

おわりに

PG 製剤は以前から経口薬と静注薬が存在し、その選択が治療上重要とされてきました。近年では持続皮下注が可能な薬剤も使用可能となり、吸入薬が使用可能となるのも間近です。さらには経口薬も新薬が登場する見込みで、各薬剤の特徴を理解して正しく使い分けることが今後ますます重要になってくるものと思われます。

(波多野将)

文 献

- 1) White RJ, Levin Y, Wessman K *et al* : Subcutaneous treprostinil is well tolerated with infrequent site changes and analgesics. *Pulm Circ* 3 : 611-621, 2013
- 2) Rich JD, Glassner C, Wade M *et al* : The effect of diluent pH on bloodstream infection rates in patients receiving IV treprostinil for pulmonary arterial hypertension. *Chest* 141 : 36-42, 2012
- 3) Bergot E, Sitbon O, Cottin V *et al* : Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension : data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol* 172 : 561-567, 2014
- 4) 合同研究班 (班長 : 中西宣文) : 循環器病の診断と診療に関するガイドライン (2011 年度合同研究班報告) 肺高血圧症治療ガイドライン (2012 年改訂版), 2012
- 5) Channick RN, Frantz RP, Kawut SM *et al* : A multicenter, retrospective study of patients with pulmonary arterial hypertension transitioned from parenteral prostacyclin therapy to inhaled iloprost. *Pulm Circ* 3 : 381-388, 2013

World Symposium on Pulmonary Hypertension のあゆみ

“World Symposium on Pulmonary Hypertension (WSPH)” は、最近では5年ごとに開催されている肺高血圧症に関する最大の国際シンポジウムです。第1回目のWSPHでは、当時症例数が著増していた原発性肺高血圧症 (primary pulmonary hypertension: PPH) およびその類似疾患を対象とし、はじめて肺循環関連の知識の整理がおこなわれました。第2回目のWSPHでは現在の肺高血圧症臨床分類の原型と、新しく肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension: PAH) の疾患概念が提案され、PPHの発症機序や、エポプロステノールなど新しく登場したPPH治療薬などの治療法について検討がおこなわれました。第3回WSPHでのポイントは、肺高血圧症の分類法では従来の診断名“PPH”を特発性PAH/家族性PAHに変更することや、当時登場したはじめての経口PAH治療薬であるボセンタンを念頭に、エビデンスにもとづくPAH治療ガイドラインが提案されたことです。第4回WSPH(写真)でも再度、肺高血圧症臨床分類の小改訂がおこなわれ、遺伝子診断の発達により家族性PAHが遺伝性PAHに変更され、慢性血栓閉塞性肺高血圧 (chronic thromboembolic pulmonary hypertension: CTEPH) が正式名称となりました。さらに2番目の経口PAH治療薬であるシルデナフィルを組み入れて、PAH治療ガイドラインの改定がおこなわれました。第5回WSPHでは前回WSPHの時ほどに新しい提案はありませんでしたが、PAH治療では作用機序の異なる治療薬の併用療法が認められる方向となり、また、左心疾患や呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の再検討、右心機能への注目などが新しい点かと思えます。

WSPHは循環器・呼吸器はもとより膠原病や小児科、胸部外科、基礎医学などのさまざまな分野の著名な肺高血圧症専門家が世界中から一堂に会し、肺高血圧症に関する最新の知見や新規治療薬の臨床試験結果などが活発に討議されます。また、WSPHの検討結果は米国や欧州では肺高血圧症ガイドラインとしてまとめられ、つぎのWSPHまでのあいだの肺高血圧症診療の方向性に多大な影響を与えています。WSPHの運営委員会メンバーは現在は欧米の研究者が中心で、日本人の参加はきわめて少数です。しかし近い将来、多くの日本人研究者が本会に招待され、わが国発の知見をもとに彼らと対等に議論するようになることを期待したいと思います。(中西宣文)

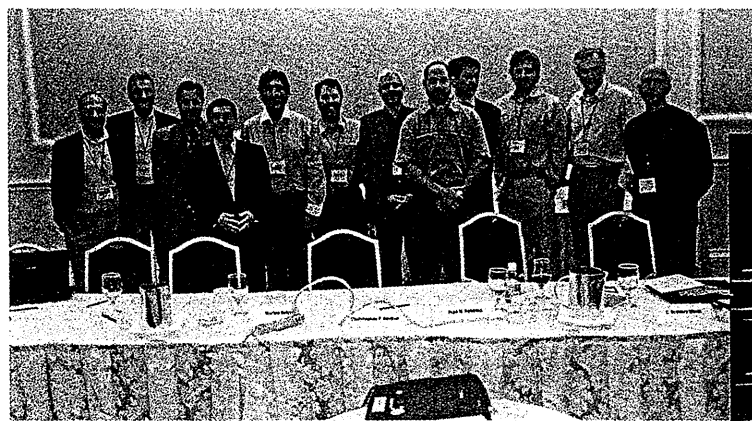
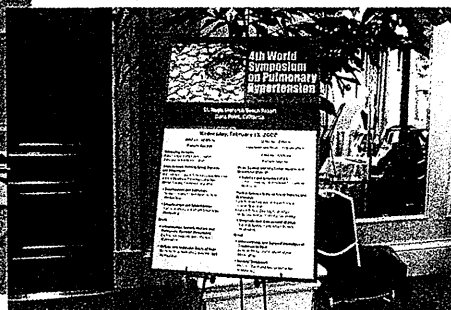


写真 第4回 World Symposium on Pulmonary Hypertension : 会場風景



- ・第1回 WHO meeting on Primary Pulmonary Hypertension (Geneva, Swiss 1973)
- ・第2回 The Second World Symposium on Pulmonary Hypertension (Evian, France 1998)
- ・第3回 The Third World Symposium on Pulmonary Arterial Hypertension (PAH) (Venice, Italy 2003)
- ・第4回 The Fourth World Symposium on Pulmonary Hypertension (Dana Point, USA 2008)
- ・第5回 The Fifth World Symposium on Pulmonary Hypertension (Nice, France 2013)

2. 皮膚硬化に対する評価と治療

藤本 学

① 皮膚硬化に対する評価法

皮膚硬化を定量的に評価するために、種々の方法がこれまでに試みられており、超音波^{1~3)}、吸引カップ⁴⁾、elastometer⁵⁾、durometer^{6,7)}、vesmeter⁸⁾などが報告されている。しかしながら、皮膚硬化を正確に測定する方法としてこれまでに確立しているものはない。皮膚硬化の評価には、触診により半定量的に評価するスキンスコアが広く用いられており、現在のところゴールドスタンダードとして位置づけられている。

スキンスコアはもともと Rodnan らにより考案されたが、非常に煩雑であったため、これを改変して簡略化した Clements らによる modified Rodnan total skin thickness score (MRSS) (図1)が、現在のところ国際的に広く用いられている^{9*)}。これは、身体の17部位(両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背)の皮膚硬化を0~3の4段階で評価する(0=正常, 1=軽度, 2=中等度, 3=高度)。総計は0~51となる。スコアをとる際は、皮膚を両拇指ではさみ、皮膚の厚さと下床との可動性を評価する。皮膚と下床との可動性が全くない場合を3、明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを1とし、その中間を2と判定する。

MRSSによる皮膚硬化の判定にあたっては、部位毎に以下のような注意が必要である。

①手指

近位指節間関節(PIP関節)と中手指節間関節(MP関節)の間の指背で評価する。

②前腕・上腕

屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価する。

③顔

前額部ではなく頬部(頬骨弓から下顎の間)で評価する。

④前胸部

座位で、胸骨上端から下端まで、胸を含めて評価する。

⑤腹部

背臥位で、胸骨下端から骨盤上縁までを評価する。

⑥下肢

背臥位で膝を立てた状態で評価する。

MRSSは検者の主観が影響するという問題点があるが、米英3施設におけるMRSSの観察者間変動は、各施設でほぼ同程度であり、施設が異なってもその正確性はほぼ保たれることが示されている^{9*)}。また、Clementsらの報告では、MRSSの観察者間変動および観察者内変動はそれぞれ25%、12%であり¹⁰⁾、前者は正確性、後者は再現性を示している。関節リウマチ(RA)で用いられている同様の指標は、それぞれ37%、43%であるので、MRSSは正確性、再現性ともに十分許容できる指標と考えられている。しかしながら、検者が手技・判定に習熟していることが前提となる。

MRSSによる皮膚の重症度分類は、Medsgerらによる欧米人を対象とした分類では、0=normal, 1~14=mild, 15~29=moderate, 30~39=severe, 40以上=endstageとされている¹¹⁾。しかしながら、本邦患者は欧米の患者よりも皮膚硬化が軽症である傾向があり、欧米の基準に当てはめることは適当ではない。そこで、本邦では、厚生労働省強皮症研究班による治療指針(2004年, 2007年改訂)で、0=normal,

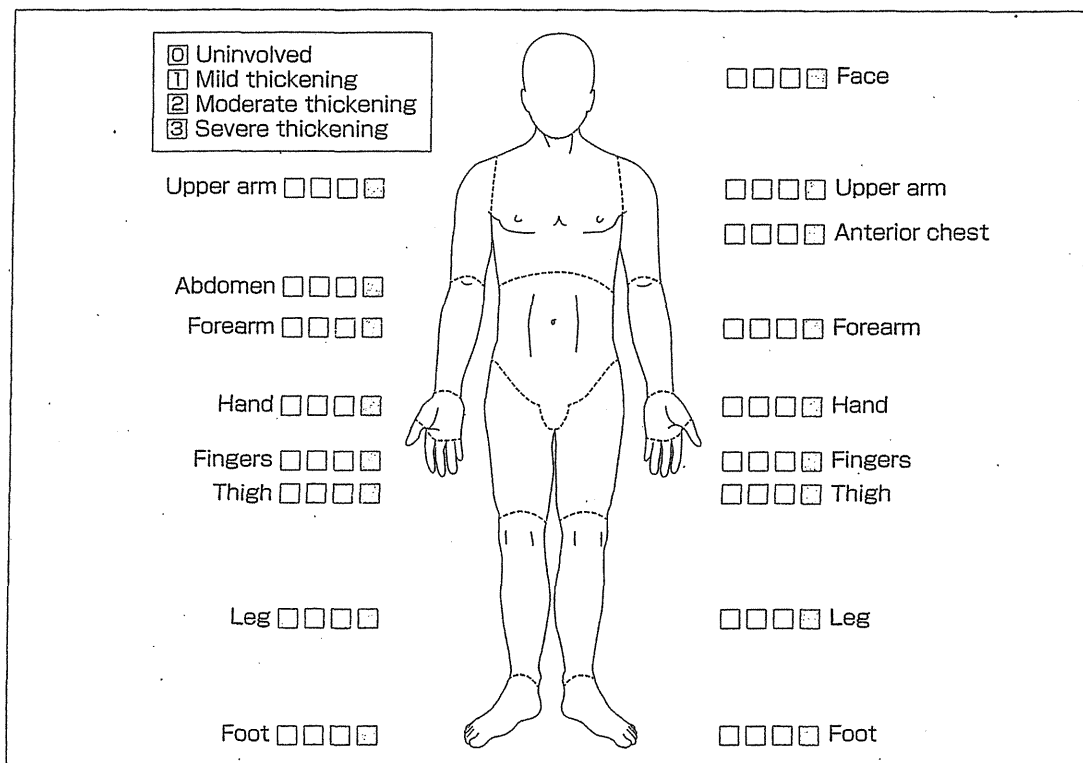


図1 MRSS

(文献9)より引用改変)

1~9=mild, 10~19=moderate, 20~29= severe, 30以上=very severe と提案されて いる。

② 皮膚硬化に対する治療法

皮膚硬化に対して治療的介入を行うべき例は、現在のところ、①皮膚硬化出現6年以内のびまん性皮膚硬化型全身性強皮症 diffuse cutaneous SSc: dcSSc, ②急速な皮膚硬化の進行(数ヵ月から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と考えられている^{12)*}。また、抗核抗体も参考にすべきであり、抗トポイソメラーゼI抗体や抗RNAポリメラーゼ抗体が陽性である例は、発症早期で皮膚硬化が軽微であっても、皮膚硬化が進行する可能性がある。

1. 副腎皮質ステロイド

強皮症の皮膚硬化に対する確立した治療法は

ないが、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ると考えられている。全身性強皮症 systemic sclerosis: SScの皮膚硬化に対する副腎皮質ステロイドの有用性を示したエビデンスは少ないが、Sharadaらは35例を対象とした無作為二重盲検試験で、デキサメサゾン静注パルス療法(月1回100mg, 6ヵ月間)を行い、治療群(n=17)ではMRSSが 28.5 ± 12.2 から 25.8 ± 12.8 に改善したが、対照群(n=18)では 30.6 ± 13.2 から 34.7 ± 10 に増悪したと報告している¹³⁾。また、Takeharaは症例集積研究において、早期の浮腫性硬化を呈し急速に進行している23例に低用量副腎皮質ステロイド内服を行った結果、MRSSが 20.3 ± 9.3 から1年後に $12.8 \pm$

7.0に改善したと報告している¹⁴⁾。

このように、強皮症に対して副腎皮質ステロイド投与は有用な治療法であるとする考え方に對して、投与すべきでないとする考え方も存在する。その理由として、強皮症の皮膚硬化は自然経過でも改善することがあるので、副腎皮質ステロイドによる改善は自然経過によるものをみているにすぎないとも解釈できることに加えて、副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発する可能性があると考えられていることがある¹⁵⁻¹⁷⁾。副腎皮質ステロイド投与が検討される患者の多くは、発症早期で皮膚硬化が高度あるいは急速に進行しており、腎クリーゼの高リスク群と重複している。したがって、副腎皮質ステロイド投与にあたっては、血圧および腎機能を慎重にモニタリングすることが重要である。また、腎クリーゼ発症のリスクは、抗RNAポリメラーゼ抗体陽性例で高いため、特に抗RNAポリメラーゼ抗体陽性例では十分な注意が必要である。

2. D-ペニシラミン

強皮症の皮膚硬化に対して歴史的に用いられてきた薬剤にD-ペニシラミンがある。D-ペニシラミンの有用性は1966年にはじめて報告され¹⁸⁾、以来本症の治療に広く用いられてきた¹⁹⁾。しかしながら、D-ペニシラミンの有用性を改めて検証するために、1999年にdcSSc早期例を対象として、D-ペニシラミン大量投与群(750~1,000mg/日)と少量投与群(125mg/日、隔日)の2群間ランダム化比較試験が行われ、両者には皮膚硬化に有意差は認められなかった²⁰⁾。この試験は倫理上の問題からプラセボではなくコントロールとして少量のD-ペニシラミンが用いられたが、この試験の結果を受けて、現在はD-ペニシラミンは有効ではないと考えられるようになっている。しかしながら、それ以後にも、後ろ向きの無作為コホート研究によって、D-ペニシラミンの皮膚硬化に対して有効であったとする報告もある²¹⁾。

3. 免疫抑制薬

1) シクロホスファミド

皮膚硬化の治療には、免疫抑制薬も使用されている^{22**、23**)}。Tashkinらは、本症の間質性肺炎に対するシクロホスファミド内服(1mg/kg/日)の多施設ランダム化比較試験において、12ヵ月後の評価時に皮膚硬化にも有意な改善が認められたことを報告している^{24**)}。シクロホスファミド投与を受けた54例ではMRSSが 15.5 ± 1.3 から 11.9 ± 1.3 に改善したが、プラセボ投与の55例では 14.6 ± 1.4 から 13.7 ± 1.4 に変化したのみであった。病型別には、シクロホスファミド投与群では、dcSSc群で 21.7 ± 10.1 から 15.9 ± 11.0 と比較的大きな変化が認められたが、限局皮膚硬化型全身性強皮症 limited cutaneous SSc : lcSSc 群では 6.1 ± 3.6 から 5.0 ± 4.3 への変化であった。なお、24ヵ月後の評価では、dcSScにおいてMRSS改善には有意差をもはや認められなかったと報告されており²⁵⁾、長期にわたって有効であるという根拠はまだない。

シクロホスファミドは、連日内服では投与総量が多くなるため、副作用の懸念から静注パルス療法が選択される場合が多い。しかしながら、シクロホスファミド経静脈パルス療法によっても皮膚硬化が改善されるかどうかについてはこれまで報告されていない。

2) メトトレキサート

メトトレキサート(MTX)は、EULARのrecommendationにおいて推奨されている薬剤である^{26**)}。MTXのランダム化比較試験はこれまでに2つの報告がある。Van den Hoogenらによる29例を対象にした試験では、MTX筋注(15mg/週、24週)により皮膚硬化が改善する傾向がみられたが、有意差は認められなかった($p=0.06$)²⁷⁾。MTX投与群($n=19$)ではMRSSは0.7の低下が認められたが、プラセボ投与群($n=12$)では1.2の上昇であった。一方、Popeらによる73例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX経口投与(10mg/週、12ヵ月)によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価

には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった²⁸⁾。MRSSはMTX投与群(n=35)では 27.7 ± 2.4 から12ヵ月後に 21.4 ± 2.8 に、プラセボ投与群(n=36)では 27.4 ± 2.0 から 26.3 ± 2.1 に、それぞれ推移した($p < 0.17$)。したがって、現時点では、その有効性が立証されているとはいえないが、投与を検討してもよいと考えられる。なお、MTXの副作用に間質性肺炎があるので、使用にあたっては注意が必要である。

3) カルシニューリン阻害薬

カルシニューリン阻害薬も、膠原病領域でしばしば用いられる薬剤である。シクロスポリン(2mg/kg/日)は、MRSSが 15.2 ± 2.0 から投与1年後に 11.3 ± 1.8 ($p=0.008$)に改善したというランダム化比較試験が報告されている²⁹⁾。一方、タクロリムス(平均0.07mg/kg/日)も、少人数(8例)のオープン試験で4例に皮膚硬化の改善が認められたと報告されている³⁰⁾。しかしながら、シクロスポリンによって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり^{30, 31)}、カルシニューリン阻害薬の投与に当たっては腎クリーゼについて十分な注意が必要である。

4) アザチオプリン

アザチオプリンは、シクロホスファミドと比べて劣位性が認められたと報告されている³²⁾。Nadashkevichらはシクロホスファミド(2mg/kg/日を12ヵ月投与、続いて1mg/kg/日を6ヵ月投与)とアザチオプリン(2.5mg/kg/日を12ヵ月投与、続いて2mg/kg/日を6ヵ月投与)をおのおの30例に投与し、シクロホスファミド投与群ではMRSSの改善が認められたが、アザチオプリン投与群では認められなかった。

5) ミコフェノール酸モフェチル

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)も皮膚硬化に対する有効性が報告されている。Strattonらによるパイロット試験では、発症早期SSc 13例を対象に、抗胸腺細胞グロブリン投与後、MMF 0.5g/日で開始した後、1g/日に増量して11ヵ月投与し、MRSSが 28 ± 3.2 から12ヵ月後には 17 ± 3.0 と皮膚硬化の有意な

改善が認められたが($p < 0.01$)³³⁾、手指の屈曲拘縮は増悪したと報告されている。また、Vanthuyneらの報告では、16例において、MMFとステロイドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られている³⁴⁾。

Nihtyanovaらは、109例のMMF投与群と63例の他の免疫抑制薬投与群を比較した5年間の経過の後ろ向きコホート研究で、MRSSはMMF群で26から11、コントロール群で26から15に低下したが、両者に有意差はなかったと報告している^{35*)}。また、Leらは、98例のMMF投与群と歴史的コントロール群(ベニシラミンやリラキシン治療群)とを比較したコホート研究で、MMF群では6ヵ月のMRSSには有意差はなかったが、12ヵ月には有意に低下したと報告している^{36*)}。

4. イマチニブ

イマチニブをはじめとするBcr-Abl阻害薬はPDGF/TGF β シグナル伝達経路を抑制する作用を持つことが基礎実験で示されており、強皮症の治療薬として期待されている。イマチニブが有効であったとする強皮症の症例報告は、2008年のSfikakisらによるもの³⁷⁾が最初で、以後数多く発表されている^{38~40)}。また、少人数のパイロット試験も報告されているが、KhannaらやSpieraらの報告のようにMRSSが有意に改善し有効と判断されたものから有意な改善の認められなかったものまで結果はさまざまである^{38, 41~43)}。

イマチニブの場合、特に有害事象による脱落例が多く、安全性も重要な問題である。ランダム化比較試験は、やや小規模ではあるがPreyらにより報告されたものがある⁴⁴⁾。28例の全身性強皮症(n=25)またはモルフェア(n=3)患者において、イマチニブ400mg/日またはプラセボを6ヵ月投与したが、MRSSの有意な改善は得られなかった。

5. 生物学的製剤

生物学的製剤では、Grasseggerらはインター

フェロン γ のランダム化比較試験を報告している⁴⁵⁾。44例を対象に12ヵ月間インターフェロン γ 100 μ gを週3回皮下投与した。皮膚硬化の有意な改善は認められなかったが、開口制限に有意な改善が認められた。一方、インターフェロン α について、Blackらは、35例を対象としたランダム化比較試験において皮膚硬化は改善せず、肺機能は悪化が認められたと報告しており⁴⁶⁾、有害である可能性がある。

リツキシマブは、Lafyatisらが15例を対象にオープン試験を行ったが、皮膚硬化の改善は認められなかったと報告している⁴⁷⁾。一方、DaoussisらとSmithらはそれぞれ8例のオープン試験で、2年後のMRSSが有意に低下したと報告している^{48, 49)}。

TNF阻害薬は、LamらによるSSc 18例の後向きコホート研究では、エタネルセプトを週2回25mgまたは週1回50mgを平均30ヵ月投与し、炎症所見の改善と関節症状の軽快が有意に認められたが、MRSSの低下は有意ではなかった⁵⁰⁾。また、Dentonらは、悪化傾向にあるdcSSc 16例(平均罹病期間25.7ヵ月)にインフリキシマブ5mg/kgを0, 2, 6, 14, 22週に投与したが、MRSSは有意な低下を示さなかった⁵¹⁾。Boselloらは、SSc 4例にMTXを併用しながらインフリキシマブ3mg/kgを0, 2, 6, 14週に投与し、その後エタネルセプト25mgを週2回投与した。MRSSはおおのこの例で改善を示したが、やはり有意ではなかった⁵²⁾。

TGF- β に対するモノクローナル抗体は、Dentonらが、ヒト型抗TGF- β_1 抗体の第I/II相ランダム化比較試験を報告している⁵³⁾。この試験ではdcSSc早期例45例を対象に、3段階の用量とプラセボに割り付けられて、6週おきに計4回静脈内投与された。しかしながら、24週後の判定ではどの群もプラセボと比較してMRSSに改善は認められなかった。この抗体はTGF- β_1 の活性しか阻害しないため、現在、TGF- β の3つのアイソフォームすべてを阻害する抗体の開発が行われている。

この他の症例報告では、トシリズマブ⁵⁴⁾、バ

シリキシマブ⁵⁵⁾、アレムツズマブ⁵⁶⁾の奏効した例が報告されている。一方、EUSTARによるアバタセプトとトシリズマブのオープン試験では、関節症状の改善はみられたものの、皮膚硬化には変化がなかったと報告されている⁵⁷⁾。

免疫グロブリン大量静注療法は、Levyらが、3例のdcSScに投与し、全例でMRSSが低下したと報告している⁵⁸⁾。Nacciらは7例のSScに投与し、6ヵ月後にMRSSが 29.2 ± 8.3 から 21.1 ± 4.6 に有意に低下し($p < 0.005$)、関節症状も改善したと報告している⁵⁹⁾。本邦では、Ihnらが5例のdcSScの治療を報告しており、全例でMRSSが低下したと報告されている⁶⁰⁾。これを受けて国内で臨床試験が行われたが、有意な改善は認められなかった⁶¹⁾。

1990年代より重症例に対して自己造血幹細胞移植が試みられてきた。初期の臨床試験では、MRSSの改善は認められたが移植関連死が高率にみられたことが大きな問題となり⁶²⁾、対象症例選択と治療プロトコルの改変が試みられ、移植関連死亡率を下げる方法が模索されている。

自己造血幹細胞移植のランダム化比較試験としては、ASSIST試験(American Scleroderma Stem Cell versus Immune Suppression Trial)が報告されている^{63*)}。ASSIST試験は、アメリカでの1施設第II相ランダム化比較試験で、自己造血幹細胞移植10例とシクロホスファミド静注パルス療法9例(月1回、計6回)を比較している。幹細胞移植群ではシクロホスファミド群に比べMRSSのベースラインからの低下が有意に大きかった。治療による死亡例はなかった。さらに、ヨーロッパを中心とした多施設第III相ランダム化比較試験(ASTIS試験)では、シクロホスファミド治療群に比べて、幹細胞移植群では、1年以内の治療関連死が多かったものの、無再発生存率が有意に高くMRSSの改善も有意に優れていた^{64*)}。なお、本邦からも8例を対象としたI/II相臨床試験の報告があり、同様に皮膚硬化の有意な改善が報告されている⁶⁵⁾。

Clinical Question 1

急速に進行する皮膚硬化に対する治療はどうすればよいか？

Answer

- 良質なエビデンスには乏しいが、副腎皮質ステロイド内服が第一選択と考えられている。
- 副腎皮質ステロイドが無効な例や投与が困難な例では、シクロホスファミドパルス療法などの免疫抑制薬の投与を考慮する。

急速に進行する皮膚硬化に対する治療は、副腎皮質ステロイドが第一選択となると考えられている。プレドニゾロン (PSL) 換算 20~30mg/日で開始し、徐々に減量する。皮膚硬化の重症度が very severe に相当する例 (MRSS が 30 以上の例) で進行が急速な例に対しては、副腎皮質ステロイドパルス療法を考慮してもよい。ただし、皮膚硬化が急速に進行する例では腎クリーゼを発症するリスクも高いので、副腎皮質ステロイド内服にあたっては、腎クリーゼを見逃さないように十分に留意する必要がある。

副腎皮質ステロイドで効果が得られない例や、副腎皮質ステロイド投与が困難である例では、免疫抑制薬を考慮することになる。もちろん、副腎皮質ステロイドと併用することも多い。免疫抑制薬の中で最もエビデンスが確立しているものはシクロホスファミドである^{24*)}。シクロホスファミドの有効性の報告は経口投与によるものであるが、副作用を考慮すると、むしろ静注パルス療法のほうが好ましいと考えられる。現在のところ、投与量や回数についてのコンセンサスは得られていないが、本邦では 500~750mg/m² を月 1 回投与し、6 回程度行うことが多い。通常、中等量の PSL を併用する。不妊や発癌のリスクについても十分説明する必要がある。また、ミコフェノール酸モフェチルの有効性を報告したコホート研究もあるので^{36*)}、投与を考慮してもよい。

MTX は、間質性肺炎のない例には適応があると考えられる。シクロスポリン、タクロリムスは腎クリーゼに注意しながら使用を考慮してもよい。

リツキシマブ、トシリズマブ、イマチニブ、造血幹細胞移植も有効性の報告があるので、治療が可能であれば副作用に留意しながら検討してもよい。

Clinical Question 2

浮腫期の治療：副腎皮質ステロイドの初期投与量と減量のしかたは？

Answer

- 確立したプロトコールはない。
- PSL 換算 20～30mg/日 で開始し、2～4 週初期量を継続した後、2 週～数ヵ月毎に 2.5～5mg/日 または約 10% ずつ徐々に減量していくのが一般的である。

副腎皮質ステロイドを投与する場合の初期投与量や減量のしかたには決まったやり方はないが、一般には、初期量の目安は、PSL 20～30mg/日 と考えられている。初期量を 2～4 週続けた後、その後 2 週～数ヵ月毎に 2.5～5mg/日 または約 10% ずつ徐々に減量していく。減量は、皮膚硬化の改善の程度をモニタリングしながら行い、効果の判定には MRSS を用いるのがよいが、一般的な炎症所見などと異なり、MRSS は急激に低下するわけではないので、MRSS の低下を待たずとも減量に入ってかまわない。多くの例では客観的な指標となりうる血液検査データはなく、一部の例を除いて抗核抗体の力価も参考にはならない。PSL 換算 5mg/日 程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進展が長期間止まっている場合、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば、さらに減量し、最終的には中止してよい。副腎皮質ステロイドの使用にあたっては、腎クリーゼの発症に十分に気をつける必要がある。

● 参考文献 ●

- 1) Moore TL, Lunt M, McManus B et al. Seventeen-point dermal ultrasound scoring system—a reliable measure of skin thickness in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42 (12) : 1559–63
 - 2) Ihn H, Shimoizuma M, Fujimoto M et al. Ultrasound measurement of skin thickness in systemic sclerosis. *Br J Rheumatol* 1995; 34 (6) : 535–8
 - 3) Myers SL, Cohen JS, Sheets PW et al. B-mode ultrasound evaluation of skin thickness in progressive systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1986; 13 (3) : 577–80
 - 4) Bjerring P. Skin elasticity measured by dynamic admittance. A new technique for mechanical measurements in patients with scleroderma. *Acta Derm Venereol Suppl (Stockh)* 1985; 120 : 83–87
 - 5) Ballou SP, Mackiewicz A, Lysikiewicz A et al. Direct quantitation of skin elasticity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1990; 17 (6) : 790–94
 - 6) Falanga V, Bucalo B. Use of a durometer to assess skin hardness. *J Am Acad Dermatol* 1993; 29(1) : 47–51
 - 7) Kissin EY, Schiller AM, Gelbard RB et al. Durometry for the assessment of skin disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2006; 55 (4) : 603–9
 - 8) Kuwahara Y, Shima Y, Shirayama D et al. Quantification of hardness, elasticity and viscosity of the skin of patients with systemic sclerosis using a novel sensing device (Vesmeter) : a proposal for a new outcome measurement procedure. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47 (7) : 1018–24
 - ★ 9) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR et al. Skin thickness score in systemic sclerosis : an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20 (11) : 1892–6
- ☞ MRSS を記載したオリジナルの論文
- 10) Clements P, Lachenbruch P, Siebold J et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22 (7) : 1281–5
 - 11) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD et al. A disease severity scale for systemic sclerosis : development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26 (10) : 2159–67

- ★★ 12) 厚生労働省強皮症調査研究班. 強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版. 厚生労働科学研究費難治性疾患克服事業

☞ 厚生労働省研究班によりまとめられた強皮症診療ガイドライン

- 13) Sharada B, Kumar A, Kakker R et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994 ; 14 (3) : 91-94
- 14) Takehara K. Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004 ; 22 (3 Suppl 33) : S87-89
- 15) Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998 ; 41 (9) : 1613-9
- 16) DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis : the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002 ; 46 (11) : 2983-9
- 17) Helfrich DJ, Banner B, Steen VD et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989 ; 32 (9) : 1128-34
- 18) Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966 ; 2 (7471) : 996-9
- 19) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma) : a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982 ; 97 (5) : 652-9
- 20) Clements PJ, Furst DE, Wong WK et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis : analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 (6) : 1194-203
- 21) Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol* 2008 ; 158 (5) : 1063-8
- ★★ 22) Antic M, Distler JH, Distler O. Treating skin and lung fibrosis in systemic sclerosis : a future filled with promise? *Curr Opin Pharmacol* 2013 ; 13 (3) : 455-62

☞ 強皮症における新規治療法のレビュー

- ★★ 23) Cappelli S, Bellando-Randone S, Guiducci S et al. Is immunosuppressive therapy the anchor treatment to achieve remission in systemic sclerosis? *Rheumatology (Oxford)* 2014 ; 53 (6) : 975-87

☞ 強皮症における免疫抑制療法法のレビュー

- ★★ 24) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 (25) : 2655-66

☞ 強皮症間質性肺炎を対象としたシクロホスファミド療法のランダム化比較試験の報告であるが、皮膚硬化についての有効性も示されている

- 25) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007 ; 176 (10) : 1026-34
- ★★ 26) Kowal-Bielecka O, Landewé 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 (5) : 620-28

☞ EULAR による強皮症治療のレコメンデーション

- 27) van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis : a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996 ; 35 (4) : 364-72
- 28) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001 ; 44 (6) : 1351-8
- 29) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis : clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999 ; 38 (10) : 992-6
- 30) Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus : their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2000 ; 39 (8) : 865-9
- 31) Denton CP, Sweny P, Abdulla A et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cy-

- closporin A : a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994 ; 33 (1) : 90-92
- 32) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006 ; 25 (2) : 205-12
- 33) Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001 ; 40 (1) : 84-88
- 34) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007 ; 25 (2) : 287-92
- ★ 35) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007 ; 46 (3) : 442-5
- ☞ 強皮症における MMF の有効性を検討したコホート研究
- ★ 36) Le EN, Wigley FM, Shah AA et al. Long-term experience of mycophenolate mofetil for treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 (6) : 1104-7
- ☞ 強皮症における MMF の有効性を検討したコホート研究
- 37) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008 ; 47 (5) : 735-7
- 38) Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP. Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis : a review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib. *Semin Arthritis Rheum* 2013 ; 42 (4) : 377-90
- 39) Tamaki Z, Asano Y, Hatano M et al. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis : a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol* 2012 ; 22 (1) : 94-99
- 40) Guo L, Chen XX, Gu YY et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis : a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol* 2012 ; 31 (9) : 1395-400
- 41) Khanna D, Saggarr R, Mayes MD et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 (11) : 3540-46
- 42) Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis : results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011 ; 70 (6) : 1003-9
- 43) Pope J, McBain D, Petrlich L et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis : Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 (11) : 3547-51
- 44) Prey S, Ezzedine K, Doussau A et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis : a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol* 2012 ; 167 (5) : 1138-44
- 45) Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis : a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998 ; 139 (4) : 639-48
- 46) Black CM, Silman AJ, Herrick AI et al. Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma : results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999 ; 42 (2) : 299-305
- 47) Lafyatis R, Kissin E, York M et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 (2) : 578-83
- 48) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC et al. Experience with rituximab in scleroderma : results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010 ; 49 (2) : 271-80
- 49) Smith V, Piette Y, van Praet JT et al. Two-year results of an open pilot study of a 2-treatment course with rituximab in patients with early systemic sclerosis with diffuse skin involvement. *J Rheumatol* 2013 ; 40 (1) : 52-57
- 50) 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 (7) : 1636-7
- 51) 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 (9) : 1433-9
- 52) Bosello S, De Santis M, Tulusso B et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2005 ; 143 (12) : 918-20
- 53) Denton CP, Merkel PA, Furst DE et al. Recombinant human anti-transforming growth factor beta1 antibody therapy in systemic sclerosis : a multicenter, randomized, placebo-controlled phase I/II trial of CAT-192. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 (1) : 323-33

- 54) 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 (Oxford)* 2010 ; 49 (12) : 2408-12
- 55) Scherer HU, Burmester GR, Riemekasten G. Targeting activated T cells : successful use of anti-CD25 monoclonal antibody basiliximab in a patient with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 (9) : 1245-7
- 56) Isaacs JD, Hazleman BL, Chakravarty K et al. Monoclonal antibody therapy of diffuse cutaneous scleroderma with CAMPATH-1H. *J Rheumatol* 1996 ; 23 (6) : 1103-6
- 57) 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 (7) : 1217-20
- 58) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin--a preliminary report. *Clin Rheumatol* 2000 ; 19 (3) : 207-11
- 59) Nacci F, Righi A, Conforti ML et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis : a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007 ; 66 (7) : 977-9
- 60) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol* 2007 ; 156 (5) : 1058-60
- 61) Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial : intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013 ; 31 (2 Suppl 76) : 151-6
- 62) Binks M, Passweg JR, Furst D et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis : procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001 ; 60 (6) : 577-84
- ★ 63) Burt RK, Shah SJ, Dill K et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST) : an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011 ; 378 (9790) : 498-506
 ☞ 造血幹細胞移植の有用性を検討したランダム化オープン試験
- ★ 64) van Laar JM, Farge D, Sont JK et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis : a randomized clinical trial. *JAMA* 2014 ; 311 (24) : 2490-98
 ☞ 強皮症における造血幹細胞移植の現況を解説したレビュー
- 65) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2006 ; 65 (4) : 508-14

現在、国際診断基準が、国際筋炎分類基準策定プロジェクト International Myositis Classification Criteria Project (IMCCP)が中心となり、策定されつつある。

全身性強皮症 Systemic Sclerosis

藤本 学 筑波大学医学部臨床系教授・皮膚科

診断のポイント

- 女性に多い。
- 手指から始まる皮膚硬化がある。
- Raynaud 現象がある。
- 特異抗核抗体(抗 Scl-70 抗体、抗セントロメア抗体、あるいは抗 RNA ポリメラーゼ抗体)が陽性である。
- 爪上皮出血点や爪郭部毛細血管異常がみられる(表1：厚生労働省診断基準参照)。

移送の診断基準

突然の著明な高血圧の出現：腎クリーゼが疑われるので、専門家のいる病院に移送する。

症候の診かた

■Raynaud 現象：初発症状として最も多く、95%以上の例に認められる。典型的には白→紫→赤の3相性の変化を両側性に呈する。

表1 全身性強皮症の診断基準(厚生労働省 2003 年)

- (1)大基準
手指あるいは足趾を越える皮膚硬化^{a1}
- (2)小基準
1 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
2 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮^{a2}
3 両側性肺基底部の線維症
4 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70)抗体または抗セントロメア抗体陽性
- (3)除外基準
1 ※1 限局性強皮症(いわゆるモルフィア)を除外する
2 ※2 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く
- (4)診断の判定
大基準を満たすものを強皮症と診断する。大基準を満たさない場合は、小基準の1かつ2-4のうち1項目以上を満たすものを強皮症と判断する。

■爪上皮出血点：血管障害をあらわす最も鋭敏な他覚所見である。爪郭部毛細血管ループの形態異常を伴う。進行した例では、爪郭部の血管が消失して、爪上皮出血点も認められなくなる。

■皮膚硬化：手指から始まり、中枢側に向かって進行する。全例が体幹まで皮膚硬化が及ぶわけではなく、皮膚硬化の範囲の広いびまん皮膚型(dcSSc)と肘・膝よりも遠位にとどまる限局皮膚型(lcSSc)に分類される。lcSScの軽症例では、手指の硬化は「硬い」というより、「はれぼったい」「太い」といった印象であることが多く、PIP 関節背面に深いしわが認められるのが特徴的である。皮膚硬化は一般に伸側より明らかであるが、症状の顕著な例は屈側でも認められる。顔面に硬化が及ぶと仮面様顔貌を呈する。

■指尖部陥凹性瘢痕：手指、特に示指、中指の尖端に虫喰状の瘢痕を生じる。

■毛細血管拡張：手指や顔面に好発する。斑状やクモ状の形態を示す。lcSScではOsler 病類似の明瞭な鮮紅色のもの、dcSScでは不明瞭な淡紅色のものをみることが多い。

■色素異常：顔面、頸部、上肢などに色素沈着と脱失の混じった変化を呈する。

■石灰灰沈着：手指の他、圧のかかる部位に多い

■手指屈曲拘縮・短縮：両手掌を合わせた状態で指が密着できなくなる。末節骨の吸収により指の短縮も生じる。

■皮膚潰瘍・壊疽：指趾尖に好発する。

■労作時呼吸困難：間質性肺炎の他、肺高血圧でも出現する。

■胸焼け・逆流症状：逆流性食道炎に認められる。軽症でも逆流性食道炎は高度である場合もある。一方、自覚的には無症状でも内視鏡にて所見を認めることが多い。

検査とその所見の読みかた

■抗核抗体：抗核抗体(蛍光抗体間接法)は、大多数の例で陽性となる。抗 Scl-70(抗トポイソメラーゼ I)抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が疾患特異抗体であり、臨床的な病型と密接に相関する。これらの抗核抗体は、症状に先立って出現し、1人の患者では通常1種類の抗体のみ陽性になる。また、経過中に陰性化したり、他の抗体が新たに出現したりすることは少ない。このため、出現する症状や予後の予測に有用である。一方、力価が変動することも少ないため、疾患活動性の指

II 疾患編

標とはならない。

その他の血液検査：KL-6 や SP-D は間質性肺炎の、BNP (NTpro-MBNP) は肺高血圧のスクリーニングに有用である。

胸部 X 線・CT, 呼吸機能検査, 心超音波検査：間質性肺炎や肺高血圧のスクリーニングや評価に有用である。胸部 X 線・CT では下肺野の間質性変化, 呼吸機能検査では拘束性障害と拡散能の低下を認める。

食道造影：抗コリン薬を用いない食道造影で造影剤の停滞がみられる。

確定診断のポイント

近位皮膚硬化 (MP 関節よりも近位に皮膚硬化を呈すること)。

手指の皮膚硬化に加えて, ①指尖部陥凹性瘢痕または指腹の萎縮, ②両側肺底部の線維症, ③抗トポイソメラーゼ抗体または抗セントロメア抗体陽性の1つがある場合。なお, 抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体は現在の診断基準には入っていないが, 特異性が高く, 上記2抗体と同様に扱うべきである。

鑑別すべき疾患と鑑別のポイント

全身性強皮症では, ①血管障害, ②皮膚硬化, ③自己免疫の3つの特徴をもっており, いずれかの要素が欠ける場合は他疾患の可能性も念頭に置く。

他の膠原病

①混合性結合組織病 (MCTD) (⇒ 1317 頁) や抗ARS 抗体症候群でも, Raynaud 現象やソーセージ様的手指腫脹をみることがある。

②関節リウマチ (⇒ 1297 頁) で手指関節の腫脹が皮膚腫脹とまぎらわしいことがある。

限局性強皮症 (⇒ 1597 頁)

①境界明瞭な類円形や線状の皮膚硬化を示す。

② Raynaud 現象や内臓病変を伴わない。

びまん性筋膜炎

①手指や顔面には硬化をきたさず, Raynaud 現象や内臓病変も認めない。

②好酸球増多があれば診断は容易だが, 認めない例も 1/3 程度ある。

③筋膜までの一括生検が診断に必須であり, MRI も有用である。

習性全身性線維症

①腎機能低下 (多くは透析)。

②造影 MRI の既往がある。

③下肢の硬化が強いことが多い。

薬剤・化学物質による強皮症類似病態

①タキサン, ゲムシタビン, プレオマイシンなどの投与歴。

その他

糖尿病性指趾硬化症, 浮腫性硬化症, Crow-Fukase 症候群 (⇒ 658 頁) など。

なかなか診断のつかないとき試みること

皮膚生検は診断確定に有用な検査だが, 所見の明らかなが困難である場合も多い。

特異抗体が陰性でも, 抗核抗体の染色型が核小体型であるときは, 抗 Th/To 抗体や抗 U3RNP 抗体といった全身性強皮症に特異性の高い抗体である可能性が高い。

予後判定の基準

本症は dcSSc と lcSSc に分類され, 一般に dcSSc のほうが予後が悪い。病型や経過は, 特異抗核抗体と強く相関する。予後を規定する症状として, 間質性肺炎と肺高血圧の2つが重要である。また, リンパ管炎は, ACE 阻害薬によって死亡率が劇的に低下したとはいえ, 注意すべき症状である。

抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性例は dcSSc が多く, 間質性肺炎がしばしば重症化する。抗セントロメア抗体陽性例では, lcSSc が多く, 長期的経過の後に肺高血圧が出現することがある。抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例では, dcSSc が多く, 腎クリーゼを約 20% に合併する。

合併症・続発症の診断

重複症候群：全身性エリテマトーデスや筋炎がオーバーラップすることがある。

原発性胆汁性肝硬変：抗セントロメア抗体陽性の限局皮膚型の症例の約 10% に合併する。

Sjögren 症候群：乾燥症状は高頻度に合併する。

経過観察のための検査・処置

皮膚硬化はスキンスコアにより定期的に評価し, 進行を判断する。

血液検査 (KL-6, SP-D, BNP など), 胸部 X 線, 胸部 CT, 呼吸機能検査, 心臓超音波検査により, 病変を定期的に評価する。

抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性例をはじめ, びまん皮膚型患者では, 自宅での毎日の血圧測定を徹底する。

治療法ワンポイント・メモ

- ❶ 根治療法はない。
- ❷ 発症早期の dcSSc では副腎ステロイド薬や免疫抑制薬の適応がある。
- ❸ 個々の症状に対して血管拡張薬、プロトンポンプ阻害薬などを使用する。
- ❹ 癌病の公費負担がある。

関節リウマチ

Rheumatoid Arthritis

山中毒 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 部長

診断のポイント

- ❶ 多発性関節炎が慢性的に経過し、手指などに特徴的な関節変形を認める。
- ❷ 骨関節 X 線所見で典型的な骨びらんや関節裂隙の狭小化を認める。
- ❸ 血清学的にリウマトイド因子、抗 CCP 抗体が陽性である。
- ❹ 発症早期の診断は容易ではない場合が多い。

移送の判断基準

- ❶ ほとんどの症例においては外来診療が可能である。
- ❷ 著しい関節炎のために日常生活動作が不可能な場合は入院治療を要する場合がある。
- ❸ 治療経過において重篤な感染症、特に呼吸器感染症を生じた場合は入院治療を要することが多い。

症候の診かた

- ❶ 関節炎が主要な徴候である。関節炎は発症早期には間欠的に生じる場合もあるが、やがて慢性的に経過する。全身のどの関節にも生じる可能性があるが、DIP 関節と脊椎(環軸関節を除く)に生じることは稀である。罹患関節の左右対称性が有名であるが、必ずしも同時期に左右対称であるわけではない。
- ❷ 関節所見では罹患関節に腫脹と圧痛を認める。炎症が強い場合は発赤も伴う。
- ❸ 手指などに朝のこわばりを生じる。RA の朝のこわばりは数分～数時間持続するが、一日中続くことは稀である。
- ❹ 長期罹患例ではスワンネック変形、ボタンホール

変形、尺側偏移、槌趾などの特徴的な変形を生じる。至関節外症状としてリウマトイド結節、間質性肺炎などのリウマチ肺、Sjögren 症候群、アミロイドーシスなどを認めることがある。

検査とその所見の読みかた

- ❶ リウマトイド因子(RF)：IgM に対する IgG クラスの自己抗体であり、多くの測定法があるが最近では RF 定量法がよく用いられる。検出率は健康人では 5% 以下、RA 患者の約 80% であるが、RA の診断を確定するものではない。一般に RF 陽性例は RF 陰性例に比して関節破壊の進行が速く、関節外症状の出現も多く、重症の傾向がある。
- ❷ 抗環状シトルリン化ペプチド抗体(抗 CCP 抗体、anticyclic citrullinated peptide antibody)：RA に特異性が高く、陽性例は関節破壊の進行が速く、しかも RA 発症前から陽性になることが知られており、早期診断に有用性が高い。日本人の早期 RA を対象として実施された検討では、抗 CCP 抗体の感度は 87.6%、特異度 88.9% であった。
- ❸ 血清マトリックスメタロプロテアーゼ-3(MMP-3)：線維芽細胞、滑膜細胞や軟骨細胞から分泌される蛋白分解酵素で、RA 患者の血清 MMP-3 濃度は増殖滑膜の量を反映し、血清 MMP-3 濃度が高いほど関節破壊の進行が速いため、予後予測因子として有用である。ただし、血清 MMP-3 は他のリウマチ性疾患でも高値を示すため RA の診断には特異度が低い。
- ❹ 急性炎症反応：赤血球沈降速度(赤沈)と CRP は非特異的な炎症の程度を知るために有用である。ただし、CRP は関節炎のみならず感染症などの炎症も反映すること、赤沈は貧血などでも亢進する。
- ❺ その他の血液所見・尿所見：活動性の RA 患者は貧血、血小板増加、白血球増加、高 γ グロブリン血症、高免疫グロブリン血症、高補体血症などをきたす。顕微鏡的血尿も RA 患者にしばしば認める所見であるが、持続的蛋白尿、血清クレアチニンの上昇がある場合は、アミロイドーシスの合併や薬剤による可能性を考える。
- ❻ 関節液検査：RA 関節液は好中球が多く、プロテアーゼなどの急性反応性物質を含むために粘稠で混濁している。関節液の穿刺排液は治療的効果を有するが、関節液検査は特に化膿性関節炎、結晶誘発性関節炎の鑑別に有用である。
- ❼ 画像診断：基礎 X 線撮影と超音波検査、MRI 検査がある。単純 X 線撮影では、早期には関節裂隙の狭

Received Date : 07-Apr-2015
Revised Date : 10-Sep-2015
Accepted Date : 05-Nov-2015
Article type : Regular Article

Long non-coding RNA TSIX is up-regulated in scleroderma dermal fibroblasts and controls collagen mRNA stabilization

Zhongzhi Wang, Masatoshi Jinnin, Kayo Nakamura, Miho Harada, Hideo Kudo, Wakana Nakayama, Kuniko Inoue, Taiji Nakashima, Noritoshi Honda, Satoshi Fukushima, Hironobu Ihn

Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, 1-1-1 Honjo, Kumamoto 860-8556, Japan.

Corresponding author:

Masatoshi Jinnin (MD, PhD), Department of Dermatology and Plastic Surgery, Faculty of Life Sciences, Kumamoto University, Honjo 1-1-1, Kumamoto 860-8556, Japan.

Tel +81 96 373 5233

Fax +81 96 373 5235

E-mail: mjin@kumamoto-u.ac.jp

KEYWORDS

Systemic sclerosis, long non-coding RNA, extracellular matrix

This article has been accepted for publication and undergone full peer review but has not been through the copyediting, typesetting, pagination and proofreading process, which may lead to differences between this version and the Version of Record. Please cite this article as doi: 10.1111/exd.12900

This article is protected by copyright. All rights reserved.

Abstract

Long non-coding RNAs (lncRNAs) are thought to have various functions other than RNA silencing. We tried to evaluate the expression of lncRNAs in patients with systemic sclerosis (SSc), and determined whether lncRNAs controls collagen expression in dermal fibroblasts.

lncRNA expression was determined by real-time PCR and in situ hybridization. Protein and mRNA levels of collagen were analyzed using immunoblotting and real-time PCR.

We found TSIX, one of the lncRNAs, was overexpressed in SSc dermal fibroblasts both in vivo and in vitro, which was inhibited by the transfection of transforming growth factor (TGF)- β 1 siRNA. TSIX siRNA reduced the mRNA expression of type I collagen in normal and SSc dermal fibroblasts, but not the levels of major disease-related cytokines. In addition, TSIX siRNA significantly reduced type I collagen mRNA stability, but not protein half-lives. Furthermore, we first investigated serum lncRNA levels in patients with SSc, and serum TSIX levels were significantly increased in SSc patients.

TSIX is a new regulator of collagen expression which stabilizes the collagen mRNA. The up-regulation of TSIX seen in SSc fibroblasts may result from activated endogenous TGF- β signaling, and may play a role in the constitutive up-regulation of collagen in these cells. Further studies on the regulatory mechanism of tissue fibrosis by lncRNAs in SSc skin lead to a better understanding of the pathogenesis, new diagnostic methods by their serum levels, and new therapeutic approaches using siRNAs.

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) or scleroderma is one of the rheumatic diseases that results in fibrosis of the skin and internal organs. Dermal fibroblasts cultured from affected SSc skin in vitro produce excessive amounts of various extracellular matrix (ECM), mainly type I collagen which consists of α 1(I) and α 2(I) collagen (1,2). Such characteristic of SSc fibroblasts resemble that of normal fibroblasts stimulated by transforming growth factor (TGF)- β 1 in vitro (3,4): The principal effect of TGF- β 1 on fibroblasts is its stimulation of ECM deposition. The hypothesis that the activation of dermal fibroblasts in SSc may be a result of intrinsic stimulation by TGF- β signaling is supported by our following recent findings; (i) The transcriptional activity of the α 2(I) collagen gene in SSc cultured dermal fibroblasts was constitutively elevated compared to that in normal fibroblasts, and the

This article is protected by copyright. All rights reserved.

responsiveness to exogenous TGF- β 1 was decreased in SSc cells (5), and (ii) The blockade of TGF- β 1 signaling using anti-TGF- β 1 neutralizing antibodies normalized the overexpression of human α 2(I) collagen mRNA in SSc fibroblasts (6). Smads are thought to be the main mediator of TGF- β 1 signaling, and phosphorylated levels and DNA-binding activity of Smad3 was constitutively up-regulated in SSc fibroblasts (7). However, introduction of Smad-binding site mutation down-regulated α 2(I) collagen promoter activity only by about 50% in these cells (8). Thus, the mechanism of TGF- β 1-mediated activation of collagen transcription in SSc fibroblasts is not completely clarified.

Recently, epigenetics has attracted attention for its involvement in various cellular processes. Non-coding RNAs are many different classes of small or long RNA with their own properties and functions. Small non-coding RNA includes microRNAs, small nucleolar RNAs (snoRNAs) and small nuclear RNAs (snRNAs). On the other hand, long non-coding RNAs (lncRNAs) are RNA molecules more than 200 nucleotides long, and frequently up to 100 kb (9). lncRNAs can be located in both nuclear and cytosolic fractions. There are nearly 15,000 lncRNAs in the human genome, and they have various biological functions other than RNA silencing, such as transcriptional activation, translational regulation of protein-coding sequences, cell differentiation, cell cycle regulation, chromatin modification, nuclear-cytoplasmic trafficking, and DNA methylation, in cooperation with histon modification and DNA methylation (10).

Accordingly, lncRNAs have been implicated in the pathogenesis of several human diseases, especially cancers (11,12). However, little is known about the role of lncRNAs in SSc. In the present study, we tried to evaluate the possibility that lncRNAs may also play some roles in the constitutive up-regulation of type I collagen expression seen in SSc. Among lncRNAs, we focused on XIST and TSIX (the antisense of XIST), because abnormality of X-chromosome inactivation is implicated in the female preponderance of this disease by several studies (13,14), and XIST is one of the X-chromosome inactivation-related genes.

Materials and method

Patients

Serum samples were obtained from 36 patients with SSc (8 males and 28 females; age range 24-85 years, mean 60.9 years): 13 patients had diffuse cutaneous SSc (dcSSc), and 23 had limited cutaneous SSc (lcSSc). All patients fulfilled the criteria of American College of Rheumatology (ACR). Eight age- and sex-matched patients with systemic lupus

This article is protected by copyright. All rights reserved.

erythematosus (SLE), and 10 patients with scleroderma spectrum disorder (SSD), who did not fulfill the ACR criteria of SSc but were thought to develop SSc in the future based on the proposed criteria (15-17), were also included in this study. Control serum samples were also collected from 12 age- and sex-matched healthy volunteers. All serum samples were processed immediately after collection, and stored at -80°C prior to use. Skin biopsy specimens were obtained from lesional skin of patients with SLE, lcSSc or dcSSc, and control skin samples were from healthy human subjects.

Institutional review board approval with written informed consent was obtained before patients and healthy volunteers were entered into this study according to the Declaration of Helsinki.

RNA isolation and quantitative real-time PCR

Total RNA was extracted from culture cells or frozen sections with ISOGEN (Nippon Gene, Tokyo, Japan), and from sera or culture media with mirVana PARIS (Ambion, Foster City, CA) according to the protocol for total RNA isolation from liquid samples.

For real-time PCR, first-strand cDNA was synthesized using PrimeScript RT reagent Kit (Takara Bio, Shiga, Japan) (18,19). GAPDH primer was purchased from Qiagen (Valencia, CA), and other primers were obtained from Takara Bio (Supplemental Table 1). DNA was amplified for 40 cycles of denaturation for 5 seconds at 95°C , annealing for 30 seconds at 60°C and extension for 30 seconds at 72°C . The relative expression of each gene was calculated by standard curve method. Gene expression levels were normalized by the levels of GAPDH.

In situ hybridization

In situ hybridization was performed with probes complementary to human TSIX (TCATAAAGTAGGTGAAGGTGT) and scrambled negative control (Exiqon, Vedbeek, Denmark) (20-22). In brief, human tissues were deparaffinized and deproteinized with protease K for 5 minutes. Slides were washed in 0.2% glycine in phosphate-buffered saline (PBS) and fixed with 4% paraformaldehyde. The hybridization was performed at 56°C overnight followed by blocking with 2% fetal bovine serum and 2% bovine serum albumin in PBS and 0.1% Tween 20 (PBST) for 1 hour. The complex of probe-target was detected immunologically by a digoxigenin antibody conjugated to alkaline phosphatase acting on the chromogen nitro blue tetrazolium/5-bromo-4-chloro-3-indolyl phosphate (Roche Applied

This article is protected by copyright. All rights reserved.