

and $p=0.014$, respectively). Improvements in physical assessments (body weight, leg oedema and jugular vein distention) were also associated with tolvaptan treatment. Serum sodium, potassium and creatinine concentrations showed no significant changes during the time course of the treatment. Blood pressure and heart rate remained unchanged during treatment. The effect of the study drugs on self-assessed health

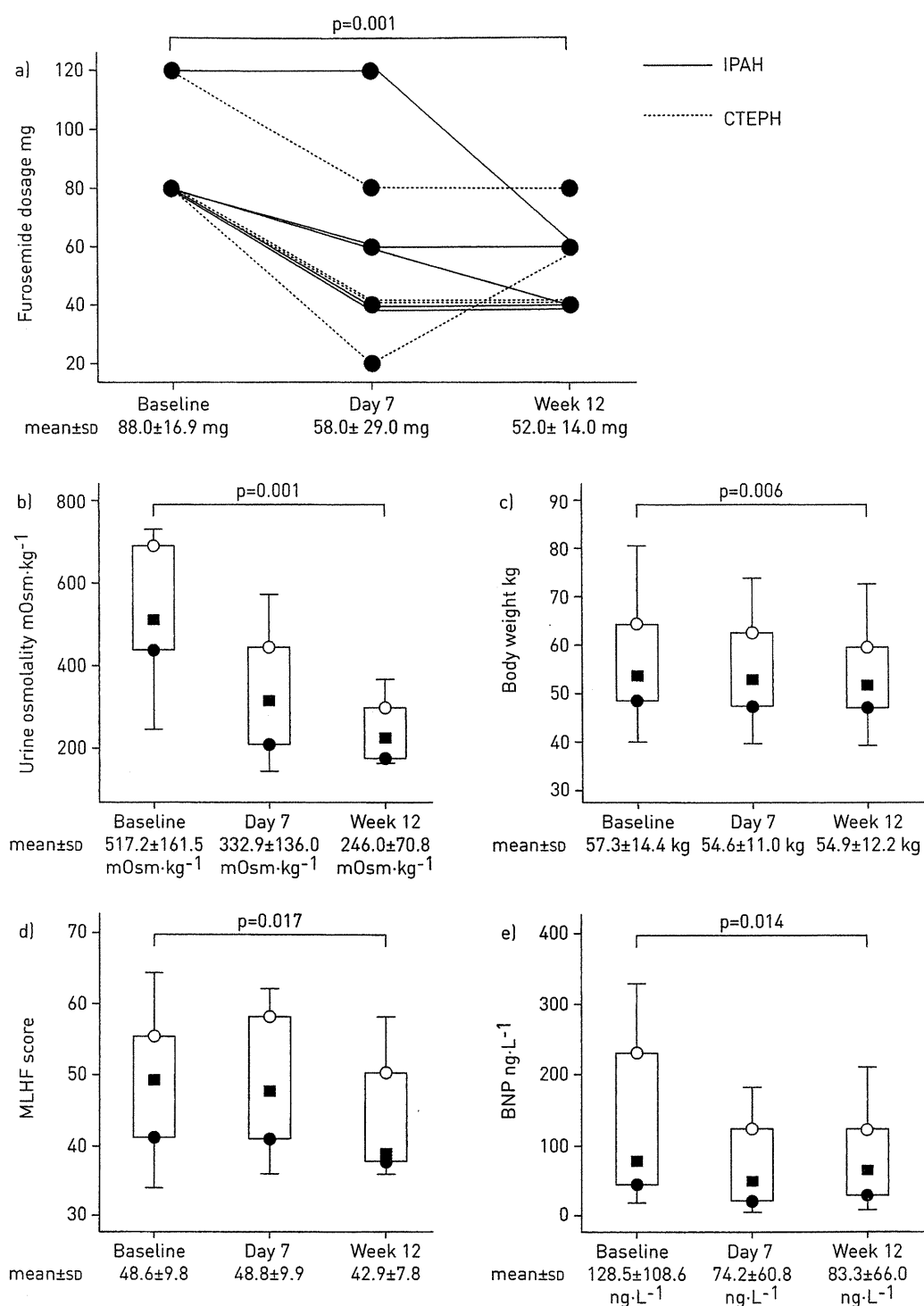


FIGURE 1 a) Line graphs of furosemide dosage in each patient during tolvaptan treatment. Box and whisker plots of b) urine osmolality, c) body weight, d) Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF) score, and e) brain natriuretic peptide (BNP) at baseline, day 7 and week 12 after commencement of tolvaptan treatment. Squares represent the mean, circles represent the 25th and 75th percentiles, and whiskers represent the range. IPAH: idiopathic pulmonary arterial hypertension; CTEPH: chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

status was determined using the Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire (MLHF), and the average score was significantly improved ($p=0.017$).

All data are expressed as mean $\pm$ SD. Patients who took at least one dose of tolvaptan were included in the set for analyses. A comparison of data obtained at baseline, day 7 and week 12 was made using the nonparametric Friedman's test. The significance level in all statistical analyses was set at 5% (two-sided). All analyses were performed using SPSS statistical software (version 20.0; IBM Corp., Armonk, NY, USA).

From these results, tolvaptan treatment achieved a significant reduction in furosemide dosage over a 12-week period in patients with chronic RHF associated with PH, and did so without any serious adverse events. In addition, tolvaptan administration also produced significantly improved brain natriuretic peptide levels and physical findings of fluid retention associated with a decrease in urine osmolality.

While RHF is an established risk factor for a poor prognosis in patients with PH, there is no established treatment for targeting RHF itself. Digoxin was tested in a small study of 17 patients with pulmonary arterial hypertension (PAH), which suggested digoxin has acute haemodynamic effects [10]. In a basic study, NAGENDRAN *et al.* [11] demonstrated that sildenafil may have direct inotropic effects. Use of high-dose loop diuretics is unavoidable in the treatment of fluid retention in classical RHF associated with PH. However, use of these diuretics is accompanied by a poor prognosis and worsening renal failure due to upregulation of the renin-angiotensin-aldosterone system and sympathetic nerve activation in patients with chronic heart failure [9]. In such cases, the vasopressin type 2-receptor selective antagonist, tolvaptan, is considered a potent therapy, because the upregulation of vasopressin is associated with the aggravation of the renin-angiotensin-aldosterone system [12]. Excess vasopressin produces fluid retention *via* a direct effect on the renal collecting duct in patients with chronic heart failure. As a result of a continuous vasopressin excess, circulating blood volume and urine osmolality will increase, even if using high-dose loop diuretics. This phenomenon is known as loop diuretics resistance [13].

We expect tolvaptan has the potential to become the first potent drug leading to long-term survival benefits in patients with RHF due to PH, for whom there is currently no established treatment. This study is prospective, and is a small single-armed pilot study lacking long-term observations. However, its positive results suggest that there should be no hesitation to pursue further investigation in a multicentre randomised control study and confirm the beneficial effects of tolvaptan in this type of patient.



@ERSpublications

Vasopressin receptor antagonist tolvaptan achieved furosemide reductions and right heart failure improvements in PH <http://ow.ly/Lopej>

Yuichi Tamura^{1,2,3,4}, Mai Kimura¹, Makoto Takei¹, Tomohiko Ono¹, Masataka Kuwana⁵, Toru Satoh⁶, Keiichi Fukuda¹ and Marc Humbert^{2,3,4}

¹Dept of Cardiology, Keio University School of Medicine, Tokyo, Japan. ²Faculté de Médecine, Université Paris-Sud, Le Kremlin Bicêtre, France. ³Service de Pneumologie, DHU Thorax Innovation, Hôpital Bicêtre, Assistance Publique Hôpitaux de Paris, Le Kremlin-Bicêtre, France. ⁴Inserm UMR_S 999, LabExLERMIT, Centre Chirurgical Marie Lannelongue, Le Plessis Robinson, France. ⁵Dept of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School, Tokyo, Japan. ⁶Dept of Cardiology, Kyorin University School of Medicine, Tokyo, Japan.

Correspondence: Yuichi Tamura, Dept of Cardiology, Keio University School of Medicine, 35 Shinanomachi Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582, Japan. E-mail: u1@ta-mu.net

Received: Dec 25 2014 | Accepted after revision: March 30 2015 | First published online: April 30 2015

Clinical trial: This study is registered at www.umin.ac.jp/ctr/ with identifier number UMIN000010196.

Support statement: This work was supported by Health and Labor Sciences Research Grants in Japan.

Conflict of interest: Disclosures can be found alongside the online version of this article at erj.ersjournals.com

Acknowledgements: The authors acknowledge the medical staff of the Dept of Cardiology, Keio University Hospital, Tokyo, Japan, for completion of medical records.

References

- 1 Humbert M, Sitbon O, Chaouat A, *et al.* Survival in patients with idiopathic, familial, and anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Circulation* 2010; 122: 156–163.
- 2 Galie N, Hoeper MM, Humbert M, *et al.* Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS), endorsed by the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2009; 30: 2493–2537.
- 3 Vonk-Noordegraaf A, Westerhof N. Describing right ventricular function. *Eur Respir J* 2013; 41: 1419–1423.
- 4 Vonk-Noordegraaf A, Haddad F, Chin KM, *et al.* Right heart adaptation to pulmonary arterial hypertension: physiology and pathobiology. *J Am Coll Cardiol* 2013; 62: Suppl., D22–D33.

- 5 Neuberg GW, Miller AB, O'Connor CM, *et al.* Diuretic resistance predicts mortality in patients with advanced heart failure. *Am Heart J* 2002; 144: 31–38.
- 6 Mielniczuk LM, Tsang SW, Desai AS, *et al.* The association between high-dose diuretics and clinical stability in ambulatory chronic heart failure patients. *J Card Fail* 2008; 14: 388–393.
- 7 Schrier RW, Gross P, Gheorghiade M, *et al.* Tolvaptan, a selective oral vasopressin V2-receptor antagonist, for hyponatremia. *N Engl J Med* 2006; 355: 2099–2112.
- 8 Torres VE, Chapman AB, Devuyst O, *et al.* Tolvaptan in patients with autosomal dominant polycystic kidney disease. *N Engl J Med* 2012; 367: 2407–2418.
- 9 Gheorghiade M, Konstam MA, Burnett J CJr, *et al.* Short-term clinical effects of tolvaptan, an oral vasopressin antagonist, in patients hospitalized for heart failure: the EVEREST Clinical Status Trials. *JAMA* 2007; 297: 1332–1343.
- 10 Boldt J, Wollbrück M, Kuhn D, *et al.* Do plasma levels of circulating soluble adhesion molecules differ between surviving and nonsurviving critically ill patients? *Chest* 1995; 107: 787–792.
- 11 Nagendran J, Archer SL, Soliman D, *et al.* Phosphodiesterase type 5 is highly expressed in the hypertrophied human right ventricle, and acute inhibition of phosphodiesterase type 5 improves contractility. *Circulation* 2007; 116: 238–248.
- 12 McKinley MJ, Mathai ML, McAllen RM, *et al.* Vasopressin secretion: osmotic and hormonal regulation by the lamina terminalis. *J Neuroendocrinol* 2004; 16: 340–347.
- 13 Gupta S, Neyses L. Diuretic usage in heart failure: a continuing conundrum in 2005. *Eur Heart J* 2005; 26: 644–649.

Eur Respir J 2015; 46: 283–286 | DOI: 10.1183/09031936.00044915 | Copyright ©ERS 2015

特集

膠原病に合併する呼吸器疾患

全身性強皮症*

桑 名 正 隆**

Key Words : cyclophosphamide, interstitial lung disease (ILD), non-specific interstitial pneumonia (NSIP), pulmonary hypertension (PH), scleroderma

はじめに

全身性強皮症(systemic sclerosis ; SSc)は皮膚や内臓諸臓器の線維化と末梢循環障害を特徴とする結合組織疾患である。SScでは消化管、肺、心、腎などさまざまな臓器障害を伴うが、呼吸器病変は食道病変に次いで頻度が高い。特徴的な呼吸器病変として間質性肺疾患(interstitial lung disease ; ILD)と肺高血圧症(pulmonary hypertension ; PH)がある。ILDはSScの死因第1位で約40%を占める。SScに伴うILD(SSc-ILD)は特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF)や他の膠原病肺に伴う非特異的間質性肺炎(non-specific interstitial pneumonia ; NSIP)と臨床経過、治療反応性が異なるユニークな病態を呈する。本稿では呼吸器病変の中でもSSc-ILDに焦点を絞り、最近の知見を総括する。

SScにおけるILDの頻度

高解像度CT(high-resolution CT ; HRCT)では50~60%で検出されるが、聴診、胸部単純X線、肺機能検査での拘束性換気障害による検出感度は半分程度である。SSc発症早期から存在するこ

とが多く、3年以降に出現することは稀である。ILDのリスク因子として黒人、びまん皮膚硬化型(diffuse cutaneous SSc ; dcSSc)、抗トポイソメラーゼI/Scl-70抗体が知られている。ときにILDの診断がSScの診断に先行することがあるが、ほとんどは初回評価時のSScの見逃しによる。ILD症例を診察する際には、SScで高頻度にみられるレイノー現象、手指腫脹や硬化症、爪郭毛細血管異常、爪上皮の出血点の有無を確認する(図1)。また、SScに特異性の高い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抗体など自己抗体も診断の補助になる。稀に、SScに特徴的な臓器病変(ILD、消化管病変など)を有するが皮膚硬化を欠く場合があり、それらをSSc sine scleroderma(皮膚硬化のないSSc)と呼ぶ。

SSc-ILDの臨床経過

ILDの経過は多様で、初診時からまったく進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。ただし、IPFにみられる急性増悪や皮膚筋炎など他の膠原病に特に伴う急速進行性の経過を呈することはない。病理組織ではNSIPが80%以上を占め、その多くが線維性NSIPである。北米のコホートでは、SSc-ILDのうち全経過を通じて努力肺活量(forced vital capacity ; FVC)が75%以下まで低下した例は40%、50%以下まで低下した例は13%にすぎない¹⁾。FVCは発症早期(2~5年以内)に低下し、それ以降は低下が緩

* Pulmonary involvement in systemic sclerosis.

** Masataka KUWANA, M.D.: 日本医科大学アレルギー・膠原病内科[〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5]; Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine, Tokyo 113-8603, JAPAN

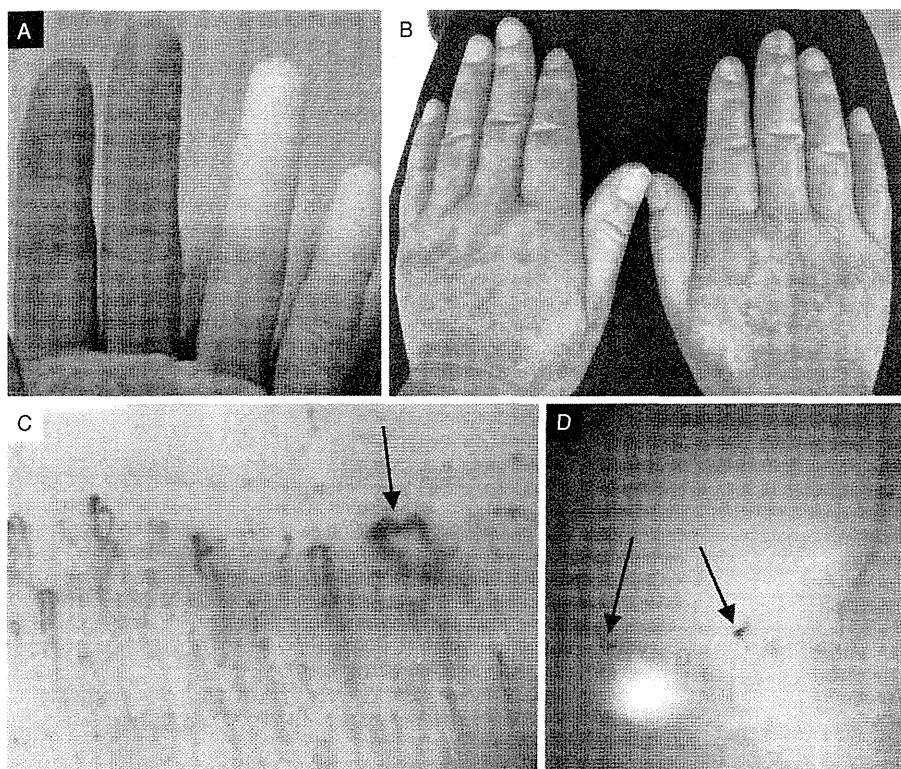


図1 SScに特徴的な身体所見

A：レイノー現象(虚血期)，B：手指のソーセージ様腫脹と手指硬化症，C：爪郭にみられる毛細血管の減少とループ拡張(矢印)，D：爪上皮の出血点(矢印)

徐もしくは安定する²⁾。胸壁皮膚硬化の改善，気腫性変化の拡大によりFVCが改善する場合もある。生命予後不良の進行例が存在するものの，SSc-ILDの5年生存率は85%，10年生存率は60～70%程度でIPFより良好である³⁾。

SSc-ILDの進行予測

SSc-ILDは線維化，構造変化が主体のため，進行すると肺移植以外での機能回復は不可能である。そのため，機能障害が進行する前の早期に予後不良の進行例を見極め，治療介入することが重要である。しかし，予後不良例はSSc-ILDの1/3程度にすぎない。SSc-ILDの進行予測に有用な指標として以下が報告されている。

1. 背景因子

生命予後不良因子として男性，心筋病変の併存が報告されているが，dcSSc/限局皮膚硬化型(limited cutaneous SSc；lcSSc)の病型，modified

Rodnan skin thickness score(MRSS)による皮膚硬化の程度，抗トポイソメラーゼⅠ抗体を含めた自己抗体の有無で予後に差はない。

2. 6分間歩行試験

本試験では歩行距離のみならず動脈酸素飽和度(SpO₂)の低下度，終了後の回復時間など多くの情報が得られる。ただし，末梢循環障害のため手指でのSpO₂は再現性に乏しく，前額部での測定が推奨される。歩行距離はPHや筋骨格系障害など複合的要因を包括した評価のため，必ずしもILD重症度と相関しない。一方，最低SpO₂は生命予後予測に有用で，89%未満または4%以上の低下は死亡リスクを2.4倍高める⁴⁾。

3. 肺機能検査

拘束性換気障害パターンを示すが，FVCに比べて一酸化炭素肺拡散能(DLCO)が低値の場合は肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension；PAH)など肺血管病変の併存を示

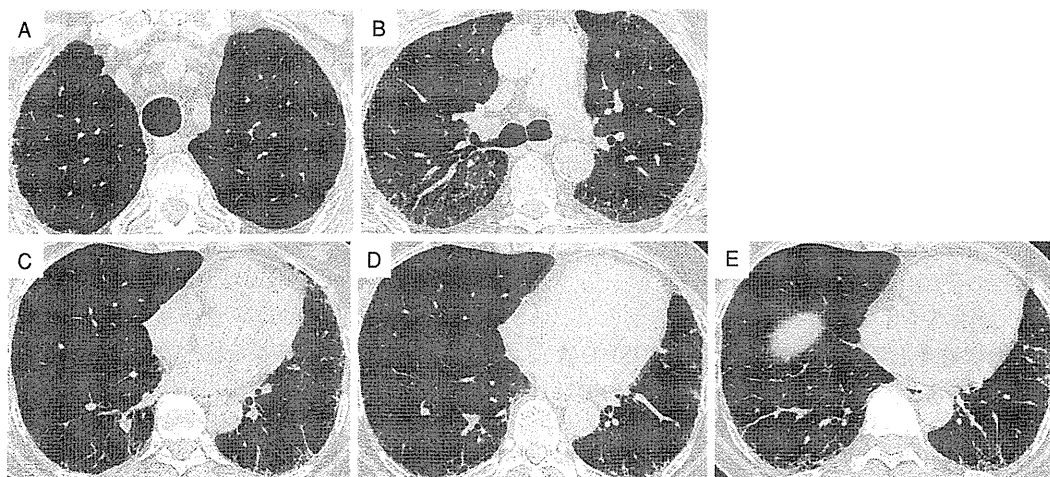


図2 SSc-ILDの胸部HRCTによるスコアリング

A: 大動脈弓上部, B: 気管分岐部, C: 肺静脈合流点, D: スライスCとEの間, E: 右横隔膜直上. 5スライスそれぞれでILDと関連するすべての陰影(すりガラス影, 網状影, 蜂窩影, 囊胞影)の占めるおおよその面積比を5%単位で求め, それらの平均を病変の広がりとする. (文献⁵⁾より引用)

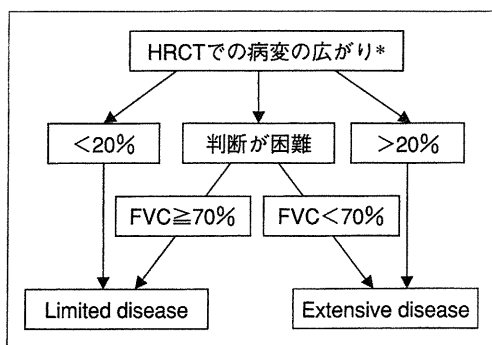


図3 HRCTとFVCを組み合わせたSSc-ILDのステージング

* 図2を参照(文献⁵⁾より引用改変)

唆する。FVC, DLCOともに低酸素血症の程度と相関するが, PAHの存在予測にはDLCO/VAの方が特異度が高い。FVCが70%未満ではその後の死亡リスクが2.1倍高く, 生命予後不良を予測するよい指標である⁵⁾。しかし, 早期例ではFVCは正常範囲にとどまることから, 経時的なFVC測定が予後予測に有用である。6か月に5%以上低下する場合はその後に酸素療法を必要とする末期肺病変へと進行するリスクが高い。

4. 胸部HRCT

すりガラス影, 網状影, 肺泡間隔壁の肥厚, 牽引性気管支拡張, 蜂窩影, 囊胞影がさまざまな程

度で混在し, 通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia; UIP)またはNSIPパターンを呈する。また, 中枢側の細気管支周囲の線維化が主体の場合があり, 小葉中心性線維化(centrilobular fibrosis; CLF)と呼ぶ。HRCTでILDに食道拡張を伴う所見はSScに特徴的である⁶⁾。牽引性気管支拡張など線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化はFVCやDLCO低下と相関する⁷⁾。さらに, 線維化所見の拡大は拘束性換気障害や息切れの進行と相関し⁸⁾, その後のFVC低下を予測するよい指標である⁹⁾。一方, すりガラス影は肺機能や息切れの程度と相関せず, ILDの予後を予測するためさまざまなHRCTスコアリングが提唱されてきたが, 病変の広がり(面積比)が簡便かつ有用である(図2)⁵⁾。すべてのパターンを包括した病変の広がりが20%以上, 35%以上で死亡リスクがそれぞれ2.5~3.0, 3.9倍高い⁵⁾。FVCとHRCT上の病変の広がりを組み合わせたステージングが広く用いられている(図3)。HRCT上の病変が20%を越える, またはFVC 70%未満をextensive diseaseと呼び, それを満たさないlimited diseaseに比べて死亡リスクが3.5倍高い。

5. 気管支肺胞洗浄液(BALF)

他の膠原病に比べて所見に乏しく, 回収細胞

数の増加はあっても軽度のことが多い。分画では好中球, 好酸球, リンパ球の増加がみられることがあるが, それらもILD進行予測にならない¹⁰⁾。シクロホスファミド(CYC)有効例でも, 治療前後でBALF所見に変化はなく, 治療効果判定にも有用でない¹¹⁾。したがって, SSc-ILDにおける気管支鏡検査の適応は感染, 悪性腫瘍など併存病態の評価に限られる。

6. 血中バイオマーカー

LDHは通常上昇しないが, 血清KL-6, SP-Dは半数以上で基準値を越える。ただし, KL-6とSP-Dの相関は弱く, いずれの指標も呼吸苦の程度やFVCとの関連に乏しい。むしろ, これら指標の上昇はHRCT上のすりガラス影やBALF中の炎症性細胞比率上昇などの炎症性病態と関連する¹²⁾。

7. その他の評価法

肺生検組織は予後予測に有用でない。⁶⁷ガリウムシンチグラムでは重症度と関係なく軽度の取り込みがみられる。最近肺エコーでのB lineまたはコメットサインが線維化検出に有用で, 早期例での予後予測に有用な可能性が示されている¹³⁾。そのほか, ^{99m}Tc-DTPA肺クリアランス, 呼気中の一酸化窒素濃度, 肝細胞成長因子(hepatocyte growth factor; HGF)遺伝子プロモーター領域の一塩基多型¹⁴⁾がFVC低下予測に有用との報告がある。

SSc-ILDの治療

進行性にFVCが低下する例で予後が悪いことから, それら症例では病初期から進行を阻止する治療が必要である。一方, 重篤な機能障害をきたすレベルまで進行する例は1/3程度で, 残りの2/3は無治療でも肺機能は維持され, 生命予後に直接影響を及ぼさない。したがって, 高いILD進行リスクを有する例が治療適応となる。判断が難しい場合には6か月ごとのFVCの推移を観察し, 低下する場合に治療介入すればよい。線維化や構造破壊の基礎に慢性炎症が存在することが想定されていることから, 今なお免疫抑制療法が治療の主体である。しかし, 現状の免疫抑制療法では進行を遅らせる効果しか期待できない。

1. シクロホスファミド(CYC)

現時点でSSc-ILDの進行を遅らせる効果のエビデンスを有する唯一の治療薬である。経口連日投与(1~2 mg/kg)と1~3か月ごとに繰り返す間欠静脈投与(1回量0.4~1 g/m²)の履歴的調査やオープン試験が多数実施されているが, Scleroderma Lung Studyがこれまで実施された唯一の多施設プラセボ対照二重盲検試験である¹⁵⁾。罹病期間7年以内で労作時息切れ, HRCT上すりガラス影またはBALF炎症細胞比率上昇を有する158例を組み入れ, CYC経口(2 mg/kg)とプラセボの2群に振り分け1年間観察した。その結果, CYC群ではプラセボ群に比べてFVC低下が2.5%抑制された。追跡研究では, CYCによるFVC進行抑制効果は投与中止1年後に消失しており, 維持療法の必要性が示された¹⁶⁾。同時期に実施されたFVCが70%以上の早期/軽症例を対象にしたCYC間欠静注療法(0.6 g/kgを6回)と観察群の前向き比較試験では, 間欠静注群でFVC低下を抑制する傾向がみられたが有意差は得られなかった¹⁷⁾。SSc-ILDに対するCYC療法のメタ解析では, CYCはFVC低下を阻止するものの, その持続は1~2年以内とされる¹⁸⁾。また, CYCは感染症, 血球減少などの有害事象が多く, 長期的には膀胱癌, 造血管腫瘍など悪性腫瘍のリスクを高める。そのため, リスクベネフィットに基づいた予測式ではCYC経口1年間の治療は質調整生存率(quality-adjusted life years; QALY)を改善しない¹⁹⁾。CYCの効果予測指標としてHRCT上の線維化所見, 高いMRSS, 軽度の息切れがあげられている²⁰⁾。したがって, CYC療法はILD進行が予測され, かつ効果予測指標を有する例が適応で, 1年以内の期間限定で使用し, その後は維持療法として安全性の高いアザチオプリンなど他の免疫抑制薬にスイッチする。経口の方が高いエビデンスを有するが, 間欠静脈投与はCYC総投与量を減らすことで長期安全性が高い利点がある。

2. ミコフェノール酸モフェチル(MMF)

CYCの効果が限定的である原因の1つに安全性の懸念から長期投与できないことがあげられる。そこで, CYCと同等の効果(非劣勢)で安全性の高い治療薬が検討され, その有力な候補が

MMFである。後向きあるいはオープン試験でMMF(2~3 g/日)によるFVCの安定化と高い安全性が示されているが、効果面でCYCの代替になりうるかについて結論は出ていない。現在進行中のCYC経口との二重盲検比較試験(SLS-II)の結果が近日公表される見込みである。

3. リツキシマブ

リツキシマブ投与(375 mg/m²を4回)により6~12か月後に3.5~9%のFVC改善が報告されているが、現時点で比較試験のデータはない。

4. イマチニブ

TGF-β/PDGFシグナル阻害活性を持つチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブのSScへの効果が期待され、早期dcSScを対象とした複数のオープン試験が実施された。イマチニブ(400~600 mg/日)は6か月間でFVCを1.7~6.4%改善したが、消化器症状、末梢性浮腫など副作用により脱落例が多く忍容性が課題となった。少量投与(100~200 mg)やCYCなど他剤との併用などが検討されている。

5. その他の薬剤

IPFと同様に、大量ステロイド単独の効果は否定されている。カルシニューリン阻害薬は腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており、発症早期のdcSScなど高リスク例では避けるべきである。エンドセリン受容体拮抗薬ボセンタンはSSc-ILDの進行を抑制しない²¹⁾。SScの皮膚硬化や関節炎に対するトシリズマブの有効性が報告されているが、ILDに関するデータは現状で無い。IPFで進行抑制効果が示されているビルフェニドン、N-アセチルシステイン、ニンテダニブのSSc-ILDに対する効果は未知数である。

6. 自己末梢血幹細胞移植(PBSCT)

SScにおける自己PBSCTの主な適応は進行性の皮膚硬化とILDで、臓器不全の進展を抑制する成績が示されている。ただし、移植関連死が5~10%でみられることから慎重に適応を判断すべきである²²⁾。

7. 末期肺病変に対する治療

末期肺病変の死因の多くは肺感染症で、次いでPHを伴った心肺機能不全である。このような例では病変の可逆性は望めず、免疫抑制療法は感染症や悪性腫瘍のリスクを高め、かえって生

命予後を悪化させる可能性がある。そのため、免疫抑制薬や中等量以上のステロイドは可能な範囲で減量・中止し、感染予防や呼吸リハビリなど対症療法に専念せざるをえない。SSc-ILDに対する肺移植の成績は他疾患と同等で、経験豊富な専門施設で実施すれば移植後1年で83%、5年で76%と良好である²³⁾。

8. PH合併例の管理

PHの併存はILDの死亡リスクを約4倍高める²⁴⁾。ただし、ILDが存在するとドブラーエコーでのPH偽陽性率が高く、右心カテーテルによる確定診断が必須である。平均肺動脈圧が35 mmHg以下の軽症PHでは利尿剤や酸素療法など基礎療法が原則である。一方、35 mmHgを越える場合はPAHの併存が想定され、肺血管拡張薬の使用を考慮する。ただし、有効性を示す報告もある一方で、肺内シャント増加から換気血流ミスマッチが増大し酸素化が悪化する場合がある。

9. 上部消化管病変に対する治療

古くから胃食道逆流症(GERD)とILDの関連が示され、HRCT上のCLF所見、CLF生検組織での塩基性物質の沈着から、胃内容物の微小誤嚥がILD促進因子となる可能性が指摘されている²⁵⁾。現時点でプロトンポンプ阻害薬がILD進行を抑制するデータはないが、GERDを伴う例ではその使用が推奨される。

おわりに

SSc-ILD、特に進行例は現状でも予後不良の難治性病態である。現状の治療薬の効果は限定的で、リスクベネフィットバランスは必ずしも良好でない。また、残念ながら、非進行例に不要な治療が実施されたり、治療タイミングを逃して非可逆的な機能障害に進展した例を数多く経験する。予後改善には、①進行例の的確な抽出と、②新たな作用機序の薬剤の導入が必要と考えられ、今後の新たな展開が切望される。

文 献

- 1) Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283.
- 2) Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical

- course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease : analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 3078.
- 3) Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994 ; 149 : 1583.
 - 4) Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO₂) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO₂) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009 ; 64 : 626.
 - 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.
 - 6) Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM, et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008 ; 67 : 1317.
 - 7) Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008 ; 134 : 358.
 - 8) 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.
 - 9) Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo : findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009 ; 136 : 1333.
 - 10) Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 2005.
 - 11) Mittoo S, Wigley FM, Wise R, et al. Persistence of abnormal bronchoalveolar lavage findings after cyclophosphamide treatment in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2007 ; 56 : 4195.
 - 12) Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009 ; 36 : 773.
 - 13) Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013 ; 72 : 390.
 - 14) Hoshino K, Satoh T, Kawaguchi Y, et al. Association of hepatocyte growth factor promoter polymorphism with severity of interstitial lung disease in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 2465.
 - 15) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006 ; 354 : 2655.
 - 16) 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 : 1026.
 - 17) 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.
 - 18) Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease : a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012 ; 32 : 2431.
 - 19) Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Oral cyclophosphamide for active scleroderma lung disease : a decision analysis. *Med Decis Making* 2008 ; 28 : 926.
 - 20) 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.
 - 21) Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Random-

- ized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010 ; 62 : 2101.
- 22) van Laar J, 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 : 2490.
- 23) Sottile PD, Iturbe D, Katsumoto TR, et al. Outcomes in systemic sclerosis-related lung disease after lung transplantation. *Transplantation* 2013 ; 95 : 975.
- 24) Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease : impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum* 2011 ; 63 : 2456.
- 25) Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, et al. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis : clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010 ; 40 : 241.

* * *

強皮症

桑名正隆 日本医科大学アレルギー膠原病内科

診断基準

強皮症(systemic sclerosis: SSc)は皮膚、内臓諸臓器の線維化、末梢循環障害、抗核抗体陽性を主徴とする結合組織疾患である。SScの診断には、1980年に米国リウマチ学会(ACR)小委員会により策定された分類予備基準が長らく用いられてきた¹⁾。わが国では厚生労働省研究班がACR基準をベースに作成した診断基準が用いられている²⁾。しかし、これらの基準は診断確実例の抽出に目が向けられているため感度が低く、早期・軽症例の抽出に適さないことが指摘されていた。そこで、ACRと欧州リウマチ学会(EULAR)が合同で分類基準の改定作業を進め、2013年に新たな分類基準が策定された(表1)³⁾。新基準では早期例を取り込むため、手指硬化が明白でなくても手指腫脹を認めれば分類が可能になっている。また、Raynaud現象とともにSScで早期に出現する爪郭毛細血管所見も含まれている。健常者では爪郭の先端で毛細血管が折り返すループ構造が規則正しく並んでいるのに対し、SScでは毛細血管が拡

張し、ループが蛇行、巨大化する。さらに、毛細血管が減少し、ループ構造が不規則となり、まったく血管のない無血管領域が出現する。また、本来はない分枝や吻合した異常血管の新生がみられる。これら所見は毛細血管顕微鏡を用いなくても、デルマトスコップで観察可能である。毛細血管拡張は手指、手掌、口唇に好発する境界明瞭、円形もしくは楕円形の紅色調の皮疹で、圧迫により消退する。クモ状血管腫は特異性が低いため含めない。手指硬化が中手指節間関節を越えて近位まで存在し、臨床所見が他疾患で説明できない場合は、それだけでSScの分類が可能である。皮膚硬化や腫脹が手指に局限する場合は、スコアリングを用いて9点以上をSScと分類する。本基準の感度、特異度はともに95%程度であることが、複数のコホートで確認されている。本基準はあくまで分類基準であるが、診断基準としての使用も念頭に作成されている。世界的な基準改定に伴い、厚生労働省研究班でも新たな診断基準を作成中である。

第6章

膠原病・免疫・アレルギー

表1 ACR/EULARによる新SSc分類基準(2013年)

ドメイン	基準項目	ポイント
手指硬化が中手指節間(MCP)関節を越えて近位まで存在(近位皮膚硬化)		9
手指の皮膚硬化 (ポイントの高いほうを採用)	手指腫脹(puffy fingers) MCP関節より遠位に局限した皮膚硬化	2 4
指尖部所見 (ポイントの高いほうを採用)	手指潰瘍 指尖陥凹性瘢痕	2 3
爪郭毛細血管異常		2
毛細血管拡張		2
肺病変 (いずれか陽性)	肺動脈性肺高血圧症 間質性肺疾患	2
Raynaud現象		3
SSc関連自己抗体 (いずれか陽性)	抗セントロメア抗体 抗Scl-70/トポイソメラーゼⅠ抗体 抗RNAポリメラーゼⅢ抗体	3

以上のスコアリングに当てはめ、合計9以上であればSScに分類する。

皮膚硬化を有するが手指に皮膚硬化がない例、臨床所見を説明できる他疾患を有する例には本基準を適用しない。
[文献3)より引用、改変]

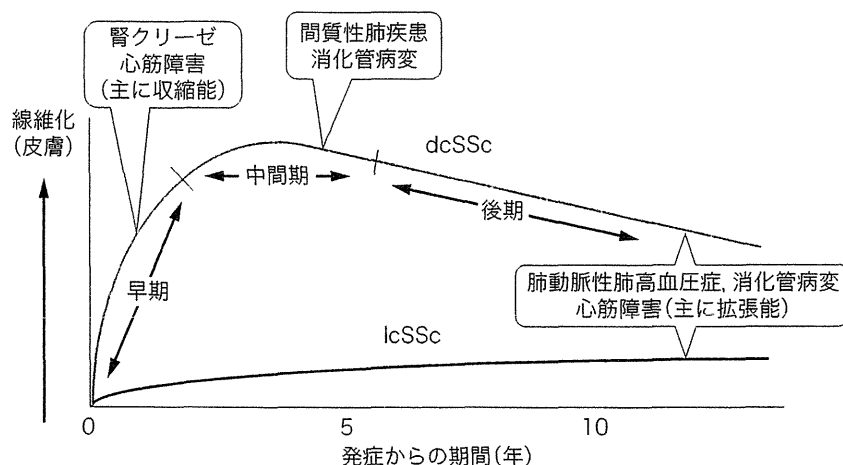


図1 病型別のSScの自然経過

びまん皮膚硬化型SSc(dcSSc)と限局皮膚硬化型SSc(lcSSc)では線維化病変の程度と経過、主要臓器病変の出現時期が異なる。

表2 SSc特異自己抗体と関連する病型、臓器障害

	陽性頻度	関連する病型	関連する臓器障害
抗トポイソメラーゼI抗体 (抗Scl-70抗体)	30%	dcSSc	間質性肺疾患 手指潰瘍
抗RNAポリメラーゼIII抗体	5%	dcSSc	腎クリーゼ 急速に進行する皮膚硬化
抗セントロメア抗体	30%	lcSSc	臓器病変は軽度で少ない ときに肺動脈性肺高血圧症 Sjögren症候群、原発性胆汁性肝硬変の合併
抗U1RNP抗体	15%	lcSSc	肺動脈性肺高血圧症 ほかの膠原病の重複症状(混合性結合組織病)

病型分類

SScの診断、治療を考えるうえで疾患の自然経過を理解することが大切である。ほかの膠原病と異なり、SScでは増悪と寛解を繰り返すことは通常なく、程度と期間に差はあるものの、一定の経過を示す。現在広く用いられている病型分類は、自然経過による分類である。経過中に予測されるピーク時の皮膚硬化範囲が肘あるいは膝を越えるか否かで、びまん皮膚硬化型(diffuse cutaneous SSc: dcSSc)、限局皮膚硬化型(limited cutaneous SSc: lcSSc)に分類する(図1)。dcSScでは皮膚硬化とRaynaud現象の出現がほぼ同時もしくは6ヵ月以内で、発症後1~2年間は皮膚硬化が急速に進行し、1~5年後にピークに達する。その後は無治療でもゆっくりと皮膚硬化が改善する。一方、lcSScはRaynaud現象が数年から十数年先行し、皮膚硬化は軽度で変化に乏しく、

ピークは明確でない。これらの病型は移行しないことが前提で、dcSScが長い罹病期間を経て萎縮期に入り、皮膚硬化が肘より遠位に改善してもdcSScと分類する。一方、dcSScでも発症早期には皮膚硬化が肘や膝を越えないケースもある。

dcSScとlcSScに分類することにより、臓器障害の出現様式や予後の予測が可能である。dcSScでは、頻度は少ないながらも発症早期に腎クリーゼ、心筋の収縮機能障害によるうっ血性心不全をきたす。消化管や肺の線維化は緩徐に進行し、皮膚硬化がピークに達するころに機能障害が顕性化することが多い。一方、lcSScでは10年以上の罹病期間を経て肺動脈性肺高血圧症、消化管・心筋病変(とくに拡張機能障害)が顕性化する。

SScの95%以上で抗核抗体が陽性となり、これまでに少なくとも10の特異自己抗体が同定されている。わが国の保険診療で測定可能なSSc関連自己抗体を表2に示す。これら自己抗体は

表3 SScの重症度分類

臓器	0(normal)	1(mild)	2(moderate)	3(severe)	4(very severe)
1. 全身一般	体重減少なし	体重 5～9% ↓	体重 10～19% ↓	体重 20～29% ↓	体重 30%以上 ↓
2. 血管	正常	Raynaud のみ	指尖部潰瘍	他の部位の潰瘍	指の壊疽
3. 皮膚	MRSS=0	MRSS=1～9	MRSS=10～19	MRSS=20～29	MRSS≥30
4. 関節	ポイント=0	ポイント=1～3	ポイント=4～7	ポイント≥8	—
5. 消化管					
上部消化管	正常	食道蠕動 ↓	GERD	逆流性食道炎	食道狭窄
下部消化管	正常	自覚症状 +	抗菌薬	偽性腸閉塞 吸収不良症候群	中心静脈栄養
6. 肺					
間質性肺疾患	変化なし	%VC ≥ 80%	%VC 65～79%	%VC 50～64%	%VC < 50% 在宅酸素療法
肺高血圧症	mPA < 25 mmHg	mPA ≥ 25 mmHg NYHA I	mPA ≥ 25 mmHg NYHA II	mPA ≥ 25 mmHg NYHA III	mPA ≥ 25 mmHg NYHA IV
7. 心	正常 EF > 50	EF 45～50 NYHA I	不整脈治療 + EF 40～45 NYHA II	ペースメーカー EF < 40 NYHA III	NYHA IV
8. 腎	正常	Cr 0.9～1.2 尿蛋白 +/2+	Cr 1.3～2.9 尿蛋白 3+/4+	Cr > 3.0	血液透析

MRSS：修正 Rodnan 皮膚硬化スコア，GERD：胃食道逆流症，VC：肺活量，mPA：平均肺動脈圧（右心カテーテルによる測定），EF：駆出率（経胸壁心エコーによる測定），Cr：血清Cr
[文献2)より引用]

診断の補助としてだけでなく、病型分類にもきわめて有用である。自己抗体と皮膚硬化範囲による病型を組み合わせることで、さらに詳細な分類が可能になる。たとえば、dcSScで抗トポイソメラーゼⅠ抗体陽性であれば間質性肺疾患を高率に伴うが、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性ならば進行性の間質性肺疾患はまれで、むしろ発症早期の腎クリーゼに注意する。

重症度

Medsgersらは、SScにおける重症度を damage（不可逆的な変化）と activity（可逆的な変化）の相加的な指標と定義した⁴⁾。SScでは個々の患者の症状が多岐なため、単一の指標で重症度を表現することが困難である。そこで、臓器ごとに基準を設け、それらのなかでもっとも高い重症度をその症例の重症度とする試案を作成した。この基準では全身一般、血管、皮膚、関節、消化管、肺、心、腎の8項目それぞれについて0(normal), 1(mild), 2(moderate), 3(severe), 4(very severe)の5段階の重症度を設定している。しかし、SSc臓器病変の重症度には民族差がある。たとえば、皮膚

硬化の程度の半定量的な評価である修正 Rodnan 皮膚硬化スコア(modified Rodnan total skin thickness score：MRSS)は、米国人に比べて日本人で低い。そこで、厚生労働省研究班では、Medsgersの原案を日本人患者向けに調整した重症度基準を作成した(表3)²⁾。本指標は不可逆的な要素を含むために、経過中に大きく変化しない。そのため、活動性評価と異なり、治療効果の判定には向かないことを理解すべきである。今年からの特定疾患制度の変化に伴い、厚生労働省研究班で現在本分類の改定作業が行われている。

文 献

- 1) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee：Arthritis Rheum 23：581-590, 1980
- 2) 全身性強皮症診療ガイドライン。全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会(編)。2010。<<http://derma.w3.kanazawa-u.ac.jp/SSc/pamphret/pdf/guidelines.pdf>>
- 3) van den Hoogen F et al：Arthritis Rheum 65：2737-2747, 2013
- 4) Medsgers TA Jr et al：J Rheumatol 26：2159-2167, 1999

VI その他の免疫性神経疾患

膠原病および類縁疾患に伴う神経・筋障害

強皮症

Muscle involvement in systemic sclerosis

桑名正隆

Key words : 全身性強皮症, オーバーラップ症候群, 三叉神経障害, 自己抗体, 筋炎

はじめに

強皮症または全身性強皮症, 全身性硬化症 (systemic sclerosis: SSc) は皮膚および内臓諸臓器の線維化, 末梢循環障害, 抗核抗体陽性などの免疫学的異常を併せもつことを特徴とする膠原病である。我が国におけるSScの推定患者数は3万人程度で, 決してまれな疾患ではない。小児から高齢者まで幅広い年齢層にみられるが, 好発年齢は30-50歳で男女比は1:10と圧倒的に女性に多い。近年, 多くの膠原病で機能および生命予後の改善が得られているが, SScはいまだ難治性病態として取り残されている。その理由は病変が一度確立してしまうと組織構造が改変し, 非可逆性となるからである。そのため, 早期に診断して的確な治療介入をすることで進行を未然に防ぐことが極めて重要と考えられている。

臨床症状は多彩で, 多くの臓器に障害をきたすが, 神経系の障害は極めてまれである。一方, 臨床的に筋力低下は高頻度に見られる。しかし, その病態についてはSSc固有病変なのか, 多発性筋炎/皮膚筋炎(polymyositis/dermatomyositis: PM/DM)など炎症性筋症(筋炎)の合併なのか(この場合オーバーラップ症候群と呼ぶ)について, いまだコンセンサスが得られていない。

本稿ではSSc全般について最近の知見を紹介するとともに, SScにみられる神経筋疾患について概説する。

1 SScにみられる臨床所見

臨床症状は極めて多彩で, 皮膚硬化や内臓病変の程度は個々の患者で大きく異なる。皮膚硬化とは組織学的に真皮における膠原線維の増生で, 身体所見では母指と示指で皮膚をつまんだ際の「皮膚の厚い感覚」のことで, 通常は手足の指先から中枢側に向かって進展する。末梢循環障害もほぼ全例で見られ, 特にレイノー現象は多くの例で初発症状となる。レイノー現象とは寒冷曝露や精神的緊張により誘発される手指の色調変化で, 典型的には白(虚血)→紫(チアノーゼ)→赤(再疎通)の三相性の変化を示す。循環障害が高度になると指尖に潰瘍や壊疽をきたす。また, 爪郭毛細血管の変化が病初期からみられ, 早期診断に有用であることが示されている。健常者では規則正しくループ状に並んだ毛細血管がSSc患者では顕著に減少し, 残った血管は巨大化する。罹病期間が長くなると正常血管は消失し, 分枝や吻合を伴う異常血管の新生がみられる。

内臓障害として最も頻度が高いのは上部消化

VI

その他の免疫性神経疾患

Masataka Kuwana: Department of Allergy and Rheumatology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine
日本医科大学 アレルギー膠原病内科

0047-1852/15/¥60/頁/JCOPY

表 1 2013 アメリカリウマチ学会/ヨーロッパリウマチ学会による SSc 分類基準(文献¹⁾より改変)

ドメイン	基準項目	ポイント
手指硬化が MCP 関節を越えて近位まで存在(近位皮膚硬化)		9
手指の皮膚硬化	手指腫脹(puffy fingers)	2
(ポイントの高い方を採用)	MCP 関節より遠位に局限した皮膚硬化	4
指尖部所見	手指潰瘍	2
(ポイントの高い方を採用)	指尖陥凹性瘢痕	3
爪郭毛細血管異常		2
毛細血管拡張		2
肺病変	肺動脈性肺高血圧症	2
(いずれか陽性)	間質性肺疾患	
レイノー現象		3
SSc 関連自己抗体	抗セントロメア抗体	3
(いずれか陽性)	抗 Scl-70/トポイソメラーゼ I 抗体	
	抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体	

以下のスコアリングに当てはめ、合計 9 以上であれば SSc に分類する。

*皮膚硬化を有するが手指に皮膚硬化がない例、臨床所見を説明できる他疾患を有する例には本基準を適用しない。

管病変で、下部食道の蠕動能低下、拡張による胃食道逆流症を高率に伴う。生命予後に関わる病変として、間質性肺疾患、肺動脈性肺高血圧症、心病変(心筋の線維化による拡張・収縮機能障害、伝導障害、期外収縮など不整脈)、腎クリーゼに代表される腎障害、腸管の線維化により蠕動能低下と吸収不良をきたす下部消化管病変が挙げられる。

毛細血管異常が加わった点である。爪郭部の毛細血管ループの減少、残存する血管の巨大化、分枝や蛇行した異常血管の新生のうち 2 項目があれば爪郭毛細血管異常と見なす。新基準は感度 95 %、特異度 93 % と 1980 年基準に比べて格段に向上している。現在、新分類基準が診療の場で診断基準として活用できるかを検証する作業が進められている。

2 SSc の診断

SSc の診断には、1980 年にアメリカリウマチ学会の委員会が提唱した分類予備基準が長く用いられてきたが、感度の低さが指摘されていた。そこで、早期・軽症例の取り込みに主眼を置いた新しい分類基準が、2013 年にアメリカリウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会共同で作成された(表 1)¹⁾。新基準では、皮膚硬化があっても手指に硬化がない例や臨床所見を説明できる他疾患を有する例、具体的には好酸球性筋膜炎や腎性全身性線維症などの SSc 類似疾患の除外を前提とする。ポイント制を採用しており、皮膚硬化が中手指節間関節を越えて近位まで存在すれば単独で基準を満たす。注目すべきは、早期診断に有用なレイノー現象、手指腫脹、爪郭

3 SSc の病型分類

SSc では個々の症例の経過は極めて多彩なため、機能・生命予後に基づいた病型分類が必要である。現在広く用いられている分類は、経過中にみられる最も広い皮膚硬化範囲に基づく、皮膚硬化のピークが肘あるいは膝を越えるか否かでびまん皮膚硬化型(diffuse cutaneous SSc: dcSSc)、限局皮膚硬化型(limited cutaneous SSc: lcSSc)に分類する。これら病型で皮膚硬化の進展速度、臓器障害の種類と出現時期が大きく異なる。dcSSc では、発症後 1-2 年間は皮膚硬化が急速に進行し、2-5 年後にピークに達するが、その後は無治療でもゆっくりと改善する。一方、lcSSc はレイノー現象が数年から十数年先行し、皮膚硬化は軽度で変化に乏しく、ピークは明確

ではない。これらの病型は移行しないことが前提で、dcSScが長い罹病期間を経て萎縮期に入り皮膚硬化が改善してもdcSScと分類する。

この分類により臓器障害の出現様式の予測が可能である。dcSScでは、頻度は少ないながらも皮膚硬化の進行期に腎クリーゼ、心筋障害によるうっ血性心不全(収縮機能障害)をきたす。消化管や肺の線維化は緩徐に進行し、皮膚硬化がピークに達する頃に機能障害が顕性化することが多い。一方、両病型ともに血管病変が緩徐に進行し、10年以上の罹病期間を経て肺動脈性肺高血圧症、消化管機能障害、心筋病変(主に拡張機能障害)が顕性化する。

病型分類に役立つもう一つの指標は自己抗体である。我が国の保険診療で測定可能なSSc関連自己抗体は抗トポイソメラーゼI/Scl-70抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体、抗セントロメア抗体、抗U1RNP抗体の4種で、SSc患者の70%程度をカバーできる。SSc関連自己抗体は診断の補助としてだけでなく、病型分類、将来起こりえる臓器障害の予測にも極めて有用である。

4 SScにおける神経病変

SSc患者は多彩な症状を呈するが、中枢神経、末梢神経、自律神経、精神症状を含めた神経障害は極めてまれである。時に脳血管障害や血管炎により末梢神経障害を伴うが、SSc固有病変ではなく合併病態による。抗リン脂質抗体症候群の併発、動脈硬化、慢性腎疾患が脳梗塞のリスクとなり、腎クリーゼによる悪性高血圧、末梢循環障害に対して用いられた抗血小板薬や抗凝固薬、血栓性微小血管障害が脳出血のリスクとなる。また、近年SSc自体が動脈硬化の促進因子であることも示されている³⁾。dcSScでは高率に腱病変を併発し、手根管症候群をしばしば伴う。時に結節性多発動脈炎や顕微鏡的多発血管炎を併発して多発単神経炎をきたす。

2013年にSScにおける神経病変についての系統的レビューが実施された³⁾。それによると、コホート研究における神経病変の頻度は1-40

%と大きな開きがあり、その主な理由は定義の違いによる。最も報告数が多いのは抑うつ症状や不安といった精神症状で、報告された事象全体の70%を超えている。末梢神経障害では単神経障害、特に三叉神経障害が最も多く、中枢神経障害では頭痛が圧倒的に多い。三叉神経障害は感覚障害が主体で神経痛の頻度が低い。三叉神経障害はSScのみならず混合性結合組織病、シェーグレン症候群などの膠原病でみられることから、必ずしもSScに特有な病変ではない。三叉神経障害と抗U1RNP抗体陽性例との関連が報告されている⁴⁾。したがって、現状ではSSc固有の神経病変の存在については否定的と考えられている。

5 SScにおける骨格筋障害

SSc患者では高率に筋力低下を認め、その頻度は70%以上と報告されている。詳細な徒手筋力試験で評価した検討では、重度の筋力低下11%、やや重度19%、中程度34%、軽度17%にみられたと報告されている⁵⁾。SScでは骨格筋障害は高頻度であるが、この中には皮膚硬化による関節拘縮や心、肺、腎など内臓機能低下による日常生活動作制限に伴った廃用性萎縮による二次的な要素も含まれる。1,095例を対象としたコホート研究では、筋力低下に加えて、筋原性酵素の上昇、筋電図における筋原性パターン、筋生検における筋線維の壊死・再生・炎症性細胞浸潤のうち2つ以上のいずれかを満たす頻度はわずか17%と報告されている⁶⁾。これらの所見を組み合わせる有する場合は筋炎の存在が示唆される。一部の症例は組織学的にも明確な筋炎が証明されPM/DMオーバーラップ症候群として把握される。このような例ではステロイドをはじめとした免疫抑制療法が有効である。一方で、筋力低下があっても、筋線維のまだらな減少と線維化が主体で、免疫抑制療法の効果が得られない例も存在することから、SScでみられる筋障害の病態は多様であることは明白である。コホートにおける筋障害の頻度には14-96%と大きなばらつきがみられるのはその

表 2 SSc にみられる骨格筋障害

	SSc 固有病変	筋炎オーバーラップ症候群	廃用性萎縮
SSc 病型 分 布	dcSSc > lcSSc	lcSSc > dcSSc	dcSSc > lcSSc
筋力低下の程度	対称性, 近位筋優位 軽度	対称性, 近位筋優位 軽度～重度	対称性, 近位筋優位 軽度
筋原性酵素の上昇	なし, あっても軽度 (基準値の 5 倍以内)	必発, 著明な上昇を 認めることあり	なし
皮膚症状	なし	時にゴットロン徴候などを伴う	なし
生検所見	筋線維のまだらな壊死・線維化 炎症性細胞浸潤に乏しい	筋線維の壊死・再生 炎症性細胞浸潤	筋線維の減少
免疫抑制療法に対する反応	通常はなし	あり	なし
関連する自己抗体	—	抗 Ku 抗体 抗 U1RNP 抗体 抗 RuvBL1/2 抗体 (抗 PM-Scl 抗体)	—

ためである。通常は対称性かつ近位筋優位の筋力低下を呈するが、まれに後屈筋に限定した首下がり症候群(dropped head syndrome)を呈することがある⁹⁾。

筋生検所見は極めて多彩で、筋線維の壊死、筋周膜、筋外膜などの間質の線維化、血管内膜の線維化による腔狭窄、単核球優位の炎症性細胞浸潤が様々な程度に混在する。これらの所見は大きく 2 つのコンポーネントに分類できる。まず、筋線維のまだらな壊死、線維化、細小血管病変は SSc の末梢循環障害に関連した変化で、心筋や消化管など平滑筋にも共通した所見である。細動脈レベルでの腔狭窄に加えて、レイノー現象に代表される血管攣縮により組織の間欠的な虚血が繰り返され、その結果として筋線維のまだらな壊死、線維化組織への置換が進行する。このような例では筋原性酵素の上昇を欠くことが多く、上昇しても軽度にとどまる。病態検出にはクレアチンキナーゼよりアルドラーゼの方が検出感度に優れることが報告されている⁸⁾。もう一つのタイプは筋線維の壊死・再生、炎症性細胞浸潤に代表される筋炎である。SSc では浸潤するリンパ球は CD4⁺ T 細胞, CD8⁺ T 細胞, B 細胞などで一定の傾向はない。

SSc 患者では、廃用性萎縮を除けば SSc 固有病変による筋障害、筋炎のオーバーラップ症候群の 2 つの病態で骨格筋障害が起これと考えれ

ば理解しやすい(表 2)⁹⁾。前者では、特に治療介入しなくても急速に進行することはない。高度の筋力低下をきたすことはない。このような例では免疫抑制療法に対する反応は期待できない。一方、筋生検で筋炎所見を有した例のほぼ全例で免疫抑制療法が有効であったことが示されている。したがって、臨床的に区別が難しい場合は筋生検で組織学的に判断せざるを得ない。筋炎所見が明らかでなかった際には、カルシウム拮抗薬など血管拡張薬が有効かもしれない。なぜなら、類似病態である心筋障害ではカルシウム拮抗薬の投与が病変進行を抑える可能性が示されているからである¹⁰⁾。

骨格筋障害を有する SSc では心筋障害の頻度が高いことが報告されている⁶⁾。最近の SSc 単独, PM 単独, SSc-筋炎オーバーラップ症候群の 3 群間で臨床症状を比較したコホート研究では、オーバーラップ症候群で心筋病変と間質性肺疾患の頻度が高いことが示されている¹⁾。

6 筋障害と自己抗体

SSc では多彩な自己抗体が検出され、それぞれが特有の臨床病型と密接に関連することが知られている。SSc-筋炎オーバーラップ症候群と関連する自己抗体として抗 PM-Scl 抗体, 抗 U1RNP 抗体, 抗 Ku 抗体, 抗 RuvBL1/2 抗体が

表3 SSc-筋炎オーバーラップ症候群で検出される自己抗体

	抗 PM-Scl 抗体	抗 U1RNP 抗体	抗 Ku 抗体	抗 RuvBL1/2 抗体
欧米白人 SSc における頻度	6 %	2 %	3 %	<2 %
日本人 SSc における頻度	0 %	15 %	3 %	<2 %
抗核抗体の染色パターン	核小体型 (nucleolar)	斑紋型 (speckled)	均質型 (homogeneous)	斑紋型 (speckled)
発症年齢のピーク	30 歳代	30 歳代	30 歳代	60 歳代
筋炎の頻度	50 %	20 %	50 %	50 %
dcSSc の頻度	20-30 %	10-20 %	20-30 %	70 %
皮膚筋炎の定型疹	30 %	<10 %	<10 %	<10 %
その他の特徴	重篤な臓器障害がなく生命予後良好	関節炎、漿膜炎など炎症所見を伴うことが多い	間質性肺疾患が多い	男性例が多い 心筋障害が多い

同定されている。個々の自己抗体は SSc-筋炎オーバーラップ症候群に高率に検出される点は共通しているが、関連する臨床症状は異なる(表3)^{12,13)}。現状では抗 U1RNP 抗体以外は保険診療で測定ができないが、抗核抗体の染色パターンである程度の想定は可能である。ただし、抗 PM-Scl 抗体は白人の SSc-筋炎オーバーラップ症候群で最も頻度が高いが、日本人では陽性例の報告はない。それに対して、日本人では抗 U1RNP 抗体の頻度が高く、明らかな民族差がある点は興味深い。

おわりに

多彩な症状を呈する SSc で障害がみられない唯一の臓器が神経系である。その理由は明らかではないが、中枢神経では障害後の瘢痕治癒過程で線維化に乏しいことが関連しているのかもしれない。一方、骨格筋障害は高頻度にみられるが、いまだにその病態に関する報告は少なく、十分理解されていない。今後の基礎、臨床両面での研究の発展が望まれる。

VI

その他の免疫性神経疾患

文 献

- 1) van den Hoogan 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.
- 2) Man A, et al: The risk of cardiovascular disease in systemic sclerosis: a population-based cohort study. *Ann Rheum Dis* **72**: 1188-1193, 2013.
- 3) Amaral TN, et al: Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* **43**: 335-347, 2013.
- 4) Searles RP, et al: Isolated trigeminal sensory neuropathy: early manifestation of mixed connective tissue disease. *Neurology* **28**: 1286-1289, 1978.
- 5) Medsger TA Jr, et al: Skeletal muscle involvement in progressive systemic sclerosis(scleroderma). *Arthritis Rheum* **11**: 554-568, 1968.
- 6) Follansbee WP, et al: Cardiac and skeletal muscle disease in systemic sclerosis(scleroderma): a high risk association. *Am Heart J* **125**: 194-203, 1993.
- 7) Rosato E, et al: Drooped head syndrome and systemic sclerosis. *Joint Bone Spine* **76**: 301-303, 2009.
- 8) Toledano C, et al: Aldolase predicts subsequent myopathy occurrence in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther* **14**: R152, 2012.

- 9) Ranque B. et al: A descriptive and prognostic study of systemic sclerosis-associated myopathies. *Ann Rheum Dis* **68**: 1474-1477. 2009.
- 10) Allanore Y. et al: Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* **69**: 218-221. 2010.
- 11) Bhansing KJ. et al: Scleroderma-polymyositis overlap syndrome versus idiopathic polymyositis and systemic sclerosis: a descriptive study on clinical features and myopathology. *Arthritis Res Ther* **16**: R111. 2014.
- 12) Koschik RW. et al: Anti-PM-Scl antibody in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* **30**: S12-S16. 2012.
- 13) Kaji K. et al: Autoantibodies to RuvBL1 and RuvBL2: a novel systemic sclerosis-related antibody associated with diffuse cutaneous and skeletal muscle involvement. *Arthritis Care Res* **66**: 575-584. 2014.



特集

リウマチ医に必要な消化器疾患の最新知識

腸管嚢胞状気腫症の
病態・診断・治療*

白井 悠一郎**

桑名 正隆**

Key Words : pneumatosis cystoides intestinalis

はじめに

腸管嚢胞状気腫症は、腸管壁の粘膜下あるいは漿膜下に多発性の嚢胞状の気体貯留(気腫)を生じた病態である。稀とされているが、多様な膠原病に生じることやステロイド使用との関連が示唆されており、膠原病診療においても腹部症状をきたした際に念頭におくべき病態と考えられる。一方で、それらの報告が基礎疾患ごとのcase reportやcase seriesにとどまっていることから、本稿では本病態について概説の上、膠原病全般との関連について述べた。なお、英語表記ではpneumatosis cystoides intestinalis (PCI)だが、腸管嚢胞状気腫症(日本リウマチ学会用語集)、腸壁嚢状気腫症(日本消化器病学会用語集)、腸管嚢胞状気腫症(日本外科学会用語集)をはじめ、腸管嚢腫様気腫症、腸管気腫性嚢胞症など、さまざまな日本語表記が用いられている。今後の用語の統一が本病態の整理と理解に不可欠である。

臨床特徴

PCIの正確な頻度は明らかではないが、有病率が0.03%との報告がある¹⁾。そのなかで、特発性が15%、基礎疾患に伴う続発性が85%を占め

る²⁾。続発性では、慢性肺疾患(肺気腫など)、炎症性腸疾患(クローン病・潰瘍性大腸炎)、腸閉塞、膠原病(後述)、血液疾患の骨髄移植などが基礎疾患として知られている。PCIの多くは空腸・回腸に発生し、ときに大腸に生じる³⁾。

ほとんどの症例は無症状で経過することが多い。症状を有する場合も、嘔吐、腹部膨満感、体重減少、腹痛、下痢、便秘など特異的な症状に乏しい³⁾。身体所見では、所見が認められないか、腹部膨満のみである。したがって、過敏性腸炎と診断されることもある。

気腫が腸管壁の漿膜下にある場合、粘膜が保たれていても、漿膜側が破綻して気体が腹腔内に漏れ、気腹症(pneumoperitonium)の原因となることがある。緊急性を要する消化管穿孔による気腹症との鑑別がきわめて重要になるが、自覚症状・腹膜刺激症状・炎症反応上昇が乏しく、CTで特徴的な所見(腸管壁内の気腫)を認める点が消化管穿孔と異なる。

病 因

PCIの病因はまだ明らかになっていないが、以下の4つの機序が想定されている。このうちいずれかということではなく、これらの要因が複合的に組み合わさって発症すると考えられている。

1. 機 械 説

腸管の通過障害や炎症により腸管内圧が亢進

* Pathogenesis, diagnosis, and management in pneumatosis cystoides intestinalis.

** Yuichiro SHIRAI, M.D., Ph.D. & Masataka KUWANA, M.D., Ph.D.: 日本医科大学アレルギー・膠原病内科[〒113-8603 東京都文京区千駄木1-1-5]; Department of Allergy and Rheumatology, Graduate School of Medicine, Nippon Medical School, Tokyo 113-8603, JAPAN