

全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する クリニカルクエスションとその回答の作成

研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	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 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	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
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	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	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	沖山奈緒子	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
協力者	渡辺 玲	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	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

皮膚硬化は、全身性強皮症における中心的な症状であるが、その治療には確立したものはなく、重症度や病期などの個々の状況に応じて判断する必要がある。本邦における全身性強皮症診療ガイドラインは、2010 年に厚生労働省研究班によって作成され、国内において本症の診療に広く利用されているが、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在するため、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が必要である。このような目的から、新たに作成するガイドラインにおいて「皮膚硬化」に対するクリニカルクエスションと国内外で発表されてきたエビデンスに基づいた回答を作成した。

A. 研究目的

全身性強皮症は、原因不明の全身の諸臓器の線維化を特徴とする疾患であり、膠原病に分類されている。とりわけ、皮膚硬化は、その代表的な症状であり、その治療には難渋することが多い。皮膚硬化は通常手指や足趾などの肢端よりはじまり、近位側にむかって漸

次拡大し、皮膚硬化の範囲は。肘や膝を越えて中枢にまで及ぶびまん皮膚硬化型と硬化がそれよりも遠位に留まる限局皮膚硬化型に分類される。皮膚硬化の時期は3つの病期に分類され、初期の浮腫性硬化を主体とする浮腫期、続いて硬化性変化が前景となる硬化期、さらには萎縮性変化が主体となる萎縮期から

成る。全身性強皮症の皮膚硬化の診療にあたっては、このような病型や病期などを考慮に入れて、各々の患者に最も適した治療法を選択する必要がある。全身性強皮症は、いまだに根治療法が存在しないのみならず皮膚硬化を軽減させる標準的な対症療法すらも確立していないことから、診療に携わる医師が治療の選択する際に、客観的な立場から包括的にまとめられており簡単に参照できる診療ガイドラインが有用と考えられる。特に、全身性強皮症は、希少疾患であるために、すべての医師がその診療に十分習熟しているとはいえないため、このような診療ガイドラインを参照することは、国民に対してエビデンスに基づいた標準医療を行う上で重要な位置づけにある。

本邦における全身性強皮症診療ガイドライン 1) は、2009 年に厚生労働省研究班によって作成され、本症の幅広い病態に網羅的に対応していることから、本邦における全身性強皮症の診療において広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在する。このような状況から、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれている。このため、新しく診療ガイドラインが改訂されることとなり、新ガイドラインにおける「皮膚」の治療に関してのクリニカルクエスチョン (CQ) の作成を試みることになった。さらに、皮膚硬化の重症度基準についても検討を加えた。

B. 研究方法

クリニカルクエスチョンの作成にあたっては、前回のガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンを参考にしつつ、その後に国内外で使用されるようになりつつある薬剤について、本研究班の研究者ならびにその関連する専門家の意見を集約し、主として前年度に作成したものについて、研究班において討議を行い、修正を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

C. 研究結果

「皮膚硬化」に関するクリニカルクエスチョンとその推奨文および推奨度は、以下のとおりとなった。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

◎推奨文：MRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。

推奨度 1B

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

◎推奨文：①皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、②急速な皮膚硬化の進行（数ヶ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち 2 項目以上を満たす例を対象とすべきと提案す。強皮症特異抗核抗体も参考にする。

推奨度 C1

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用であり、投与することを提案する。

推奨度 2C

CQ4 副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文：副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを強く推奨する。

推奨度 1C

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンは SSc の皮膚硬化を改善しないと考えられており、投与しないことを提案する。

推奨度 2B

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の1つとして考慮することを提案する。

推奨度 2A

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文：メトトレキサート (MTX) は皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。

推奨度 2D

CQ8 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を、皮膚硬化に対する選択肢の1つとして提案する。

推奨度：シクロスポリン 2C、タクロリムス 2C、アザチオプリン 2D、ミコフェノール酸モフェチル 2C

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択しながら投与することを提案する。

推奨度 2B

CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

推奨文：皮膚硬化の治療に有用であることが明らかに示されている薬剤はない。IFN α は使用しないことを推奨する。TNF 阻害薬、トシリズマブ、IFN γ 、IVIG の有用性は明らかでない。

推奨度 IFN α : 1A、TNF 阻害薬 : なし、トシリズマブ : なし、IFN γ : なし、IVIG : なし

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与

しないことを提案する

推奨度 2A

CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

推奨文：ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを推奨する。トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィルの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない

推奨度 ミノサイクリン：1A、トラニラスト：なし、ボセンタン：なし、シルデナフィル：なし

CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。

推奨度 2A

CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合があり、行うことを提案する。

推奨度 2C

今後、これらのクリニカルクエスションに関して、従来と同じものも含めて、文献等のエビデンスを集めて、その回答についてもさらに検討していく予定である。

D. 考 案

全身性強皮症の皮膚硬化は、生命予後には直接は影響しないものの、外見・整容的な面、

自覚症状、機能的な面などから、患者の生活の質（quality of life: QOL）を大きく損なう症状である。本症の根治的な治療法はいまだに存在しないため、皮膚硬化をはじめとする個々の症状に対して、各人の症状や病期にあわせて、きめこまやかに治療することが重要と考えられる。しかしながら、皮膚硬化に対しては、有効であったとする症例報告や小規模研究は数多く存在するのに対して、大規模研究ではその有用性が示されているものはきわめて少ない。これは、一つには全身性強皮症の皮膚硬化の自然経過と治療効果の差が判断がつきにくいことにも起因している。このような状況において、数多くの治療法の中から何がその患者に対して有用であり、何を選択すべきかを判断することは容易ではない。さらに、患者の立場からも納得できる治療を選択するためには、個々の医師の経験を越えて客観的な科学的エビデンスに基づいた医療（evidence-based medicine: EBM）が必要であることは、近年の医療の流れからも明白である。

国内外における全身性強皮症の治療指針としては、ここ最近においては、本邦における診療ガイドラインのほかにも、ヨーロッパリウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）によるリコメンデーションが発表されているが²⁾、本邦における本ガイドラインに比べてクリニカルクエスションが少ないこと、強皮症の臨床症状には少なからず人種差があることが知られており、また各国においてそれぞれ医療状況も異なっていることに加えて、本ガイドラインと同様

に、発表から時間が経っていることから、よりタイムリーなガイドラインが必要とされていることはいうまでもなく、国内における本症の診療の質を確保する上で非常に意義が高いと考えられた。

本ガイドラインの改訂にあたって、新たに取り上げたものの中で主要なものは次の通りである。まず、近年多くの発表がみられているリツキシマブ（抗 CD20 抗体）とイマチニブについて、新たな CQ としてとりあげた。また、その他の生物学的製剤についても、膠原病の診療において関節リウマチをはじめとしてこのような製剤が治療の中心的役割を担うようになりつつある状況をふまえて、新たな CQ としてとりあげた。造血幹細胞移植は、新たなエビデンスが近年発表されたこともあり、前回のガイドラインとは大きく状況が変わっていることがあり、内容を大きく改訂した。

E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインの臨床カルクエスチョンと推奨文および推奨度を作成した。現在、回答についても作成を行っている。

F. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年
- 2) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K,

Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; 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;68:620-8.

G. 研究発表

1. 論文発表
 1. 藤本 学 皮膚硬化に対する評価と治療 リウマチ・膠原病診療ハイグレード分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー 文光堂 p211-220, 2015
 2. 藤本 学 今日の診断指針 第 7 版 全身性強皮症 p1295-1297 医学書院 2015
 3. 藤本 学 実地診療における膠原病関連自己抗体検査の使い方 MP メディカルプラクティス 32:1125-1129, 2015

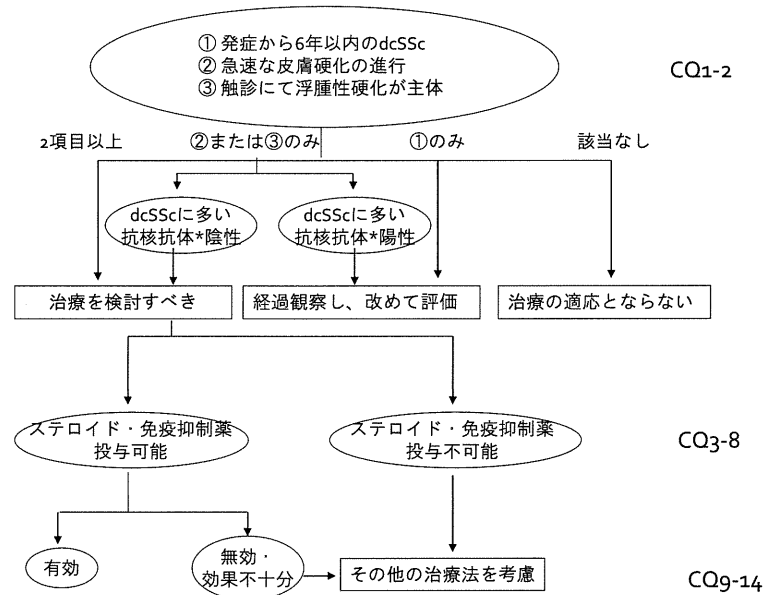
2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗Scl-70(トポイソメラーゼI)抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体、(抗U3RNP抗体、保健未収載)

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	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	桑名正隆	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 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	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
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	高木香恵	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	栃本明子	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	樋口智昭	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	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。早期診断および治療に関するガイドラインを作成した。

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^{1, 2)}。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³⁾。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、早期診断および治療のための診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

昨年度の診断および治療のガイドラインとして、必要なclinical question (CQ)を作成した。CQに必要な文献を網羅的に検索し、文

献の題名および要約にて1次スクリーニングを行った。その後、それらすべての文献を読み、文献のエビデンスレベルを選定した。

(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. CQ (clinical question)の再検討

昨年度に作成したCQを再度検討した。その結果、下記の10のCQが採用となった。

CQ 1: SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ(SRC)以外の病態も存在するか?

CQ 2: 正常血圧性SRCは、どのように診断するか?

CQ 3: SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か?

CQ 4: SRCにおける重症度や予後を決定する因子は何か?

CQ 5: SRCの治療にはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は有用か?

CQ 6: SRCの治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か?

CQ 7: ACEiに治療抵抗性のSRCに有用な治療薬は何か?

CQ 8: SRCの予防にACE阻害薬は有用か?

CQ 9: SRCにおける血液透析は有用か?

CQ 10: SRCの腎移植療法は有用か?

これらのCQに対してのシステマティックレビューを行い診療ガイドラインを作成した。

2. 診療ガイドライン

CQ 1: SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ(SRC)以外の病態も存在するか?

推奨文 SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ以外に存在し、薬剤性腎障害、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎との鑑別をすることを推奨する。

推奨度 1C

解説

SScの腎障害は、最も重要であり生命予後に関わる病態として強皮症腎クリーゼがある。その頻度は、欧米では、SSc患者の10-19%と報告されていた^{1, 2)}。近年、国際的にSRC調査が行われ、びまん皮膚硬化型では4.2%、限局皮膚硬化型では1.1%との頻度と報告された³⁾。以前の北米からの頻度とは大きく異なり、かなり希少な合併症と考える。日本では、以前より、頻度は5%以下と考えられていた⁴⁾。SRCとは異なり、半月体形成性糸球体腎炎を合併することが稀にある。日本からは、1990年代に、高血圧症を伴わず、抗ミエロペルオキシダーゼ-好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性の腎障害がSScに合併すると報告された⁵⁻⁷⁾。SScにANCA関連血管炎が合併したと考えられる。SScにANCAが合併する頻度は、7-13%との報告があるが、ANCA関連血管炎を併発することは極めてまれである^{5, 8, 9)}。

薬剤性腎障害の原因となる治療薬は、D-ペニシラミンであった^{10, 11)}。1990年代までは、SScの線維化病変に対して広く使用されていたが、その有用性が大規模臨床試験で疑問視されてから使用頻度は減少している。免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻

害薬は腎障害を呈することがあり注意が必要である¹²⁾。

一方、SRC は、急性あるいは亜急性に腎機能障害が進行し、血漿中レニン活性が上昇し高血圧症を合併する。病理学的に免疫複合体の沈着や好中球浸潤に伴う血管炎の所見は認めず、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う細小動脈の内膜の肥厚が認められる病態とする¹³⁾。SRC は、突然に出現した高血圧症と急速あるいは亜急性に進行する腎障害を特徴とする。臨床症状としては、易疲労感、高血圧症に伴う頭痛、悪心、視力障害などがみられる。血液検査所見では、血清クレアチニンおよびシスタチンの上昇、貧血、血漿レニン活性上昇、尿所見では、蛋白尿や血尿が認められる。進行すれば、高血圧、腎不全に伴う心拡大、心嚢液貯留、高血圧症網膜症がみとめられる^{1, 14)}。

CQ 2: 正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？

推奨文 SRC の 11%以下には、高血圧症を伴わない病態が存在する。血漿レニン活性高値などの所見を参考にして診断することを推奨する。

推奨度 1C

解説

正常血圧 SRC の存在は、SRC で血漿レニン活性が高値でありアンジオテンシン変換酵素阻害薬が有効であることがわかる以前から知られていた^{1, 15)}。SRC と診断した症例の 11%以下¹⁵⁾に見られるこの病態においては、血漿レニン活性が上昇している症例と正常範囲内

の症例がある。つまり、血漿レニン活性が正常であり、血圧が正常である腎障害においても、他の疾患や薬剤性腎障害を除外すれば正常血圧 SRC と診断する。この場合には、可能であれば腎生検を行い、病理学的な検索を行うことが推奨される。病態は不明であるが、60%程度の症例で、血栓性微小血管障害を合併している^{15, 16)}。腎機能の予後を検討した研究では、正常血圧 SRC は、高血圧を伴う SRC より予後が悪いことが報告された¹⁷⁾。

CQ 3: SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？

推奨文 SRC の発症を予測する危険因子として、発症 4 年以内のびまん皮膚硬化型、急速に皮膚硬化が進行、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、新規の貧血、新規の心嚢液貯留、うっ血性心不全、高用量副腎皮質ステロイド使用を考慮することを推奨する。

推奨度 抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性：1A、
発症 4 年以内のびまん皮膚硬化型・急速に皮膚硬化が進行・新規の貧血・新規の心嚢液貯留・うっ血性心不全・高用量副腎皮質ステロイド使用：1C

解説

SRC の発症予測因子や臨床症状に関しては、ピッツバーグ大学の臨床データを用いて詳細に検討された¹⁾。その結果、推奨文での項目が SSc において、SRC 発症を予測する因子である。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性で急速に皮膚硬化が進行するびまん皮膚硬化型の症例では、高用量の副腎皮質ステロイド使用が SRC 発症の誘因となる。このことは、多く

の臨床研究により再現されている^{15, 17, 18)}。副腎皮質ステロイドは、プレドニゾン換算で15mg/日以上の使用を6ヶ月以上続ける場合に高用量使用歴と考える。一方、危険因子であるびまん皮膚硬化型のSScであっても抗Sc170抗体陽性では、SRCの発症はすくない¹⁾。しかし、頻度は不明であるが抗Sc170抗体陽性症例でもSRC併発はありうる。

基礎研究において、欧米で1519人のSScのコホート研究で90人のSRC症例が抽出され、比較検討にて、HLA DRB1*0407, DRB1*1304の遺伝子がSRC発症と関連があることがわかっている¹⁹⁾。日本人での研究で、血清可溶性CD147高値がSRCの発症に関連していたことが報告された²⁰⁾。

抗RNAポリメラーゼ抗体は、人種や国によってSScに発現する頻度は大きく異なる(0-41%)²¹⁾。日本人での抗RNAポリメラーゼIII抗体の出現頻度は、6-10.7%と報告されている^{22, 23)}。近年、抗RNAポリメラーゼIII抗体のELISA法が開発され、そのELISA indexが157より高値を示すSScにおいて高頻度にSRCを発症することが報告された。

CQ 4: SRCにおける重症度や予後を決定する因子は何か？

推奨文 SRCの重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量(eGFR)にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シスタチン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。

推奨度 1C

解説

診断時の腎機能により治療反応性が異なる。今までの報告では、血清クレアチニンが3.0 mg/dlを超えていない、心不全徴候がない、治療開始後3日以内に正常血圧にもどす、という項目を満たした症例では、予後が良い^{24, 25)}。血清クレアチニン値、心不全徴候、血圧の正常化にかかる時間は、腎機能の予後にかかわる。

重症度分類としては、糸球体濾過量(eGFR, mL/分/1.73 m²) *をもちいた。

- | | |
|----------------|---------------|
| 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。

CQ 5: SRCの治療にはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は有用か？

推奨文 アンジオテンシン変換酵素阻害薬はSRC治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度 1C

解説

SRCと診断した場合は、すみやかにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)での治療を開始する^{24, 26, 27)}。カプトプリルを少量より開始し、24時間で収縮期血圧を20 mmHg、拡張期血圧は10 mmHgずつ低下させる。3日以

内には、収縮期血圧を 140 mmHg 以下にするように慎重にコントロールする。エナラプリルも同様に有効である²⁸⁾。

CQ 6: SRC の治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か？

推奨文 アンジオテンシン受容体拮抗薬は、SRC の第一選択薬としては使用しないことを提案する。

推奨度 2C

解説

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は、ACEi 同様にアンジオテンシン II の作用を抑制することにより高血圧症の治療薬として汎用されている。しかしながら、SRC の高血圧および腎症の治療には効果が不十分である¹⁾²⁹⁾。ACEi のみでは、血圧の正常化に不十分であれば、ACEi に ARB を併用することは有効であると報告されている¹⁾。

併用により、副作用として、高カリウム血症、血管浮腫、腎障害などが出現する可能性があり、注意が必要である。

CQ 7: ACEi に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

推奨文 ACEi にて治療を行っても、正常の血圧を維持できない場合には、カルシウム拮抗薬の併用を選択薬のひとつとして提案する。

推奨度 2D

解説

レニン-アンジオテンシン系の阻害薬 (ACEi、アンジオテンシン受容体阻害薬) を用いて治

療を行っても、血圧を正常域に維持できない場合には、他の降圧薬を併用する必要がある。その第 1 選択薬は、カルシウム拮抗薬である¹⁾。β ブロッカーや利尿剤は、有効性の報告はない。

一方、エンドセリン受容体拮抗薬と直接レニン阻害薬に関しては、症例報告において、有効性の報告がある³⁰⁾。

ACEi を最大量用いて、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン受容体阻害薬を併用しても降圧が得られない時には、α ブロッカーを用いることもある³¹⁾。

CQ 8: SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

推奨文 SRC の予防効果の報告はなく、SRC 予防のために投薬しないことを推奨する。

推奨度 1B

解説

早期の SSc に ACEi を少量服用させ、SRC の発症の予防効果を見た研究が、QUINS trial であったが、予防効果はみられなかった³²⁾。また、多施設、2 重盲検法での検討においても少量での ACEi の SRC 予防効果は認められなかった³³⁾。近年、少量の ACEi を SRC 発症前から内服していた SSc では、SRC 発症後の生命予後が有意に悪いことが示された³⁴⁾。

CQ 9: SRC における血液透析は有用か？

推奨文 SRC は、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があるため、血液透析での治療を推奨する。

推奨度 1C

解説

短期間にて腎機能が悪化する症例があり、ACEi での治療が確立した現在でも、30-60%の症例にて血液透析の導入にいたっている^{1, 17, 35)}。これらの頻度の研究は、ACEi が治療薬として用いられるようになった 2000 年代の研究である。そのうち、血液透析を一過性で離脱できたのは、導入された患者の 20-50%であった。血液透析を導入された患者の半数以上は永続的な透析を必要としたことになる。血液透析導入後も ACEi の治療は低血圧症が生じない限り継続する。この場合、AN69 膜での透析は、ACEi 併用によりアナフィラキシー様症状を呈することが報告されているため、併用禁忌とされている。ACEi の継続使用が可能な透析膜の種類を検討する必要がある。

CQ 10: SRC の腎移植療法は有用か？

推奨文 SRC による透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢のひとつとして提案する。

推奨度 2C

解説

腎移植は、SRC 症例において有用である³⁶⁾。SRC は、進行が急速であり、ACEi などでの血圧管理を行うが、腎不全に進行した症例では、血液透析を導入する。その後、血液透析が永続的となった症例に関しては、腎移植療法を考慮する。オーストラリアでの末期腎不全患者での検討では³⁷⁾、約 40 年間の期間に組み込まれた患者(40, 238 名)のうち、SSc は、127 名でわずか 0.3%であった。その 127 名で、腎移植が行われたのは、22 名であった。腎移植が行われなかった症例では、ACEi 治療が導入後

でも 5 年生存率は 40%であった。一方、移植が行われた症例の 5 年後の移植腎の生着率は 53%であった。

移植腎における再発率は、20%程度みられるが、その腎障害が SRC であるのか、移植に起因する血管傷害なのかは不明である³⁸⁾。

D. 考 案

全身性強皮症に合併する腎障害は、急性あるいは亜急性に生じる悪性高血圧を伴う強皮症腎クライシスが知られている。頻度は、けっして高くはなく、各種の報告があるが、5%以下とする報告が妥当性があると考ええる。しかし、診断が遅れた場合には、治療に抵抗性となり、腎機能の回復が困難な場合がある。現在、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が使用されるが、透析に至る症例もある。早期に診断して、適切は治療を行うために、今回、腎病変に対する診療ガイドラインを作成した。

E. 結 論

全身性強皮症に合併する腎障害は、現在でも腎予後の悪い病態が存在する。早期の診断と適切な治療が必要である。

F. 文 献

1. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheum Dis Clin North Am* 2003;29:315-333 (レベル II)
2. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease. A retrospective

- cohort study QJM 2010;103:109-115 (レベル IVa)
3. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-763 (レベル IVa)
 4. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012;22:272-279 (レベル IVa)
 5. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1996;134:407-410 (レベル V)
 6. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:864-870 (レベル V)
 7. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Intern Med* 1997;36:508-513 (レベル V)
 8. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, et al. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:86-89 (レベル IVb)
 9. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:918-923 (レベル IVb)
 10. Steen VD, Medsger Jr TA, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97:652-659 (レベル IVa)
 11. Derk C, Jimenez S. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;30:1616-1620 (レベル V)
 12. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporine A: a report of three cases. *B J Rheumatol* 1994;33:90-92 (レベル V)
 13. Moore H, Sheehan H. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1:68-70 (レベル IVa)
 14. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum* 2015 E-pub (レベル II)
 15. Helfrich D, Banner B, Steen V, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-1134 (レベル IVa)
 16. Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:683-688 (レベル V)

17. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-116 (レベル IVa)
18. Steen VD, Medsger Jr TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-1619 (レベル IVa)
19. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2011;63:530-534 (レベル IVb)
20. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis : association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol* 2012;31:835-839 (レベル IVb)
21. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2014;66:407-417 (レベル IVa)
22. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies. *Arthritis Rheum* 2015;67:1045-1052 (レベル IVa)
23. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked sorbent assay. *Rheumatology* 2009;48:1570-1574 (レベル IVb)
24. 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;113:352-357 (レベル II)
25. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600-603 (レベル IVa)
26. Zawada ET, Clements PJ, Furst DA, et al. Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron* 1981;27:74-78 (レベル IVb)
27. Walder K, Pope J. Expert Agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38:1326-1328 (レベル I)
28. Smith CD, Smith RD, Korn JH. Hypertensive crisis in systemic sclerosis: treatment with the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 (Enalapril) in captopril-intolerant patients. *Arthritis Rheum* 1984;27:826-828 (レベル V)
29. Caskey Fj, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 1997;349:620 (レベル III)
30. Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, et al.

- Endothelin receptor antagonist and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *Am J Kidney Dis* 2009;54:726-731 (レベル V)
31. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails - a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55 (レベル V)
 32. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology* 2002;41:965-971 (レベル III)
 33. Giddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007;56:3837-3846 (レベル II)
 34. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis: Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:666-672 (レベル IVa)
 35. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485-494 (レベル IVa)
 36. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005;5:2565-2569 (レベル V)
 37. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma – outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3165-3171 (レベル IVa)
 38. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant* 2004;4:2027-2031 (レベル IVa)
- ## G. 研究発表
1. 論文発表
 1. Higuchi T, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, Ichida H, Hanaoka M, Kawasumi H, Tochiara M, Yamanaka H. Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis. **Clin Immunol** 161:333-338, 2015
 2. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis – high concurrence ratio and genetic

overlap. **Arthritis Rheumatol** 67:2226-2232, 2015

3. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. **Mod Rheumatol** 25:609-614, 2015

4. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyaama H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; for the PREVENT Study

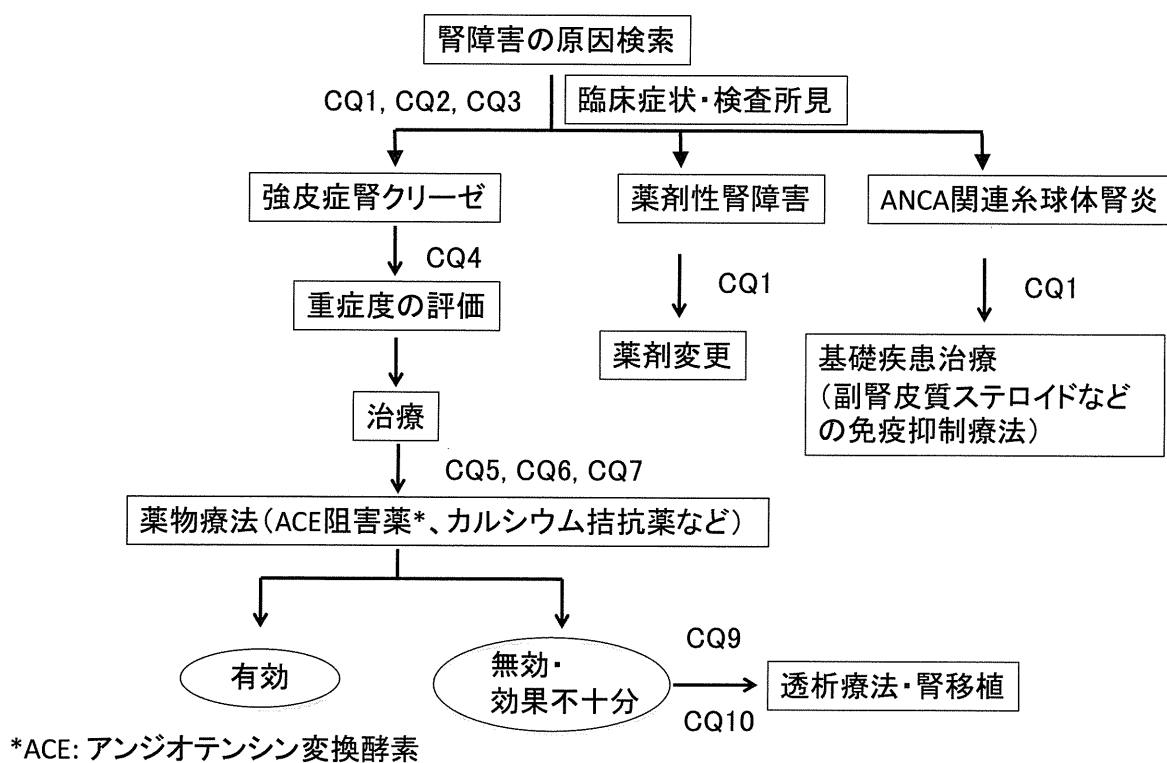
Group. Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. **J Rheumatol** 42:614-622, 2015

5. Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y. Surveillance for the use of mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan. **Mod Rheumatol** 25:854-857, 2015

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

診療アルゴリズム(腎病変)



全身性強皮症 消化管 診療ガイドライン・診療アルゴリズム

研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	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 教授
研究分担者	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
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	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

今回、全身性強皮症の消化管病変に関する診療ガイドラインを作成するため、昨年度提示した Clinical Question (CQ) に対する推奨を示すと共に解説文を付記し、診療アルゴリズムも作成した。

A. 研究目的

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。昨年度、治療の指針となる消化管病変の重症分類を明確にし、病態や病状に応じ現行の種々の治療法を中心に Clinical Question (CQ) を提示した。今回、これらの CQ に対して推奨分と推奨度を示し、具体的な診療に際しての解説文を付記した全身性強皮症における消化管病変に関する診療ガイドラインを作成することを目的とした。

B. 研究方法

重症度分類に関しては、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」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版（作成総括責任者：竹原和彦、佐藤伸一）を基に、さらに改訂したものを作成した。

CQ に関しては、消化管病変の部位（上部／下部）と病状（蠕動運動低下／狭窄）で分けて作成した。

C. 研究結果

CQ1 上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善は有用か。

推奨文: 上部消化管病変の症状に対して生

活習慣の改善を行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：

普段の生活から1)脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘いもの、香辛料の入った料理、アルコール¹、喫煙を避け、低残渣食を摂取し、2)少量を頻回に摂取する食事形態とし、3)就寝前の食事を避け、食後数時間は横にならない、などの生活習慣の改善が重要である²。

脂肪分の多い食事やチョコレートは下部食道括約筋圧を低下させ胃酸を含む胃内容物の逆流を生じることが知られ^{3,4}、脂肪や繊維成分の多い食餌は、胃での消化時間を延長させる⁵。また、一度に大量の食餌を摂取しないように注意し、また、過度の運動も避けることが望ましい⁵。さらに、食後すぐに横になることも避けるべきで、就寝時には頭部を高くすることも有用とされる⁶。

また、抗コリン薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬などは、蠕動運動能の低下や、下部食道括約筋圧の低下をきたす可能性があり、併用薬にも注意が必要である⁷。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことは重要であり、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Cとした。

CQ2 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か。

推奨文：嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨

満、偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを推奨する。

推奨度：ドンペリドンとモサプリド、エリスロマイシンは1B。メトクロプラミドは2B。イトプリド、アコチアミド、トリメブチンは2C。

解説：

強皮症に対する根治的な疾患修飾薬が存在しないため、消化管病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、消化管症状に対する治療も対症療法が主体とならざるをえない。

ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミドは上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られている^{8,9}が、神経症状に注意する必要がある⁵。ドンペリドンは末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しない為にメトクロプラミドと異なり神経症状の副作用が出難い利点がある。セロトニン作動薬のモサプリドも、やはりメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる¹⁰⁻¹²。

蠕動促進薬で最も検証されているのはアセチルコリン放出促進薬のシサプリドであるが、副作用の為に発売中止となっている。しかし、シサプリドの研究からプロトンポンプ阻害薬(PPI)との併用療法が単独療法に比して有用であった結果¹³から、蠕動促進薬とPPIの併用により、更に有効な治療が行える可能性がある。

また、エリスロマイシンはマクロライド

系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用がある^{5,14-16}。

ドパミン遮断薬とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つイトプリド、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つアコチアミド、オピオイド様作用のあるトリメブチンも、他の蠕動促進薬と同様の効果が期待されるが、有効性を示す報告はない。

CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬（PPI）は有用か。

推奨文：胃食道逆流症に対して PPI 投与を行うことを強く推奨する。

推奨度：1A

解説：

通常の胃食道逆流症に PPI が有用であるとする十分なエビデンス^{17,18}が存在することから、強皮症においても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。強皮症に合併する胃食道逆流症に PPI が有用であるとする報告¹⁹⁻²⁴も出てきており、少数での試験ながら無作為抽出の二重盲検試験による強皮症患者における PPI の有効性を示す結果も報告されている^{25,26}。ただ、強皮症の胃食道逆流症の治療に関する報告は、ほとんどがオメプラゾールでの治療報告であり、一部ランソプラゾールでの試験も報告²⁶されている。オメプラゾールの使用量は日本での保険上の最大使用量である 20mg/日での有効性も示されているが、保険適応外の 40mg/日

での有効性を示したものもある^{20,23,24}。長期間治療継続中の症状悪化も認められ、実際の治療に際しては、可能な限り高用量で PPI を治療に使用することが推奨される^{21,27}。

慢性的な胃食道逆流症は食道の狭窄や閉塞²⁸、および Barrett 食道と呼ばれる扁平上皮から円柱上皮への粘膜の変化を生じ^{19,29,30}、そこから腺癌が発症することが有る。従って、Barrett 食道を生じた場合には、少なくとも定期的な内視鏡検査と、必要に応じた生検による組織診断を行う必要がある。また、バレット食道の粘膜変化が広範囲になった場合には、ラジオ波焼灼療法（RFA）や内視鏡的切除術での治療を検討しても良い^{7,31}。

CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。

推奨文：上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

漢方薬の六君子湯（2.5g×3回/食前）は強皮症での十分なエビデンスは無いが、少数例での強皮症患者への使用において有効性を示す報告³²が有る。胃壁運動を促進し、胸焼け、膨満感、悪心等の症状を改善することで、上部消化管の症状を改善する薬剤として期待される³³⁻³⁵。

CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術