進行はその後抑制された。照射により、まったく効果なく、悪化し続けた症例や、照射により、悪化が急速になった症例はなかった。

E. 結論

6 年程度までの経過ではあるが、UVA1 照射では、硬化を完全になくすことはできないものの、硬化の進行を抑制することができ、大きな副作用の出現はなかった。

F. 文献

- 1) 佐藤 伸一, 藤本 学, 桑名 正隆ほか: 日本皮膚科学会ガイドライン 全身性強皮症診療ガイドライン(解説)。日皮会誌, 122:1293-1345, 2012.
- 2) Morita A, Kobayashi K, Isomura I, et al: Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic

sclerosis. J Am Acad Dermatol, 43: 670-674, 2000.

- 3) Von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, et al: Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UVA1 phototherapy. Arch Dermatol, 136: 275-276, 2000.
- 4) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al: Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. J Am Acad Dermatol, 50: 740-747, 2004.
- 5) Yin L, Yamauchi R, Tsuji T, et al: The expression of matrix metalloproteinase-1 mRNA induced by ultraviolet A1 (340-400 nm) is phototherapy relevant to the glutathione (GSH) content in skin fibroblasts of systemic sclerosis. J Dermatol, 30: 173-80, 2003.
- 6) Sawada H, Isogai Z, Morita A: Altered decorin expression of systemic sclerosis by UVA1 (340-400 nm) phototherapy: immunohistochemical analysis of 3 cases. BMC Dermatol, 3: 2, 2003
- 7) 森田 明理: 光線療法の現状と展望 新たな選択的紫外線療法(UVA1)とそのエビデンス。日皮会誌, 118: 2881-2883, 2008.

G. 研究発表

1. 論文発表
 - 新谷洋一、森田明理: 全身性強皮症の皮膚硬化に対する UVA-1 (340-400nm) 療法-

12例のまとめ一、デルマ（印刷中）

2. 学会発表

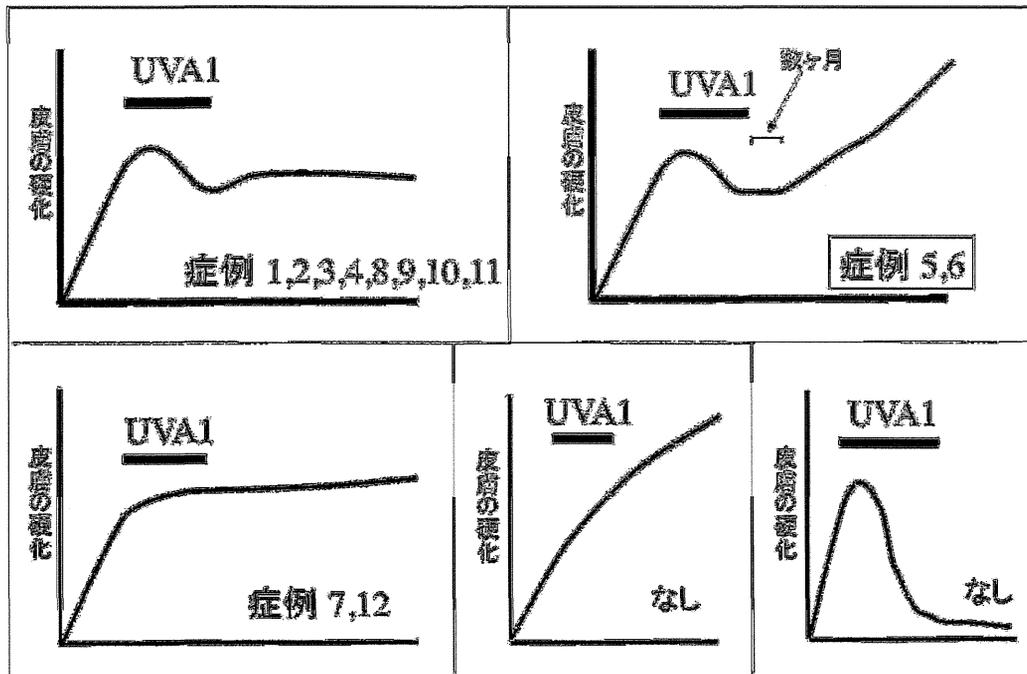
- 村松伸之介、森田明理：難治性皮膚潰瘍に対し、ボセンタンを使用した全身性強皮症の2例、第18回強皮症研究会議合同会議、平成27年1月17日、東京
- 加藤裕史、森田明理：全身性強皮症に対する合併症の評価と治療、第6回東海・北陸膠原病 循環障害研究会、平成27年2月28日、名古屋

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

図1

臨床経過パターン



境界域肺高血圧症における早期介入の意義に関する考察

研究協力者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科	助教
協力者	牧 尚孝	東京大学医学部附属病院循環器内科	助教
協力者	稲葉敏郎	東京大学医学部附属病院循環器内科	助教
協力者	八尾厚史	東京大学保健・健康推進本部	講師
協力者	絹川弘一郎	東京大学医学部附属病院重症心不全治療開発講座	特任教授
担当責任者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科	講師
担当責任者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科	教授
協力者	小室一成	東京大学医学部附属病院循環器内科	教授
業務主任者	尹 浩信	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

肺高血圧症 (PH) は強皮症 (SSc) における予後不良因子の1つであり、肺血管拡張薬治療が進歩した現在でもその予後は大きくは改善していない。SSc では PH の早期スクリーニングが重要であるが、一方で境界域 PH に対する治療介入の意義については確立していない。今回我々は右心カテーテル検査で追跡し得た 27 例中 7 例で PH の進行を認めた。その臨床的背景と肺血管拡張薬の早期導入の意義について報告する。

A. 研究目的

強皮症関連肺高血圧症 (SSc-PH) は肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療薬が進歩した現在でも予後不良であり、SSc の疾患予後規定因子の観点から見ても PH の合併は間質性肺疾患 (ILD) と並んで予後不良因子とされる¹⁾。高度な ILD の合併に伴う PH を除いて、血管病変が進行性に増悪し肺血管抵抗 (PVR) が徐々に上昇すると考えられ、PH の早期スクリーニングが重要であるとされている。肺血管床の障害と肺動脈圧の上昇は線形関係ではなく、肺血管床の 6-7 割が障害されて始めて肺動脈圧上昇が顕在化するとされる²⁾。正常人における安静時の平均肺動脈圧 (mPAP) は 10~15mmHg 程度であり、20mmHg を超えることは稀である。PH の定義は mPAP が

25 mmHg 以上であるが、mPAP が 21~24 mmHg は PH も正常とは言えず、肺血管床の障害は進行しておりしばしば境界域 PH と呼称される。一般的には PAH に対しては早期発見、早期治療が進行抑制に重要と考えられているが、境界域に対する PAH 治療薬導入については議論があり、現在ではそこへの介入の有効性を支持する証拠はない。また境界域の症例から PH へ進行する症例の頻度や増悪速度についても定まった見解は得られていない。

B. 研究方法

2007 年 3 月から 2014 年 12 月までに右心カテーテル検査を施行し、肺高血圧症 (PH) を認めなかった (mPAP < 25mmHg) SSc 患者のうち、右心

カテーテル検査で血行動態の経過を追跡した 27 症例を対象とした。27 症例のうち、初回とフォローアップの右心カテーテルまでの期間が 6 カ月以上あった 23 症例につき、その臨床的特徴、血行動態指標や呼吸機能の推移および PAH 治療薬の使用状況について後向きに解析した。平均肺動脈圧 (mPAP) により PH 群 (mPAP \geq 25mmHg)、境界域群 (21mmHg \leq mPAP \leq 24mmHg)、正常圧群 (mPAP \leq 20mmHg) の 3 stage に分類し、経過中に PH の stage が上昇した患者については PH の進行と定義した。

C. 研究結果

【患者背景】

23 症例の臨床的特徴を表 1 に示す。初回右心カテーテル時の平均年齢は 43 \pm 16 歳で、87% が女性であった。SSc の分類は 7 名 (35%) が限局型で 16 名 (65%) がびまん型であった。19 症例 (83%) で間質性肺疾患の合併が見られた。他の自己免疫疾患の合併は抗リン脂質抗体症候群 (APS) を 7 症例で、シェーグレン症候群 (SjS) を 6 症例で、全身性エリテマトーデス (SLE) を 5 症例でそれぞれ合併していた。自己抗体については全症例で抗核抗体陽性であり、疾患特異的抗体は 17 症例 (74%) で抗 topoisomerase-1 抗体陽性、5 症例 (21%) で抗 centromere 抗体陽性、5 症例 (21%) で抗 U1-RNP 抗体陽性、1 症例 (4%) で抗 centriole 抗体陽性であった。初回右心カテーテル時の血行動態指標および呼吸機能検査の結果を表 2 に示す。23 例中 15 例が正常圧群、8 例が境界域群に分類された。右心カテーテルによって直接測定された肺動脈収縮期圧 (sPAP) は 29 \pm 6.8mmHg であったが、経胸壁心臓超音波

検査 (心エコー) による三尖弁逆流速度から計算した推定右室圧 (eRVSP) は 39.5 \pm 9.2mmHg と乖離が見られた。初回右心カテーテル時に PAH 治療薬が導入されていた症例は 1 症例 (ベラプロスト徐放剤 + ボセンタン) であった。

【追跡結果】

初回右心カテーテル検査日からフォローアップの右心カテーテル検査までの期間は平均 602 \pm 275 日であったが、追跡期間中に 7 症例で PH 進行が認められた (1 症例が正常圧群から境界域群へ、1 症例が正常圧群から PH 群へ、5 症例 (境界域群 8 例の 62%) が境界域群から PH 群へそれぞれ移行)。23 例中 17 例で PAH 治療薬が導入されたが、いずれも手指潰瘍に対する効果を期待して使用されており、エンドセリン受容体拮抗薬が最多であった (図 1)。PH が進行した 7 症例中 5 症例で PAH 治療薬が導入されたが、2 症例は未導入であった。全症例の経過を表 3 に示す。肺動脈圧 (sPAP および mPAP)、肺血管抵抗 (PVR) は有意に上昇を認めた。収縮期体血圧 (sBP) も上昇傾向を認めた。呼吸機能検査には有意な変化は認められなかった。心エコー上の eRVSP は有意な差は認められなかった。PH 進行が認められた 7 症例の特徴を表 4 に示す。境界域群 5 症例は baseline の PVR が 3.0 を超えていた。症例 2 は mPAP の上昇に肺動脈楔入圧 (PAWP) の上昇の寄与が大きく PVR 上昇は軽度にとどまっていた。病態進行の速度を評価する目的で mPAP、PVR について 1 年あたりの進行度 [mPAP の変化量 (PVR の変化量) / 初回カテーテルから 2 回目カテーテルまでの経過年] を定義すると 3 症例で肺血管抵抗の進行速度が 1.0 WU/年以上であった。特に抗 centriole 抗体陽性

の 1 症例(症例 3)では mPAP 増加速度 24.5 mmHg/年、PVR 増加速度 5.4 WU/年と急激な進行を認めた。スクリーニング指標である BNP、eRVSP、%DLCO の推移と血行動態変化を比較すると、%DLCO は全例で低下していたが、BNP は 7 症例中 5 症例が前値よりも改善を示し、eRVSP も 5 症例中 2 症例が改善を示すなど PH 進行を予測し得なかった(表 5)。PH 進行した 7 症例と PH 非進行の 16 症例と比較すると、PH 進行症例では baseline の mPAP が有意に高く、%DLCO、%FEV が有意に低かった(表 6)。PH 進行に対して、SSc のサブタイプ、抗 topoisomerase-I 抗体、抗 centromere 抗体、PAH 治療薬導入の有無はいずれも関与が認められなかった。

PVR 増加速度と baseline の %DLCO の間には有意な相関関係を認め ($R = -0.42$, $P < 0.05$ 図 2A)、また mPAP 増加速度と baseline の %DLCO/VA の間にも有意な相関関係を認めた ($R = -0.47$, $P < 0.05$ 図 2B)。以上の結果より baseline の %DLCO、%DLCO/VA は PH 進行を予測しうる可能性が示唆された。一方で、%DLCO の変化量、eRVSP の変化量は PVR 増加速度と有意な相関関係を認めた ($R = -0.44$, $P < 0.05$, $R = 0.69$, $P = 0.001$ 図 2CD)。

D. 考案

SSc 患者の中には病態進行により進行性に PVR が上昇し PH を発症する患者群が含まれる。肺高血圧症の定義では mPAP = 25mmHg がカットオフ値となり、薬剤の適応や各診断基準もこの値を採用しているが、通常正常人の mPAP は 20 mmHg 以下であり、21 以上 24 以下の境界域につ

いては肺血管床にある程度の障害は見られるが、PH には至っていない状態と解釈される。SSc の場合病状が進行性である以上、境界域の患者は将来 PH へと進行するリスクが高い群といえるが、欧米のガイドラインでは嚴重な経過観察の必要性には言及しているものの、境界域に対する PAH 治療薬の導入は推奨されていない。PH スクリーニング方法として、推奨されている項目には心エコーによる eRVSP の測定、呼吸機能検査における肺拡散能(%DLCO や %DLCO/VA) 測定、BNP 値(あるいは NT-pro BNP)が有用とされているが、PH 診断のために右心カテーテルを行うべきとするカットオフ値をどこに設定するべきか議論がある。今回対象とした 23 症例の SSc 患者のうち 7 症例で PH 進行を認め、肺動脈圧上昇への寄与として PVR の上昇が主体の症例と PAWP 上昇が主体の症例が含まれていた。SSc では血管病変の進行とともに心筋に線維化を主体とする障害をきたすことで拡張障害をきたすことが指摘されており、拡張障害により左室拡張末期圧が上昇すると PAWP 上昇を介して mPAP は上昇する。一方で間質性肺病変の進行により肺拡散能障害が進行すると %DLCO は低下する。このように eRVSP、BNP、%DLCO は PH 進行以外の障害も反映するため、純粋な PH 増悪のマーカーとはならず、PH の確定診断には右心カテーテルを行う必要がある。%DLCO $\leq 60\%$ かつ罹病期間が 3 年を超える SSc 患者において、2 段階スクリーニング法が PH スクリーニングに有用であったと報告されている。すなわち、第 1 段階において、%FVC/%DLCO 値、telangiectasia の有無、抗 centromere 抗体の有無、NTproBNP 値、尿酸値、心電図における右軸偏位の有無で点数化し、心

エコーの適応を決定する。そして第 2 段階では心エコー上の右心房面積と三尖弁逆流速度によりハイリスク群は右心カテーテルを行うとするプロトコルである³。%DLCO が 60%を超える症例への有用性は証明されていないが、PAH 発症のハイリスク群では同様に行うことが推奨されている⁴。SSc 患者においては SSc における特殊抗体と PAH 発症の関連については、抗 centromere 陽性患者で頻度が高いとされるが、浜口らは抗 centriole 抗体陽性例で PAH 発症頻度が高いことを報告している⁵。今回対象となった症例のうち centriole 抗体陽性であった境界域の 1 症例はやはり 1 年以内に PH へ進行し、しかも急激に進行が認められた。centriole 抗体陽性の SSc 患者については境界域であっても早期治療が望ましい可能性がある。PH が進行した症例は baseline の %DLCO や %FEV がより低値であり、%DLCO や %FEV が著しく低い症例については PH 増悪のリスクが高い群と考えられた。PH 進行のリスクが高い症例に対しては、PH 増悪を早期段階で把握できるモニタリング方法が必要であり、心エコーによる eRVSP 測定が簡便な指標として最も広く普及している。今回の我々の検討においても eRVSP は実際の sPAP と強い相関関係にあり、増悪の指標として eRVSP の上昇は sPAP の上昇度とある程度の相関関係が認められた(図 3)。一方で、ばらつきが大きく、今回 PH が進行した 7 症例においても、eRVSP では増悪を捉えることができなかった症例もあったことから、より微妙な変化を正確に診断することには限界もあると考えられた。境界域 PH や %DLCO が低い症例などは進行リスクが高い可能性があり、これらの症例については定期的な右心カテーテル検査による血行動態の

追跡が必要であると考えられた。

今回 23 症例中 17 症例に経過中 PAH 治療薬が導入され、うち 12 症例にエンドセリン受容体拮抗薬が導入されていた。エンドセリンは PAH と SSc の両方の病態進行に関与している。実際エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンは PAH 治療薬であり、肺動脈に作用して肺血管拡張作用と細胞増殖抑制作用を通じて PAH の病態進行を抑制している。一方で SSc における新規指尖潰瘍の抑制に効果があり⁶ 欧州では実際に適応が通っている。エンドセリン受容体拮抗薬の投与は PAH 進行抑制にも寄与するため、理論的には境界域群では進行抑制に有効であると考えられる。本研究は後ろ向きの観察研究である性質上、対照群を設定しておらず、境界域からの PAH 治療薬が進行抑制に寄与していたかどうかについては判断はできない。境界域に対する PAH 治療薬の有効性を判断するためにはやはり前向き試験が必要と考えられる。

E. 結 論

初回カテーテルで PH を認めなかった SSc 患者 23 例中 7 例で PH の進行を認めた。境界域 PH や %DLCO が低い症例などは進行リスクが高い可能性が示唆され、これらの症例については定期的な右心カテーテル検査による血行動態の追跡が必要であると考えられた。

F. 文 献

1. Tyndall AJ et al, Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR)

- database. *Ann Rheum Dis* 2010 Oct; 69(10): 1809-15
2. Lau EM et al, Early detection of pulmonary vascular disease in pulmonary arterial hypertension : time to move forward. *Eur Heart J*. 2011 Oct;32(20):2489-98
 3. Coghlan JG et al, Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 2013 May 18 [Epub ahead of print]
 4. Hoeper MM et al, Definitions and Diagnosis of Pulmonary Hypertension *J Am Col Cardiol*; Vol62 Suppl D42-50
 5. Hamaguchi Y et al, High incidence of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis patients with anti-centriole autoantibodies *Mod Rheumatol* 2013 Oct 25 [Epub ahead of print]
 6. Matucci-Cerinic M et al, Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial.

研究班・「強皮症の病態解明および革新的医薬品開発の研究」研究班・第18回強皮症研究会 議合同会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
厚生労働省「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業」

表1. 患者(N=23)の臨床的背景

<i>General Information</i>	<i>Avarage</i>	<i>SD</i>	<i>Unit</i>
age	43.7	15.7	y.o.
sex	F 87%, M 13%		
type of SSc	limited 35% diffuse 65%		
duration of disease	16.2	11.6	year
concomitant CTD	SLE 5, SjS 6, APS 7		
ILD	Y 83%, N 17%		
BNP	93.6	108.2	pg/ml
HR	68.3	10.2	bpm
SaO ₂	96.0	3.0	%
<i>Antibody</i>			
ANA	23/23 (100%)		
topo-1	17/23 (74%)		
centromere	5/23 (21%)		
RNP	5/23 (21%)		
RNA polymerase	0/23 (0%)		
centriole	1/23 (4%)		
SS-A	8/23 (30%)		
SS-B	1/23 (4%)		

表2. ベースラインの呼吸機能と血行動態指標

<i>Respiratory function</i>	<i>Avarage</i>	<i>SD</i>	<i>Unit</i>
%VC	83.6	23.1	%
FEV1.0%G	81.1	6.9	%
%FEV	85.6	24.0	%
%DLCO	63.3	20.6	%
%DLCO/VA	91.9	28.4	%
<i>Hemodynamics</i>	<i>Avarage</i>	<i>SD</i>	<i>Unit</i>
borderline:normal	8:15		
systolic BP	127.7	20.0	mmHg
eRVSP by UCG	39.5	9.2	mmHg
systolic PAP	29.0	6.8	mmHg
mean PAP	17.8	4.4	mmHg
PAWP	7.6	2.8	mmHg
PVR	2.9	1.3	WU
Cardiac output (CO)	3.9	1.4	L/min

表 3. 全症例 (N=23) における初回と追跡時のパラメータの変化

	Pre	Post	Unit	P value
HR	68.3±10.2	70.6±10.2	bpm	NS
sBP	127.7±20.0	135.4±23.2	mmHg	0.09
BNP	108.2±22.6	70.2±14.6	pg/ml	0.18
eRVSP (UCG)	40.5±8.9	39.6±15.8	mmHg	NS
sPAP	29±6.8	33.6±10.7	mmHg	<0.05
mPAP	17.8±4.4	20.2±7.3	mmHg	<0.05
PVR	2.9±1.3	3.1±2.0	WU	<0.001
CO	3.9±1.4	3.8±1.1	L/min	NS
%VC	83.6±23.1	81.6±23.0	%	NS
%FEV	85.6±24.0	85.7±24.8	%	NS
%DLCO	63.3±20.6	62.7±24.5	%	NS
%DLCO/VA	91.9±28.4	89.8±28.6	%	NS

paired-t test により平均値を比較検討

表 4. PH 進行症例の血行動態推移と検査データ

症例	mPAP pre	?mPAP	PVR pre	?PVR	PAWP (pre)	?PAWP	期間 (月)	mPAP 増加速度	PVR 増加速度	PAH 治療薬
症例1	19	4	3.0	0.8	9	3	11	4.5	0.9	あり
症例2	16	11	1.5	0.4	8	8	26	5.1	0.2	なし
症例3	24	20	3.9	4.4	7	1	10	24.5	5.4	なし
症例4	24	4	5.6	2.3	3	2	25	1.9	1.1	あり
症例5	21	5	3.9	1.8	8	0	18	3.3	1.1	あり
症例6	24	1	3.1	0.1	8	2	31	0.4	0.0	あり
症例7	23	7	4.6	0.4	8	3	27	3.2	0.2	あり

単位: 圧 (mmHg), PVR (Wood Unit), 増加速度 (mmHg/年 or WU/年)

表 5. PH 進行症例での初回と追跡時の各スクリーニング指標 (BNP、eRVSP、%DLCO) の推移

症例	BNP	BNP post	?BNP	eRVSP	eRVSP post	?eRVSP	%DLCO pre	%DLCO post	?DLCO
症例1	261.5	94.4	-167.1	25	測定不能		57.1	55.5	-1.6
症例2	78.5	57.7	-20.8	測定不能	21		64.1	59.7	-4.4
症例3	20.5	62.8	42.3	51	90	39	37.6	33.1	-4.5
症例4	14.3	9.9	-4.4	60	48	-12	21.4	13.9	-7.5
症例5	16.1	13.5	-2.6	45	50	5	35.5	33.9	-1.6
症例6	36.3	23.6	-12.7	41	47	6	56.7	55.7	-1
症例7	65.7	68.8	3.1	44	38	-6	35	32.2	-2.8

単位: BNP (pg/ml), RVSP (mmHg), %DLCO (%)