

床像を呈する点も非常に重要である。障害された臓器、その程度を明らかにして症例ごとに適切な治療を考えるのが基本である。厚生労働省強皮症調査研究班が作成した「全身性強皮症診療ガイドライン」(http://www.dermatol.or.jp/upfile/1372907289_3.pdf)が治療に際し参考となる。

② 皮膚硬化

皮膚硬化は本症の主症状であり、症状の増悪に伴って手指や四肢関節の拘縮が生じ、ADL、QOLが低下するため、その治療は非常に重要である。エキスパートオピニオンとして、dcSScで皮膚硬化発症後6年以内あるいは進行例では、中等量の副腎皮質ステロイド内服(20～30 mg/日)が有効である。また、外用PUVA療法(軽症例に対し1 J/cm²より開始し、0.1 J/cm²ずつ増量)や内服PUVA療法[dcSScに対してメトキサレン(10 mg)を2錠内服し、2時間後に1/2 MPD(最少光毒量)照射し、隔日で20%ずつ照射量を増加]の有効性も報告されている。

③ 皮膚血管病変(Raynaud現象、潰瘍、壊疽)

Raynaud現象をはじめとする末梢循環障害に対しては、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤、セロトニン拮抗薬、血小板凝集抑制薬、ビタミンE製剤などの経口薬を処方する。

難治性皮膚潰瘍に対しては、人工真皮貼付、Thiersch植皮などの手術療法も行われる。また、高圧酸素療法も有効である。

外用薬としては、bFGFであるフィブラストスプレー、プロスタグランジンE₁軟膏であるプロスタンディン軟膏、ポピドンヨード製剤であるユーパスタ軟膏などが用いられる。

<処方例>

- ①アンブラグ(100 mg): 3錠, 分3, 毎食後
- ②プロサイリン(20 μg): 3～6錠, 分3, 毎食後
皮膚潰瘍、壊疽に関しては、上記の経口薬に加えて下記のプロスタグランジン製剤点滴や抗トロンビン薬点滴を追加する。
- ③リプル(10 μg/アンブル): 生理食塩水20～100 mLに溶解、ゆっくり静注ないし点滴

④ 食道病変

頻度も高く、多くの症例でQOL低下を起こすので積極的に治療する。プロトンポンプ阻害薬が第一選択となる。

<処方例>

- ①パリエット(10 mg): 1錠, 分1, 食後
プロトンポンプ阻害薬で改善しなければ、下記の防御因子増強薬、食道運動機能亢進薬を併用。
- ②ガストローム顆粒: 3.0 g, 分2, 食後
- ③ガスマチン(5 mg): 3錠, 分3, 食後

⑤ 肺線維症

多くの症例、特に進行が緩徐な症例では積極的な治療は適応がなく、風邪などによる肺線維症の増悪を予防する。近年、やや進行した進行性肺炎(CTにて間質性肺病変が肺全体の30%以上、%VC70%未満)と判断された場合はシクロホスファミド大量静注療法(月に1回、6ヵ月間)を行い、後療法としてシクロスポリン(トラフレベルで150 ng/mL目標)またはアザチオプリン(100 mg/日)内服が行われる。

⑥ 肺高血圧症

欧米と比較して頻度も低く(10%程度)、軽症例が多いが、時に重症例もあり注意を要する。経口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)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬(タダラフィル、シルデナフィル)、プロスタグランジン製剤の投与を早期から行う。1剤で無効の場合は、2剤、3剤(系統を変えて)と追加することも重要である。

⑦ 強皮症腎

わが国では非常に頻度が低いが、予後に影響を与え得る重要な症状である。アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬が第一選択であり、アンジオテンシンⅡ受容体拮抗薬も用いられる。降圧が困難であれば、カルシウム拮抗薬などの他の降圧薬も併用する。

<処方例>

カプトリル(12.5 mg): 3錠, 分3, 食後

⑧ 原発性胆汁性肝硬変

抗セントロメア抗体陽性患者で抗ミトコンドリア抗体が陽性の場合にみられるが、軽症例が多い。ウルソデオキシコール酸が有効である。

<処方例>

ウルソ(50 mg): 3錠, 分3, 食後

⑨ 甲状腺機能低下症(橋本病)

SSc患者の10～20%に出現する。甲状腺ホルモンの内服を行う。

<処方例>

チラージンS(25 μg): 1錠, 分1, 食後から開始し、FT3、FT4、TSH値を参考に増減する。

⑩ 下部消化管病変

発症からかなり年月を経て、下部消化管病変が生じ、消化不良、吸収不良症候群、偽性腸閉塞、虚血性腸炎などがみられる。偽性腸閉塞、虚血性腸炎に対しては絶食が基本となる。偽性腸閉塞に対しては、症状に応じてソマトスタチンアナログを使用する。

<処方例>

サンドスタチン(50 μg/1 mL): 1日1～2 mL, 皮下注

膠原病および類縁疾患に伴う肺病変

桑名正隆

- 膠原病では原疾患のみならず感染症や薬剤性など多彩な肺病変を伴い、予後規定因子として重要である。
- 間質性肺疾患（ILD）が死因として多く、その経過は基礎疾患、病態により大きく異なる。
- ILD の治療として、全身性強皮症に伴う緩徐進行型ではシクロホスファミド、多発性筋炎 / 皮膚筋炎に伴う再発進行型、急速進行型ではステロイドに免疫抑制薬を併用した積極的治療が有効である。

膠原病と肺病変

膠原病は免疫異常を基礎に皮膚、関節、内臓諸臓器など多臓器に障害をきたす全身性疾患である。古典的膠原病の関節リウマチ（RA）、全身性エリテマトーデス（SLE）、全身性強皮症（SSc）、多発性筋炎 / 皮膚筋炎（PM/DM）に加え、混合性結合組織病（MCTD）、Sjögren 症候群（SS）、各種血管炎症候群など多くの疾患を包括する概念である。膠原病では疾患を問わず肺病変の頻度が高く、気道、間質、血管、胸膜に多彩な病変をきたす。また、肺病変は予後規定因子としても重要で、RA、SSc、PM/DM、MCTD の死因第 1 位を占める。

多彩な肺病変

膠原病にみられる肺病変を表 1 にまとめた。頻度が高く生命予後へのインパクトの最も大きいのは ILD である。また、頻度は少ないながらも死亡率の高い病変として肺胞出血と肺動脈性肺高血圧症が挙げられる。膠原病として経過観察中の症例で肺病変がみられた場合は、必ずしも原疾患によるものだけでなく、感染症や薬剤性などの鑑別が常に求められる。原疾患であれば膠原病による他の疾患活動性、急性・慢性などの経過、予後予測に基づいて治療方針を決める。一方、肺病変が契機で受診した例のなかに、膠原病やその類縁疾患が紛れていることも念頭に置く必要がある。特に ILD の症例で膠原病を積極的に疑う臨床所見を図 1 にまとめた。

ILD : interstitial lung disease (間質性肺疾患)

RA : rheumatoid arthritis (関節リウマチ)

SLE : systemic lupus erythematosus (全身性エリテマトーデス)

SSc : systemic sclerosis (全身性強皮症)

PM/DM : polymyositis/dermatomyositis (多発性筋炎 / 皮膚筋炎)

MCTD : mixed connective tissue disease (混合性結合組織病)

SS : Sjögren's syndrome (Sjögren 症候群)

表 1 膠原病に伴う主な肺病変

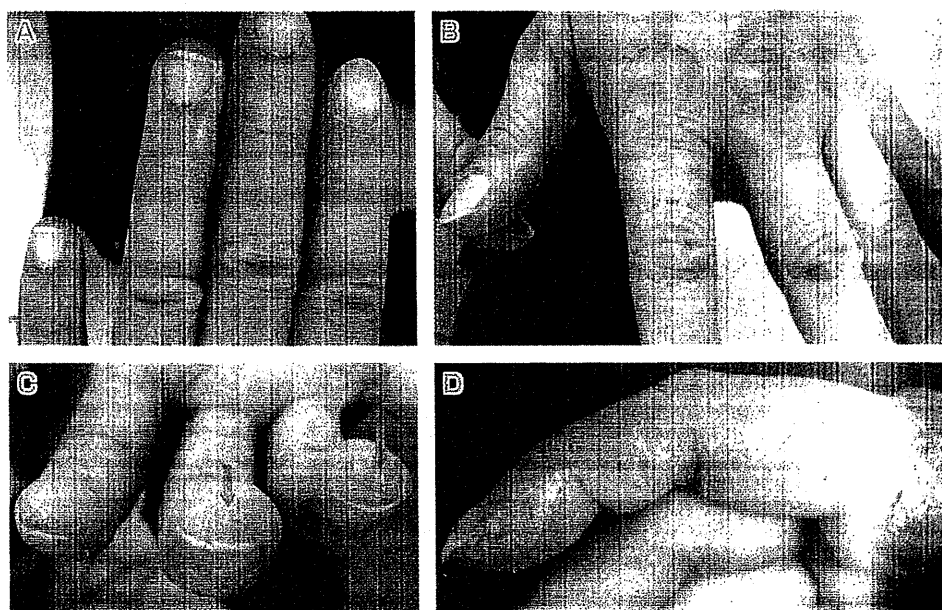
	間質性肺疾患 (ILD)		肺出血	細気管支病変 気管支・ 肺高血圧症	肺動脈性 肺高血圧症	肺血栓塞栓症	胸膜炎	肺水腫	その他
	慢性	急性							
関節リウマチ	○	△		○		△	○	△	リウマチ結節
全身性エリテマトーデス		△	△		△	△	◎	△	
全身性強皮症	◎				○			△	
多発性筋炎 / 皮膚筋炎	◎	△							
混合性結合組織病	○				○		○		
血管炎症候群	○ (MPA)		○						GPA (多発肺結節) EGPA (気管支喘息)
Sjögren 症候群	○			○					リンパ腫

◎：頻度 30% 以上，○：頻度 10～30%，△：まれだが (5% 以下) 重要な症状

MPA：顕微鏡的多発血管炎，GPA：多発血管炎性肉芽腫症，EGPA：好酸球性多発血管炎性肉芽腫症

膠原病に特徴的な身体所見

A：SSc にみられる手指腫脹，爪上皮出血点 (矢印)，B：DM にみられる Gottron 徴候 (点線)，C：SSc にみられる指尖陥凹性癬痕 (矢印)，D：機械工の手 (mechanic's hand)。



膠原病に伴う ILD

膠原病に伴う ILD の経過や予後はきわめて多様なことから，基礎疾患や病態別に診療の方針が異なる。ニューモシスチス肺炎，薬剤性肺障害などの鑑別も重要である。

基礎疾患

併発頻度の最も高い疾患は SSc，次いで PM/DM，MCTD で，SLE ではまれである (表 2)。RA における頻度は 10% 以下と少ないが，他の膠原病に比べて患者数が圧倒的に多いことから診療で遭遇する機会が多い。

臨床経過

臨床経過はきわめて多彩で，治療なしでも長期にわたって進行しないものか

表2 膠原病に伴う間質性肺疾患 (ILD)

膠原病	症例数	ILD 頻度	臨床経過			
			急速 進行型	再発 進行型	緩徐 進行型	慢性型
関節リウマチ	980	7.3%	○		○	○
全身性エリテマトーデス	332	3.3%				
全身性強皮症	303	44.9%			○	○
混合性結合組織病 / オーバーラップ症候群	196	25.0%			○	○
多発性筋炎	84	23.8%		○		○
皮膚筋炎	130	41.5%	○	○		○
原発性 Sjögren 症候群	240	5.0%			○	○

器質性肺炎は除く。
1985～2000年に慶應義塾大学病院を受診した症例の集計。

ら、急性 / 亜急性の経過で呼吸不全に至るものまで幅広い。4つの病型に分類すると診療上有用である (図2, 表2)。急速進行型は1カ月以内に呼吸不全に至る予後不良の病型でRA, DMで見られる。一方、免疫抑制療法への反応性が良好でも再燃を繰り返す再発進行型はPM/DMに多い。明確な急性増悪はないものの年単位で拘束性換気障害が進行する緩徐進行型は主にSScで見られる。呼吸機能障害をきたすレベルまで進行しない慢性型は通常治療を要さない。

病理組織分類

膠原病に伴うILDの病理組織は特発性間質性肺炎の分類に準じると、非特異性間質性肺炎 (NSIP) が大半を占める。細胞性NSIP (cellular NSIP), 線維性NSIP (fibrotic NSIP) の両方がみられるが、前者はPM/DM, 後者はSScに多い。通常型間質性肺炎 (UIP) を呈することは少ない。急速進行型の死亡例ではびまん性肺胞傷害 (DAD) が高率にみられる。器質性肺炎 (OP) やリンパ球性間質性肺炎 (LIP) もときにみられる。

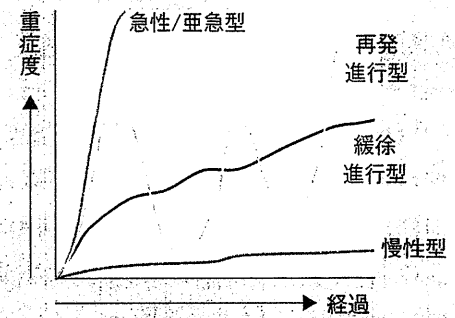
臨床症状とバイオマーカー

無症状から急速に進行する呼吸困難まで幅広い。乾性咳嗽はILDの活動性指標として有用である¹⁾。血清KL-6は再発進行型, 緩徐進行型で予後予測に有用とされるが, 急速進行型での有用性は低い。自己抗体は病型分類に有用で, 抗トポイソメラーゼI抗体はSSc (緩徐進行型), 抗Jo-1抗体をはじめとした抗アミノアシル tRNA 合成酵素 (ARS) 抗体はPM/DM (再発進行型), 抗CADM-140/MDA5抗体はDM (急速進行型) と強く相関する^{2~4)}。

画像検査

高分解能CT (HRCT) によるILDのパターン, 病変分布が予後予測に有用

図2 膠原病に伴うILDの経過



NSIP : non-specific interstitial pneumonia
(非特異性間質性肺炎)

UIP : usual interstitial pneumonia
(通常型間質性肺炎)

DAD : diffuse alveolar damage
(びまん性肺胞傷害)

OP : organizing pneumonia
(器質性肺炎)

LIP : lymphocytic interstitial pneumonia
(リンパ球性間質性肺炎)

1) Theodore AC, et al: Chest 2012; 142: 614-21. PMID: 22156609

ARS : aminoacyl transfer RNA synthetase (アミノアシル tRNA 合成酵素)

抗ARS抗体
当初はPM/DMに特異的と報告された一群の自己抗体で, Jo-1, EJ, PL-7, PL-12, OJ, KSなどを含む。細胞質に局在するARSを認識するため, 間接抗体法による抗核抗体検査では陰性となることが多い。筋炎, ILD, 関節炎, Raynaud現象, 機械工の手 (mechanic's hand) を伴いやすい症候群を形成する。ILDのみで膠原病を示唆する所見のない例にも検出される。2014年1月にOJ以外の5種類の抗ARS抗体を同時に測定する測定系が保険収載された。

である。SScでは病変の広がりが20%以上⁶⁾、SSc以外ではDADパターンが生命予後不良と関連する。

膠原病に伴うILDの治療

治療の目標は呼吸機能の維持・回復である。炎症が優位の早期には呼吸機能の改善を望めるが、構造改変が主体になると非可逆性となる。そのため、病型や時期によって治療内容は大きく異なる。呼吸機能低下が進行しないと予測される場合、または病変に可逆性が期待できない場合は治療の適応とならない。基礎治療として禁煙、呼吸リハビリテーション、ワクチン接種、低酸素血症を認める場合（労作時SpO₂が90%以上を維持）の酸素療法を行ったうえで薬物療法の使用を検討する。特に生命予後不良の病型に対する治療を示す。

SScに伴うILD

緩徐進行型が1/3、残りは治療を要さない慢性型である。緩徐進行型の予後は不良なため、早期に進行を阻止する治療が必要である。現状で生命予後と関連する指標として、拘束性換気障害（%努力肺活量(FVC)<70%）、経時的な%FVC低下（6カ月で5%以上）、HRCTでの病変の広がり20%以上が示されている⁷⁾。治療の中心は免疫抑制療法だが、ステロイド療法の有効性は示されている⁸⁾。%FVC低下を抑制する効果が示されている⁹⁾。CYC（CYC）が主に用いられ、投与方法として経口投与と間欠静注療法がある¹⁰⁾。

2) Kuwana M, et al: Arthritis Rheum 1994; 37: 75-83. PMID: 8129766

3) Hamaguchi Y, et al: PLoS One 2013; 8: e60442. PMID: 23573256

4) Chen Z, et al: Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65: 1316-24. PMID: 23908005

FVC: forced vital capacity (努力肺活量)

5) Goh NS, et al: Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1248-54. PMID: 18369202

6) Tashkin DP, et al: N Engl J Med 2006; 354: 2655-66. PMID: 16790698

①経口療法

エンドキサン[®]（シクロホスファミド）：50 mg、朝食後1回、副作用がなければ100 mg/日まで増量して1年間継続

②間欠静注療法

エンドキサン[®]（シクロホスファミド）：600 mg/体表面積（m²）+生理食塩水 500 mL、2時間以上かけて点滴静注

カイトリル[®]（グラニセトロン）：エンドキサン[®]投与直前に15分で点滴静注

1カ月ごとに計6回投与する。

*投与時に水負荷を行い出血性膀胱炎の予防に努める。

*エンドキサン[®]投与期間終了後は維持療法としてイムラン[®]（アザチオプリン）50～100 mgを経口投与する。

両者を使い分ける明確な基準はないが、呼吸機能が低下した例では経口、早期には静注が選択されることが多い。副作用プロファイルが異なり、静注では骨髄抑制や非可逆的な生殖機能障害などの急性毒性のリスクが上がるものの、CYC総投与量を減らすことで悪性腫瘍リスクを軽減できる可能性がある。CYCの効果と関連する所見として、HRCT上の牽引性気管支拡張など線維化所見、高い皮膚硬化スコア、軽い呼吸苦症状が挙げられる¹¹⁾。

7) Hoyles RK, et al: Arthritis Rheum 2006; 54: 3962-3970. PMID: 17133610

8) Poormoghimi H, et al: Rheumatol Int 2012; 32: 2431-44. PMID: 21691743

9) Roth MD, et al: Arthritis Rheum 2011; 63: 2797-808. PMID: 21547897

SScに伴うILDの治療効果判定はHRCT所見だけでなく、%FVC、6分間歩行テスト¹⁰⁾と運動負荷時の酸素飽和度低下など呼吸機能的な指標を用いる。

PM/DMに伴うILD

ステロイドと免疫抑制薬を組み合わせた免疫抑制療法が用いられるが、自己抗体が経過と治療反応性の予測にきわめて有用である。

抗ARS抗体陽性例

再発進行型を呈することが多く、初回治療に反応しても再発率が高い。短期予後は良好だが、10年経過すると30%以上が死亡する。そのため、初回からステロイド大量にカルシニューリン阻害薬（タクロリムス、シクロスポリン）またはCYC間欠静注療法を組み合わせる^{10,11)}。

10) Cavagna L, et al: J Rheumatol 2013; 40: 484-92. PMID: 23418387

11) Yamasaki Y, et al: Rheumatology (Oxford) 2007; 46: 124-30. PMID: 16754626

処方例

- ① プレドニゾン[®]（プレドニゾン）：40～60 mg/日、朝・昼食後に分ける
 - ② プログラフ[®]（タクロリムス）：0.075 mg/kg/日、朝・夕食後に分ける、血中トラフ濃度を5～10 ng/mLを維持
または
ネオオラル[®]（シクロスポリン）：150～250 mg/日、朝・夕食後に分ける、血中トラフ濃度を100～200 ng/mLを維持
 - ③ CYC間欠静注療法
エンドキサン[®]（シクロホスファミド）：500～1,000 mg
2～4週間ごとに投与し6カ月で終了する。
- (①)に②または③を組み合わせる。

抗CADM-140/MDA5抗体陽性例

約70%が急速進行型を呈し、治療抵抗性のため半数程度が3カ月以内に死亡する難治性病態である¹²⁾。一方、急性期を乗り切れば再発はきわめてまれである。早期からの積極的治療が推奨されており、ステロイド大量（パルス療法を含む）にカルシニューリン阻害薬とCYC間欠静注療法を組み合わせる。特に筋症状に乏しいDM（CADM）¹³⁾、下肺野優位の胸膜直下のすりガラス影や浸潤影、小葉間隔壁の肥厚など特徴的なHRCT所見¹⁵⁾、抗核抗体陰性（細胞質染色あり）、血清フェリチン上昇¹³⁾など典型的所見が揃っている場合は呼吸機能障害が軽微でも積極的な免疫抑制療法を行う。

主にCADMに検出される自己抗体として同定されたが、急速進行型のILDときわめて強い相関がある。対応抗原は細胞質に存在するため間接抗体法による抗核抗体検査では陰性となる。簡便な測定系が開発され、2014年7月現在保険収載に向けた承認申請中である。

CADM：clinically amyopathic DM
（筋症状に乏しいDM）

処方例

- ① プレドニゾン[®]（プレドニゾン）：40～60 mg/日、朝・昼食後に分ける

12) Hamaguchi Y, et al: Arch Dermatol 2011; 147: 391-8. PMID: 21482889

13) Horai Y, et al: Mod Rheumatol 2013; 23: 190-4. PMID: 22460910

- ② プログラフ® (タクロリムス) : 血中トラフ濃度を > 10 ng/mL
 または
 ネオオラル® (シクロスポリン) : 血中トラフ濃度を > 200 ng/mL

③ CYC 間欠静注療法

エンドキサン® (シクロホスファミド) : 750 ~ 1500 mg

投与法は SSc に伴う ILD と同じ。2 週間ごとに投与し、病状が安定すれば投与間隔を 4 週間まであけて 6 カ月で終了する。

①, ②, ③をほぼ同時に開始

14) Sato S, et al: Arthritis Rheum 2005; 52: 1571-6. PMID: 15880816

15) Tanizawa K, et al: Respir Med 2011; 105: 1380-7. PMID: 21632230

16) Gono T, et al: Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 1713-9. PMID: 20498012

- 1) 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: 614-21.
- 2) Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al: Clinical and prognostic associations based on serum anti-nuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. Arthritis Rheum 1994; 37: 75-83.
- 3) Hamaguchi Y, Fujimoto M, Matsushita T, et al: Common and distinct clinical features in adult patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies: heterogeneity within the syndrome. PLoS One 2013; 8: e60442.
- 4) Chen Z, Cao M, Plana MN, et al: Utility of anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody measurement in identifying patients with dermatomyositis and a high risk for developing rapidly progressive interstitial lung disease: a review of the literature and a meta-analysis. Arthritis Care Res(Hoboken) 2013; 65: 1316-24.
- 5) 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: 1248-54.
- 6) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al: Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. N Engl J Med 2006; 354: 2655-66.
- 7) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al: A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. Arthritis Rheum 2006; 54: 3962-3970.
- 8) Poormoghimi H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al: Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. Rheumatol Int 2012; 32: 2431-44.
- 9) Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al: Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2011; 63: 2797-808.
- 10) Cavagna L, Caporali R, Abd-Allah L, et al: Cyclosporine in anti-Jo1-positive patients with corticosteroid-refractory interstitial lung disease. J Rheumatol 2013; 40: 484-92.
- 11) Yamasaki Y, Yamada H, Yamasaki M, et al: Intravenous cyclophosphamide therapy for progressive interstitial pneumonia in patients with polymyositis/dermatomyositis. Rheumatology(Oxford) 2007; 46: 124-30.
- 12) Hamaguchi Y, Kuwana M, Hoshino K, et al: Clinical correlations with dermatomyositis-specific autoantibodies in adult Japanese patients with dermatomyositis: a multicenter cross-sectional study. Arch Dermatol 2011; 147: 391-8.
- 13) Horai Y, Isomoto E, Koga T, et al: Early diagnosis and treatment for remission of clinically amyopathic dermatomyositis complicated by rapid progress interstitial lung disease: a report of two cases. Mod Rheumatol 2013; 23: 190-4.
- 14) Sato S, Hirakata M, Kuwana M, et al: Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 2005; 52: 1571-6.
- 15) Tanizawa K, Handa T, Nakashima R, et al: HRCT features of interstitial lung disease in dermatomyositis with anti-CADM-140 antibody. Respir Med 2011; 105: 1380-7.
- 16) Gono T, Kawaguchi Y, Satoh T, et al: Clinical manifestation and prognostic factor in anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-associated interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology(Oxford) 2010; 49: 1713-9.

最新醫學 別冊 診断と治療のABC 104 (別刷)

肺高血圧症

第4章 各疾患に伴う肺高血圧症

膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療

桑 名 正 隆

最 新 医 学 社

第4章 各疾患に伴う肺高血圧症**膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療**

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

要 旨

膠原病に伴う肺高血圧症 (PH) では、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) だけでなく、左心疾患 (LHD) や間質性肺疾患 (ILD) に伴う PH、肺静脈閉塞症 (PVOD)、慢性血栓性肺高血圧症など、多彩な分類が見られ、これらがしばしば混在する。全身性エリテマトーデス (SLE) や混合性結合組織病 (MCTD) では、免疫抑制療法と肺血管拡張薬を組み合わせた集学的治療により、血行動態正常化が可能だが、全身性強皮症 (SSc) では複雑な心肺病変を呈するため、病態に応じたきめ細かな治療調整が必要である。

はじめに

膠原病の生命予後は、近年の新規治療法の導入や対症・支持療法の進歩により改善したが、肺高血圧症 (pulmonary hypertension: PH) は難治性病態として取り残されてきた。近年、肺血管拡張薬が診療に次々と導入され、自覚症状や血行動態、さらには生命予後の改善も示されている¹⁾。また、早期診断と積極的な併用療法により血行動態の正常化、すなわち寛解導入も、現実的な目標になってきた。一方、進行例や複雑な心肺病態を呈する例では、いまだ十分な予後の改善が得られていない。本稿では膠原病に伴う PH の診断と治療の現状について概説する。

● キーワード

肺動脈性肺高血圧症 全身性強皮症 混合性結合組織病 スクリーニング 免疫抑制療法

表1 膠原病各疾患で見られるPHの臨床分類

	PH臨床分類					
	PAH (1群)	PVOD (1'群)	LHD (2群)	肺疾患/低酸素 (3群)	CTEPH (4群)	詳細不明な 多因子機序 (5群)
全身性強皮症 (SSc)	◎	△	○	○		
混合性結合組織病 (MCTD)	◎	△	△	△		
全身性エリテマトーデス (SLE)	○	△	△		△	
多発性筋炎/皮膚筋炎	△			△		
シェーグレン症候群 (SS)	△					
関節リウマチ	△			△	△	
高安動脈炎						○
抗リン脂質抗体症候群			△		○	

◎：5%以上，○：1%以上，△：1%未満

LHD：左心性心疾患 (left heart disease)，

CTEPH：慢性血栓塞栓性肺高血圧症 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension)

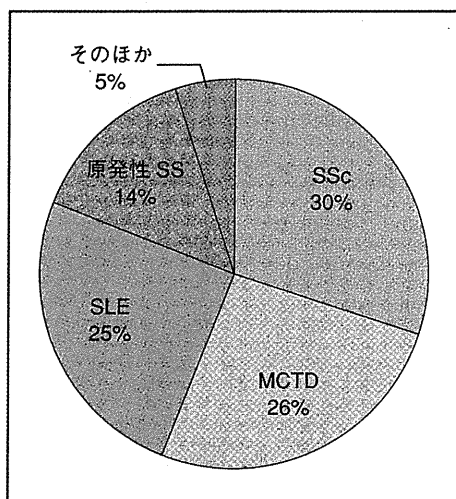
膠原病に伴う肺高血圧症 (PH) の多様性

成人におけるPHは、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension：PAH) (1群)，肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease：PVOD) (1'群)，左心疾患によるPH (2群)，肺疾患や低酸素によるPH (3群)，慢性血栓塞栓性PH (4群)，そのほかの詳細不明な多因子機序によるPH (5群) に分類される²⁾。膠原病では多彩な病態を反映して、さまざまな臨床分類のPHが見られるだけでなく、複数の病態が共存することも多い。疾患別に併発しやすいPH臨床分類を表1に示す。全身性強皮症 (systemic sclerosis：SSc) ではPAHだけでなく、1'、2、3群PHの混合病態を呈することが多いが、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease：MCTD)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus：SLE)、シェーグレン症候群 (Sjögren's syndrome：SS) では、大半がPAHである。多発性筋炎/皮膚筋炎や関節リウマチではPHはまれで、PHを有する場合は、間質性肺疾患 (interstitial lung disease：ILD) に伴う3群PHがほとんどである。抗リン脂質抗体症候群では4群PH、高安動脈炎では、肺動脈本幹や分枝の血管炎から5群PHを来す。PAHでは、近年の肺血管拡張薬の導入により、生命予後の著明な改善が得られている。

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の特徴

我が国の膠原病に伴うPAHの主要な基礎疾患は、SSc、MCTD、SLEで (図1)、SScが圧倒的に多い欧米と大きく異なる³⁾。また、原発性SSを基礎に持つ例が10%程

図1 CTD-PAHの基礎疾患



筆者が、2000年から2014年までに、慶應義塾大学病院、日本医科大学付属病院で新規に診断した膠原病に伴うPAH 84例の解析。

CTD：膠原病（connective tissue disease）

度見られる。SLE/MCTDに伴うPAHは、20～40歳代の若年者が多く、SLE/MCTD発症からPAH診断までの期間が1年未満の同時期発症例が半数を占める²⁾。また、ほかの炎症病態や免疫学的異常の出現に伴って、PAHが顕性化することが多い。それに対し、SScでは限局皮膚硬化型と呼ばれる皮膚硬化が四肢遠位に限局した病型が多く、罹病期間が10年を超える高齢者が大半を占める⁴⁾。頻度の高い自己抗体は、SLEでは抗U1-RNP抗体、SScでは抗セントロメア抗体である。一方、原発性SSに伴うPAHが、特発性PAH（idiopathic PAH：IPAH）と診断されていることが少なからず見られる。詳細に病歴を聴取すれば、眼口腔内乾燥症や、繰り返す耳下腺腫脹などを認め、血液検査でも、白血球減少、抗γグロブリン血症、抗核

抗体陽性、抗SS-A抗体陽性、を高率に伴うことから、疑えば、診断は容易である。

膠原病に伴うPAHは、IPAHより予後不良なことが報告されている。肺血管拡張薬登場前の1年生存率はわずか50%、3年生存率は20%以下であったが、少なくとも2剤以上の肺血管拡張薬の使用が可能になった以降のコホートでは、1年生存率が80%以上まで改善している¹⁾。ただし、3年生存率は今なお60%程度である。生命予後は基礎疾患により異なり、特にSScに伴うPAHが、ほかに比べて不良である³⁾⁵⁾。SSc以外の膠原病に伴うPAHの生命予後は、IPAHに匹敵する。

スクリーニングによる肺動脈性肺高血圧症（PAH）早期発見

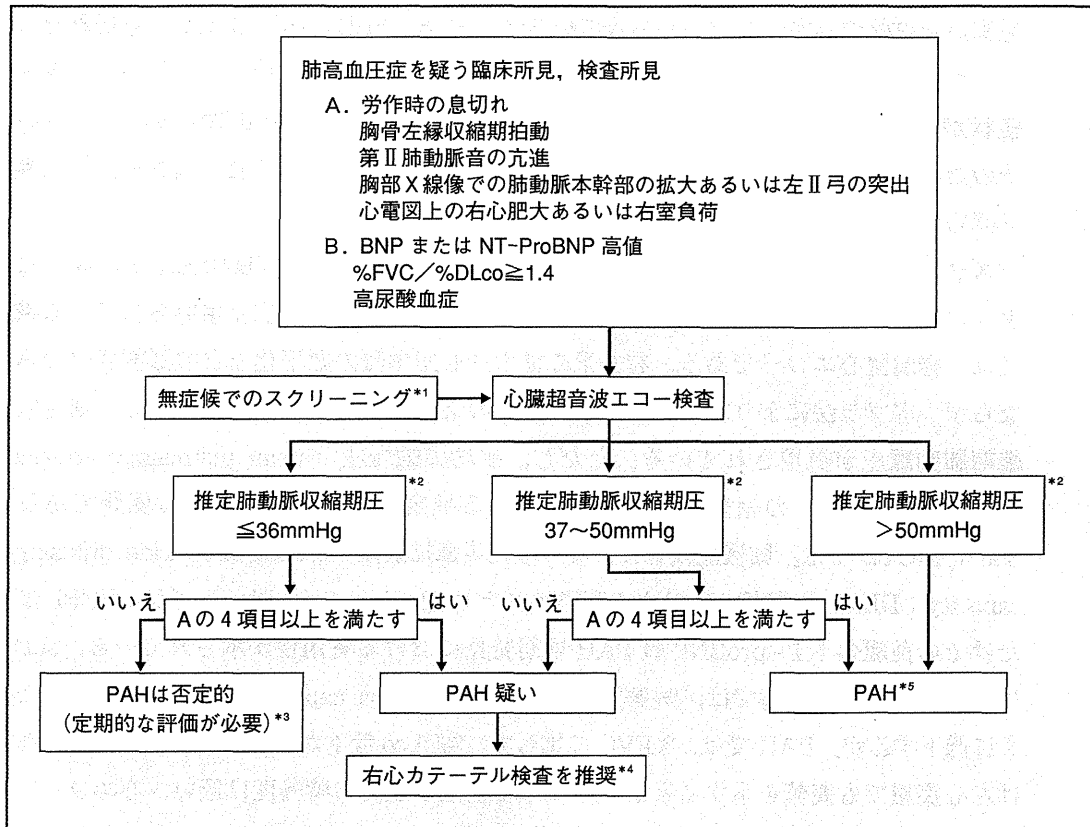
PAHでは、診断時にWHO機能分類Ⅰ/Ⅱ度の軽症例は、Ⅲ/Ⅳ度の重症例より生命予後が良い。したがって、症状の軽い段階で発見し、治療介入すれば、生命予後の改善が見込めるはずである。膠原病患者の多くは定期的に通院していることから、理論的には早期発見が可能である。しかし、PAHの初期症状は労作時の息切れや易疲労感など非特異的で、膠原病患者ではILDや心筋障害による心肺機能低下、胃食道逆流症、関節拘縮、筋力低下、貧血など、さまざまな要因が息切れの原因となるため、自覚症状から早期に発見することは困難である。そのため、PAHのリスクを有する例では、自覚症状の有無にかかわらず、スクリーニングを実施することが推奨されている⁶⁾。特にSScでは、レイノー現象出現から10年以上の長い期間を経てPAHが顕性化することから、定期的スクリーニングの有用性が示されている⁷⁾。SScにおけるPAHリスク

として、限局皮膚硬化型、レイノー現象出現から10年以上、抗セントロメア抗体陽性、毛細血管拡張の存在、などが知られている⁴⁶⁾。一方、SLE/MCTDでは、息切れを来すほかの病変を持たない若年者が多く、比較的急性の経過で進行することから、自覚症状が早期発見に役立つ。また、初発または再発時にPAHが出現することが多い。そのため、PAHリスクを常に認識して診療し、息切れの出現や悪化、疾患活動性上昇を認めた時点でスクリーニングを実施すれば、見逃しは少ない。

スクリーニングの具体的な方法については、厚生労働省MCTD研究班が作成したアルゴリズムが役立つ(図2)⁸⁾。スクリーニングツールとして広く用いられている検査は、経胸壁心エコーである。右心系の拡大や心室中隔の扁平化などの形態変化のみならず、ドプラ法により求めた、三尖弁逆流の最大ジェット速度から計算した推定収縮期肺動脈圧が汎用されている。ただし、平均肺動脈圧(mean pulmonary arterial pressure:mPAP)の相当するドプラ法による推定圧を設定することは困難である。SScやMCTDでは、肺機能検査による一酸化炭素拡散能(carbon monoxide diffusing capacity:DLco)と脳性ナトリウム利尿ペプチド(brain natriuretic peptide:BNP)またはその前駆体NT-proBNPのPAH早期発見における有用性が示されている。ILDによる拘束性換気障害では、%努力肺活量(forced vital capacity:FVC)、%DLcoともに低下するが、PAHでは、%FVCに比して、%DLco低下が顕著となる。一方、BNPは左心疾患でも高値を示すことから、これら検査単独での特異度は低い。心エコー結果と組み合わせて、総合的に判断する必要がある。

膠原病に伴う肺動脈性肺高血圧症(PAH)の診断と臨床分類

スクリーニングでPAHが疑われた場合、右心カテーテル検査が診断に必要不可欠である。安静時のmPAPが25 mmHg以上であればPHと診断されるが、複雑な心肺病態を呈することが多いSScでは、臨床分類が難しい。肺動脈楔入圧(pulmonary arterial wedge pressure:PAWP)15 mmHg以下を前毛細血管性PHに分類するが、左室拡張末期圧測定と生理食塩水負荷試験を組み合わせると、PAWP 15 mmHg以下の46%が、2群PHであったことが報告されている⁹⁾。SScでは高率に左心拡張障害が併存するため、臨床的に、PAH、2群PH、両者の合併の鑑別が困難である。その際に、肺動脈圧からPAWPを引いた肺動静脈圧較差(transpulmonary pressure gradient:TPG)、拡張期肺動静脈圧較差(diastolic transpulmonary pressure gradient:DPG)が役立つ¹⁰⁾。TPG 12 mmHgまたはDPG 7 mmHg以上であれば、PAH要素の存在を考える。また、ILDを有する例では、PAHと3群PHの鑑別も難しい。肺病変の重症度とPHの程度は必ずしも相関せず、両者の混合病態も多く見られる。3群PH単独ではmPAPが35 mmHgを超えず、心係数の低下を伴わない場合が多いとされる

図2 MCTDのPAH診断アルゴリズム (文献⁸⁾より引用)


*1: MCTD 患者では肺高血圧症を示唆する臨床所見, 検査所見がなくても, 心エコー検査を一度は行うことが望ましい。

*2: 推定肺動脈収縮期圧以外の PH を示唆するパラメーターである。肺動脈弁逆流速度の上昇, 肺動脈への右室駆出時間の短縮, 右心系の径の増大, 心室中隔の形状および機能の異常, 右室壁の肥厚, 主肺動脈の拡張を認める場合には, 推定肺動脈収縮期圧が 36mmHg 以下であっても 1 回/6~12ヵ月で再評価することが望ましい。

*3: 右心カテーテル検査が施行できない場合には慎重に経過観察し, 治療を行わない場合でも 3 ヶ月後に心エコー検査を行い再評価する。

*4: PAH の臨床分類, 重症度評価のため, 治療開始前に右心カテーテル検査を施行することが望ましい。

*5: 左室の拡張不全, ILD, 慢性血栓塞栓による PH など鑑別することが重要である。

が, PH における血管リモデリングと, 肺病変の貢献度を分けて評価することはできない。また, SSc 剖検例では高率に PVOD に類似した肺静脈の線維性内膜肥厚を認めるが¹¹⁾, それらが血行動態に及ぼす影響を評価することもできない。したがって, SSc に伴う PAH では, 1' 群, 2 群 PH, ILD を有する場合は, さらに 3 群 PH の要素も併存する可能性を想定する必要がある。

全身性エリテマトーデス/混合性結合組織病/シェーグレン症候群 (SLE/MCTD/SS) に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療

病態, 生命予後の違いから, SSc とそれ以外の膠原病に分けて, PAH の治療戦略を立てることが必要である。SLE, MCTD, SS に伴う PAH の生命予後改善のキーワー

ドは、早期併用療法と免疫抑制薬の活用である。従来は、単剤で開始し3～6ヵ月後に血行動態を含めた再評価により効果を判定し、不十分であれば異なる系統の薬剤を併用する、段階的併用療法が推奨されてきた。しかし、併用のたびに効果が得られても、次第に効果が減弱するケースが多く、最近では、診断時から2または3系統の肺血管拡張薬をほぼ同時に開始し、速やかに最大用量まで増量する早期併用療法が実践されるようになった。また、SLE, MCTD, SSに伴うPAHの基本病態は、免疫異常を背景とした肺血管の炎症、細胞増殖であることから、免疫抑制療法の効果が期待できる。特に、早期かつ軽症例であれば、病変は可逆性のことが多く、免疫抑制療法のみで改善する場合もある¹²⁾。したがって、免疫抑制療法と肺血管拡張薬を組み合わせた集学的な治療が原則で、治療目標は血行動態の正常化（寛解）である。免疫抑制療法に対する反応性を予測する要因として、PAH診断あるいは増悪時に、発熱、紅斑、腎炎、抗DNA抗体の上昇、血清補体価の低下など疾患活動性を伴うこと、短期間でのPAHの出現・悪化、が知られている。免疫抑制療法のレジメンとして確立したものはないが、ループス腎炎に準じてステロイド大量とシクロホスファミド間欠静注療法の組み合わせを用いることが多い¹²⁾。肺血管拡張薬併用のタイミングは、重症度や病態に基づいて調整する。重症例（WHO機能分類Ⅲ/Ⅳ度）や、免疫抑制療法の効果があまり期待できない慢性期には、肺血管拡張薬を先行または同時に開始する。一方、軽症（WHO機能分類Ⅰ/Ⅱ度）では、免疫抑制療法単独で開始し、1ヵ月程度で右心カテーテルにより治療反応性を評価する。効果不十分であれば、肺血管拡張薬を速やかに併用する。血行動態の正常化が得られれば、肺血管拡張薬とともに少量ステロイド、安全性の高い経口免疫抑制薬（アザチオプリンなど）を維持療法として継続する。

全身性強皮症 (SSc) に伴う肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療

SScでは、複数の肺血管拡張薬の使用が可能になっても、長期の生命予後の改善に乏しく、診断後5年以内に30～50%が死亡している。その理由として、PAHに加えて、1'群、2群、3群PHの要素も混在した、複雑な心肺病変を呈する例が多いためと考えられている。したがって、実施可能な対処法として、PHを心肺病変の一部として、トータルでの機能改善を目指す治療薬の調整が挙げられる。まず安静や塩分制限など、生活面での注意を指導し、必要に応じて酸素療法、利尿薬など基礎治療を徹底する。そのうえで、肺血管拡張薬を少量から慎重に使用する。もちろんこれら薬剤はPAHに有効だが、1'群や2群PHの要素があると、肺うっ血を悪化させたり、ILDがあると換気血流ミスマッチ増大により、酸素化を悪化させる場合がある。そのため、安易な肺血管拡張薬の導入、増量、併用は避け、病態を把握したうえで、慎重な薬剤調整とモニタリングが要求される。具体的には、肺血管拡張薬を少量から開始し、血

行動態のみならず、酸素化、肺うっ血の状態を評価しながら、増量もしくは他系統の薬剤を併用していく。血行動態の正常化は困難で、個々の例で運動耐容能を維持しつつ、延命することを目標とした個別医療が基本となる。

おわりに

膠原病に伴う PH の病態は極めて多様なため、基礎となる膠原病、ほかの臓器合併症などを包括した病態評価と、それに基づいた個別医療が重要である。さらなる予後改善のためには、実地医家による早期発見のためのスクリーニングの実践と、循環器、呼吸器、膠原病内科医の連携が不可欠である。

文献

- 1) Shirai Y, et al: Clinical characteristics and survival of Japanese patients with connective tissue disease and pulmonary arterial hypertension: a single-center cohort. *Rheumatology* 51: 1846–1854, 2012.
- 2) Simonneau G, et al: Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 62: D34–41, 2013.
- 3) Condliffe R, et al: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 151–157, 2009.
- 4) Fischer A, et al: Practical approach to screening for scleroderma-associated pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Care Res* 64: 303–310, 2012.
- 5) Chung L, et al: Characterization of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension from REVEAL: identifying systemic sclerosis as a unique phenotype. *Chest* 138: 1383–1394, 2010.
- 6) Coghlan JG, et al: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 273: 1340–1349, 2014.
- 7) Hachulla E, et al: The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 60: 1831–1839, 2009.
- 8) 吉田俊治, 他: 肺高血圧症. 混合性結合組織病 (MCTD) の肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 診断の手引き改訂について. 厚生労働省難治性疾患克服研究事業混合性結合組織病調査研究班平成 22 年度報告書; pp7–13. 2011.
- 9) Fox BD, et al: High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 42: 1083–1091, 2013.
- 10) Valerio CJ, et al: Borderline mean pulmonary artery pressure in patients with systemic sclerosis: transpulmonary gradient predicts risk of developing pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 65: 1074–1084, 2013.
- 11) Overbeek MJ, et al: Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 34: 371–379, 2009.
- 12) Jais X, et al: Immunosuppressive therapy in lupus-and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 58: 521–531, 2008.

7. 大量の心嚢液貯留に対する治療は？

後藤大輔

強皮症において、少量の心嚢液を認めることは珍しくない¹⁾が、臨床症状を呈するほどの大量の心嚢液を認めることは稀^{2, 3)}である。ただ、時として大量の心嚢液を認めることがあり、その際には、全身の臓器に関する評価を行って、感染症も含めて、大量の心嚢液が貯留している原因病態を明らかにした上で、治療を検討することが重要である。中でも、肺高血圧症⁴⁾と腎クリーゼが原因となっている報告が多く^{5, 6)}、これらを含めて十分に検索する必要がある。

肺高血圧症が原因の場合には、基本的に前稿の肺高血圧症治療を行うことになる。しかし、強皮症の場合の肺高血圧症の病態は、心筋自体の障害を含む複雑な病態を合併していることが多く、治療に難渋することが多い。ただ、その場合にも、大量の心嚢液に対してドレナージを施行することはできるだけ避けるべきである。肺高血圧症によって大量の心嚢液貯留が生じるのは、右心系がもはや上昇した肺静脈の抵抗に適応できなくなっている重度の症状と考えられる。そうした状態で、心嚢液のドレナージを施行することにより、かえって血行動態の悪化を招き、死亡リスクを上昇させることが報告^{7, 8)}されており、注意しなければならない点である。

腎クリーゼが原因と考えられる場合には、やはり基本的に前稿の腎クリーゼの治療方針に従って治療を行いつつ、心嚢液に対しては利尿薬などを使用することになる。

心膜炎でも心嚢液は貯留するが、経過中に心膜炎が確認されることは比較的稀で、さらに大

量の心嚢液が貯留することは非常に稀である。一般的な心膜炎の治療としては、欧米では非ステロイド性抗炎症薬 (NSAIDs) やコルヒチン⁹⁾での治療が推奨されているが、大量の心嚢液貯留を改善し得るかは不明である。また、ステロイドの使用は、急激な心膜炎が原因と考えられる大量の心嚢液貯留の際にのみ検討すべきとされている¹⁰⁾。ステロイドの使用に関しては、急性の心膜炎から慢性の症状を呈する心膜炎に移行する可能性があることと、プレドニゾロン 15mg/日以上で使用で、腎クリーゼ発症のリスクが上昇することに注意が必要である。また、ステロイド治療が奏効しない場合には、アザチオプリンやシクロホスファミドが追加されることもある。

明らかな心膜炎の所見がなく、肺高血圧症も腎クリーゼも合併せずに大量の心嚢液が貯留したとの報告もある^{11, 12)}。その場合、心嚢液のドレナージを繰り返すことで、症状が改善したという報告¹¹⁾や、ステロイドやメトトレキサートでの治療に加え、心膜全摘術にて改善した報告³⁾もある。さらには、胸水と心嚢液の貯留に対して、ステロイドを使用し、胸水には有効であったが、心嚢液に対しては無効であったとする報告¹²⁾がある。

いずれにせよ、大量の心嚢液貯留を認める場合には予後不良であることが多く¹³⁾、予後改善のためには、原因病態に対して速やかに最適な治療を行うことが重要であると考えられる。

● 参考文献 ●

- 1) Thompson AE, Pope JE. A study of the frequency of pericardial and pleural effusions in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1998 ; 37 (12) : 1320-3
- 2) Pieroni M, De Santis M, Zizzo G et al. Recognizing and treating myocarditis in recent-onset systemic sclerosis heart disease : Potential utility of immunosuppressive therapy in cardiac damage progression. *Semin Arthritis Rheum* 2014 ; 43 (4) : 526-35
- 3) Wooten MD, Reddy GV, Johnson RD. Cardiac tamponade in systemic sclerosis : a case report and review of 18 reported cases. *J Clin Rheumatol* 2000 ; 6 (1) : 35-40
- 4) Dunne JV, Chou JP, Viswanathan M et al. Cardiac tamponade and large pericardial effusions in systemic sclerosis : a report of four cases and a review of the literature. *Clin Rheumatol* 2011 ; 30 (3) : 433-8
- 5) Candell-Riera J, Armadans-Gil L, Simeón CP et al. Comprehensive noninvasive assessment of cardiac involvement in limited systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1996 ; 39 (7) : 1138-45
- 6) Smith JW, Clements PJ, Levisman J et al. Echocardiographic features of progressive systemic sclerosis (PSS). Correlation with hemodynamic and postmortem studies. *Am J Med* 1979 ; 66 (1) : 28-33
- 7) Hemnes AR, Gaine SP, Wiener CM. Poor outcomes associated with drainage of pericardial effusions in patients with pulmonary arterial hypertension. *South Med J* 2008 ; 101 (5) : 490-94
- 8) Champion HC. The heart in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2008 ; 34 (1) : 181-90
- 9) Imazio M, Bobbio M, Cecchi E et al. Colchicine in addition to conventional therapy for acute pericarditis : results of the COLchicine for acute PERicarditis (COPE) trial. *Circulation* 2005 ; 112 (13) : 2012-6
- 10) Parks JL, Taylor MH, Parks LP et al. Systemic sclerosis and the heart. *Rheum Dis Clin North Am* 2014 ; 40 (1) : 87-102
- 11) Nabatian S, Kantola R, Sabri N et al. Recurrent pericardial effusion and pericardial tamponade in a patient with limited systemic sclerosis. *Rheumatol Int* 2007 ; 27 (8) : 759-61
- 12) 平松佳子, 武田則之, 奥村昇司ほか. 著明な胸水, 心嚢液貯留を認めた超高齢者進行性全身性硬化症の1例. *日本老年医学会雑誌* 1996 ; 33 (7) : 535-9
- 13) Ngian GS, Stevens W, Prior D et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension : a cohort study. *Arthritis Res Ther* 2012 ; 14 (5) : R213

Biomarker

Minoru Hasegawa^{1,*}

Email minoruha@u-fukui.ac.jp

¹ Department of Dermatology, School of Medicine, Faculty of Medical Sciences, University of Fukui, 23-3, Matsuokashimoaizuki, Eiheiji-cho, Yoshida-gun, Fukui, Japan

Abstract

Clinical manifestation, disease progress, and prognosis are heterogeneous in each patient with systemic sclerosis (SSc). Therefore, biomarkers that can estimate these matters are essential for clinical practice. Although SSc-specific autoantibodies are very useful markers, other biomarkers have not been established. Regarding potential biomarkers of fibrosis, some cytokines, chemokines, adhesion molecules including connective tissue growth factor, interleukin-6, CCL2, CXCL4, and circulating intercellular adhesion molecule-1 have been reported. The glycoprotein Krebs von den Lungen-6 and surfactant protein-D are currently the most reliable serum biomarkers of interstitial lung diseases of SSc. PlasmaSerum or plasma levels of brain natriuretic peptide and serum-N-terminal pro-brain natriuretic peptide have been used as useful biomarkers for SSc-related pulmonary arterial hypertension, although these are not specific for pulmonary arterial hypertension. It has been reported that interferon-inducible chemokine score correlated with the Medsger Severity Index, particularly with the severity of the skin, muscle, and lung involvement. Further large multicenter prospective studies will be needed to identify critical biomarkers of SSc.

Keywords

Systemic sclerosis
Biomarker
Fibrosis
Vascular injury

13.1. Necessity of Biomarker

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease characterized by tissue fibrosis and vascular injury in the skin and internal organs. Interstitial lung diseases (ILD) and pulmonary arterial hypertension (PAH) are major causes of SSc-related death. In addition, joint contracture due to extensive skin sclerosis, intractable digital ulcer, and other severe internal organ involvement results in impaired physical function.

Severity, organ involvement, disease progress, and prognosis are heterogeneous in each patient. Therefore, biomarkers that can estimate these matters are very important and necessary for the medical examination. For example, clinicians must predict who may develop severe skin and/or ILD and who is associated with a risk of future development of PAH. Also, biomarkers can be beneficial to evaluate the response to therapy. Furthermore, assessing and identifying biomarkers can result in the understanding of SSc pathogenesis. Nonetheless, there are no other definitive markers except for SSc-specific autoantibodies [1].

13.2. Definitions of Biomarker

In 2001, Biomarkers Definitions Working Group of the National Institutes of Health proposed the definitions and characteristics of biomarkers as follows [2]. Biological marker (biomarker) is “a characteristic marker that is objectively measured and evaluated as an indicator of normal biological processes, pathogenic processes, or pharmacologic responses to a therapeutic intervention.” Biomarkers are useful in early efficacy and safety evaluations such as in vitro studies in tissue samples, in vivo studies in animal models, and early-phase clinical trials to establish “proof of concept.” Biomarkers have many other valuable applications in disease detection and monitoring of health status. For example, biomarkers can be used for diagnosis, classification, indicator of disease activity, prognosis, prediction of organ involvement, and monitoring of clinical response to an intervention. Ideal biomarkers should be easily measureable at reasonable cost. In addition, they should be sensitive and specific to the disease. There are several excellent reviews regarding biomarkers of systemic sclerosis [3–7].

13.3. Biomarkers of Fibrosis (Table 13.1)

13.3.1. Circulating Collagen Fragments

The most characteristic pathological state of SSc is tissue fibrosis due to deposition of extracellular matrix protein (ECM). Type I collagen is the most abundant ECM protein deposited in fibrotic skin of SSc. Excessive synthesis and deposition of collagens were rationale for these turnover measurements to activity and severity in patients with SSc. The modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) has widely been used for evaluation of skin fibrosis in clinical practice and as a surrogate end point in clinical trials. Skin thickness at 17 distinct areas of the body is graded from 0 (normal) to 3 (prominent skin thickening) by pinching the skin [8]. The MRSS is a semi-objective parameter with very good intraobserver but imperfect interobserver reproducibility [9]. Among various studies investigating circulating and urinary levels of collagen degradations as biomarkers, one study reported that serum concentrations of C-terminal telopeptide of type I collagen, a marker of type I collagen degradation, are closely associated with the extent of skin fibrosis in patients with SSc [10]. Another study showed that serum concentrations of C-terminal telopeptide of type I collagen were significantly correlated with MRSS and acute phase reactants in patients with SSc [11]. A systematic review of 12 studies examining serum collagen type I metabolites did not find sufficient evidence as useful biomarkers of activity and severity of SSc, although this may be due to the limitations of the previous studies [12].

Table 13.1
Potential biomarkers of fibrosis

Biomarker	Clinical association	Sample
Type I procollagen peptides (C-terminal)	MRSS, CRP	Serum/plasma
Type III procollagen peptides (N-terminal)	Disease activity, HRCT score, poor prognosis	Serum/plasma
MMP-9	MRSS	Serum/plasma
MMP-12	Skin involvement, digital ulcer, severity of lung construction, nail fold bleeding	Serum/plasma
TGF-β-responsive gene		DNA microarray of

signature	dcSSc>lcSSc	the skin
TGF-β1, TGF-β2	dcSSc	mRNA of the skin
CTGF (N-terminal)	MRSS, ILD	Serum/plasma
IL-6	MRSS, poor prognosis, DLCO decline in SSc-ILD	Serum/plasma
CCL2	ILD	Serum/plasma, BAL fluids
CXCL4	MRSS, lung fibrosis, PAH, disease progression	Serum/plasma
VEGF	Systemic organ involvement, PAH	Serum/plasma

MRSS modified Rodnan total skin thickness score, CRP C-reactive protein, HRCT high-resolution computed tomography, MMP matrix metalloproteinase, TGF transforming growth factor, dcSSc diffuse cutaneous systemic sclerosis, lcSSc limited cutaneous systemic sclerosis, CTGF connective tissue growth factor, ILD interstitial lung disease, IL-6 interleukin 6, DLCO diffusing capacity for carbon monoxide, PAH pulmonary arterial hypertension, BAL bronchoalveolar lavage, VEGF vascular endothelial growth factor

AQ1

There are also many reports regarding collagen type III metabolites. Serum levels of the N-terminal type III procollagen peptide were associated with the disease activity of SSc [13]. Another study reported that N-terminal type III procollagen peptide correlated with high-resolution computed tomography score in patients with SSc [14]. In a prospective follow-up study, the increased levels of N-terminal propeptide of type III procollagen were independent unfavorable prognostic signs [15]. Further longitudinal serial analysis in individual patient may be necessary to determine the utility of collagen type I or III metabolites in SSc.

13.3.2. Matrix Metalloproteinases (MMPs)

MMPs were first described as proteases that degrade ECM. However, MMPs have multiple roles such as release and activation of cytokines and growth factors [16]. MMP-9, whose substrates include type IV collagen in basement membrane, has been implicated in the pathogenesis of cancer, autoimmune disease, and various pathologic conditions characterized by excessive fibrosis. In a previous study, SSc patients had higher concentrations of MMP-9, and the concentrations were significantly higher in diffuse cutaneous SSc (dcSSc) compared with limited cutaneous SSc (lcSSc) [17]. Serum concentrations of MMP-9 correlated well with the degree of skin involvement, as determined by MRSS [17]. Moreover, dermal fibroblasts from patients with SSc produced more MMP-9 than those from healthy controls when they were stimulated with interleukin (IL)-1β, tumor necrosis factor (TNF)-α, or transforming growth factor (TGF)-β [17].

It has been known that MMP-12 degrades multiple ECM components including type IV collagen, elastin, and fibronectin [18]. Skin fibroblasts and endothelial cells from SSc patients expressed augmented MMP-12 [19]. In a study of 72 SSc patients, serum MMP-12 levels were significantly increased in dcSSc patients, and the levels were correlated with skin involvement, presence of digital ulcers, and severity of lung restriction and nail fold bleeding [20].

13.3.3. Transforming Growth Factor (TGF)-β