

己反応性のリンパ球が、涙腺あるいは唾液腺において炎症を引き起こしていると考えられている。外分泌腺を対象として自己免疫異常を呈する疾患であるが、外分泌腺以外にも病変がみられる。間質性肺炎の合併は22%にみられる。HRCT画像では、non-specific interstitial pneumonia (NSIP)の頻度が最も高く、lymphoid interstitial pneumonia (LIP)の頻度は少ない。治療には副腎皮質ステロイドの単独療法が有効である。量としては、PSL換算で、0.6~0.8 mg/体重(kg)という中等量で用いる。難治性の間質性肺炎にはシクロホスファミドを併用する。

文 献

- 1) Gutsche, M. et al. : Connective Tissue Disease-associated interstitial Lung Disease : A review. Curr Respir Care Rep 1 : 224-232, 2012
- 2) Tochimoto, A. et al. : Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis : 4-year follow-up. Mod Rheumatol 21 : 296-301, 2011
- 3) Sato, S. et al. : Autoantibodies to a 140-kd polypeptide, CADM-140, in Japanese patients with clinically amyopathic dermatomyositis. Arthritis Rheum 52 : 1571-1576, 2005
- 4) Gono, T. et al. : Increased ferritin predicts development and severity of acute interstitial lung disease as a complication of dermatomyositis. Rheumatology (Oxford) 49 : 1354-1360, 2010
- 5) Kim, E.J. et al. : Usual interstitial pneumonia in rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease. Eur Respir J 35 : 1322-1328, 2010



この1冊で極める 不明熱の診断学

不明熱の不明率を下げるためのガイドブック

監修●野口善令(名古屋第二赤十字病院総合内科部長)

編集●横江正道(名古屋第二赤十字病院総合内科副部長)

❖知っておくべきメジャー / マイナーな鑑別疾患, 病歴からのアプローチ, 身体所見のポイント, 検査の組み立てと評価, 症例検討と, あらゆる角度から診断に至る考え方を記した決定版とも言える1冊.

●A5判・308頁・2色刷 / 定価(本体4,000円+税) ISBN978-4-8306-2027-0

Ⓐ 文光堂

<http://www.bunkodo.co.jp> 〒113-0033 東京都文京区本郷7-2-7 tel.03-3813-5478/fax.03-3813-7241

Rheumatology Clinical Research

Journal of Rheumatology Clinical Research

別 刷

発行：株式会社 先端医学社
〒103-0007 東京都中央区日本橋浜町 2-17-8 KDX 浜町ビル

強皮症分類基準

川口鎮司

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

◆ Summary

全身性強皮症 (SSc) の分類基準は、1980 年に米国リウマチ学会 (ACR) から提唱された予備分類基準が、長らく用いられてきた。当初は、感度、特異度ともに高いと考えられた。しかし、近年、皮膚硬化のほとんではない SSc の診断が重要となってきた。皮膚硬化がないか、手指に限局する場合には、1980 年の分類基準では、診断に至らない症例があり、それが問題となった。その問題を改良したのが新規分類基準である。2013 年に提唱された分類基準では、特異的自己抗体、血管障害の指標である毛細血管拡張、毛細血管顕微鏡所見、肺動脈性肺高血圧症が加えられた。この項目が陽性となれば、皮膚硬化がなくても診断できることとなった。今後は、2013 年の新規分類基準が用いられていくことになる。

🔑 Key Words :

全身性強皮症 (SSc)、分類基準、早期診断、線維化、血管病変

はじめに

全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) は、皮膚硬化を特徴とする原因不明の結合組織疾患である。従来、皮膚の硬化があり、その他に種々の内臓病変や血管障害が生じると考えられていた。しかしながら、近年、皮膚硬化が軽度あるいはない状態でも、SSc 特異的自己抗体が出現し、重症の血管障害を呈する病態が存在することがわかってきた。1980 年の米国リウマチ学会 (ACR) の分類基準¹⁾(表①) では診断できない 1 群があり、その基準の見直しが必要であるとされてきた。そのため、早期診断のためには、新規の分類基準を作成する必要がある、国際的に専門家が集まり改定がなされることとなった。

1. 血管障害の重要性

SSc では、皮膚硬化および間質性肺病変という線維化病変が高頻度に認められ、scleroderma という病名からもわかるように皮膚が硬いことが診断の根拠となっていた。しかしながら、皮膚硬化がほとんどなくても、SSc の特徴的な内臓病変や特異的自己抗体が出現する患者の存在は以前から知られていた。Sine scleroderma という

診断名を用いて、SSc の亜型としてきた。Sine scleroderma のなかには、間質性肺病変や肺高血圧症、逆流性食道炎といった内臓合併症を呈する症例がいる。そこで、皮膚硬化が生じる前に血管障害が生じている段階で診断し、早期 SSc (Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis: VEDOSS) とする基準²⁾が欧州リウマチ学会 (EULAR) より提唱された(表②)。この基準では、レイノー現象があり、手指の冷感などの症状を主訴とする症例が、皮膚硬化がなくても早期 SSc と診断できることに意味がある。この VEDOSS 診断基準では、レイノー現象と手指の浮腫様変化と抗核抗体陽性の 3 項目すべてがある場合には、早期 SSc の可能性があると考えられる。つぎの段階として、特異的自己抗体として抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体の測定、および、わが国ではあまり一般的ではなかったが毛細血管顕微鏡を用いて爪郭部毛細血管の異常を検討する。特異的自己抗体または毛細血管異常のどちらかが陽性であれば、早期 SSc と診断する。この基準により、原発性レイノー病としか診断できなかった症例に対して、SSc と診断できる症例が増えた。この早期 SSc の診断により、患者治療に有用なことが生まれるかどうかがこの基準の有用性の評価につながる。あるいは、新規の診断基準作成

表① ACR の分類予備基準

大基準	近位皮膚硬化（指先あるいは足趾より近位におよぶ皮膚硬化）
小基準	1. 手指あるいは足趾に局限する皮膚硬化 2. 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは手指の萎縮 3. 両側性の肺基底部の線維症
大基準あるいは小基準 2 項目以上を満たせば SSc と診断 (限局性 SSc と pseudosclerodermatous disorder を除外する)	

(the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee, 1980¹⁾ より引用)

表② EULAR の SSc の早期診断基準 (VEDOSS)

第 1 段階	疑い症例 レイノー現象、浮腫様手指、抗核抗体
第 2 段階	評価 毛細血管顕微鏡での異常所見 特異自己抗体の陽性（抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体）

第 1 段階の 3 項目があてはまれば、疑い症例として、第 2 段階の検査をおこない、どちらかの項目が満たされれば、SSc と診断してよいとするものである。

(Avouac J *et al*, 2011²⁾ より引用)

表③ ACR/EULAR の SSc 分類基準 2013

1. 皮膚硬化が両手の PIP 関節を超えて MCP 関節に至っている	9	
2. 手指の皮膚硬化	2	
(どちらか高い点数を算定)	PIP を超えているが MCP に至っていない	4
3. 手指指尖部	末端部の皮膚潰瘍	2
(どちらか高い点数を算定)	陥凹性癬痕	3
4. 毛細血管拡張所見		2
5. 爪郭部毛細血管の異常		2
6. 肺動脈性肺高血圧症、または間質性肺病変の存在		2
7. レイノー現象出現		3
8. 疾患特異性自己抗体陽性		3
抗セントロメア抗体、抗 Scl-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体		

8 つのカテゴリーの総和が 9 点以上で SSc と診断

除外疾患：nephrogenic sclerosing fibrosis, 全身性モルフィア, 好酸球性筋膜炎, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, ポルフィリア症, lichen sclerosis, 移植片対宿主病 (GVHD), diabetic cheiroarthropathy

(Van den Hoogen F *et al*, 2013⁴⁾⁵⁾ より引用)

に有用な項目の選択となる。いまのところ、VEDOSS による早期 SSc に治療介入が必要な合併症を呈するという論文は少ない。2015 年、早期 SSc には、食道病変と肛門直腸病変が合併することが報告された³⁾。今後、VEDOSS の基準での早期 SSc が、重要な治療の対象となるかどうかの検討が必要と考える。

2. 新規分類基準の提唱

線維化病変だけでなく、血管病変を重視した基準が提唱されたのち、血管病変を重視した診断基準の作成が進められた。さまざまな臨床症状を SSc の分類基準に加えることが検討され、2013 年に新規の SSc 分類基準が ACR と EULAR から発表された⁴⁾⁵⁾。その基準を表③に示す。新しい分類基準は大きく 8 項目に分けられ、それらの項目にそれぞれ点数が与えられ、あてはまる項目の合計点

表④ 1980 年の診断基準では分類できない症状

- ✓ 皮膚硬化は手指だけ
- ✓ 手指の皮膚潰瘍や指腹の萎縮なし
- ✓ 間質性肺炎はなし
- ✓ 抗セントロメア抗体陽性
- ✓ 逆流性食道炎あり
- ✓ 冬期にはレイノー現象

が9点以上となればSScと診断できるとした。近位にまで広がる皮膚硬化があれば、それだけで9点となりSScと診断できる。この基準は、1980年の基準と変わらない。皮膚硬化が手指に局限していたり、皮膚硬化がなくても手指の浮腫性変化があることも項目に加えられた。一方、皮膚硬化と関係のない、血管障害に起因すると推定される項目が複数加えられた。この8項目のうち、指尖部潰瘍/陥凹性癬痕、毛細血管拡張、爪郭部毛細血管異常、肺動脈性肺高血圧症、レイノー現象の5項目が血管障害に関連した臨床症状である。さらに、SSc特異自己抗体が診断項目にはじめて加えられた。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抗体のどれかが認められれば、3点となる。1980年の分類基準では、表④に示すような所見では、SScと診断することはできなかった。抗セントロメア抗体陽性であり、表④に示した症状があれば、局限皮膚硬化型のSScとして、2013年の診断基準では診断できる。このようなSScでは、将来、肺動脈性肺高血圧症を合併してくる確率が高い。この新規分類基準で最も重要なことは、肺動脈性肺高血圧症を早期に診断するために、早期SScを診断することであると考察できる。今後は、血管病変が優位な早期SScを適切に診断し、最も生命予後の悪い肺動脈性肺高血圧症の合併を早期に発見することが求められていると考える。

おわりに

33年ぶりにSSc分類基準が改訂された。血管病変の重要性和、この30年間に同定されたSSc特異自己抗体の重要性が認識されて、基準の項目に加えられた。この分類基準を用いて、早期SScも含めて91~95%の感度でSScを診断できるようになった。今後は、膠原病内科医でも基準項目に加えられた毛細血管顕微鏡にも精通する必要がある。レイノー現象を呈する患者に対して早期SScと診断していくようになるであろう。しかし、どの段階から血管拡張薬や免疫抑制療法をおこなっていくかは今後の検討が必要である。

文 献

- 1) Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* **23** : 581-590, 1980
- 2) Avouac J *et al* : Preliminary criteria for the very early diagnosis of systemic sclerosis : results of a Delphi consensus study from EULAR Scleroderma Trials and Research Group. *Ann Rheum Dis* **70** : 476-481, 2011
- 3) Lepri G *et al* : Evidence for oesophageal and anorectal involvement in very early systemic sclerosis (VEDOS) : report from a single VEDOSS/EUSTAR centre. *Ann Rheum Dis* **74** : 124-128, 2015
- 4) Van den Hoogen F *et al* : 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* **65** : 2737-2747, 2013
- 5) Van den Hoogen F *et al* : 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. An American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Ann Rheum Dis* **72** : 1747-1755, 2013



話 題

強皮症と特発性肺線維症における肺病変の相違*

川 口 鎮 司**

Key Words : systemic sclerosis, interstitial lung disease, idiopathic pulmonary fibrosis

はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis ; SSc)は、日本人において60～70%の患者に間質性肺病変(interstitial lung disease ; ILD)を合併するとされる¹⁾²⁾。ILDの診断に高解像度CT(HRCT)が用いられるようになり、軽症の間質性変化も診断にいれるとSScの90%程度にILDを合併する³⁾。一方、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF)は、線維症を呈する基礎疾患や薬物投与などのILD発症に関連する病因が明らかではない病態である。IPFは、SScに伴うILDとは、治療反応性、年齢分布、生命予後などに違いがあり、同じ肺の線維化病変であってもその病因、病態は異なっていることが推測される。この総説では、今までに明らかとなってきた2つの肺の線維化病変の相違を明らかにして、新

規治療戦略を考察する。

臨床症状

SScに関連するILDとIPFの診断の定義が重要である。この2つの定義は、臨床症状と検査結果で行う。SScと診断された患者のうちILDがあれば、SScに関連したILDと診断する。SScの診断は、長い間、1980年米国リウマチ学会の分類基準を用いて行われてきた。2013年にその分類基準が改訂され⁴⁾、感度が大幅に上昇した(表1)。これらのどちらの基準の中にも、ILDの項目は含まれている。ILDは、SSc診断のときに用いられる分類基準の1項目である。IPFに関しては、HRCTや肺生検においてILDを示唆する所見があり、病理学的には、usual interstitial pneumonia(UIP)と診断された患者をIPFとする。表2には、SScに関連するILD(SSc-ILD)と

表1 ACR/EULARの全身性強皮症分類基準(2013年)

皮膚硬化が両手のPIP関節を超えてMCP関節に至っている	9
手指の皮膚硬化	浮腫様の手指
(どちらか1つを算定)	PIPまででMCPには至っていない
手指指尖部	末端部の皮膚潰瘍
(どちらか1つを算定)	陥凹性癬痕
毛細血管拡張所見	2
爪郭部毛細血管の異常	2
肺動脈性肺高血圧症、間質性肺病変の存在	2
レイノー現象	3
疾患特異性自己抗体	3
抗セントロメア抗体, 抗Scl-70抗体, 抗RNAポリメラーゼIII抗体	

8つのカテゴリーの総和が9点以上で強皮症と診断。

* Difference between SSc-ILD and IPF.

** Yasushi KAWAGUCHI, M.D., Ph.D.: 東京女子医科大学リウマチ科[〒162-0054 東京都新宿区河田町10-22]; Institute of Rheumatology, Tokyo Women's Medical University, Tokyo 162-0054, JAPAN

表2 強皮症関連間質性肺病変(SSc-ILD)と特発性肺線維症(IPF)との臨床症状の比較

	SSc-ILD	IPF
肺病理組織所見	線維性および細胞性NSIP UIPの混在がみられる	UIP
HRCT所見	スリガラス陰影主体 胸膜直下は病変が少ない 網状陰影, 牽引性気管支拡張	スリガラス陰影はほとんどない 蜂巣肺を形成 網状陰影, 牽引性気管支拡張
臨床経過	早期に肺機能低下 免疫抑制療法が有効	進行性に肺機能低下 免疫抑制療法が無効

NSIP : non-specific interstitial pneumonia, UIP : usual interstitial pneumonia,
HRCT : 高解像度 CT

IPFの臨床的な特徴, 差異を記載する. SScにおいては, 抗核抗体および特異的にSScに発現する自己抗体がみられる. 特に, 抗Scl-70抗体が最も頻度の高い自己抗体である⁵⁾. それ以外には, 抗フィブリラリン(U3-snRNP)抗体, 抗Th/To抗体, 抗PM-Scl抗体, 抗U1-snRNP抗体, 抗U11/U12-snRNP抗体陽性のSScは, 高頻度にILDを合併する³⁾⁶⁾. これらの結果の多くは, 米国での結果である. 日本人での結果は, 抗Scl-70抗体陽性のびまん皮膚硬化型のSScが, ILDを合併する. 皮膚硬化が広範囲に生じない限局皮膚硬化型のSScでは, 抗Th/To抗体陽性の患者にILDが高頻度に合併する⁷⁾. また, 抗PM-Scl抗体は, 炎症性筋症とSScとの合併例で出現する自己抗体である. この自己抗体は, 日本人にはほとんどみられない. 一方, 抗U1-snRNP抗体は, 日本人に高頻度であるが, ILDの頻度は, 50%以下であり, 抗Scl-70抗体陽性例よりは, 重症にならない. ILD以外の臨床症状は, SScでは, 種々の線維化病変や血管障害が知られている. IPFは, 肺の線維化病変以外には病変はないが, IPFが進行すると肺癌は高頻度に合併する.

肺生検は, われわれ, 膠原病内科医は行わないことが多い. 病理学的な検索の結果が, 治療に関連することがないからである. 病理の結果は, 表2に記載するように, SSc-ILDでは, non-specific IP(NSIP)が多いが, ときには, UIPを呈することがある⁸⁾. IPFは, UIPを呈している. HRCT所見では, SSc-ILDは, NSIPパターンと呼ばれる, スリガラス陰影が主体で網状陰影や索状陰影が認められる. 線維化が進行すれば, 牽引性の気管支拡張が認められるようになる. 蜂巣肺

を呈することは少ない³⁾. IPFでは, 典型的な蜂巣肺を呈することが多い. 淡いスリガラス陰影を呈することはほとんどない. 治療に対する反応性は大きく異なる. SSc-ILDは, シクロホスファミド(CY)やミコフェノール酸モフェチル(MMF)などの免疫抑制薬に反応するが, IPFでの免疫抑制薬の有効性は否定されている. また, SSc-ILDとは異なりIPFでは, 感染症などを契機に急性増悪することが知られている. 臨床症状の比較を表2に示す.

臨床経過

生命予後の研究において, SSc-ILDとIPFでは異なる. SSc-ILDでは, 50%の生存は, 6~8年である⁹⁾. 一方, IPFでは, 2~3年での生存率は50%である¹⁰⁾. 肺機能の進行の過程においても違いがある. SScは, 肺病変や皮膚病変などの線維化病変は, 病初期に進行し, 3~4年程度で進行は緩やかとなる. つまり, SSc-ILDは, 初期に進行がみられるが, 治療介入がなくても進行は緩徐となる¹¹⁾. 一方, IPFは, 時間経過とともに進行することが知られている. また, IPFでは, 急性増悪がしばしば起きることが知られている.

逆流性食道炎の合併は, 胃酸の気道への流れ込みにより, ILDの悪化との関連がある. SScでは, 90%の症例に逆流性食道炎が合併する. そのため, ILDの悪化を予防するために, 胃酸の制御が重要である. IPFでは, 逆流性食道炎の合併は肺病変のない健常人と頻度は変わらない. しかし, 逆流性食道炎が合併していたときには, その治療は重要である¹²⁾.

肺病変として重篤な病態として, SScで

表3 発症に対しての遺伝子の関連

予測される生物学的機能	関連遺伝子	
	SSc-ILD	IPF
上皮細胞の恒常性維持	SP-B, HGF	SP-A, SP-C, Muc5b, telomerase
免疫の制御	IRAK1, IRF5, NLRP1	SPPL2C, TOLLIP, TLR3
線維芽細胞活性	CTGF, MMP-12	None
マトリックス産生		

SSc：全身性強皮症，IPF：特発性肺線維症，ILD：間質性肺病変

は肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension；PAH)がある。SScでは、10～20％程度にPAHが合併する。IPFは、46％に合併することが報告されている¹³⁾¹⁴⁾。

病因と遺伝背景

SSc-ILDおよびIPFともに肺の間質での過剰な線維化が病態を形成している。組織には線維芽細胞と細胞外マトリックスを過剰に産生する筋線維芽細胞が存在する¹⁵⁾。筋線維芽細胞は、線維芽細胞が刺激により活性化されることにより分化することが知られている。この筋線維芽細胞への分化誘導亢進は、どちらの病態でも生じている。そのため、この分化誘導を惹起している病態形成の初期段階に差があると考えられる。SScでは、免疫担当細胞による血管内皮細胞の障害が引き起こされる。一方、IPFでは、外来分子による肺胞上皮細胞の障害から病態の形成が進むと考えられている。その結果、SScでは、種々のサイトカインの活性が生じ、炎症が誘導される。炎症所見は、IPFではみられない。最終的には、どちらの病態でも上皮細胞障害が進展する。その結果、肺サーファクタントなどの蛋白が血液中で増加する。SP-D、KL-6は、血清学的なILDの指標であり、SSc-ILDやIPFで増加する¹⁶⁾¹⁷⁾。

線維芽細胞の活性化と細胞外マトリックスの過剰産生が病態にとって重要である。その中心的な働きをしているのが、TGF- β シグナル伝達である¹⁸⁾。TGF- β の過剰産生ばかりでなく、TGF- β の細胞内シグナル伝達の過剰、TGF- β を抑制する機序の破綻など、TGF- β にかかわる免疫反応の異常が報告されている。

遺伝子関連の研究が種々行われた。マイクロアレイを用いた遺伝子発現の研究では、SScあるいはIPF由来の肺線維芽細胞では、アン

ジオテンシン受容体type 1、平滑筋細胞アクチン、CTGF、PAI-1、NOX-4の発現増加がみられた¹⁹⁾²⁰⁾。SSc-ILDの肺組織では、IFN誘導蛋白の発現が亢進していた。遺伝子多型の検討は、SSc-ILDとIPFで行われている²¹⁾。表3にそのまとめを記載する。

治療と予後

IPFおよびSSc-ILDともに有効な治療方法の確立はいまだにされていない。そのため、生命予後は悪い。確実に生命予後を改善すると考えられる治療方法は、肺移植である²²⁾。SSc-ILDにおいては、免疫抑制療法により生命予後を改善することが期待されている。免疫抑制療法として、CY²³⁾²⁴⁾、MMF²⁵⁾²⁶⁾の有効性が多くのケースコントロール研究で報告されている。また、自己骨髄幹細胞移植と高用量シクロホスファミド療法の効果が報告された²⁷⁾。一方、IPFに対しての治療方法としては、抗線維化治療としてのベルフェニドンとニンテダニブ(BIBF1120)の有効性が報告された^{28)～30)}。今後、IPFに対する抗線維化療法がSSc-ILDに対して有効性があるかどうかの検討が行われる。

文 献

- 1) Wells AU, Margaritopoulos GA, Antoniou KM, Denton C. Interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Semin Respir Crit Care Med* 2014 ; 35 : 213.
- 2) Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med* 2009 ; 360 : 1989.
- 3) Solomon JJ, Olson AL, Fischer A, et al. Scleroderma lung disease. *Eur Respir Rev* 2013 ; 22 : 6.
- 4) Van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 Classification criteria for systemic sclerosis. *An American College of Rheumatology/European*

- League Against Rheumatism Collaborative Initiative. *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 2737.
- 5) Czompoly T, Simon D, Czirjak L, et al. Anti-topoisomerase I autoantibodies in systemic sclerosis. *Autoimmun Rev* 2009 ; 8 : 692.
 - 6) Aggarwal R, Lucas M, Fertig N, et al. Anti-U3 RNP autoantibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 1112.
 - 7) Okano Y, Medsger Jr TA. Autoantibody to Th ribonucleoprotein in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1990 ; 33 : 1822.
 - 8) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002 ; 165 : 1581.
 - 9) Altman RD, Medsger Jr TA, Bloch DA, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 1991 ; 34 : 403.
 - 10) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement : idiopathic pulmonary fibrosis : evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 183 : 788.
 - 11) 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.
 - 12) Lee JS, Ryu JH, Elicker BM, et al. Gastroesophageal reflux therapy is associated with longer survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2011 ; 184 : 1390.
 - 13) Corte TJ, Wort SJ, Wells AU. Pulmonary hypertension in idiopathic pulmonary fibrosis : a review. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2009 ; 26 : 7.
 - 14) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases : impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009 ; 60 : 569.
 - 15) Hinz B. The myofibroblast : paradigm for a mechanically active cell. *J Biomech* 2010 ; 43 : 146.
 - 16) Hant FN, Silver RM. Biomarkers of scleroderma lung disease : recent progress. *Curr Rheumatol Rep* 2011 ; 13 : 44.
 - 17) Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al ; Scleroderma Lung Study Research Group. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 773.
 - 18) Varga J, Pasche B. Transforming growth factor beta as a therapeutic target in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2009 ; 5 : 200.
 - 19) Lindahl GE, Stock CJ, Shi-Wen X, et al. Microarray profiling reveals suppressed interferon stimulated gene program in fibroblasts from scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Res* 2013 ; 14 : 80.
 - 20) Renzoni EA, Abraham DJ, Howat S, et al. Gene expression profiling reveals novel TGF β targets in adult lung fibroblasts. *Respir Res* 2004 ; 5 : 24.
 - 21) Christmann RB, Mathes A, Affandi AJ, et al. Thymic stromal lymphopoietin is up-regulated in the skin of patients with systemic sclerosis and induces profibrotic genes and intracellular signaling that overlap with those induced by IL-13 and TGF β . *Arthritis Rheum* 2013 ; 65 : 1335.
 - 22) Schachna L, Medsger Jr TA, Dauber JH, et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006 ; 54 : 3954.
 - 23) 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.
 - 24) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2655.
 - 25) Simeon-Aznar CP, Fonollosa-Pla B, Tolosa-Vilella C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011 ; 30 : 1393.
 - 26) Tzouvelekis A, Bouros E, Oikonomou A, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil in idiopathic pulmonary fibrosis. *Pulm Med* 2011 ; 2011 : 849035.
 - 27) 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 : 498.
- 28) King TE Jr, Bradford WZ, Castro-Bernardini S, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2083.
- 29) Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, et al. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2015 ; 45 : 1382.
- 30) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014 ; 370 : 2071.

* * *

別刷

Angiology Frontier

Vol.14 No.2
2015. 8

 メディカルレビュー社

膠原病性肺動脈性肺高血圧症

CTD-pulmonary arterial hypertension



川口 鎮司 Yasushi Kawaguchi

東京女子医科大学リウマチ科臨床教授

Summary

膠原病性肺動脈性肺高血圧症 (PAH) は、1つの病態によって引き起こされているのではない。膠原病の基礎疾患により、病態もその治療方法も異なっている。特に、全身性強皮症 (SSc) とそれ以外の疾患では大きく異なる。SScではゆっくりと進行し、重度の臨床症状が伴うようになってからの診断では治療効果が乏しい。できるだけ早期に、スクリーニングにより診断する必要がある。一方、全身性エリテマトーデス (SLE) や混合性結合組織病 (MCTD) では発症時期に重度の臨床症状を呈することが多く、その時点での診断が適切に行われれば、免疫抑制療法を中心とした治療が奏効する。肺血管拡張薬との併用により、その生命予後は改善している。

Key words

- 肺動脈性肺高血圧症
- 全身性強皮症
- 全身性エリテマトーデス
- 混合性結合組織病
- 免疫抑制療法

はじめに

肺高血圧症ワールド・シンポジウムでは、病態の違いにより肺高血圧症 (pulmonary hypertension ; PH) を分類し、提唱している¹⁾。それによると、肺動脈性肺高血圧症 (pulmonary arterial hypertension ; PAH) には、原因不明とされる特発性PAHと特定の疾患に合併する続発性PAHが分類されている。続発性PAHのなかで最も患者数が多い基礎疾患が膠原病である。膠原病性PAHは5000名以上の患者がいることが推定されており、特発性PAHよりも多い。膠原病はその類縁疾患も含めると30種類以上の疾患の総称であり、ほとんどの疾患が原因不明の難病とされている。そのなかで、PAHを高頻度に合併する疾患は全身性強皮症 (systemic sclerosis ; SSc)、全身性エリテマトーデス (systemic lupus erythematosus ; SLE)、混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease ; MCTD) の3疾患であり、この3疾患はPAHを5～15%に合併することがわかってきている。15年前までは、膠原病性PAHの生命予後は悪いとされていた。しかし、2000年以降に新規のPAH治療薬が開発され、膠原病性PAHに対しても有用であることがわかってき

た^{2),6)}。一方, PAH治療薬ばかりでなく, 膠原病に対する免疫抑制療法が膠原病性PAHに対して有効であることも明らかとなってきた^{7),8)}。つまり, PAHの治療として, どの膠原病に対しても同じ治療を行えばよいのではなく, SSc, SLE, MCTDという基礎となる膠原病により, 最良の治療戦略は異なっている。そこで, 疾患別での診断方法, 治療方法を考案することが重要である。

1 膠原病関連PAHの頻度

膠原病においては, PAH治療薬が開発される前からPAHの合併は知られていた。PAH合併膠原病患者の生命予後は悪いとされ, 2000年以前では3年生存率が50%以下とする報告⁹⁾が多かった。膠原病に関連しているため, PAHの治療として副腎皮質ステロイドを中心とした免疫抑制療法が用いられた。効果がある症例と無効な症例があることはわかっていたが, PAH治療薬が開発されるまで系統的な解析はなされていなかった。

日本人における膠原病にPAHが合併する頻度に関しては, われわれの施設での検討がある。表1に示すようにMCTD, SSc, SLEの順番で高頻度である。これらの3疾患は厚生労働省の難病特定疾患指定を受けており, 登録を受けた患者数が公表されている。その数から推定した膠原病性PAH患者の数を表1に示す。膠原病性PAHの患者数として最も多い疾患は, SLEであることがわかる。欧米では, 膠原病性PAH患者はSScが最も多いとされており, 次にSLEである。また, 抗U1-snRNP抗体陽性のMCTDにおけるPAH合併頻度は, 日本人では高いが欧米では低く, 人種差がPAH発症に関わっている可能性が示唆されている。

表1 膠原病性PAHの患者数(厚生労働省の難病特定疾患の登録者数)

	推定患者数 (2012年度)	PAH発症頻度	PAH患者数
SLE	60122	4%	2400
SSc	20000(推定)	9%	1800
MCTD	10146	15%	1500
合計			5700

2 SScにおけるPAHの診断と治療

SScにおけるPAHは, 晩期の合併症と考えられてきた^{10),11)}。欧米での報告^{10),11)}では, その70%以上が抗セントロメア抗体陽性の皮膚硬化の軽症な症例である。SScでは, 病型分類が皮膚硬化の範囲で決められる。びまん皮膚硬化型(diffuse cutaneous type)と限局皮膚硬化型(limited cutaneous type)である。PAHを合併するSScは, 多くの症例が限局皮膚硬化型に含まれる。われわれの施設における431例のSScでの検討では約9%にPAHを合併し, その症例では抗セントロメア抗体陽性と抗U1-snRNP抗体陽性が高頻度であった(表2)。また, 抗セントロメア抗体陽性と抗U1-snRNP抗体陽性のPAH症例を比較検討したところ, 臨床症状に違いがあることがわかった。表3に示すように, 抗セントロメア抗体陽性でPAHを合併している症例は, 今まで報告されていたように全例が限局皮膚硬化型であり, 病歴が10年以上と長い症例で

表2 SSc症例の検討

	PAH	
	合併例	非合併例
症例数	40(9.2%)	391
男女比	4:36(1:9)	48:343(1:7)
年齢	55(28~72)	53(1~85)
病期間(月)	60	94
病型(D:L)	16:24(1:1.5)	153:238(1:1.6)
抗核抗体		
抗Scl-70抗体	7(18%)	96(25%)
抗セントロメア抗体	13(33%)	152(39%)
抗U1-snRNP抗体	14(35%)*	51(13%)
抗RNApol抗体	1(3%)	12(3%)

D: びまん皮膚硬化型, L: 限局皮膚硬化型

*: p<0.01

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

表3 SSc関連PAH症例の自己抗体の種類による臨床症状

	抗セントロメア抗体 陽性	抗U1-snRNP抗体 陽性
症例数	13	14
男女比	0:13	2:12
年齢	62(50~72)	42(28~68)
病期間(月)	144	54
病型(D:L)	0:13	5:9
診断時にPAH	0(0%)	2(14%)

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

あった。一方、抗U1-snRNP抗体陽性でPAHを合併している症例は、皮膚硬化の範囲が広びまん皮膚硬化型の症例が3分の1にみられ、病歴は10年以下の短い症例が認められた。SScにてPAHの合併をスクリーニングするときには、自己抗体の種類により臨床症状が異なることを念頭に置くことが必要である。

SScにおいては、PAH早期診断のためのスクリーニング方法が重要である。急速にPAHが進行して、体動時の息切れや呼吸苦などの臨床症状を呈することは少ない。徐々に進行して愁訴がみられるようになってからでは、かなり進行したPAHであることが多い。そこで、自覚症状がなくても抗セントロメア抗体あるいは抗U1-snRNP抗体陽性のSScであれば、定期的にPAHのスクリーニング検査をする必要がある。最終的な診断は、心臓カテーテル検査であることは世界で認められている。しかし、侵襲的な検査であること、特殊な技術がいること、検査費用が高いことがあり、SSc全例に行うことは合理的ではない。欧米ではDETECT研究が行われ¹²⁾、心臓カテーテル検査を推奨する患者を識別するアルゴリズムが作成された。心電図、血清学的指標、呼吸機能検査、毛細血管拡張からPAHの合併を疑う症例を選択し、次に心臓超音波検査を行う。その結果をふまえて、心臓カテーテル検査を推奨する患者を選別する。このアルゴ

リズムで最も重視している項目は、呼吸機能検査と血清NT-proBNP、心臓超音波検査である。われわれは、2005年より独自に心臓超音波検査、肺拡散能、血清NT-proBNPを用いて、心臓カテーテル検査を行う症例を選ぶアルゴリズムを作成し、用いてきた¹³⁾(図1)。その後、その結果を解析したところ、自覚症状の軽度である症例において約30%の的中率で平均肺動脈圧(mean pulmonary artery pressure; mean PAP)が25mmHg以上となった(図2)。

2000年以降、種々のPAH治療薬が開発された。これらの薬剤を用いても、WHO機能分類Ⅲ度以上となってから治療を開始した症例での生命予後は改善していない。また、免疫抑制療法が無効であることは、進行した肺動脈狭窄を回復させることが困難であることを示していると考ええる。この病態は、SLEやMCTDのように免疫抑制薬が有用な病態との差異である。一方、自覚症状がないか、あるいは軽度の状態でPAHを診断して治療を開始すれば、現状のエンドセリン受容体拮抗薬(endothelin receptor antagonist; ERA)、ホスホジエステラーゼ5阻害薬(phosphodiesterase 5 inhibitor; PDE5-I)、および経口プロスタサイクリン製剤(PG)にて治療は可能である。生命予後に関しても、WHO機能分類Ⅰ度あるいはⅡ度から治療を介したSScでは、3年生存率はほぼ100%可能である¹⁴⁾⁻¹⁷⁾。

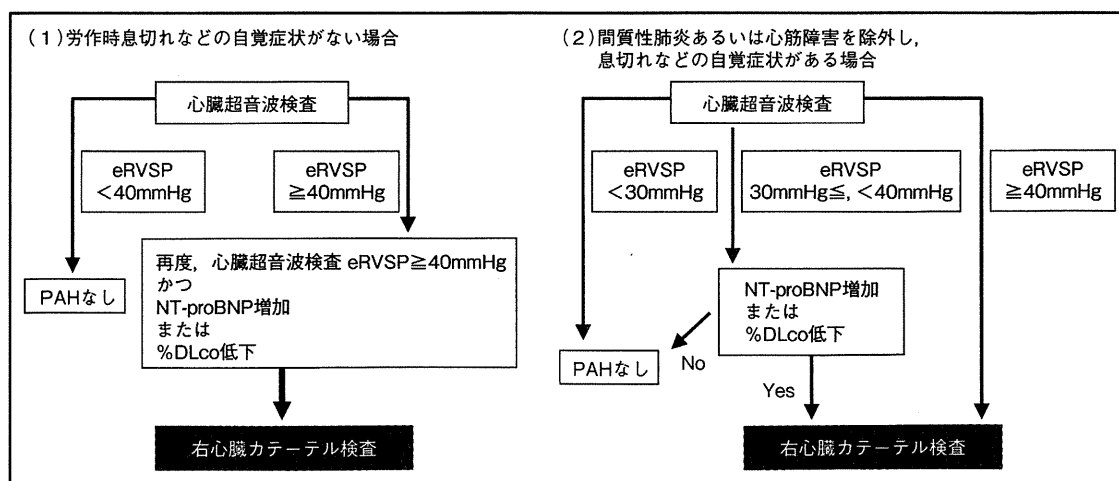


図1 PAHの早期診断方法

eRVSP：推定右室収縮期圧，%DLco：一酸化炭素肺拡散能

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

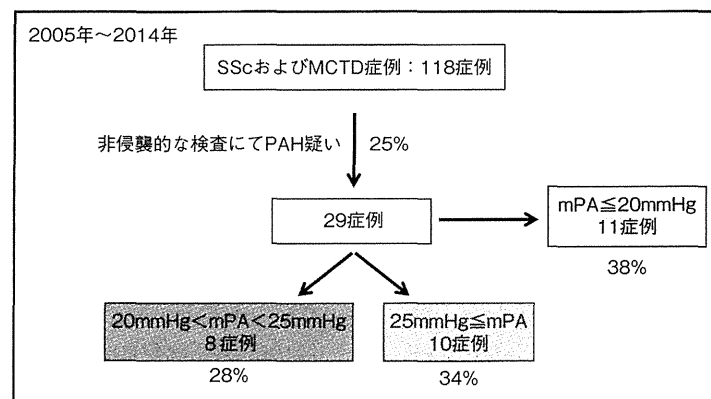


図2 膠原病性PAH患者におけるアルゴリズムによる右心臓カテーテル検査の結果

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

それでは実際の治療方法であるが、免疫抑制療法は無効である。そこで、SSc関連PAHと診断した後は、できる限りERA、PDE5-I、経口PGの3系統の治療薬を併用する。SScの95%以上ではレイノー現象があるため、PAHの合併とは関係なく経口PGは内服していることが多い。PAH合併と診断できた場合には、早期からERAおよびPDE5-Iを併用する。現在、ERAとしてはボセンタン、マシテンタン、アンプリセンタンの3種類が使用可能である。エンドセリンには2種類の受容体があり、それぞれエンドセリン受容体(endothelin receptor; ETR)A、ETRBと命名されている。血管収縮に関わる受容体は主にETRAであり、ETRBは細胞増殖や血管拡張に関わる。この2種類の受容体の阻害薬がボセンタン、マシテンタンであり、ETRAのみの阻害薬がアンプリセンタンである。PAH治療の有効性は、ボセンタン³⁾、マシテンタン¹⁸⁾、アンプリセンタン¹⁹⁾の大規模なコントロール研究において確認されている。しかしながら、線維化病変を有しているSScにおいてETRBの刺激を抑制しない場合には、線維芽細胞の増殖を介して線維化の悪化を引き起こす可能性がある。われわれは、SSc関連PAHに対しては、ボセンタンでの治療を優先している。

第5回肺高血圧症ワールド・シンポジウムでは、早期からのERA、PDE5-I、経口PGの3剤併用療法は推奨されていない。1剤ずつの効果を確認してから多剤の併用を行うかどうかを検討する治療が推奨されている。SSc関連PAHの生命予後がいまだに改善されない

のが現状であり、効果の判定を3ヵ月以上待つのではなく、治療開始時から併用療法を考慮することが必要と考える。

3 MCTDにおけるPAHの診断と治療

MCTDは、SSc、SLE、多発性筋炎の3疾患の症状を併せてもっている膠原病で、抗U1-snRNP抗体陽性であることが診断の必須条件である。この自己抗体を有する疾患は特徴的な臨床症状を呈するために、1つの疾患概念として1972年に提唱された²⁰⁾。欧米の白人に比較して、われわれ日本人に多いとされている。抗U1-snRNP抗体が陽性であっても、単一の膠原病として診断されることも多い。そのため、抗U1-snRNP抗体陽性SScやSLEが存在する。MCTDの特徴は、発熱、関節炎、漿膜炎、髄膜炎、筋炎などの炎症を呈することが多い。また、われわれの施設での検討では、15%程度にPAHを合併する(表1)。つまり、MCTDは最もPAHを合併する頻度の高い膠原病であるといえる。生命予後に関しては、日本からの報告でも5年生存率が50%以上である²¹⁾。MCTDと診断されてからPAH発症までの平均は5年であり、早期に合併することが多い。また、MCTDと診断されたときの初発症状にPAHがある症例が約30%存在する。発症時の症状は、胸痛や息切れという心臓や肺に対しての負荷症状が顕著に現れる。一方、MCTDのなかで皮膚硬化が進行して重度の末梢循環不全を合併している症例はPAH



の症状が徐々に進行することもあり、抗U1-snRNP抗体陽性のSScに合併したPAHと類似している。われわれは、MCTDに合併するPAHには、SSc関連PAHあるいはSLE関連PAHの2種類の病態が存在すると考えている。

治療としては、免疫抑制療法が有効な症例が多い。MCTD関連PAHで免疫抑制療法が有効な症例は、発熱、心膜炎、胸膜炎という臨床症状が伴い、血清C反応性蛋白(C-reactive protein; CRP)が陽性の症例が典型例である。炎症症状が認められるMCTDでは、副腎皮質ステロイドおよびシクロホスファミドでの免疫抑制療法をはじめに考慮するべきである。治療のプロトコルを表4に示す。副腎皮質ステロイド大量療法は有効であるが、単独での治療を行うとPAH再発がみられる。肺動脈の血管炎であることが推測されるため、シクロホスファミドの静注療法を行い、後療法としてアザチオプリンを用いるようにしている。副腎皮質ステロイドは、MCTDのPAH以外の活動性を評価しながら減量する。最終的には、プレドニゾロンで5mg/日までは減量可能と考える。

免疫抑制薬の有効性は、1～2週間後の心臓超音波検査などで評価できる。有効性に乏しい場合には、ERAやPDE5-Iでの治療を開始する。SScの病態と同じで免疫抑制療法が無効の症例が存在するので、その効果の判定を1～2週間で行う。効果が乏しいと判断した場合は、免疫抑制療法を漸減してPAH治療薬にて治療を継続する。

4 SLEにおけるPAHの診断と治療

SLEは、全身の臓器に対して自己免疫異常を引き起こす膠原病である。3～8%程度にPAHを合併する

と報告されている。われわれのデータを表5に示す。SSc関連PAHと同様に、抗U1-snRNP抗体陽性の患者、特に抗SS-A抗体も陽性の患者は、PAH合併の危険度が高い。臨床症状の特徴はSSc関連とは異なり、PAHは発症早期に合併する。初発症状がPAHである症例もMCTD関連と同様に30%程度存在する。SLE関連PAHは、SSc関連とは異なりMCTD関連にその病態が近いと考える。3疾患とも抗U1-snRNP抗体陽性の症例がPAHを高頻度に合併することから、日本人において、この自己抗体が陽性であるということはPAH発症の予測に有用である。

治療としては、免疫抑制薬がほぼ全例で有効である。治療のプロトコルはMCTDと同様で、副腎皮質ステロイド単独ではなくシクロホスファミド静注療法にて寛解導入を行い、アザチオプリンでの維持療法を必要とする。副腎皮質ステロイドは、減量が可能である。SLEの活動性を考えて減量を行えばよいと考えている。

われわれの施設では、PAH治療薬の併用は、全例で行っている。SLE関連PAHは、肺動脈炎に起因し

表5 SLE症例の検討

	PAH	
	合併例	非合併例
症例数	18(3.7%)	467
男女比	1:17	35:432(1:12.3)
年齢	38(25～63)	46(18～74)
病期間(月)	22	30
合併症		
腎障害	12(67%)*	154(33%)
レイノー現象	7(39%)*	64(14%)
抗U1-snRNP抗体	10(56%)**	51(11%)
抗Sm抗体	1(6%)	24(5%)
抗SS-A抗体	7(39%)**	29(6%)

*: p<0.01, **: p<0.0001

(東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター)

表4 SLE, MCTDに伴うPAH治療

初期治療

シクロホスファミド点滴静注療法(0.5g/m² body surface area)

4週間間隔で3～6回

プレドニゾロン内服治療を併用(0.8～1mg/kg weight) 1ヵ月後より漸減していく

ERAあるいはPDE5-Iの併用

維持療法

シクロホスファミド治療を終了後より、アザチオプリン内服治療(50～100mg/日)を行う

ていると考え免疫抑制療法を中心に治療を行うが、治療開始後、数ヵ月にわたり血漿中ET-1の上昇がみられる。そのため、免疫抑制療法を開始し、その効果を確認したあとはERAを併用することが必要と考える。

おわりに

膠原病関連PAHといっても、SSc関連PAHとSSc以外の膠原病関連PAHでは、免疫抑制療法の有効性が大きく異なる。MCTDにおいては、SScの症状がより顕著な症例とSLE症状が中心の症例では、やはり免疫抑制療法の有効性が異なることがある。SScおよびMCTDの一部の症例では、できるだけ早期にPAHの合併を診断し、適切なPAH治療薬を用いることが重要である。そのために、早期診断のための心臓超音波検査、呼吸機能検査、血清NT-proBNP検査を定期的に行うことが重要である。一方、血管炎により生じるPAHに対しては急激な臨床症状が発症と同時に認められることが多く、早期発見のためのスクリーニングの重要性は低い。診断後は、免疫抑制療法を中心にPAH治療薬を併用することが重要である。

文 献

- 1) Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al : Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* **62**(25 Suppl) : D34-41, 2013
- 2) Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al : Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J* **50** : 513-529, 2009
- 3) Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al : Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **346** : 896-903, 2002
- 4) Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al : SUPER Study Group : Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol* **34** : 2417-2422, 2007
- 5) Ghofrani HA, Galiè N, Grimminger F, et al : PATENT-1 Study Group : Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **369** : 330-340, 2013
- 6) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al : SERAPHIN Investigators : Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **369** : 809-818, 2013
- 7) Tanaka E, Harigai M, Tanaka M, et al : Pulmonary hypertension in systemic lupus erythematosus : evaluation of clinical characteristics and response to immunosuppressive treatment. *J Rheumatol* **29** : 282-287, 2002
- 8) Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al : Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J* **75** : 2668-2674, 2011
- 9) Koh ET, Lee P, Gladman DD, et al : Pulmonary hypertension in systemic sclerosis : an analysis of 17 patients. *Br J Rheumatol* **35** : 989-993, 1996
- 10) Farber HW, York M, Hachulla E : Clinical assessment of pulmonary hypertension. in *Scleroderma*, ed by Varga J, et al. New York, Springer, 429-435, 2012
- 11) Steen V, Medsger TA Jr. : Predictors of isolated pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* **48** : 516-522, 2003
- 12) Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al : DETECT study group : Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis : the DETECT study. *Ann Rheum Dis* **73** : 1340-1349, 2014
- 13) 川口鎮司 : 膠原病性肺高血圧症. *治療学* **44** : 857-860, 2010
- 14) Benza RL, Miller DP, Barst RJ, et al : An evaluation of long-term survival from time of diagnosis in pulmonary arterial hypertension from the REVEAL Registry. *Chest* **142** : 448-456, 2012
- 15) Barst RJ, Chung L, Zamanian RT, et al : Functional class improvement and 3-year survival outcomes in patients with pulmonary arterial hypertension in the REVEAL Registry. *Chest* **144** : 160-168, 2013
- 16) Chung L, Farber HW, Banza R, et al : Unique predictors of mortality in patients with pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in the REVEAL registry. *Chest* **146** : 1494-1504, 2014
- 17) Humbert M, Gerry Coghlan J, Khanna D : Early detection and management of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir Rev* **21** : 306-312, 2012
- 18) Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al : SERAPHIN Investigators : Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* **369** : 809-818, 2013
- 19) Galiè N, Badesch D, Oudiz R, et al : Ambrisentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* **46** : 529-535, 2005
- 20) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al : Mixed connective tissue disease – an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigens (ENA). *Am J Med* **52** : 148-159, 1972
- 21) 近藤啓文, 岡田 純 : 混合性結合組織病. *日臨免疫会誌* **25** : 215-226, 2002

CASE REPORT

Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab

Yoshihito Shima¹, Naoki Hosen¹, Toru Hirano¹, Junsuke Arimitsu¹, Sumiyuki Nishida¹, Keisuke Hagihara¹, Masashi Narazaki¹, Atsushi Ogata¹, Toshio Tanaka², Tadimitsu Kishimoto³, and Atsushi Kumanogoh¹

¹Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, 565-0871, Suita City, Osaka, Japan ²Department of Clinical Application of Biologics, Osaka University Graduate School of Medicine, Osaka, Japan, and ³Laboratory of Immunoregulation, WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University, Osaka, Japan

Abstract

Systemic sclerosis (SSc) presents stiffness of extremities due to sclerosis of the tissue especially at fingers, hands, and forearms. Here we report the case of a patient with diffuse cutaneous SSc who was administered anti-interleukin-6 receptor antibody tocilizumab (TCZ). Skin condition of SSc is evaluated by pinching the skin according to the Rodnan skin score, but sometimes tissue atrophy results in overestimation of the condition. To understand how the extremities softened after initiation of TCZ, we observed mobility of extremities. Range of motion (ROM) of joints was measured every four months after initiation of TCZ. The patient presented not only reduction of Rodnan score but also amelioration of mobility of extremities. The Rodnan skin score reduced from 35 to 7 within sixteen months, and ROM of most joints except ankle was expanded.

Keywords

Systemic sclerosis, Tocilizumab, Range of joint motion

History

Received 5 September 2012
Accepted 14 February 2013
Published online 1 March 2013

Introduction

Systemic sclerosis (SSc) is a connective tissue disease that develops sclerotic changes in the skin and visceral organs. Patients present with stiffness of the limbs because of sclerosis in the skin and periarticular connective tissues. We present the case of a patient with SSc who showed improvement of joint motion after treatment with the anti-interleukin-6 (IL-6) receptor antibody tocilizumab (TCZ).

Although the etiology of SSc remains unclear, many factors have been proposed. IL-6 is a pleiotropic factor that plays a major role in inflammation; furthermore, it is a candidate factor that can reproduce the pathological conditions of SSc. Reportedly, culture supernatants of skin tissue or peripheral blood mononuclear cells from patients with SSc contain higher concentrations of IL-6 than those from normal controls [1, 2]. Elevation of serum IL-6 levels has also been reported, and these levels are reported to depend on skin score [3–5]. In addition, an anti-IL-6 antibody has been reported to suppress procollagen production by fibroblasts isolated from patients with SSc [6]. Given these facts, it is suggested that anti-IL-6 therapy may ameliorate the clinical symptoms of SSc. We have previously reported conventional therapy-resistant SSc cases that responded well to TCZ [7]. In our former study, two patients who were administered TCZ for six months showed a decrease in their modified Rodnan total skin (mRTS) scores, suggesting that their skin sclerosis could have been ameliorated by TCZ administration. However, the skin score in patients with SSc sometimes decreases spontaneously as

a result of tissue atrophy. Therefore, it is necessary to examine not only the skin score but also the function of the extremities. In this case, we evaluated the range of motion (ROM) of joints before and after TCZ administration to investigate the effects of TCZ on mobility of extremities in a patient with SSc.

Case report

A 59-year-old woman noticed Raynaud's phenomenon and swellings in her fingers in 2004. This skin sclerosis developed from her fingers and expanded to her face and feet. She became aware of dyspnea on exertion, dysphagia, and stiffness of the hands, wrists, elbows, and shoulders. Although both anti-Scl-70 and anti-centromere antibodies were negative, she was diagnosed with SSc because skin biopsy revealed thick and tight collagen fiber bundles in the dermis. Antinuclear antibody was positive at a titer of 1:1280 with a speckled pattern. Closer examination revealed that anti-RNA polymerase III antibody was positive. Treatment was initiated with prednisolone at 10 mg/day, and cyclosporine was then added to this regimen, which was otherwise ineffective. In 2005, the patient developed subacute renal failure and hypertension; therefore, dialysis therapy was indicated. After temocapril at dosage of 4 mg/day and telmisartan at dosage of 80 mg/day were administered, her condition stabilized and hemodialysis was terminated. In 2007, the patient exhibited recurrent dyspnea on exertion and inadequate oral intake as a result of recurrent ileus with pneumatosis cystoides intestinalis. For a while, home parenteral nutrition was used; however, prolonged administration of antibiotics proved effective only to a limited extent. Though endoscopic examination showed normal esophageal mucosa, measurement of esophageal pressure indicated absence of peristaltic waves during swallowing. Chest computed tomography (CT) images detected no significant

Correspondence to: Yoshihito Shima, Department of Respiratory Medicine, Allergy and Rheumatic Diseases, Osaka University Graduate School of Medicine, 2-2 Yamada-oka, Suita City, Osaka 565-0871, Japan. Tel: +81-6-68793833. Fax: +81-6-68793839. E-mail: ryanjin@imed3.med.osaka-u.ac.jp

interstitial modification, however echocardiogram revealed pericardial effusion and elevated peak pressure gradient of tricuspid regurgitation (28 mmHg). Since right heart catheterization showed elevation of mean pulmonary artery pressure (25 mmHg), treatment with 125 mg/day bosentan was initiated. Her visceral organs became involved as described; furthermore, the skin sclerosis spread to her trunk. Her mRTS score was 35 in 2008. The patient had to use a wheelchair to move about, and she was unable to propel it by herself. Because her activities of daily living (ADL) were severely compromised because of skin sclerosis, we applied for a TCZ project which was supported by the National Institute of Biomedical Innovation (Ibaraki City, Osaka, Japan). After receiving informed consent by the patient and approval by the Ethics Committee of Osaka University Hospital, we initiated TCZ treatment. Laboratory data at TCZ initiation are presented in Table 1. The administration dosage and schedule of TCZ was 8 mg/kg every four weeks, which corresponds to the regimen used for rheumatoid arthritis. The following medications were administered concurrently: methylprednisolone (8 mg/day), telmisartan (40 mg/day), furosemide (80 mg/day), beraprost (120 µg/day), omeprazole (20 mg/day), cefdinir (300 mg/day), and bosentan (125 mg/day). ROM of the metacarpophalangeal joints of the hands as well as that of the wrist, elbow, shoulder, knee, and ankle joints was measured every 4 months using a goniometer.

ROM of the knee, wrist, and shoulder joints after TCZ initiation are shown in Fig. 1. ROM values, except for those in ankles, improved during the observation period. Skin sclerosis also improved over the course of treatment, and the patient's mRTS score decreased from 35 to 7. She could walk independently once again. In patients with SSc, problems concerning joint motion may result from sclerotic changes in the skin and subcutaneous tissue. In this case, the patient's knee, wrist, and shoulder joints, which were drastically affected, showed tendencies toward an inverse relationship with the skin scores of the areas adjacent to the joints (Fig. 2a–c). In contrast, although the skin scores of the lower legs and dorsum of the feet improved, ROM of the ankle joint remained unchanged (Fig. 2d).

Discussion

This case report describes a patient with SSc who showed impaired mobility in addition to severe skin sclerosis. TCZ administration proved beneficial for the skin sclerosis, as described previously [7]. However, patients with SSc sometimes show improvements in their poor skin scores because of skin atrophy, considering that the Rodnan skin score is obtained by pinching the skin. In our

patient, however, we observed an improvement in mobility of the limbs as well as the skin score. The patient regained the ability to walk independently, proving that the improved skin score not only represented the ease of pinching the skin but also functional improvement.

Several factors may contribute to the improvement in ROM during TCZ treatment in the present case. First, TCZ might act on arthritis. TCZ is a recognized medication for arthritis; therefore, it may improve joint movement through amelioration of joint inflammation. The patient, however, showed neither swelling nor tenderness of the joints before and during TCZ treatment. In addition, her C-reactive protein level was normal. Therefore, the observed improvement in ROM was probably not because of arthritis remission. Second, the ROM improvements might be the natural course of the disease or might indicate atrophic change. Four years passed between the onset of disease and initiation of TCZ treatment, and disability of limbs was worsening during this period. The fact that ROM improvement in the knee and shoulder joints was detected within the first 4 months of TCZ treatment gives an impression of the effect of this medicine. However, this possibility is remaining because there was no serial scoring data before TCZ treatment. Third, concomitant medicines might effect ROM improvement. Methylprednisolone and bosentan were used as concomitant medicines. Bosentan in particular might contribute to reduction of skin score, because bosentan has protective efficacy for skin ulcer in SSc [8]. The possibility that bosentan acts to improve ROM might remain, but there is no report which presents an effect of bosentan on ROM improvement. The reason why the ROM of the ankle joints remained unchanged is unclear. There may be a relationship with long-term wheelchair use. This patient also had kidney, heart, and bowel involvement, and it is unclear how they were affected by TCZ administration. Although she has remained free from dialysis or home parenteral nutrition to date, she continues to require angiotensin receptor blockers, proton pump inhibitors, diuretics, and antibiotics. There is a possibility that the internal organ symptoms are being affected by these medications. TCZ administration, however, clearly resulted in improvement in the skin score for this case as well as former reported cases [7], and in this case, it was clear that the skin score decrement after TCZ initiation was not because the skin became easy to pinch but because the tissue was becoming soft and easy to move.

There is currently no standard pharmacological guideline for treatment of SSc, despite numerous clinical trials on steroids, antirheumatic drugs, and immunosuppressive agents. While an effective low-dose corticosteroid therapy with prednisolone has

Table 1 Laboratory data before TCZ therapy initiation

Blood cell count			Urine test			Biochemical data		
White blood cells	(3300–9400)	5660/µL	pH	(5.0–8.0)	5.0	Creatinine	(0.5–0.9)	2.09 mg/dL
Red blood cells	(390–510 × 10 ⁴)	383 × 10 ⁴ /µL	Urine gravity	(1.005–1.030)	1.008	Aspartate aminotransferase	(<40)	19 IU/L
Hemoglobin	(12.0–15.0)	9.9 g/dL	Protein	(–)	–	Alanine aminotransferase	(<40)	11 IU/L
Hematocrit	(35.0–45.0)	30.6 %	Sugar	(–)	–	Gamma glutamyl transpeptidase	(8–51)	12 IU/L
Mean corpuscular volume	(84.0–98.0)	79.8 fL	Urobilinogen	(+ / –)	+ / –	Lactate dehydrogenase	(103–229)	241 IU/L
Mean corpuscular hemoglobin	(28.0–33.0)	25.8 pg	Bilirubin	(–)	–	Amylase	(44–153)	212 IU/L
Mean corpuscular hemoglobin concentration	(31.0–35.0)	32.3 %	Ketone	(–)	–	Creatinine kinase	(54–286)	11 IU/L
Platelet	(130–320 × 10 ³)	187 × 10 ³ /µL	Occult blood	(–)	–	Cholesterol	(150–220)	177 mg/dL
						Albumin	(3.6–4.7)	3.5 g/dL
						C-reactive protein	(0.0–0.2)	0.13 mg/dL

Values in parentheses indicate normal limits at our hospital

Fig. 1 Impact of tocilizumab (TCZ) on joint mobility in a patient with SSc. Joint range of motion (ROM) was initially set to zero, and data are expressed as the degree of improvement during the 16-month TCZ therapy. The horizontal axis indicates months after TCZ initiation. All ROM values, except for those in the ankles, improved considerably after 4 months and continued to improve until the end of study. The unit of angle is degrees

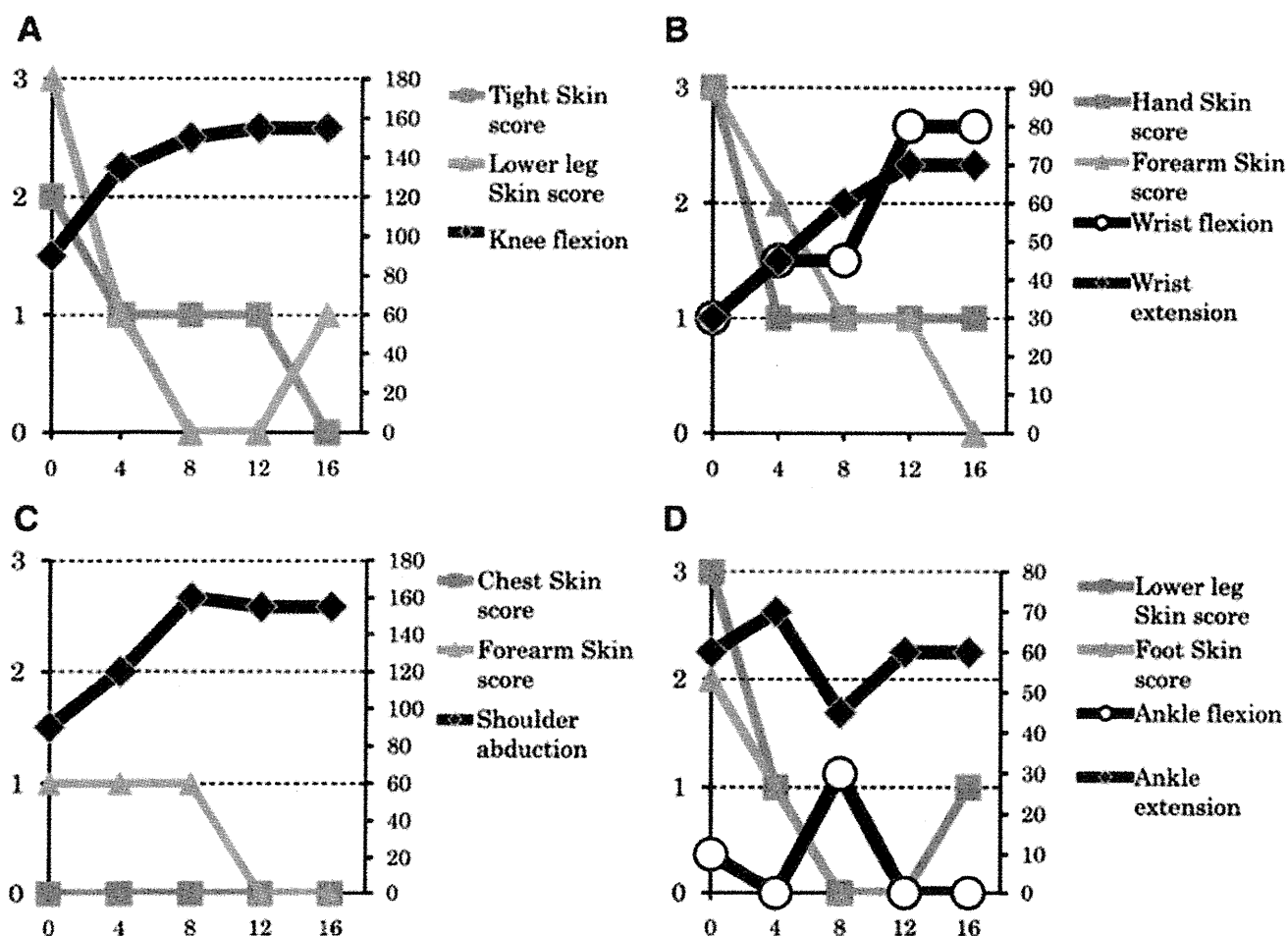
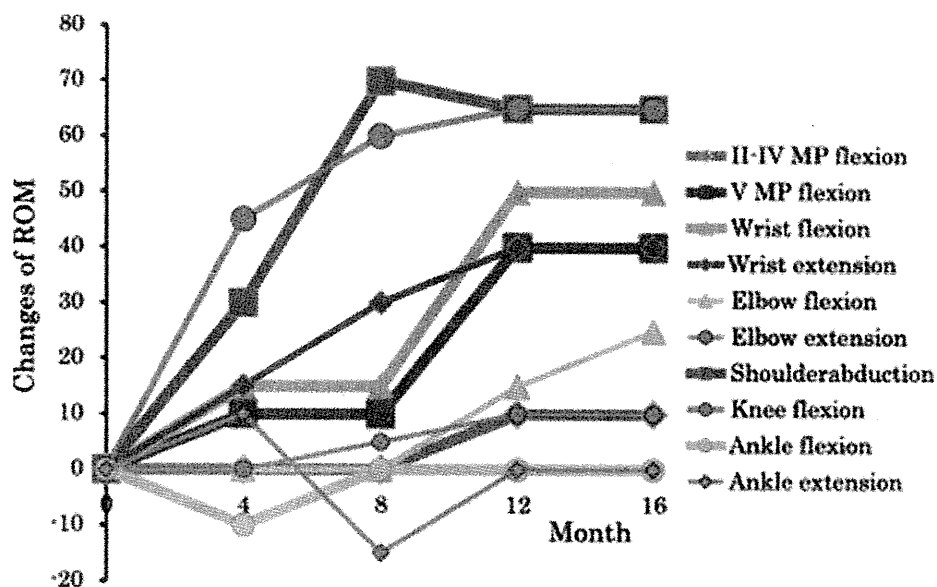


Fig. 2 Relationship between joint mobility and skin sclerosis in a SSc patient during TCZ treatment. The left vertical axis indicates the modified Rodnan total skin score, and the right vertical axis indicates ROM value. The horizontal axis indicates months after TCZ initiation. The skin scores for the knee (a), wrist (b), and shoulder (c) joints decreased as the ROM increased. In contrast, the ROM of the ankle joint did not improve, even though the skin scores of the lower leg and foot decreased to 0 after 8 months (d)