

療法は有用か。

推奨文: 上部消化管の胃食道逆流症に対して、限られた症例においてのみ、適切な術式での手術療法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

胃食道逆流症をもつ強皮症患者に対して、噴門形成術を施行することにより、腹満³⁶や嚥下障害などの症状が悪化する可能性もあり、重症な胃食道逆流症や逆流性食道炎のある患者に限り、術者の経験も含めて判断すべきである³⁷。

食道切除術は、死亡率を上昇させたとの報告があり、適応を十分に検討すべきである³⁸。

ただ、Roux-en-Y 胃バイパス術は、少数例で、内視鏡的噴門形成術施行群より症状を改善したとの報告³⁸もあり、病状によっては検討してもよいかも知れない。

また、重症の胃蠕動運動低下例に幽門切除術が当初は有効とされたが、長期的には無効であるとされている³⁹。

CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か。

推奨文: 上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

食道に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行され、通過障害が改善された報

告⁴⁰もあり、重症例においては考慮してもよいと思われる。ただし、狭窄部位は線維化／硬化が強く、無理な操作は穿孔のリスクもあることから、慎重に行われるべきである。そして、拡張後には、消化液が食道内へ逆流することによる粘膜への影響を軽減するために、カモスタットやプロトンポンプ阻害薬、アルギン酸ナトリウム等を用いることも考慮する必要がある。

本治療は、再狭窄を生じることも多く、何度も繰り返し治療を行う必要が有る場合もあることを理解しておく必要もある。

CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。

推奨文: 上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

基本的に胃食道の蠕動が低下している時には、低残渣食が推奨される⁴¹。また、強皮症での検証は無いものの、胃十二指腸までの蠕動が低下している場合には、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い^{5,7,42}。

CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。

推奨文：腸内細菌叢異常増殖に対して、細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することを提案する。

推奨度：2D

解説：

強皮症による腸内での細菌異常増殖と吸収不良に対して抗菌薬が有効であることは周知されていることではあるが、プラセボを対象とした厳格な研究は存在しない。しかし、一般的に、下痢、脂肪便、慢性腹痛、腹部膨満、体重減少、ビタミンB12 欠乏症などの症状を呈する腸内細菌叢異常増殖⁷に対しては、広域スペクトラムの抗菌薬であるキノロン系やアモキシシリンを基本に、順次変更しながら治療することが多い⁴³。メトロニダゾール⁴⁴、ニューキノロン系のノルフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミノグリコシド系のゲンタマイシン、ST 合剤⁷の有効性が報告されており、テトラサイクリン⁴⁵やネオマイシン⁴⁶の単独治療は有効性がやや低いと考えられる。また、最近、海外では非吸収性の抗生剤であるリファキシミン（本邦未承認）を使用されることが増えてきており、有効性を示す報告⁴⁷⁻⁴⁹も散見され、将来、本邦でも使用可能となった際には治療薬の一つとなると思われる。

実際には特に決められた抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などに関しては一定の見解は無く、各症例により判断することになる。

簡便な腸内細菌異常増殖の診断法として、グルコースやラクチュロースを用いた呼気試験が知られている^{44,46}。

なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎を考慮する必要がある。

CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。

推奨度：2D

解説：

便秘に対しては積極的な水分摂取を行い⁵⁰、高繊維成分の食品を避けることが望ましい。

また、吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪など栄養補充が大切である^{51,52}。

CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を推奨する。

推奨度：1D

解説：

ドンペリドンは偽性腸閉塞に有用^{39,53}で、メトクロプラミドは小腸と大腸、両方の蠕動運動改善作用を有する^{51,54,55}とされる。また、モサプリドは、上部消化管のみならず、腸管にも有効とする報告¹⁰もある。PGF2 α 製剤のジノプロストが有効

であったとする報告⁵⁶もある。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には消化管機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による腸内細菌の過剰増殖を抑制することが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、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1Dとした。

CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、消化管機能改善薬が無効の症例においてオクトレオチドでの治療を提案する。（適用外使用）

推奨度：2B

解説：

健康人のみならず強皮症患者においても、オクトレオチドにより腸蠕動が亢進することが報告されている⁵⁷。数例の症例報告でも、胃腸機能調整薬が無効であった症例に、オクトレオチドを使用し、小腸の蠕動運動改善に有効かつ安全であったとしている⁵⁸。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間有効となる症例もある^{59,60}。ただし、十分な検証がなされているわけではなく、適用外使用となる為、他剤が無効な難治例に対して考慮してもよい治療である。

CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、大建中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：

大建中湯は消化管蠕動運動の改善作用を示す基礎研究⁶¹は多く、種々の原因による便秘症の患者を対象とした臨床研究においても、症状の改善を示す報告^{62,63}がみられる。しかし、強皮症の消化管蠕動運動低下に対しては、症例報告⁶⁴がある程度で、有効であるとする十分な研究結果は無い。

CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、パントテン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

主として術後腸管麻痺に対してパントテン酸（皮下注、筋注または静注）は使用されるが、強皮症患者でもパントテン酸が消化管蠕動運動低下に有効であった報告がある^{65,66}。しかし、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性がある。また、十分な有効性を示した研究結果は存在しない。

CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は

有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

術後の消化管運動低下症状の改善の報告では、高圧酸素療法が安全であり高齢者でも有効性の高い治療と報告されている⁶⁷。

また、経鼻から酸素投与（2 l/分）の開始により腸管蠕動が回復した症例報告もある⁶⁸。

CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か。

推奨文：腸管囊腫様気腫症に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

強皮症において、治療抵抗性の腸管囊腫様気腫症、気腹症に試みられた報告がある⁶⁹。ただし保険適用外であり、可能な施設も限られる。

腸蠕動の改善や、腸内細菌叢異常増殖の治療により改善することも有り、これらの治療も検討すべきである。

CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か。

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、ネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案す

る。

推奨度：2D

解説：

抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（皮下注、筋注または点滴静注）は強皮症での研究結果の報告は無いが、手術など種々の原因による偽性腸管閉塞に有効であるとする報告がある⁷⁰。

コリン類似薬の塩化ベタネコールは種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ベタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする結果が出ている⁷¹。しかしながら、いずれの薬剤も強皮症の腸管蠕動運動低下を改善するという十分な研究結果は得られていない。

CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か。

推奨文：重篤な下部消化管病変による通過障害に対して、限られた場合を除き、手術療法を行わないことを推奨する。

推奨度：1D

解説：

重篤な下部消化管病変による通過障害の原因は主として蠕動低下によるものであり、さらに術後に腸閉塞の症状が悪化することがしばしば認められる⁷²ことから、出来る限り保存的な治療が行われることが望ましい。手術療法が推奨されるのは、治療抵抗性の重症の偽性腸管閉塞や腸管

嚢腫様気症部位での消化管穿孔の場合となる^{51,73}。手術療法の場合、結腸亜全摘術は時に有用である場合もある⁷⁴が、回盲弁を温存することが望ましい⁷²。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、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1Dとした。

CQ18 重篤な下部消化管病変に対して在宅中心静脈栄養は有用か。

推奨文: 重篤な下部消化管病変である蠕動運動低下による偽性イレウスや吸収障害に対して、在宅中心静脈栄養法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善が無い場合には、腹部症状の改善と良好な生活の質を維持する為に、在宅中心静脈栄養法（TPN）が適用となる^{41,75-80}。TPNは完全皮下埋め込み型（ポート型）を用い、夜間のみTPNを行う間欠投与も可能である。ただし、カテーテル感染症、心不全等の合併症があるので注意する必要がある。

D. 考 案

全身性強皮症自体、有効性の高い疾患修飾薬が存在せず、基本的には各臓器病変に対して対症療法を行う以外の治療法は、現状では難しい。その対症療法も、種々の治療法が試行錯誤行われ、治療法が十分に確立されているものは少ない。今回、これま

での報告を基に各CQの有効性のエビデンスを検証し、推奨分と解説文を作成した。今後、さらに有効性の高い治療法が開発されれば、それらも追加する方向で消化管病変に関する治療ガイドラインをバージョンアップしていく必要が有ると考える。

E. 結 論

今回、これまでの論文報告を基に全身性強皮症の推奨を示し、その解説文を作成した。

F. 文 献

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 1976, 21:953-6
2. De Vault KR, Castell DO (The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Arch Intern Med 1995, 155:2165-73
3. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. Am J Dig Dis 1975, 20:703-7
4. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. Am J Gastroenterol 1988, 83:633-6
5. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of

- gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013, 108:18-37
6. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 1998, 27:563-94
 7. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:621-9
 8. Johnson DA, Drane WE, Curran J, et al. Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. Effect on esophageal and gastric motility abnormalities. *Arch Intern Med* 1987, 147:1597-601
 9. Sridhar KR, Lange RC, Magyar L, et al. Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *J Lab Clin Med* 1998, 132:541-6
 10. 佐藤慎一, 室井栄治, 小村一浩, 原肇秀, 小川文秀. 全身性強皮症に伴う上部および下部消化器症状に対するクエン酸モサプリドの有効性について. *臨床と研究* 2007, 84:1553-6
 11. Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, et al. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:194-7
 12. 佐藤伸一, 竹原和彦. 全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対するクエン酸シサプリドの臨床効果の比較検討. *臨床と研究* 2002, 79 : 2033-35
 13. Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995, 333:1106-10
 14. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29:807-13
 15. Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992, 102:823-8
 16. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986, 31:157-61
 17. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997, 112:1798-810
 18. Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al. Short- term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD002095

- 1 9 . Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med* 2014, 43:e279-91
- 2 0 . Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of oesophagitis in scleroderma with omeprazole. *Br J Rheumatol* 1989, 28:553
- 2 1 . Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:1593-601
- 2 2 . Herrick AL. Development of agents for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10:1255-64
- 2 3 . Shoenut JP, Wieler JA, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, 7:509-13
- 2 4 . Hostein J, Li V, Carpentier P, et al. Omeprazole: crucial progress in the treatment of esophagitis in progressive systemic scleroderma. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15:460-461
- 2 5 . Kundrotas L, Ward RW. Omeprazole vs ranitidine in pts with progressive systemic sclerosis and symptomatic esophagitis (abstract 34). *Am J Gastroenterol* 1992, 87:1250
- 2 6 . Pakozdi A, Wilson H, Black CM, et al. Does long-term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27:5-8
- 2 7 . Hendel L, Hage E. Therapeutic monitoring of omeprazole treatment of gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology* 1993, 104(suppl):A99
- 2 8 . Fussner H, Kreis M, Weiser HF. Motility disorders of the esophagus in progressive systemic scleroderma. Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 1988, 39:291-7
- 2 9 . Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987, 82:46-52
- 3 0 . DeVault K, McMahon BP, Celebi A, et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2013, 1300:278-95
- 3 1 . Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011, 140:e18-e52
- 3 2 . 長谷川道子, 永井弥生, 石川 治. 強皮症に伴う胃食道逆流症に対する六君子湯の使用経験. *皮膚臨床* 2011,

53:1767-70

- 3 3. 西野圭一郎, 村上匡人, 村上重人, 他. 胃瘻患者の半固形化栄養における六君子湯を含む胃運動改善剤の胃排出能の改善に対する有用性の検討. 在宅医療と内視鏡治療 2011, 15:12-8
- 3 4. Tatsuta M, Iishi H. Effect of treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on gastric emptying and gastrointestinal symptoms in dyspeptic patients. Aliment Pharmacol Ther 1993, 7:459-62
- 3 5. Takahashi T, Endo S, Nakajima K, et al. Effect of rikkunshito, a Chinese herbal medicine, on stasis in patients after pylorus-preserving gastrectomy. World J Surg 2009, 33:296-302
- 3 6. Stirling MC, Orringer MB. Continued assessment of the combined Collis-Nissen operation. Ann Thorac Surg 1989, 47:224-30
- 3 7. Poirier NC, Taillefer R, Topart P, et al. Antireflux operation in patients with scleroderma. Ann Thorac Surg 1994, 58:66-7
- 3 8. Kent MS, Luketich JD, Irshad K et al. Comparison of surgical approaches to recalcitrant gastroesophageal reflux disease in the patients with scleroderma. Ann Thorac Surg 2007, 84:1710-15
- 3 9. Sjögren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. Curr Opin Rheumatol 1996, 8:596-75
- 4 0. 池田正仁, 中村彰, 石川浩一, 他. 進行性全身性硬化症患者の逆流性食道炎に対するバルーン拡張術の経験. 臨床と研究 1992, 69 : 3541-44
- 4 1. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. Semin Arthritis Rheum 1994, 24:29-39
- 4 2. McCallum R, Lin Z, Wetzel P, et al. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. Clin Gastroenterol Hepatol 2005, 3:49-54
- 4 3. 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
- 4 4. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. Dig Dis 2007, 25:237-40
- 4 5. Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G, et al. Rifaximin versus chlortetracycline in the short-term treatment of small intestinal bacterial overgrowth. Aliment Pharmacol Ther 2000, 14:551-6
- 4 6. Pimentel M, Chow EJ, Lin HC. Normalization of lactulose breath testing correlates with symptom improvement in irritable bowel syndrome: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. Am J Gastroenterol 2003, 98:412-419

- 4 7 . Butt S, Emmanuel A. Systemic sclerosis and the gut. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013, 7:331-9
- 4 8 . Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009, 18:837-38
- 4 9 . Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:781-6
- 5 0 . Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996, 22:797-823
- 5 1 . Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37:1265-82
- 5 2 . Lundeberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992, 51:1143-8
- 5 3 . Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005, 8:3-11
- 5 4 . Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981, 94:749-52
- 5 5 . Snape WJ Jr. Myoelectric and motor activity of the colon in normal and abnormal states. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984, 96:55-60
- 5 6 . 永田成治. 下部消化管疾患におけるプロスタルモン F の使用経験. *現代医療* 1985, 17 : 952-55
- 5 7 . Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991, 325:1461-7
- 5 8 . Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, et al. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: A prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007, 13:119-23
- 5 9 . Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995, 40:1892-901
- 6 0 . Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1999, 42:1545-9
- 6 1 . Tokita Y, Yuzurihara M, Sakaguchi M, et al. The pharmacological effects of Daikenchuto, a traditional herbal medicine, on delayed gastrointestinal transit in rat postoperative ileus. 2007, 104:303-10
- 6 2 . Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Effect of Japanese medicine, Daikenchuto(TJ-100) in patients with chronic constipation. *Gastroenterol Res*

- 2010, 3:151-5
- 6 3. Numata T, Takayama S, Tobita M, et al. Traditional Japanese medicine Daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014, 2014:231258 Epub
- 6 4. 神尾芳幸, 小川文秀, 鋤塚 大, 宇谷厚志, 川上 純. 全身性強皮症にあっぺいした麻痺性イレウスの2例. *西日皮膚* 2012, 74:5-9
- 6 5. 佐々木哲雄, 矢田佳子, 伊東祥雄, 他. 偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の1例. 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 平成17年度 総括・分担研究報告書 2006, 253-57
- 6 6. 檜野かおり, 松浦浩徳, 中西元, 他. 偽性腸閉塞を伴った overlap 症候群と全身性強皮症 *臨皮* 2006, 60 : 247-51
- 6 7. Ambiru S, Furuyama N, Aono M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology* 2007, 54:1925-9
- 6 8. Saketkoo LA, Espinoza LR. Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol* 2007, 34:1777-8
- 6 9. 前田陽男, 吉村浩子, 牟田龍史, 他. 高圧酸素療法が有効であった腸管囊胞様気腫症の1例. *消化器内視鏡* 1999, 11 : 338-41
- 7 0. Loftus CG, Harewood GC, Baron TH. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:3118-22
- 7 1. Law NM, Bharucha AE, Undale AS, et al. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in human. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 281:G1228-37
- 7 2. Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG. Subtotal colectomy and cecostigmoide anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2003,46:1706-11
- 7 3. Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoids intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995, 310:252-5
- 7 4. Davis RP, Hines JR, Flinn WR. Scleroderma of the colon with obstruction: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1976, 19:256-9
- 7 5. Cheng S, Clements PJ, Brequist WE. Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum* 1988,

32:212-6

76. 石川守, 岡田純, 石川章, 他. 偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討. リウマチ 1999, 39 : 768-79
77. Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with scleroderma. J Parenter Enteral Nutr 1989, 13:147-51
78. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. Clin Exp Rheumatol 2003, 21(3 suppl 29):S15-8
79. Maddern GJ, Horowitz M, Janieson GG, et al. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. Gastroenterology 1984, 87:922-6
80. Stafford-Brady FJ, Kahn HJ, Ross TM, et al. Advanced scleroderma bowel: complications and management. Rheumatology 1988, 15:869-74

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

1. 瀬川誠司、後藤大輔、飯塚 晃、松本
なし

功、住田孝之、ブレオマイシン誘導間質性肺炎における $\gamma \delta$ NKT 細胞の機能解析、第59回日本リウマチ学会総会・学術集会、名古屋、2015年4月23-25日

2. Kuwana M, Hasegawa M, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Sato S, Ihn H, Kawaguchi Y, Takehara K. Parameters That Predict Worsening of Skin Thickness in Patients with Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ACR 79th Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, Nov.6-11, 2015

3. Segawa S, Goto D, Iizuka A, Kaneko S, Yokosawa M, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. The regulatory role of $\gamma \delta$ T cells in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. ACR 79th Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, Nov.6-11, 2015

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

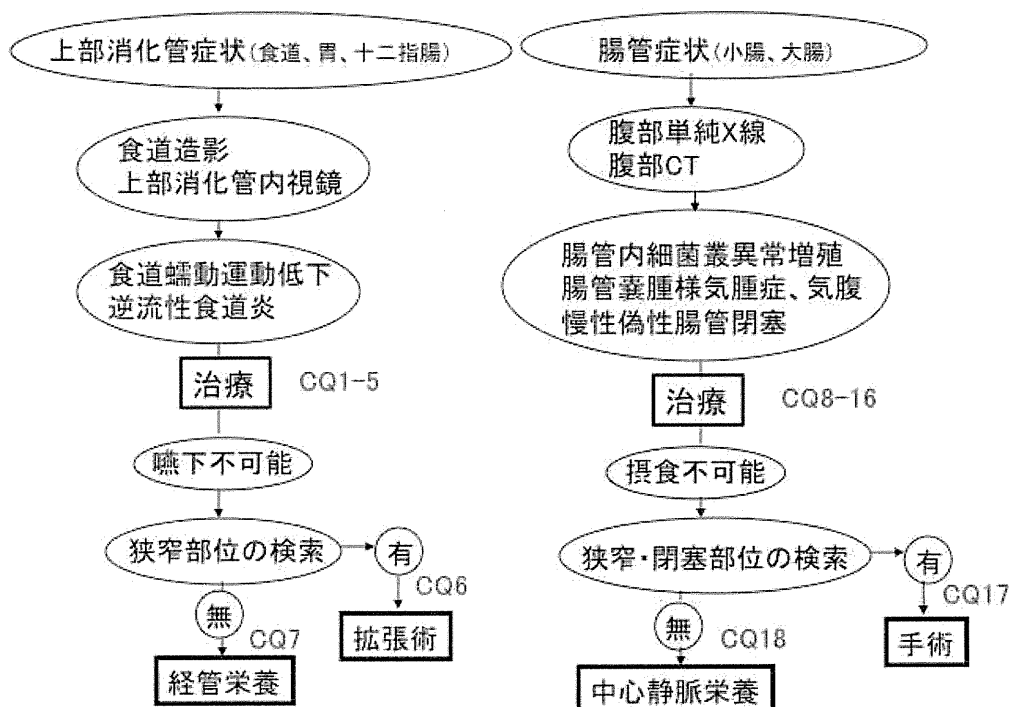
3. その他

なし

図1：全身性強皮症における消化管病変の診療アルゴリズム

全身性強皮症における消化管病変の診療を上部消化管症状（食道、胃、十二指腸）と腸管症状（小腸、大腸）に分けて診療アルゴリズムを作成し、その流れの中で関連する Clinical Question (CQ) をアルゴリズム中に示している。

図1. 強皮症消化管病変の診療アルゴリズム



肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類, CQ 及び診療アルゴリズム

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	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	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	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	小室一成	東京大学医学部附属病院循環器内科 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

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にあたり、2010年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考にして肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。肺高血圧の重症度分類は前回のもので変更はないが、新たに肺高血圧の定義を付記した。肺高血圧の診断に際しては、心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めることとした。心臓病変の重症度分類も原則前回のを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。CQ についても前回のを踏襲しながら、新しい知見を反映できる内容とした。診療アルゴリズムについては心臓病変については前回のを踏襲したが、肺高血圧については肺動脈性肺高血圧症の最新ガイドラインを取り入れながら、強皮症に合併することの多い、肺静脈閉塞症、左心疾患による肺高血圧、間質性肺疾患による肺高血圧の鑑別にも注意が向かうように留意した。

A. 研究目的

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは現在の医療現場の状況を認識した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを目的としている。肺高血圧及び心臓病変は全身性強皮症の生命予後を規定しうる重大な合併症である。このため、重症度を正確に把握して早期に適切な治療介入を行うことが重要であり、一般臨床医でも分類しやすい簡便な重症度分類となるよう心がけた。CQ については日常臨床に役立つよう、実際の医療現場で遭遇するであろう問題点を取り上げ、これに対する推奨文を作成し、エビデンスレベル及び推奨グレードから推奨度を定めた。また、診療アルゴリズムについても一般臨床医にも分かりやすいようにフローチャート形式とした。

B. 研究方法

2010 年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考とし、最新の知見を取り入れて肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。

C. 研究結果

1. 肺高血圧症

① CQ 及び推奨文・推奨度

肺高血圧症の新たな重症度分類を表 1 に示した。分類自体は前回のもと同じであるが、新たに肺高血圧の診断基準を加えた。肺高血圧の診断に際しては心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めるこ

ととした。

肺高血圧症についての CQ 及び推奨文・推奨度を以下に記す。

CQ1 全身性強皮症における肺高血圧症 (PH) の成因と頻度は？

推奨文：SSc に合併する PH には肺動脈性肺高血圧症 (PAH)、左心疾患による PH (PVH)、間質性肺疾患による PH (ILD-PH) がある。PAH は SSc 患者の約 10% に合併し、SSc-PAH, PVH, ILD-PH の比は 10 : 10 : 2.5~3 程度である。

推奨度：なし

CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) をきたすリスク因子は何か？

推奨文：lcSSc、抗セントロメア抗体、抗 U1RNP 抗体が PAH のリスク因子となるが、すべての SSc 患者で年 1 回の定期的なスクリーニングを推奨する。

推奨度：1C

CQ3 SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？

推奨文：身体所見 (毛細血管拡張)、血清学的検査 (血清 BNP もしくは NT-proBNP 高値、血清尿酸値高値)、心電図 (右軸偏位)、呼吸機能検査 (%FVC/%DLCO 高値)、心エコーが有用である。

推奨度：1C

CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？

推奨文：心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)が 3.4m/s を超える、もしくは推定右室収縮期圧(RVSP)が 50mmHg を超える場合には PH である可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV $\leq$ 3.4m/s もしくは RVSP $\leq$ 50mmHg の場合には、その他に PH を疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。

推奨度：TRV > 3.4m/s もしくは RVSP > 50mmHg の場合 = 2A TRV $\leq$ 3.4m/s もしくは RVSP $\leq$ 50mmHg の場合 = 2B

CQ5 全身性強皮症に伴う PH の中で、肺静脈閉塞症(PVOD)の合併頻度は？その鑑別法は？

推奨文：重症の SSc-PAH には約半数で PVOD 様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが、胸部 CT で小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑う。

推奨度：2C

CQ6 全身性強皮症に伴う PH の予後を規定する因子は？

推奨文：年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、

WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。

推奨度：年齢、性別、心係数(CI)=1C サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR)=2C

CQ7 SSc-PAH に対して支持療法は必要か？

推奨文：右心不全に対する利尿剤投与、PaO₂ 60mmHg を維持するための酸素療法を行うことを提案する。

推奨度：2C

CQ8 全身性強皮症に伴う PH に免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SSc-PAH に対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。

推奨度：2C

CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入すべきか？

推奨文：肺動脈圧が境界域(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。

推奨度：なし

CQ10 WHO 機能分類 II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテ

ンタン)、ホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト)を WHOFCⅡ度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。

推奨度：1B

CQ11 WHO 機能分類Ⅲ度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、エポプロステノール静注、トレプロステニル皮下注を WHOFCⅢ度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。ベラプロスト、トレプロステニル静注を WHOFCⅢ度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。また、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも推奨する。

推奨度：ERA, PDE5 阻害薬, リオシグアト, エポプロステノール静注, トレプロステニル皮下注=1B ベラプロスト, トレプロステニル静注=2B
初期併用療法=2A

CQ12 WHO 機能分類Ⅳ度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：WHOFCⅣ度の SSc-PAH に対してはエポプロステノール静注を推奨する。
ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデ

ナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、トレプロステニル皮下注及び静注、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：エポプロステノール静注=1A 初期併用療法=2A ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、トレプロステニル皮下注及び静注=2C

CQ13 SSc-PAH の治療目標は？

推奨文：WHOFCⅠ度ないしⅡ度、心エコー上右室機能の正常化、右心カテーテルにて右房圧<8mmHg 及び心係数>2.5-3.0 L/min/m²、6 分間歩行距離>380-440m、BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する。

推奨度：1C

CQ14 間質性肺病変に伴う PH(ILD-PH)の場合に肺血管拡張薬を使用すべきか？

推奨文：ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

推奨度：2C

CQ15 SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？

推奨文：難治性 SSc-PAH や ILD に対しては肺移植の適応を評価することを提案

する。

推奨度：2C

CQ16 SSc-PAH に対してイマチニブは有用か？

推奨文：イマチニブは難治性 PAH に有用である場合があるが、安全性の観点から投与しないことを提案する。

推奨度：2B

CQ17 SSc-PAH に対してリツキシマブは有用か？

推奨文：SSc-PAH に対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

推奨度：なし

② 肺高血圧症の診療アルゴリズム

肺高血圧症の診療アルゴリズムを図 1 に示した。基本的に肺動脈性肺高血圧症の最新ガイドラインを取り入れたものであるが¹⁾、強皮症に合併することの多い、肺静脈閉塞症、左心疾患による肺高血圧、間質性肺疾患による肺高血圧の鑑別にも注意が向かうように留意した。

2. 心臓病変

① CQ 及び推奨文・推奨度

心臓病変の新たな重症度分類を表 2 に示した。これについても原則前回のものを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。拡張障害は心エコーにおける拡張早期左室流入波(E 波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ と定義した。

心臓病変についての CQ を以下に記す。

CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？

推奨文：拡張障害は SSc に合併する心臓病変として最も頻度が多く、約 20% の SSc 患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度：1C

CQ2 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？

推奨文：SSc に合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症(大動脈弁、僧帽弁)などがあり、その検索を行うことを推奨する。

推奨度：1C

CQ3 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？

推奨文：心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーの BNP 及び NT-proBNP の測定を提案する。

推奨度：2C

CQ4 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？

推奨文：SSc に伴う心臓病変の検出には心臓 MRI 及び心筋シンチグラフィーを行うことを提案する。

推奨度：2C

CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変に Ca 拮抗薬は有用か？

推奨文：Ca 拮抗薬は SSc に伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変に ACE 阻害薬や ARB は有用か？

推奨文：ACE 阻害薬や ARB は SSc に伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

推奨文：SSc に伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。

推奨度：2C

CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SSc に伴う心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

推奨度：なし

② 心臓病変の診療アルゴリズム

心臓病変の診療アルゴリズムを図2に示した。こちらについては前回のものを踏襲したくないようとした。

D. 考案

肺高血圧症は主として肺動脈性肺高血圧症を念頭において重症度分類を行ったが、強皮症患者は肺静脈閉塞症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧を合併することも多く、診療に当たっては注意が必要である²⁴⁾。これらについては CQ で取り上げることにより理解を促すこととした。また、心臓病変については合併頻度が高いとされている拡張障害を新たに重症度分類に取り入れた。先にも述べたように重症度分類は広く一般臨床医が行えるよう、自覚症状・心電図・心エコー所見からの分類とした。一方、心臓病変を評価するのに有用な心臓 MRI などの諸検査については、CQ で取り上げて解説を加えることとした。

E. 結論

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおける肺高血圧症及び心臓病変の重症度分類、CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。

F. 文献

- 1) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task

- Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2015 [Epub ahead of print]
- 2) Overbeek MJ, et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. Eur Respir J. 2009; 34(2) : 371-9.
- 3) Günther S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012; 64(9) : 2995-3005.
- 4) Mathai SC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2009; 60(2) : 569-77.

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

1. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

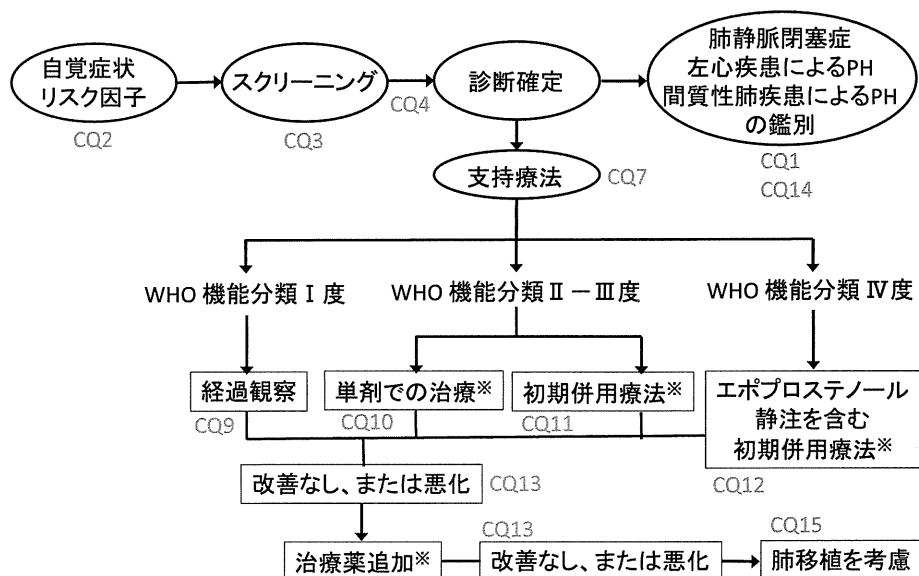
なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし



※肺高血圧症治療薬：プロスタサイクリン誘導体（ベラプロスト、エポプロステノール、トレプロスティニル）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン）、ホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル）、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）

図1. 肺高血圧症の診療アルゴリズム

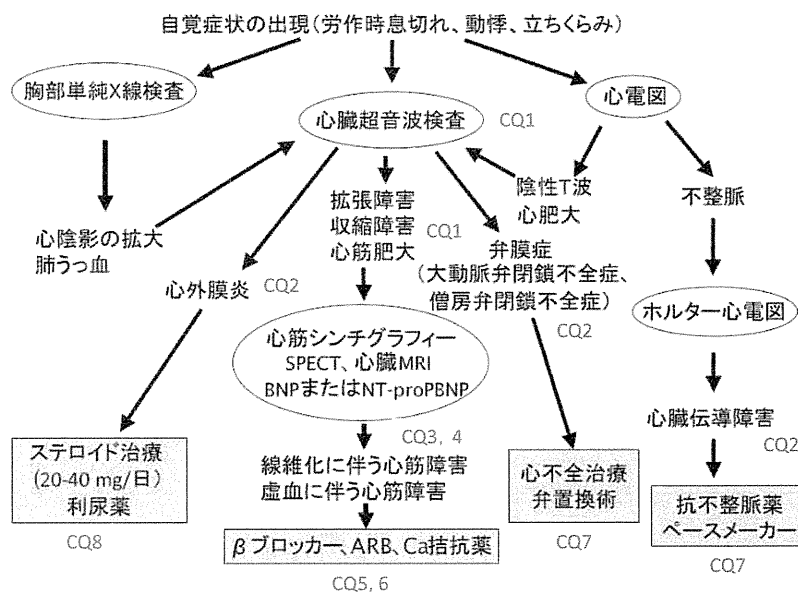


図2. 心臓病変の診療アルゴリズム