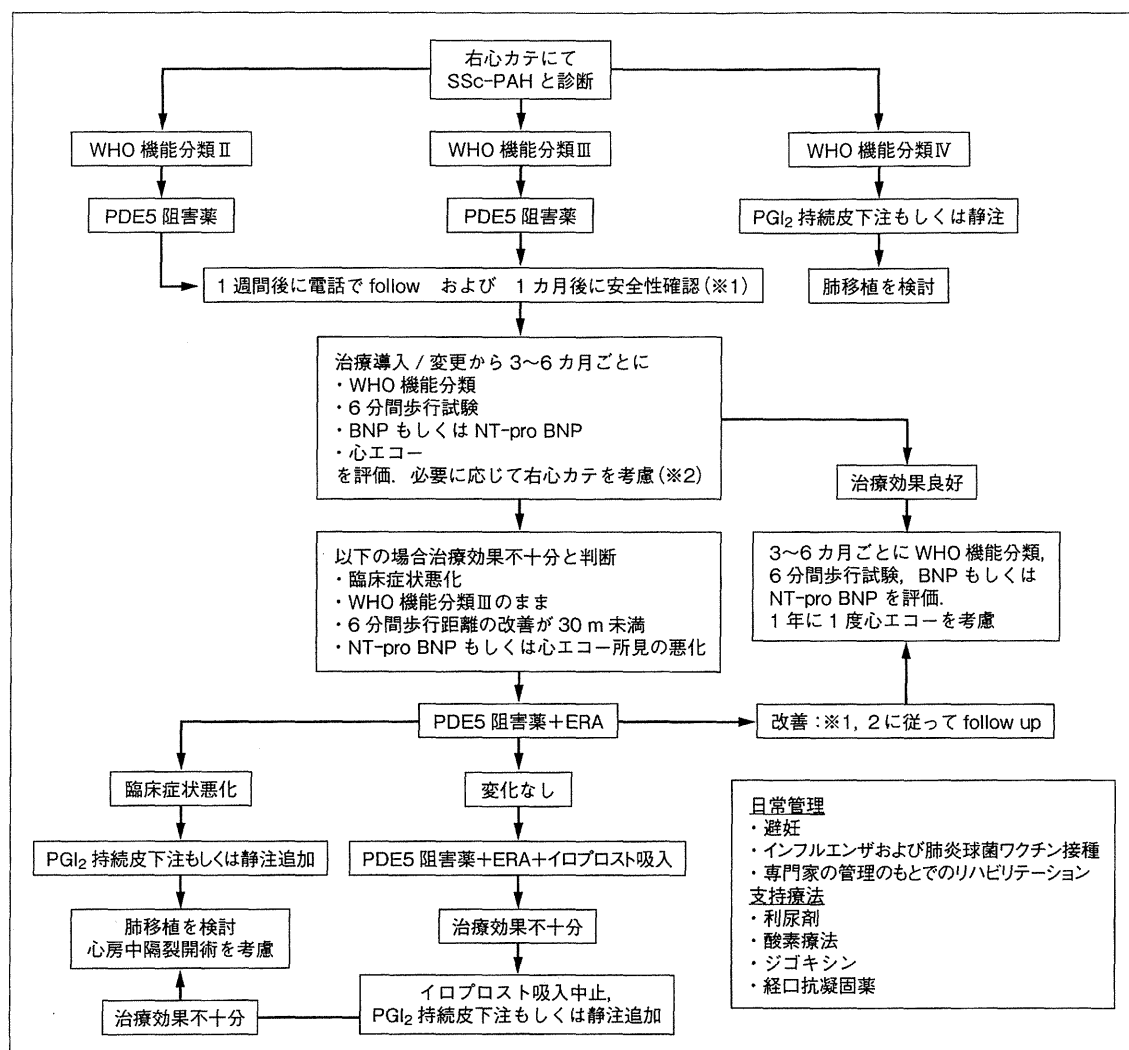


図4 SSc-PAH の治療アルゴリズム(文献²⁰⁾より引用改変)

PDE5 阻害薬：シルデナフィル，タダラフィル

ERA：ボセンタン，アンプリセンタン

PGI₂ 持続皮下注もしくは静注：エポプロステノール，トレプロステニル。

しては72%の専門医がERAを第一選択薬としているなど²¹⁾，PAH治療薬の使用法は国や施設によって大きく異なっているのが実態である。わが国においては，SSc-PAHに限らずPAHに対しては積極的な併用療法を行っている施設が多いと思われる。併用療法の方法も，図4のように1剤ずつ治療効果を見ながら3~6カ月ごとに薬剤を追加していく“Sequential combination therapy”よりも，初めから複数の薬剤を投与する“Up-

front combination therapy”が好まれる傾向がある。2014年の欧州呼吸器学会において，アンプリセンタンとタダラフィルを初期から併用すると，それぞれの単剤群と比べて臨床的悪化/死亡イベント発生のリスクを50%低下させることが報告された(AMBITION試験)²²⁾ことにより，Upfront combination therapyは今後ますます広まっていくものと考えられる。さらに，2015年のヨーロッパリウマチ学会では，63%(118/187)

がSSc-PAHからなるCTD-PAHの集団におけるサブ解析においてもほぼ同様の結果が報告され、SSc-PAHにおいてもUpfront combination therapyの有用性が期待される。ただし、先に述べたようにPVODやPVH合併例においては安易な肺血管拡張薬の使用は病態を悪化させる恐れがあるため、個々の病態に応じた治療を行うことが重要である。

また、図4に示したように、治療抵抗性の症例やWHO機能分類Ⅲ度ないしⅣ度の重症例ではエボプロステノールの使用が考慮されるが、エボプロステノールは換気血流ミスマッチを来して酸素化を悪化させる可能性があるため、ILDを合併していることの多い強皮症患者に対する使用は慎重に判断することが求められる。また、膠原病性のPAHの場合には免疫抑制剤の使用も考慮されるが、SSc-PAHに関しては免疫抑制剤の有効性が期待できるケースは少なく、その適応も慎重に判断すべきである。

積極的なスクリーニングが行われるようになった結果、肺動脈圧が境界域高値(21~24 mmHg)、あるいはWHO機能分類Ⅰ度の状態で発見されるケースも少なくない。しかしながら、現状では国内外のPAHガイドラインともにこのような症例に対する治療介入については一切触れていない。このため、このような症例に対する治療介入は現状では推奨されないが、今後新たなエビデンスが出てくれば推奨度は変わってくる可能性がある。Kovacsらは、mPAPが正常上限程度(15.5±3.2 mmHg)であったSSc患者10名につき、12カ月間無治療で経過観察し、その後6カ月間ボセンタン投与を行ったところ、12カ月後には18.0±3.2 mmHgと有意なmPAPの上昇を認めたが、ボセンタン投与により15.5±3.1 mmHgと低下を認めたことを報告している²³⁾。このように、SSc-PAHは進行性の病態と考えられることから、より早期に治療介入を行うことで血行動態や予後を改善できる可能性があり、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

新しい治療薬としては、近年PAH治療薬として開発が進められていた血小板由来増殖因子(PDGF)受容体阻害薬であるイマチニブについ

て、14カ国で202人が参加して国際共同Ⅱ/Ⅲ相試験が行われた(IMPRESS study)²⁴⁾。これによれば、一次エンドポイントである24週後の6分間歩行の変化について、実薬群ではプラセボ群に比して32 m($p=0.002$)の延長を、副次評価項目の肺血管抵抗についてもプラセボ群に比して379 dyne·sec·cm⁻⁵($p<0.001$)の改善を認めた。ところが、イマチニブは臨床的悪化までの時間を延長させることができず、また、重大な有害事象の発生率や服薬の中断率はイマチニブ群で高く(順に44% vs. 30%, 33% vs. 18%)、特にワーファリンとイマチニブを併用している患者において8人に硬膜下血腫が発生したことが問題となった。このため、イマチニブはわが国をはじめ各国でPAHに対する適応拡大の承認申請が行われたものの、いずれも承認には至らなかった。しかし、OverbeekらがSSc-PAH(5名)、IPAH(9名)、PVOD(9名)の患者の肺組織において、種々のレベルの血管におけるPDGF受容体 β (PDGFR- β)の発現を検討したところ、IPAHやPVODの患者ではPDGFR- β が発現していない症例もあったのに対し、SSc-PAHでは全例でPDGFR- β が発現しており、その強度も強かったことを報告している²⁵⁾。このことから、SSc-PAHにおける血管リモデリングにおいてはIPAHに比してよりPDGFの関与が深いことが示唆され、イマチニブはSSc-PAH治療にはやはり有効なものではないかと筆者は考えており、今後さらなる検証が行われることを期待している。イマチニブの開発が中止されて以降、新たな作用機序をもったPAH治療薬の開発は停滞傾向にあるが、抗CD20モノクローナル抗体のリツキシマブについては皮膚の繊維化やILDに対して有効であることが示され²⁶⁾、SSc-PAHに対しても現在海外で第Ⅱ相試験が進行中である²⁷⁾。

以上のようにSSc-PAHは治療抵抗性で予後不良であることから、肺移植レシピエント登録が可能な年齢(両肺移植ならば55歳未満、片肺移植ならば60歳未満)の患者では、早めに登録を考慮すべきである。SScの患者は逆流性食道炎を合併していることが多く、移植後の誤嚥性肺炎のハイリスクとなる。また、腎障害を有していることも

表 2 基礎疾患別肺移植後の生存率(文献²⁸⁾より引用改変)

Reference	N	30日生存率		6ヵ月生存率		1年生存率		2年生存率		3年生存率	
		SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc	SSc	Non-SSc
Pakhale 2002	9	88.9%	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA	NR	NA
Massad 2005	47	85%	NR	NR	NR	67.6%	75.5%	58%	66.5%	45.9%	58.8%
Schachna 2006	29	69%	80% ILD 79% IPAH	69%	80% ILD 79% IPAH	59%	59% ILD 74% IPAH	52%	37% ILD 58% IPAH	NR	NR
Shitnit 2009	7	NR	NR	NR	NR	88%	84%	NR	NR	73%	NR
Saggar 2010	15	NR	NR	NR	NR	93.4%	86.9%	80%	71.1%	NR	NR
Crespo 2011	67	91%	95%	NR	NR	73%	86%	NR	NR	NR	NR
Sottile 2011	22	NR	NR	85%	90% ILD 90% IPAH	79%	83% ILD 90% IPAH	NR	NR	68%	69% ILD 90% IPAH

SSc：全身性強皮症，Non-SSc：SSc以外の基礎疾患，ILD：間質性肺疾患，IPAH：特発性肺動脈性肺高血圧症，NA：該当なし，NR：報告なし

多く、腎毒性の強い免疫抑制剤使用の障害となる。このため、SScを基礎疾患に有する患者はPAHにしてもILDにしても移植が困難なケースが多いが、SSc-PAHやSSc-ILDのために肺移植を受けた患者の予後は、30日で69～91%、1年で59～93%、3年で46～73%と、報告によって数字に差はあるものの、それぞれの報告においてはSSc以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者の成績とほとんど差がないことが明らかとなっており(表2)²⁸⁾、今後はSSc-PAHやILD-PHの患者においては治療抵抗性であれば積極的に肺移植レシピエント登録を行っていくべきと考えられる。

文 献

- 1) 循環器病の診断と治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)．
- 2) Fisher MR, Mathai SC, Champion HC, et al: Clinical differences between idiopathic and scleroderma-related pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 54: 3043-3050, 2006
- 3) Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A, et al: Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J* 34: 371-379, 2009
- 4) Günther S, Jaïs X, Maitre S, et al: Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 64: 2995-3005, 2012
- 5) 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* 60: 569-577, 2009
- 6) Avouac J, Airò P, Meune C, et al: Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol* 37: 2290-2298, 2010
- 7) Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al: The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 60: 1831-1839, 2009
- 8) Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, et al: Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol* 38: 2172-2179, 2011
- 9) Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al: Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 151-157, 2009
- 10) Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al: High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 42: 1083-1091, 2013
- 11) Galiè 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* 30: 2493-2537, 2009
- 12) Mukerjee D, St George D, Knight C, et al: Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology* 43: 461-466, 2004
- 13) Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al: Comparison of

- brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 37: 2064-2070, 2010
- 14) Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al: Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int* 31: 263-267, 2011
- 15) Zhang CY, Ma LL, Wang LX: Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Exp Clin Cardiol* 18: e37-39, 2013
- 16) Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, et al: Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis* 73: 1340-1349, 2014
- 17) Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al: Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum* 63: 3522-3530, 2011
- 18) Grünig E, Weissmann S, Ehlken N, et al: Stress Doppler echocardiography in relatives of patients with idiopathic and familial pulmonary arterial hypertension: results of a multicenter European analysis of pulmonary artery pressure response to exercise and hypoxia. *Circulation* 119: 1747-1757, 2009
- 19) Codullo V, Caporali R, Cuomo G, et al: Stress Doppler echocardiography in systemic sclerosis: evidence for a role in the prediction of pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum* 65: 2403-2411, 2013
- 20) Chaisson NF, Hassoun PM: Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest* 144: 1346-1356, 2013
- 21) Walker KM, Pope J: Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails—a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 42: 42-55, 2012
- 22) Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 373: 834-844, 2015
- 23) Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al: Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum* 64: 1257-1262, 2012
- 24) Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC, et al: Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation* 127: 1128-1138, 2013
- 25) Overbeek MJ, Boonstra A, Voskuyl AE, et al: Platelet-derived growth factor receptor- β and epidermal growth factor receptor in pulmonary vasculature of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension versus idiopathic pulmonary arterial hypertension and pulmonary veno-occlusive disease: a case-control study. *Arthritis Res Ther* 13: R61, 2011
- 26) Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al: Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*, 2014 (In Press)
- 27) National Institutes of Health Clinical Center. A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II multicenter trial of a monoclonal antibody to CD20 (rituximab) for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). NCT01086540. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01086540>. Accessed December 12, 2012.
- 28) Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al: Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med* 107: 2081-2087, 2013

診 断 と 治 療〔第 103 卷・第 6 号〕別 刷

2015 年 6 月 1 日発行

発 行 所 株 式 診 断 と 治 療 社
会 社

肺高血圧症に対する治療薬の使い方

Author 波多野 将 東京大学医学部附属病院循環器内科

KeyWords ◎急性肺血管反応試験 ◎逐次併用療法 ◎初期併用療法 ◎プロスタサイクリン
◎エンドセリン受容体拮抗薬(ERA) ◎ホスホジエステラーゼ5(PDE5)阻害薬

Headline

- 1 急性肺血管反応試験陽性の特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(I/HPAH)の患者に対してはカルシウム拮抗薬の投与を考慮する。
- 2 それ以外のPAH患者に対してはプロスタサイクリン製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬を組み合わせ投与する。
- 3 1剤ずつ投与して3~6か月ごとに治療効果を判定し、治療効果が不十分であれば次の薬剤を投与する方法(逐次併用療法)がガイドライン上推奨されているが、近年重症例に対しては始めから2剤ないし3剤の併用を行う方法(初期併用療法)の有用性も報告されている。
- 4 膠原病性PAH(CTD-PAH)の場合には、免疫抑制療法が有効な場合があるので、必ず専門家にコンサルトする。
- 5 手術不能もしくは手術後に残存・再発した慢性血栓塞栓症性肺高血圧症(CTEPH)に対しては、2014年に可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬であるリオシグアト(アテムパス[®])が保険適用となった。アテムパスは2015年2月にPAHに対しても適応拡大となった。

PAHに対する治療手順の概略

肺動脈性肺高血圧症(pulmonary arterial hypertension:PAH)に対する治療手順を図1¹⁾のフローチャートに示した¹⁾。PAHの治療は原則このフローチャートに従って行うが、膠原病性PAH(connective tissue disease-PAH:CTD-PAH)の場合には免疫抑制療法が有効である場合があるので、図2²⁾のフローチャートに示したとおり、まず免疫抑制療法の適否について検討する²⁾。全身性エリテマトーデス(systemic lupus erythematosus:SLE)、混合性結合組織病、Sjögren症候群に合併したPAHに対しては免疫抑制療法が有効なことが多いが、全身性強皮症に合併したPAHに対しては無効なことが多い。詳しくは「膠原病に合併した肺高血圧症」の項目を参照されたい。

現在のガイドライン上は1剤ずつ投与して

3~6か月ごとに治療効果を判定し、治療効果が不十分であれば次の薬剤を投与する方法(逐次併用療法)が推奨されている。PAHの重症度および予後評価のためのパラメーターにはp.722表3のようなものがあり、治療効果判定の段階でこれらのパラメーターの中でひとつでも予後不良と判断されるものがあるならば、治療をさらに強化するべきと考えられる。

さらに近年では、始めから2剤ないし3剤の併用を行う方法(初期併用療法)の有効性も報告されてきている。2014年の欧州呼吸器学会において、アンブリセンタンとタダラフィルの初期併用療法の有効性を検討した試験(AMBITION試験)の結果が発表されたが、これによれば、初期併用療法群(253名)はいずれか一方の単剤治療群(アンブリセンタン単剤群126名、タダラフィル単剤群121名)に比べ、イベント(死亡、PAH増悪による入院、疾患進行あるいは十分な

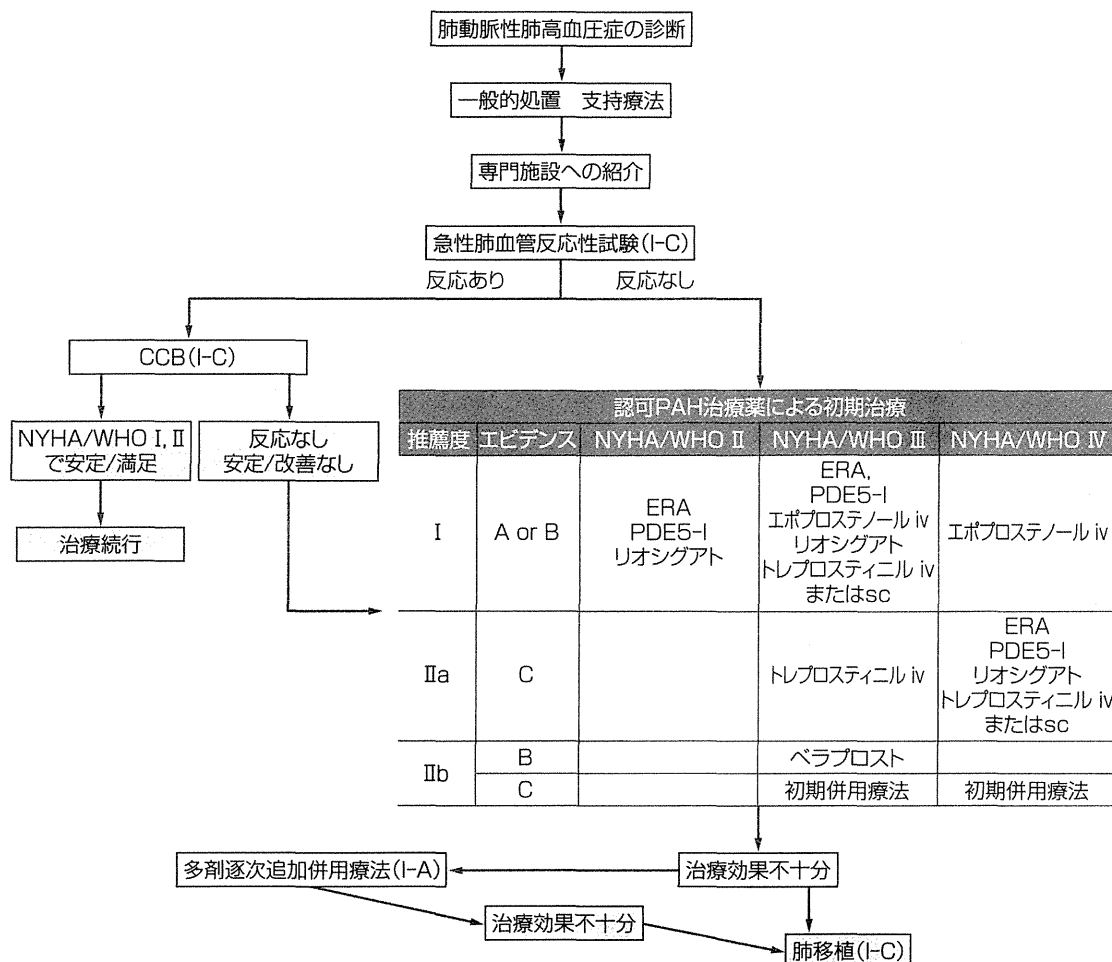


図1 肺動脈性肺高血圧症に対する治療手順

ERA：エンドセリン受容体拮抗薬（アンプリセンタン，ボセンタン，マシテンタン）

PDE5-I：ホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルデナフィル，タダラフィル）

（文献1より）

治療効果が認められない状態の長期継続で定義)発生リスクを50%低下させた(ハザード比0.502, $P=0.0002$)。この結果をもとに今後初期併用療法はさらに広まっていくものと予想され、始めから1剤では治療目標を達成できないことが予想されるような重症例に対しては積極的に行っていくべきと考えられる。

肺血管拡張薬各論

1. カルシウム拮抗薬

図1に示したとおり，PAHの患者の治療方針決定にあたってはまず急性血管反応性試験を行

うことが推奨されている。急性血管反応性試験とは右心カテーテル検査中に短時間作用性の肺血管拡張薬を投与して肺血行動態の変化を観察するものであり，エボprostenoール持続静注，アデノシン静注，一酸化窒素(NO)吸入などが用いられる。心拍出量の低下なく平均肺動脈圧が10 mmHg以上低下し，40 mmHg以下となることが陽性の基準とされ，特発性/遺伝性肺動脈性肺高血圧症(idiopathic/heritable PAH:I/HPAH)患者の約10%が陽性になるとされる。急性肺血管反応性試験陽性の症例ではカルシウム拮抗薬の投与が有効とされ，ニフェジピン(ヘル

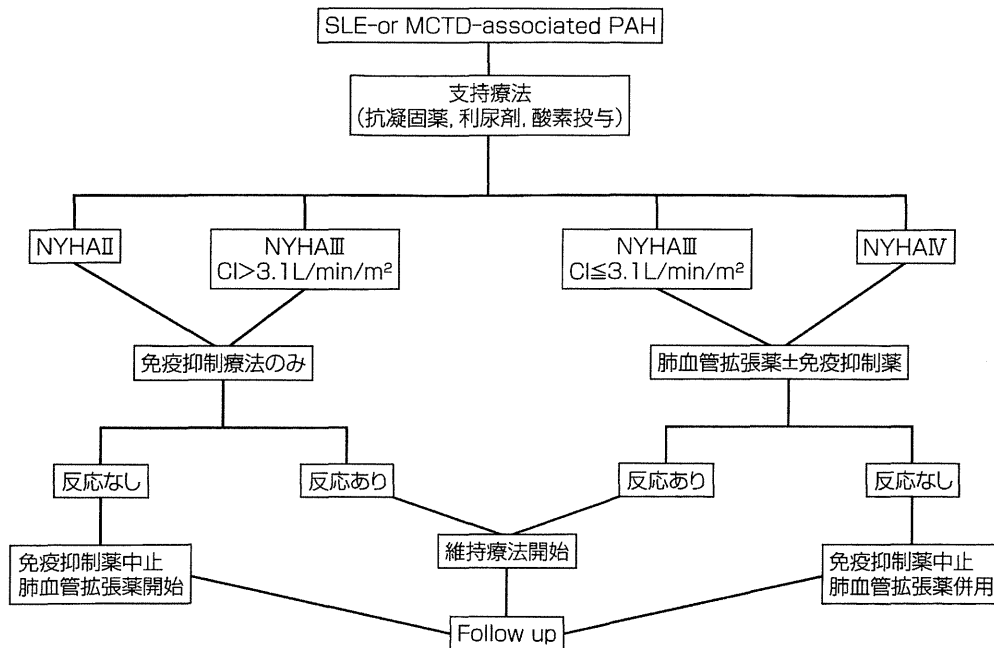


図 2 SLE および MCTD による PAH の治療手順
Sjögren 症候群による PAH も同様の治療手順に従う。
(文献 2 より改変)

ベッサー R[®]), ジルチアゼム (アダラート CR[®]), アムロジピン (ノルバスク[®]) などが用いられる。ただし, いずれも PAH に対しては保険適用外である。高用量の投与が有効とされ, 欧米ではニフェジピン 240 mg/日, ジルチアゼム 720 mg/日投与などの報告があるが, 実際の投与にあたっては認容性などをみながら慎重に判断する。

2. プロスタサイクリン製剤

a) ベラプロスト

ベラプロスト (ドルナー[®], プロサイリン[®]) は経口のプロスタサイクリン誘導体であり, 細胞内サイクリック AMP の増加により血管拡張作用とともに血小板凝集抑制作用, 平滑筋増殖抑制作用を有する。ドルナー[®], プロサイリン[®] は半減期が短いため分 3 ないし分 4 の投与が必要であるが, ベラプロストには分 2 での投与が可能な徐放剤 (ケアロード LA[®], ベラサス LA[®]) もある。また, 1 日最大投与量もドルナー, プロサイリンは 180 μg なのに対し, 徐放剤であれば 1 日 360 μg までの投与が可能である。主たる副

作用として頭痛, 顔面潮紅, ほてりなどがあり, これらの副作用により増量が困難になる場合がある。そのような場合には, 服薬回数を増やすことにより 1 日投与量を減らすことなく 1 回投与量を減らすことができるので, 副作用が強い症例などでは考慮する (たとえば, 分 2 を分 3 にする)。

b) エポプロステノール

エポプロステノール (フローラン[®], エポプロステノール ACT[®]) は持続静注により投与するプロスタサイクリン製剤であり, WHO 機能分類 III ないし IV 度の PAH で, 他の PAH 治療薬で十分な効果を得られない場合に使用を考慮する。エポプロステノールはアルカリ性の製剤であるため, 必ず専用の溶解液のみで溶解し, 単独ルートで投与する。また, 容易に静脈炎を起こすので, 緊急時を除いては中心静脈から投与する。また, フローラン[®] は冷却 (2~8℃) 下では 48 時間安定であるが, 常温では不安定であり, 8 時間以内に投与を終了しなければならない。

い(シリンジポンプで投与する場合、1日分のフローラン®を調製した後、三つのシリンジに分け、すぐに投与する分以外のシリンジは冷蔵庫で冷却しておく)。光にも不安定であるため、遮光して使用する。一方、エポプロステノールACT®は熱に安定であるため、夏場以外は常温での投与が可能である。

開始用量は1~2 ng/kg/分であるが、重症例では0.25~0.5 ng/kg/分とし、必要に応じてドブタミンを併用する。以後、10~15 ng/kg/分までは1日0.5~1 ng/kg/分ずつ増量する。在宅治療に移行する場合には、この間にヒックマンカテーテルを挿入し(図3)、薬液の調整法やポンプの使用法につき患者指導を行う。在宅治療に際しては携帯型精密輸液ポンプ(CADD Regacy™ PLUS®)を使用して投与を行う(図4)。投与速度が10~15 ng/kg/分以上となってからは、週に1回程度、1回1 ng/kg/分程度の増量を続ける。30~50 ng/kg/分を維持量としている施設が多いが、肺動脈圧の十分な低下が得られるまで、50 ng/kg/分を超えた高用量の投与を行っている施設もある。

おもな副作用としては、頭痛、潮紅、発疹、下痢、血小板減少、甲状腺機能異常(機能亢進症および低下症のいずれも起こりうる)、顎下腺痛、足底痛などがある。いずれも対症療法を行うとともに、増量の延期・中止で対処する。減量が必要となる場合もあるが、急激な減量は症状の悪化を招く危険があるため、原則増量したときと同じ速度で減量を行う。甲状腺機能異常に対しては、必要に応じて抗甲状腺薬や甲状腺ホルモンの投与を行う。右心不全の急性増悪時の患者、重篤な左心機能障害のある患者、重篤な低血圧の患者では、フローランの血管拡張作用によりその病態をさらに悪化させるおそれがあるため、投与は原則禁忌である。

c) トレプロステニル

トレプロステニル(トレプロスト®)は持続静注もしくは皮下注により投与するプロスタサ

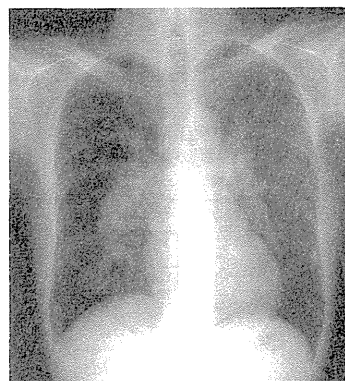


図3 エポプロステノール持続静注療法施行中の患者の胸部X線
左鎖骨下静脈からヒックマンカテーテルを挿入されている。



図4 携帯型精密輸液ポンプ(CADD Regacy™ PLUS®)

イクリン製剤であり、わが国では2014年9月に薬価収載となった。力価はエポプロステノールの2/3~1/2程度と考えられており、エポプロステノールと同等の治療効果を得るためには1.5~2倍程度の投与量が必要である。増量法も前項のエポプロステノールの増量法をおおむね1.5~2倍にして考えればよい。インスリンポンプを用いた持続皮下注が可能であるが、穿刺部痛が必発なので疼痛対策が必要である。通常は薬液の交換の度に針も刺し変えるが、同一の穿刺部位を長期(1週間以上)継続すると疼痛が軽減するとの報告もあり、疼痛の強い患者に対しては試みる価値があると思われる³⁾。常温で安

表 1 ポセンタンと併用禁忌, もしくは併用注意の薬剤

	本剤の血中濃度が上昇	本剤の血中濃度が低下	併用薬の血中濃度が低下
併用禁忌薬	シクロスポリン タクロリムス		シクロスポリン タクロリムス
併用注意薬	ケトコナゾール フルコナゾール HIV 感染症治療薬	リファンピシン セイヨウオトギリソウ (セントジョーンズワート) 含有食品	ワルファリン HMG-CoA 還元酵素阻害薬 Ca 拮抗薬 経口避妊薬 PDE5 阻害薬

定であるため、薬液の交換は2～3日に1回でよい(ただし、高用量となり薬液が不足してしまう場合にはこの限りではない)。持続静注で投与する場合の投与法はエポプロステノールに準じる。溶解液として蒸留水、生理食塩水も使用可能であるが、中性の溶解液はカテーテル感染のリスクを高めるため、アルカリ性のフローラン®の溶解液を用いるのがよい⁴⁾。

3. エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)

a) ポセンタン(トラクリア®)

ボセンタンはエンドセリンの二つの受容体 ET_A と ET_B の両者を阻害するエンドセリン受容体拮抗薬(endothelin receptor antagonist: ERA)であり、エンドセリンによる血管収縮や血管のリモデリングを抑制する。最初の4週間は1回62.5 mgを1日2回投与し、認容性に問題がなければ投与5週目から1回125 mgを1日2回投与する。

副作用としては約10%の患者で肝機能障害が発現する。このため、原則として投与開始3か月間は2週間に1回肝機能検査を行う。GOT、GPTが基準値上限(upper limit of normal: ULN)の3倍を超えた場合には、減量または投与を中止する。ULNの8倍以上となった場合には投与を再開してはならない。このため、中等度あるいは重度の肝障害のある患者に対する投与は禁忌である。また、動物実験で催奇形性が報告されているため、妊婦又は妊娠している可能性のある婦人への投与は禁忌である。

おもに薬物代謝酵素チトクローム P450 (CYP2C9, CYP3A4)で代謝されるので、これら

で代謝される薬剤と併用することにより本剤もしくは併用薬の血中濃度が増減するため、下記の薬剤との併用は禁忌、もしくは併用注意である(表1)。また、グリベンクラミドとの併用により、肝機能障害の発現率が2倍に上昇するとの報告があり、グリベンクラミドとの併用も禁忌である。

b) アンブリセンタン(ヴォリブリス®)

アンブリセンタンはエンドセリン受容体 ET_A を選択的に阻害する ERA であり、ボセンタンよりも肝機能障害の発現頻度は低い、浮腫の発現頻度が高い。

ボセンタンと異なりグルクロン酸抱合を受けて代謝されるため、PDE5 阻害薬と併用しても薬物血中濃度に影響はない。

4. ホスホジエステラーゼ 5 (PDE5) 阻害薬

PDE5 阻害薬は生体内 NO などのセカンドメッセンジャーであるサイクリック GMP (cGMP) の分解を特異的に抑制して、血管拡張作用および血管平滑筋増殖抑制作用を有する。シルデナフィル(レバチオ®)とタダラフィル(アドシルカ®)が PAH 治療薬として臨床応用されている。レバチオは半減期が短いため分3での投与が必要だがアドシルカは半減期が長い分1での投与でよい。なお、アドシルカは分1で認容性が悪い場合には2錠分2で投与するとよい。

表1のとおりボセンタンとの併用により PDE5 阻害薬の血中濃度は低下する。レバチオでは C_{max} は 55%, AUC は 63% 低下し、アドシルカではそれぞれ 41.5% および 26.6% 低下す

ることが報告されている。副作用としては頭痛、顔面潮紅、ほてりなどがある。PDE5 阻害薬は硝酸薬あるいはNO 供与薬(ニトログリセリン、亜硝酸アミル、硝酸イソソルビド等)や心房性ナトリウム利尿ペプチドとの併用により降圧作用が増強し、過度に血圧を下降させることがあるので、これらの薬剤との併用は禁忌である。

5. 可溶型グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬

sGC 刺激薬は血管平滑筋細胞内でグアニル酸シクラーゼを活性化し、cGMP を増加させ、血管平滑筋を弛緩させる。PAH および慢性血栓塞栓性肺高血圧症(chronic thromboembolic pulmonary hypertension:CTEPH)に対して sGC 刺激薬であるリオシグアト(アデムパス®)の開発が進められ、2014 年に初めてのCTEPH 治療薬として承認された。また PAH に対しても2015 年2 月に適応拡大の承認が得られた。

アデムパスは最高1 回2.5 mg までで1 日3 回内服するが、効果および副作用には個人差があるため、1 回1.0 mg から開始し、2 週間ごとに0.5 mg ずつ量を増減する。原則として収縮期血圧が95 mmHg 以上あれば増量可能であり、95 mmHg 未満で低血圧症状を伴う場合には減量を考慮する。副作用としては頭痛、めまい、末梢性浮腫、低血圧、失神、胸焼けなどがある。

6. 現在開発中の PAH 治療薬

現在も以下の薬剤の開発が進められており、近い将来わが国でも使用可能となる見込みである。

a) セレキシパグ

経口のプロスタサイクリン製剤。海外で PAH 患者1,156 人が参加して行われた第3 相試験(GRIPHON 試験)では、病態悪化/死亡イベントの発生リスクをプラセボ群に比較して39% 抑制した($p<0.0001$)。この結果をもとに欧州では現在販売承認申請中である。

b) イロプロスト

吸入のプロスタサイクリン製剤。I-neb AAD system という専用の吸入器を用いて1 回2.5~5.0 μ g を1 日6~9 回吸入する。欧米ではすでに

60 か国以上で使用されており、国内でも現在第3 相試験中である。

c) マシテンタン

ET_AとET_Bの両者を阻害するERA。既存のERA と比べ、肝機能障害、浮腫いずれの発現頻度も低い。海外で PAH 患者742 人が参加して行われた第3 相試験(SERAPHIN 試験)では、複合エンドポイント(死亡、心房中隔裂開術、肺移植、静注または皮下注プロスタノイドの開始、PAH 増悪)発生のプラセボ群に対するハザード比がマシテンタン10 mg 投与群で0.55(97.5%CI 0.39-0.76, $P<0.001$)と、マシテンタンは臨床的悪化イベントを有意に抑制することが示された⁵⁾。この結果をもとに欧米ではすでに使用されており、国内でも2015 年3 月に保険適用を取得し、現在販売準備中である。

肺高血圧に対する抗凝固療法

PAH 患者に対する抗凝固療法は、ガイドライン上I/HPAH、食欲抑制薬に伴う PAH の患者についてはエビデンスレベルC でClassIIa の推奨を、またその他の疾患に併発する PAH の患者についてはエビデンスレベルC でClassIIb の推奨を得ている。しかしながら、Johnson らによれば、SSc-PAH およびIPAH のコホートを解析したところ、SSc-PAH 患者では28%、IPAH 患者では59% がワーファリンの投与を受けていたが、いずれもワーファリン投与による予後改善効果は認められなかったとのことであった⁶⁾。

一方で、CTD-PAH 患者117 名(SSc-PAH 患者104 名を含む)の予後を解析した報告では、PAH 治療薬の併用療法およびワーファリンの投与が予後を改善させる効果があったとしている⁷⁾。このように PAH 患者に対する抗凝固療法は現在 controversial であるため、抗リン脂質抗体症候群を合併しているSLE の患者など、血栓性素因の合併がある患者などには積極的に導入を考慮すべきと思われるが、それ以外の患者に対する投与は症例に応じて慎重に判断する必要がある。

る。また、IPAH 患者において、高用量エポプロステノールとワーファリンの併用により、肺出血のリスクが上昇するとの報告があり⁸⁾、エポプロステノール持続静注療法を行っている患者におけるワーファリン投与は原則避けるべきである。なお、近年ではダビガトラン、リバーロキサバンなどの新規抗凝固薬(novel oral anti-coagulants:NOAC)が次々と発売されているが、これらの抗凝固薬の PAH に対するエビデンスは全くないため、その使用は控えるべきである。

一方、CTEPH においては抗凝固療法は必須である。こちらについては NOAC の開発が進められており、すでに海外の大規模臨床試験においてダビガトラン、リバーロキサバン、アピキサバン、エドキサバンのいずれも静脈血栓塞栓症に対してワーファリンと有効性においては非劣勢であり、安全性においては大出血の頻度は低いことが示されている。実際、エドキサバン(リクシアナ[®])は国内ですでに静脈血栓塞栓症に対する適応を取得済みであり、リバーロキサバン(イグザレルト[®])も現在静脈血栓塞栓症へ

の適応拡大の承認申請中である。今後 NOAC は CTEPH における抗凝固療法としても使用が拡大していくものと思われる。

文 献

- 1) 2011 合同研究班(日本循環器病学会, 他, 班長: 中西宣文): 肺高血圧症治療ガイドライン(2012 改訂版). 2012
- 2) Jais X, et al.: Immunosuppressive therapy in lupus- and mixed connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a retrospective analysis of twenty-three cases. *Arthritis Rheum* 58:521-531, 2008
- 3) White RJ, et al.: Subcutaneous treprostinil is well tolerated with infrequent site changes and analgesics. *Pulm Circ* 3:611-621, 2013
- 4) Rich JD, 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
- 5) Pulido T, et al.: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 369:809-818, 2013
- 6) Johnson SR, et al.: Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease. *J Rheumatol* 39:276-285, 2012
- 7) Ngian GS, et al.: Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther* 14:R213. doi:10.1186/ar4051, 2012
- 8) Ogawa A, et al.: Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension-anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J* 69:216-220, 2005

著者連絡先(〒113-8655) 東京都文京区本郷 7-3-1 東京大学医学部附属病院循環器内科 波多野 将

実地医家の日常診療のレベルアップのポイントを身につける

実地診療における膠原病関連自己抗体の使いかた

藤本 学

筑波大学医学医療系皮膚科／ふじもと・まなぶ

はじめに

膠原病の診療にあたっては、臨床症状・身体所見とともに臨床検査からのアプローチが重要な意味をもつ。なかでも自己抗体検査は膠原病鑑別の中心となる臨床検査である。自己抗体検査は、膠原病の診断に不可欠であるのみならず、疾患の中のサブセット分類や症状・予後の予測と治療法の選択、疾患活動性の把握などにも有用である場合がある。

膠原病における自己抗体検査の進めかた

膠原病・関連疾患における自己抗体検査は、①抗核抗体、②疾患標識抗体、③リウマチ関連抗体(抗 CCP 抗体、リウマトイド因子など)、④ ANCA、⑤抗リン脂質抗体関連検査に大別することができる。膠原病における自己抗体の検査の進めかたは、疑っている疾患(対象とする疾患)によって異なる。各疾患において主に必要となる検査を表1に示した。

抗核抗体のスクリーニング

抗核抗体検査には大きく分けて2つの手法がある。すなわち、①HEp2細胞を基質とした間接蛍光抗体法(IIF)と②疾患標識抗原をまとめて抗原にしたELISA法(類似の化学発光酵素免疫測定法などを含む)である。IIF法は、理論的にはすべての抗核抗体と抗細胞質抗体を検出できるため、ELISAに含まれていない抗体(未知の抗体を含めて)も検出できる。一方、健

常人で陽性になることも少なくなく、陽性であっても必ずしも病的意義が明らかではない点、結果に判定者の主観が入る点が欠点である。ELISA法は、「疾患標識抗体のカクテル検査」であり、臨床的に重要な抗体がまとめて測れるという利点があるが、臨床的に重要な抗体であってもすべてELISA法のカクテルに含まれているわけではない。また、個別の疾患標識抗体も同時に検査することが多いので、スクリーニングとしては、蛍光抗体間接法を用いたほうがより多くの情報が得られる。

IIF法による抗核抗体検査においては、検出可能なものと不可能なものを知っておく必要がある。「抗核抗体」検査であっても、抗細胞質抗体は通常コメントされることが多いが、力価が低い場合には判定されないことがある。抗SS-A抗体や抗ARS抗体は抗細胞質抗体である。また、抗CCP抗体、ANCA、抗リン脂質抗体などはIIFではスクリーニングできない。

IIF法による抗核抗体で問題となるのは、臨床的に意義があるのはどの力価からかという点である。通常は、血清を40倍希釈から開始し、2倍ずつ希釈していく(80倍、160倍、320倍、640倍…)。しかしながら、40～80倍の陽性は健常人でも30%以上に認められると報告されている¹⁾。全身性エリテマトーデス(SLE)や全身性強皮症(SSc)においては、疾患標識抗体のほとんどは160倍以上となることが多く、これらの疾患を疑う場合には、40～80倍は疾患特異抗体が陽性である可能性はきわめて低いため、陰性とみなしてよい。一方、多発性筋炎/

- 抗核抗体検査のスクリーニングには間接蛍光抗体法が適している。
- 間接蛍光抗体法による抗核抗体で病的に意義がある力価の目安は 160 倍以上である。
- PM/DM では、抗核抗体の力価が低い例や抗細胞質抗体のみ陽性の例が多い。
- 間接蛍光抗体法による抗核抗体では染色型の情報も有用である。

表 1 膠原病・関連疾患と自己抗体検査

	抗核抗体 (IIF)	抗 dsDNA 抗体	抗 Sm 抗体	抗 U1RNP 抗体	抗 Topo I 抗体	抗セントロメア 抗体	抗 RNAP3 抗体
関節リウマチ	△						
全身性エリテマトーデス	○	○	○	○			
全身性強皮症	○			○	○	○	○
多発性筋炎/皮膚筋炎	○			○			
混合性結合組織病	○	△	△	○	△	△	△
シェーグレン症候群	○	△	△			△	
抗リン脂質抗体症候群	△	△	△				
血管炎	△						

	抗 SS-A 抗体	抗 SS-B 抗体	抗 ARS 抗体 (抗 Jo-1 抗体)	抗 CCP 抗体	IgM 型リウ マトイド因子	抗カルジオ リビン抗体	ANCA	MPO- ANCA	PR3- ANCA
関節リウマチ				○	○				
全身性エリテマトーデス	○					○			
全身性強皮症	△					△			
多発性筋炎/皮膚筋炎	△		○			△			
混合性結合組織病	△					△			
シェーグレン症候群	○	○			△				
抗リン脂質抗体症候群						○	△		
血管炎						△	○	○	○

○は必須の項目、△は必要となることが多い項目を示す。

皮膚筋炎(PM/DM)では低力価の抗核抗体しか陽性にならない場合が多く、抗核抗体が低力価あるいは陰性でも疾患特異抗体で陽性であることがある。したがって、臨床的に意義のある力価は疾患によって異なる。最近発表された抗核抗体検査に関する国際リコメンデーションでも、スクリーニングの最適な希釈は、健常人の95パーセンタイルが陰性になるように、施設毎に決定すべきであり、成人の場合には1:160希釈が適していること、一般には高力価の抗核抗体が臨床的意義をもつことが多いが、低力価でも重要な抗核抗体が存在する場合があることが述べられている²⁾。

もう1つの問題点として、IIF法は判定者の主観が入る点がある。IIF法は、血清の希釈系列がどこまでが陽性かを蛍光顕微鏡下に観察して判定する。したがって、ELISAのように機器による自動的な測定値ではない。したがって、厳密な力価やその推移をIIFで議論するのは意義に乏しいことが多い。

IIFでは、染色型からも重要な情報が得られる。染色型は、辺縁型、均質型、斑紋型、離散斑紋型、核小体型に分類される。このうち、離散斑紋型(discrete speckled型)を示すのは抗セントロメア抗体だけであるので、抗セントロメア抗体はIIFから判定できる。また、核小体

RA では、抗 CCP 抗体と IgM 型リウマトイド因子が重要である。

SLE では、抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体が特異性が高く、ほかに抗 UIRNP 抗体や抗 SS-A 抗体も陽性になる。

抗 dsDNA 抗体は抗体価が疾患活動性に相関して変動するが、抗 UIRNP 抗体や抗 Sm 抗体は抗体価は変動しない。

型の場合は、SSc に特異的な抗核抗体(抗 Th/To 抗体、抗 U3RNP 抗体)である可能性が高い。

疾患標識抗体

抗核抗体・抗細胞質抗体

抗核抗体や抗細胞質抗体で、疾患標識抗体に含めることができるものの中で現在保険収載されているものは、抗 dsDNA 抗体、抗 ssDNA 抗体、抗 Sm 抗体、抗 UIRNP 抗体、抗トポイソメラーゼ I (Topo I) 抗体(抗 Scl-70 抗体)、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 3 (RNAP3) 抗体、抗 Jo-1 抗体、抗 ARS 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体がある。疾患標識抗体の中にも、疾患特異性が非常に高いものからやや低いものまであり、解釈には注意が必要である。

疾患標識抗体の測定には、オクタロニー法、ELISA 法などが用いられる。ELISA は感度が高く、測定値に客観性があり定量性に優れているため、経時的に抗体価を追う場合にも有用である。一方で、偽陽性や偽陰性になることもあり、特に正常範囲を少しオーバーする程度の抗体価の場合は偽陽性である可能性を疑う必要がある。

疾患標識抗体の中には、抗体価が変動するものとししないものがある。変動するものの代表的なものに抗 dsDNA 抗体があり、疾患活動性を反映する。その他の多くの抗体は、通常は活動性を反映せず、経時的に抗体価を追う必要はない。

抗核抗体検査による膠原病の診断

1. 関節リウマチ(RA)

抗 CCP 抗体と IgM 型リウマトイド因子が測定される。ACR/EULAR の分類基準では、ともに陰性、低力価陽性、高力価陽性に分類することになっている^{3,4)}。それぞれの測定法にて、正常上限以下が陰性、上限値より高く上限値の3倍以下が低力価陽性、3倍以上が高力価陽性とされている。抗 CCP 抗体は感度・特異度ともに高いが、リウマトイド因子はシェーグレン症候群をはじめとする種々の自己免疫疾患でしばしば検出される。

2. 全身性エリテマトーデス(SLE)

ほとんどの例(活動期)で蛍光抗体間接法による抗核抗体が陽性となる。抗 dsDNA 抗体や抗 Sm 抗体は本症に特異性が高い。一方、疾患特異的ではないがよく検出されるものに抗 UIRNP 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 ssDNA 抗体がある。抗 SS-A 抗体が単独陽性の場合は抗核抗体陰性となることがある。また、保険収載されていないが、抗リボゾーム P 抗体も疾患特異的な自己抗体であり、中枢神経症状と関連することが知られている。抗リボゾーム P 抗体は、蛍光抗体間接法で細胞質と核小体が強く染色される特徴的な所見により、染色パターンからだけでも推定できることがある。

SLE の自己抗体には、抗体価が変動するものとししないものがある。抗 dsDNA 抗体は病勢に伴って力価が変動し、疾患活動性や治療効果の判定に有用である。一方、抗 UIRNP 抗体や

- SSc では、抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA P3 抗体が疾患標識抗体である。
- 抗 RNA P3 抗体陽性 SSc では強皮症腎クリーゼの発症に注意する。
- PM/DM では、抗 ARS 抗体の測定が保険収載されている。
- DM 特異抗体として、抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1 γ 抗体があり、臨床病型と強く相関している。

抗 Sm 抗体は経過を通じて大きな力価の変動はない。

3. 全身性強皮症(SSc)

疾患標識抗体として、抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNAP3 抗体の3つが重要である。また、疾患特異的ではないが、抗 U1RNP 抗体もしばしば陽性になる。SSc は、自己抗体と特定の病像との相関が非常に強く、しかも一人の患者では特異抗体は通常1つだけが陽性となる。抗 Topo I 抗体と抗 RNAP3 抗体はびまん皮膚硬化型、抗セントロメア抗体は限局皮膚硬化型の病型をとることが多い。臓器病変では、抗 Topo I 抗体は間質性肺炎、抗 RNAP3 抗体は強皮症腎クリーゼと相関する。抗 Topo I 抗体と抗 RNAP3 抗体は特異度がきわめて高いが、抗セントロメア抗体はサルコイドーシスなど他の疾患でもときに陽性になる。保険診療で測定できないが、疾患特異性の高いものに抗 Th/To 抗体と抗 U3RNP 抗体があり、どちらも核小体型の抗核抗体であるので、染色パターンが参考になる。

4. 多発性筋症/皮膚筋炎(PM/DM)

PM/DM では、従来抗 Jo-1 抗体しか保険診療で測定できなかったが、最近抗 ARS 抗体として、抗 Jo-1 抗体、抗 PL-7 抗体、抗 PL-12 抗体、抗 EJ 抗体、抗 KS 抗体の5つがまとめて測定できるようになった。この検査には抗 OJ 抗体は含まれていないので、陰性であっても抗 OJ 抗体の可能性は除外できない。抗 ARS 抗体陽性例は、筋炎のほか、慢性間質性肺炎、レイノー現象、関節炎、発熱など比較的共通し

た臨床症状を呈し、抗 ARS 抗体症候群(抗 synthetase 抗体症候群)とも呼ばれる⁵⁾。

抗 Mi-2 抗体、抗 MDA5 抗体、抗 TIF1 γ 抗体は、現在保険承認の申請中であり、今後早期に測定できるようになることが期待される。抗 MDA5 抗体は急速進行性間質性肺炎を伴う無筋症性皮膚筋炎で高率に陽性になる⁶⁾。抗 TIF1 γ 抗体は成人の悪性腫瘍合併皮膚筋炎と小児皮膚筋炎で高率に陽性になる⁷⁾。

5. 混合性結合組織病(MCTD)

抗 U1RNP 抗体が陽性であることが診断の前提となる。一方で、抗 U1RNP 抗体は本症に特異的ではなく、SLE、強皮症、PM/DM でも陽性になることがある。

6. シェーグレン症候群(SS)

抗 SS-A 抗体は通常陽性で、典型例では抗 SS-B 抗体も陽性になることが多い。抗 SS-B 単独陽性例はきわめてまれである。抗セントロメア抗体陽性強皮症の不全型で、シェーグレン症候群の症状が前景に立つ場合がある。リウマトイド因子も高率で陽性となる。

7. 抗リン脂質抗体症候群(APS)

APS の診断には、検査所見として、ルーブスアンチコアグラント(LAC)、中等度以上(40 GPL または 40 MPL 以上、あるいはコントロールの 99 パーセントイル以上)の IgG または IgG 型の抗 β 2-グリコプロテイン I 抗体、および中等度以上 IgG または IgM 型の抗カルジオリピン抗体の3つのうち、いずれかが12週の間隔をあけて2回以上陽性であることが必要である⁸⁾。しかしながら、わが国では抗 β 2-グ

- 抗 UIRNP 抗体は MCTD に特異的ではなく、SLE、SSc、PM/DM でも陽性になることがある。
- 抗 SS-A 抗体は抗細胞質抗体である。
- 血管炎関連自己抗体として MPO-ANCA と PR3-ANCA が重要だが、自己抗体が検出されないタイプの血管炎も多い。

リコプロテイン抗体は一般には測定できず、また IgM 型の抗カルジオリピン抗体も保険収載されていない。

8. ANCA 関連血管炎・好酸球性多発血管炎性肉芽腫症(EGPA)・多発血管炎性肉芽腫症(GPA)

ANCA は、好中球細胞質を基質にした蛍光抗体間接法で陽性となる自己抗体で、核周囲に染まる P-ANCA と細胞質全体に染まる C-ANCA とに分類される。P-ANCA の対応抗原はミエロペルオキシダーゼ(MPO)、C-ANCA の主要対応抗原はプロテイナーゼ-3 (PR3) であることが明らかになっている。蛍光抗体間接法が陽性で MPO-ANCA や PR3-ANCA の ELISA が陰性の場合には、MPO や PR3 以外を抗原とする ANCA が存在すると推定される。

わが国の ANCA 関連血管炎のほとんどは MPO-ANCA である。MPO-ANCA は EGPA (Churg-Strauss 症候群) の約半数に陽性になる。抗甲状腺薬による薬剤誘発性血管炎でもしばしば陽性になることが知られている。PR3-ANCA は GPA (Wegener 肉芽腫症) で特異的かつ高率に陽性になる。ANCA の抗体価は疾患活動性と相関する。

おわりに

自己抗体検査は膠原病・関連疾患の診療に大きな意味をもつが、最優先されるのはあくまで臨床症状であり、抗体検査の結果だけから過大

な解釈をすべきではない。また、検査の結果が矛盾したり乖離したりする場合には、別の方法で測定して確認したり、時間をおいて再検査するなどの検討が必要となる。

文 献

- 1) Tan, E.M. et al : Range of antinuclear antibodies in "healthy" individuals. *Arthritis Rheum* 40 : 1601-1611, 1997
- 2) Agmon-Levin, N. et al : International recommendations for the assessment of autoantibodies to cellular antigens referred to as anti-nuclear antibodies. *Ann Rheum Dis* 73 : 17-23, 2014
- 3) Aletaha, D. et al : 2010 Rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 62 : 2569-2581, 2010
- 4) Aletaha, D. et al : 2010 rheumatoid arthritis classification criteria : an American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 69 : 1580-1588, 2010
- 5) Mahler, M. et al : Idiopathic inflammatory myopathies and the anti-synthetase syndrome : a comprehensive review. *Autoimmun Rev* 13 : 367-371, 2014
- 6) 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
- 7) Fujimoto, M. et al : Myositis-specific anti-155/140 autoantibodies target transcriptional intermediary factor 1 family proteins. *Arthritis Rheum* 64 : 513-522, 2012
- 8) Miyakis, S. et al : International consensus statement on an update of the classification criteria for definite antiphospholipid syndrome (APS). *J Thromb Haemost* 4 : 295-306, 2006

The involvement of organic solvents in eosinophilic fasciitis has been reported.³ Our patient further developed hematological malignancy during the course. Dichloromethane and 1,2-dichloropropane were carcinogenic, ink-removal agents used in the printing industry, that can cause cholangiocarcinoma,⁴ and we suspect that they were contained in the organic solvents used by our patient. This might have played a role in the occurrence of hematological malignancy.

Eosinophilic fasciitis is sometimes associated with several autoimmune conditions, among which morphea is the most frequent but association with generalized morphea is rare. Furthermore, association with vitiligo and eosinophilic fasciitis is also rare, and only a few cases have been reported including vitiligo-like hypopigmentation.⁵ Whether hematological malignancy is associated with eosinophilic fasciitis or environmental factors is uncertain, however, our rare case demonstrates that diverse hematological as well as immunological manifestations can occur in association with eosinophilic fasciitis.

ACKNOWLEDGMENTS: There was no funding for this study.

CONFLICT OF INTEREST: None declared.

Yuka HANAMI, Mikio OHTSUKA,
Toshiyuki YAMAMOTO

Department of Dermatology, Fukushima Medical University, Fukushima,
Japan

doi: 10.1111/1346-8138.13174

REFERENCES

- 1 Jacob SE, Lodha R, Cohen JJ, Romanelli P, Kirsner RS. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. *Rheumatol Int* 2003; **23**: 262–264.
- 2 Khanna D, Verity A, Grossman JM. Eosinophilic fasciitis with multiple myeloma: a new haematological association. *Ann Rheum Dis* 2002; **61**: 1111–1112.
- 3 Noakes R, Spelman L, Williamson R. Is the L-tryptophan metabolite quinolinic acid responsible for eosinophilic fasciitis? *Clin Exp Med* 2006; **6**: 60–64.
- 4 Benbrahim-Tallaa L, Lauby-Secretan B, Loomis D *et al*. Carcinogenicity of perfluorooctanoic acid, tetrafluoroethylene, dichloromethane, 1,2-dichloropropane, and 1,3-propane sultone. *Lancet Oncol* 2014; **15**: 924–925.
- 5 Lakjiri S, Meziane M, Benani A *et al*. Eosinophilic fasciitis, morphea and vitiligo in a single patient. *Ann Dermatol Venereol* 2014; **141**: 598–602.

Eosinophilic fasciitis with severe joint contracture in a patient with bladder cancer and B-cell lymphoma

Dear Editor,

An 81-year-old man was referred to our department, complaining of skin thickening of the extremities and trunk, which had progressed during the previous 10 months. He had undergone an operation for bladder cancer 3 years previously. Furthermore, he had been diagnosed with marginal zone B-cell lymphoma 8 months previously, and treated with chemotherapy using rituximab (four times) and prednisolone (20 mg/day with tapering for 3 months) which were ineffective for the skin symptoms. Physical examination showed severe hardening of the skin of the lower extremities and the trunk with brownish pigmentation. Keratosis was observed on the popliteal areas and dorsa of the feet. Severe joint contracture was seen on the lower limbs, which could not be extended (Fig. 1a). Neither sclerodactyly nor Raynaud's phenomenon was observed. Laboratory examination showed normal range of eosinophil subset, increased creatine kinase (1761 U/L), immunoglobulin G (3606 mg/dL) and positive antinuclear antibody (1:40, cytoplasmic), whereas neither anticentromere nor Topo-I antibodies were detected. T₂-weighted magnetic

resonance images showed significant thickening with edema of the fascia of the thigh (Fig. 1b). A biopsy specimen taken from the thigh revealed extensive dermal sclerosis with thickened collagen bundles and deposition of homogenous materials, and thickened fascia (Fig. 1c). Not eosinophils, but lymphocytes and scattered plasma cells, were observed in the subcutaneous tissues. He was treated with half-dose steroid pulse therapy with methylprednisolone (500 mg/day) for 3 days, followed by 60 mg/day of prednisolone which was gradually tapered. One year later, skin sclerosis and joint contracture were sufficiently improved, and the lower legs could almost be fully extended (Fig. 1d).

Extensive skin induration of eosinophilic fasciitis can lead to joint contractures and tendon retraction, which reflect the severity of fascia fibrosis. A previous study showed that 29 among 52 patients had flexion contractures,¹ however, severe cases like ours are rare. Our patient also developed generalized skin hardening of the trunk, and his activities of daily living were much impaired by the disturbance of the range of excursion.

Correspondence: Tomoko Hiraiwa, M.D., Department of Dermatology, Fukushima Medical University, 1 Hikariga-oka, Fukushima City, Fukushima 960-1295, Japan. Email: tmk429313@yahoo.co.jp

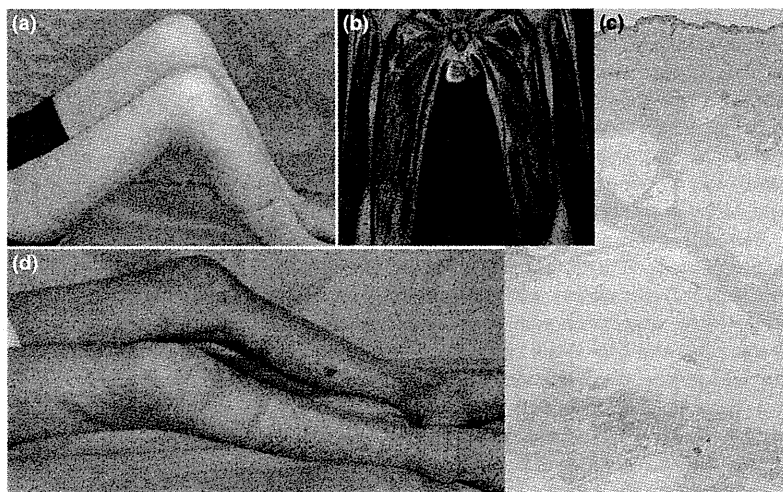


Figure 1. (a) Wood-like hardening of the lower extremities with joint contracture. (b) T₂-weighted magnetic resonance image showing intense inflammation of the thigh. (c) Histological features showing diffuse dermal sclerosis, thickened fibrous septal connective tissues and thickened fascia (hematoxylin-eosin, original magnification $\times 40$). (d) Improved skin sclerosis and joint contracture.

He had had bladder cancer 3 years previously, and furthermore he had developed B-cell lymphoma 8 months previously. The onset of skin sclerosis was almost concurrent with only 2-month intervals, which suggests an association of hematological malignancies with eosinophilic fasciitis, sometimes termed paraneoplastic eosinophilic fasciitis.² Also, cancer-associated fasciitis panniculitis is an eosinophilic fasciitis-related condition, involving the subcutaneous tissues, superficial fascia and subjacent muscle.³ In the previous case series of 12 patients with malignancy, nine had hematological malignancies and three had solid cancers.³

Targeting therapies for B cells may be promising in the treatment of systemic sclerosis,⁴ however, in the present case, rituximab was not effective for skin lesions. Instead, steroid pulse therapy showed sufficient effects that enabled the lower limbs to be extended. Clinically, severe skin sclerosis involving the thigh was much improved, although sclerosis of the lower legs still remained. Methylprednisolone pulses at the initiation of treatment resulted in a better outcome in eosinophilic fasciitis.⁵ Our case may have developed skin sclerosis too severe to be improved by rituximab, or the duration of administration was too short.

CONFLICT OF INTEREST: None declared.

Tomoko HIRAIWA, Tatsuhiko MORI, Takenobu OHASHI, Yuka HANAMI, Toshiyuki YAMAMOTO
Department of Dermatology, Fukushima Medical University, Fukushima,
Japan

doi: 10.1111/1346-8138.13233

REFERENCES

- 1 Jacob SE, Lodha R, Cohen JJ, Romanelli P, Kirsner RS. Paraneoplastic eosinophilic fasciitis: a case report. *Rheumatol Int* 2003; **23**: 262–264.
- 2 Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012; **26**: 449–458.
- 3 Naschitz JE, Yeshurun D, Zuckerman E *et al.* Cancer-associated fasciitis panniculitis. *Cancer* 1994; **73**: 231–235.
- 4 Smith V, van Praet JT, Vandooren B *et al.* Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010; **69**: 193–197.
- 5 Lebeaux D, Francès C, Barete S *et al.* Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology* 2012; **51**: 557–561.

LETTERS TO THE EDITOR

Paraneoplastic eosinophilic fasciitis with generalized morphea and vitiligo in a patient working with organic solvents

Dear Editor,

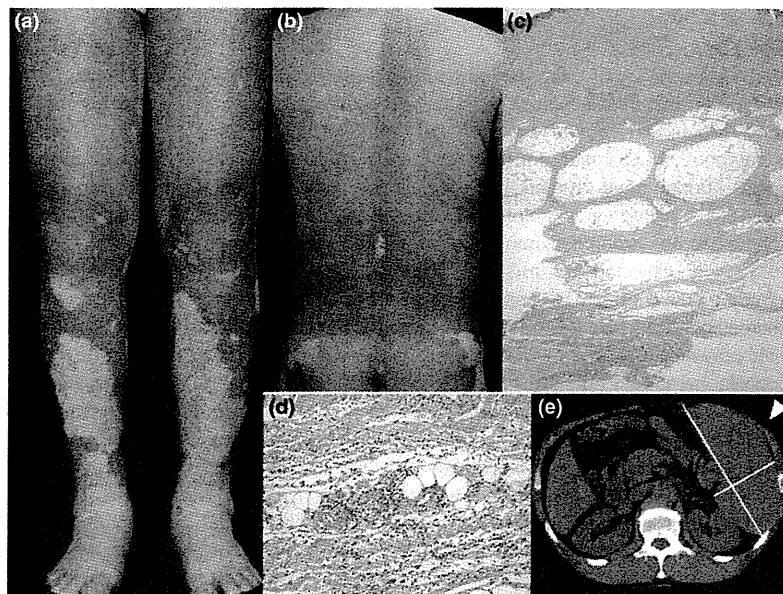
Eosinophilic fasciitis is occasionally associated with hematological malignancies.¹ We herein describe a case with eosinophilic fasciitis, generalized morphea and vitiligo, which developed into multiple myeloma.

A 61-year-old man complained of skin thickening of the extremities. He had been working in the printing industry, cleaning the ink printer using organic solvents containing thinner, for over 10 years. His hobby was climbing mountains, and skin hardening had appeared a few years previously. He had vitiligo from the age of 12 years. Physical examination showed skin hardening of the upper and lower extremities, and vitiligo on the face, hands, trunk and lower extremities (Fig. 1a). Diffuse sclerosis was observed on the abdomen and trunk (Fig. 1b). Neither sclerodactyly nor Raynaud's phenomenon was recognized. Laboratory examination showed a slightly elevated eosinophil subset (9%), increased aldolase (12.3 U/L), immunoglobulin (Ig) G (4425 mg/dL) and normal creatine kinase levels. Antinuclear antibody was positive (1:2560, specificity), whereas anti-dsDNA was normal and neither anticentromere nor Topo-I antibody was detected. T₂-weighted magnetic resonance images showed significant thickening of the fascia of the thigh. Bone

marrow biopsy showed normocellular marrow with slight proliferation of IgG- λ cells. A biopsy specimen taken from the forearm revealed inflammatory infiltrates of mononuclear cells and eosinophils in the thickened fascia (Fig. 1c,d). Another specimen taken from the abdomen showed dermal sclerosis, corresponding to morphea. Lymph node biopsy denied malignant lymphoma. Our patient was treated with oral prednisolone (30 mg/day), which was gradually tapered. One year later, skin sclerosis of the extremities was sufficiently improved and that of the trunk had almost completely disappeared, whereas vitiligo was unchanged. Three years later, he developed splenomegaly (Fig. 1e), and the second bone marrow biopsy revealed plasma cell myeloma with plasma cell infiltration into the spleen. No flares of skin sclerosis were observed.

Our patient showed increased levels of IgG and M-protein in the sera, but initial bone marrow aspiration biopsy denied multiple myeloma. Thereafter, he interrupted the follow up in the hematological department, and developed splenomegaly, and plasma cell myeloma 3 years later. So far, association of eosinophilic fasciitis and multiple myeloma is extremely rare,² and interleukin-6 and transforming growth factor- β are suggested to play an important role.

Figure 1. (a) Wood-like hardening of the lower legs with vitiligo. (b) Sclerotic skin was also observed on the bilateral abdomen and lower back. (c,d) Histological features showing diffuse dermal sclerosis, thickened fibrous septal connective tissues with cellular infiltrates of eosinophils, plasma cells and mononuclear cells in the subcutaneous tissues (hematoxylin–eosin, original magnification: [c] $\times 40$; [d] $\times 200$). (e) Computed tomography revealed splenomegaly (arrowhead).



Correspondence: Yuka Hanami, Ph.D., Department of Dermatology, Fukushima Medical University, 1 Hikariga-oka, Fukushima, Fukushima 960-1295, Japan. Email: yuka-66@fmu.ac.jp