

全身性強皮症 消化管 重症度分類・診療ガイドライン・診療アルゴリズム

研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー・膠原病内科学分野 教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野 教授

研究要旨

全身性強皮症の消化管病変における重症度分類は、平成 26 年にガイドライン作成委員会での討論を経て、上部消化管、下部消化管に分けたものを図 1 の通りに作成した。

また、全身性強皮症の消化管病変における診療ガイドラインを作成するため、平成 26 年より Clinical Question (CQ) を挙げ、研究班での討論の上、CQ を確定した後、各 CQ に対する推奨文と診療アルゴリズムを作成し、多方面からの幾つかの指摘を基に改訂を行い、全身性強皮症に合併した消化管病変に対する重症度分類、診療ガイドライン及び診療アルゴリズム (図 2 参照) を、平成 28 年に完成させた。

A. 研究目的

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右する重要な臓器病変の一つである。今回、治療の指針となる消化管病変の重症分類を明確にし、病態や病状に応じ現行の種々の治療法を中心に、治療ガイドライン作成のための Clinical Question (CQ) を提示するとともに、これらの CQ に対して推奨分と推奨度を示し、具体的な診療に際しての解説文を付記した全身性強皮症における消化管病変

に関する診療ガイドラインを完成することを目的とした。

B. 研究方法

重症度分類に関しては、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病院解明と根拠的治療法の開発」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版 (作成総括責任者：竹原和彦、佐藤伸一) を基に、さらに改訂したものを作成

した。

診療アルゴリズム、CQ、推奨文に関しては、重症度分類に沿って消化管病変の部位（上部／下部）分け、最終的にはガイドライン作成委員会での意見を中心に多くの意見をいただき、それを基に改訂を行い、全身性強皮症に合併した消化管病変に対する重症度分類、診療ガイドライン及び診療アルゴリズムを作成した。

C. 研究結果

1) 重症度分類（図1）

(1) 上部消化管病変

- ・Normal：正常
- ・Mild：食道下部蠕動運動低下（自覚症状なし）
- ・Moderate：胃食道逆流症（GERD）
- ・Severe：逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難

難

- ・Very Severe：食道狭窄による嚥下困難

(2) 下部消化管病変

- ・Normal：正常
- ・Mild：自覚症状を伴う腸管病変（治療を要しない）
- ・Moderate：抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
- ・Severe：吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
- ・Very Severe：中心静脈栄養療法が必要

2) 診療ガイドライン

（診療アルゴリズム：図2）

CQ1 上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善は有用か？

推奨文：上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：

普段の生活から1)脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘いもの、香辛料の入った料理、アルコール、喫煙を避け、低残渣食を摂取し、2)少量を頻回に摂取する食事形態とし、3)就寝前の食事を避け、食後数時間は横にならない、などの生活習慣の改善が重要である。

脂肪分の多い食事やチョコレートは下部食道括約筋圧を低下させ胃酸を含む胃内容物の逆流を生じることが知られ、脂肪や繊維成分の多い食餌は、胃での消化時間を延長させる。また、一度に大量の食餌を摂取しないように注意し、また、過度の運動も避けることが望ましい。さらに、食後すぐに横になることも避けるべきで、就寝時には頭部を高くすることも有用とされる。

また、抗コリン薬、カルシウム拮抗薬、遮断薬などは、蠕動運動能の低下や、下部食道括約筋圧の低下をきたす可能性があり、併用薬にも注意が必要である。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことは重要であり、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Cとした。

CQ2 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨満、

偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを推奨する。

推奨度：ドンペリドンとモサプリド、エリスロマイシンは1B。メトクロプラミドは2B。イトブリド、アコチアミド、トリメブチンは2C。

解説：

強皮症に対する根治的な疾患修飾薬が存在しないため、消化管病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、消化管症状に対する治療も対症療法が主体とならざるをえない。

ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミドは上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られているが、神経症状に注意する必要がある。ドンペリドンは末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しない為にメトクロプラミドと異なり神経症状の副作用が出難い利点がある。セロトニン作動薬のモサプリドも、やはりメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる。

蠕動促進薬で最も検証されているのはアセチルコリン放出促進薬のシサプリドであるが、副作用の為に発売中止となっている。しかし、シサプリドの研究からプロトンポンプ阻害薬（PPI）との併用療法が単独療法に比して有用であった結果から、蠕動促進薬とPPIの併用により、更に有効な治療が行える可能性がある。

また、エリスロマイシンはマクロライド系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用がある。

ドパミン遮断薬とアセチルコリンエステラ

ーゼ阻害作用を持つイトブリド、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つアコチアミド、オピオイド様作用のあるトリメブチンも、他の蠕動促進薬と同様の効果が期待されるが、有効性を示す報告はない。

CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬（PPI）は有用か？

推奨文：胃食道逆流症に対してPPI投与を行うことを強く推奨する。

推奨度：1A

解説：

通常の胃食道逆流症にPPIが有用であるとする十分なエビデンスが存在することから、強皮症においても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。強皮症に合併する胃食道逆流症にPPIが有用であるとする報告も出てきており、少数での試験ながら無作為抽出の二重盲検試験による強皮症患者におけるPPIの有効性を示す結果も報告されている。ただ、強皮症の胃食道逆流症の治療に関する報告は、ほとんどがオメプラゾールでの治療報告であり、一部ランソプラゾールでの試験も報告されている。オメプラゾールの使用量は日本での保険上の最大使用量である20mg/日での有効性も示されているが、保険適応外の40mg/日での有効性を示したものもある。長期間治療継続中の症状悪化も認められ、実際の治療に際しては、可能な限り高用量でPPIを治療に使用することが推奨される。

慢性的な胃食道逆流症は食道の狭窄や閉塞、およびBarrett食道と呼ばれる扁平上皮から円柱上皮への粘膜の変化を生じ、そこから腺

癌が発症することが有る。従って、Barrett 食道を生じた場合には、少なくとも定期的な内視鏡検査と、必要に応じた生検による組織診断を行う必要がある。また、バレット食道の粘膜変化が広範囲になった場合には、ラジオ波焼灼療法 (RFA) や内視鏡的切除術での治療を検討しても良い。

CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か？

推奨文：上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

漢方薬の六君子湯 (2.5g × 3回/食前) は強皮症での十分なエビデンスは無いが、少数例での強皮症患者への使用において有効性を示す報告が有る。胃壁運動を促進し、胸焼け、膨満感、悪心等の症状を改善することで、上部消化管の症状を改善する薬剤として期待される。

CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か？

推奨文：上部消化管の胃食道逆流症に対して、限られた症例においてのみ、適切な術式での手術療法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

胃食道逆流症をもつ強皮症患者に対して、噴門形成術を施行することにより、腹満や嚥下障害などの症状が悪化する可能性もあり、

重症な胃食道逆流症や逆流性食道炎のある患者に限り、術者の経験も含めて判断すべきである。

食道切除術は、死亡率を上昇させたとの報告が有り、適応を十分に検討すべきである。

ただ、Roux-en-Y 胃バイパス術は、少数例で、内視鏡的噴門形成術施行群より症状を改善したとの報告も有り、病状によっては検討してもよいかも知れない。

また、重症の胃蠕動運動低下例に幽門切除術が当初は有効とされたが、長期的には無効であるとされている。

CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か？

推奨文：上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

食道に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行され、通過障害が改善された報告もあり、重症例においては考慮してもよいと思われる。ただし、狭窄部位は線維化/硬化が強く、無理な操作は穿孔のリスクもあることから、慎重に行われるべきである。そして、拡張後には、消化液が食道内へ逆流することによる粘膜への影響を軽減するために、カモスタットやプロトンポンプ阻害薬、アルギン酸ナトリウム等を用いることも考慮する必要がある。

本治療は、再狭窄を生じることも多く、何度も繰り返し治療を行う必要がある場合もあることを理解しておく必要もある。

CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か？

推奨文：上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

基本的に胃食道の蠕動が低下している時には、低残渣食が推奨される。また、強皮症での検証は無いものの、胃十二指腸までの蠕動が低下している場合には、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い。

CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か？

推奨文：腸内細菌叢異常増殖に対して、細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

強皮症による腸内での細菌異常増殖と吸収不良に対して抗菌薬が有効であることは周知されていることではあるが、プラセボを対象とした厳格な研究は存在しない。しかし、一般的に、下痢、脂肪便、慢性腹痛、腹部膨満、体重減少、ビタミン B12 欠乏症などの症状を呈する腸内細菌叢異常増殖に対しては、広域スペクトラムの抗菌薬であるキノロン系やア

モキシシリンを基本に、順次変更しながら治療することが多い。メトロニダゾール、ニューキノロン系のノルフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミノグリコシド系のゲンタマイシン、ST 合剤の有効性が報告されており、テトラサイクリンやネオマイシンの単独治療は有効性がやや低いと考えられる。また、最近、海外では非吸収性の抗生剤であるリファキシミン（本邦未承認）を使用されることが増えてきており、有効性を示す報告も散見され、将来、本邦でも使用可能となった際には治療薬の一つとなると思われる。

実際には特に決められた抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などに関しては一定の見解は無く、各症例により判断することになる。

簡便な腸内細菌異常増殖の診断法として、グルコースやラクチュロースを用いた呼気試験が知られている。

なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎を考慮する必要がある。エビデンスレベルの高い報告はないが、一般的に行なわれている治療であり、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。

CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。

推奨度：2D

解説：

便秘に対しては積極的な水分摂取を行い、

高線維成分の食品を避けることが望ましい。

また、吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪など栄養補充が大切である。

CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を推奨する。

推奨度：1D

解説：

ドンペリドンは偽性腸閉塞に有用で、メトクロプラミドは小腸と大腸、両方の蠕動運動改善作用を有するとされる。また、モサプリドは、上部消化管のみならず、腸管にも有効とする報告もある。PGF2 製剤のジノプロストが有効であったとする報告もある。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には消化管機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による腸内細菌の過剰増殖を抑制することが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Dとした。

CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、消化管機能改善薬が無効の症例においてオクトレオチドでの治療を提案する。

推奨度：2B

解説：

健常人のみならず強皮症患者においても、オクトレオチドにより腸蠕動が亢進することが報告されている。数例の症例報告でも、胃腸機能調整薬が無効であった症例に、オクトレオチドを使用し、小腸の蠕動運動改善に有効かつ安全であったとしている。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間有効となる症例もある。ただし、十分な検証がなされているわけではなく、適用外使用となる為、他剤が無効な難治例に対して考慮してもよい治療である。

なお、オクトレオチドは腸の蠕動運動低下に対して保険適応はない。

CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

大建中湯は消化管蠕動運動の改善作用を示す基礎研究は多く、種々の原因による便秘症の患者を対象とした臨床研究においても、症状の改善を示す報告がみられる。しかし、強皮症の消化管蠕動運動低下に対しては、症例報告がある程度で、有効であるとする十分な研究結果は無い。

CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、パント

テン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

主として術後腸管麻痺に対してパントテン酸（皮下注、筋注または静注）は使用されるが、強皮症患者でもパントテン酸が消化管蠕動運動低下に有効であった報告がある。しかし、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性がある。また、十分な有効性を示した研究結果は存在しない。

CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

術後の消化管運動低下症状の改善の報告では、高圧酸素療法が安全であり高齢者でも有効性の高い治療と報告されている。

また、経鼻から酸素投与（2 l/分）の開始により腸管蠕動が回復した症例報告もある。

CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か？

推奨文：腸管囊腫様気腫症に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

強皮症において、治療抵抗性の腸管囊腫様気腫症、気腹症に試みられた報告がある。ただし保険適用外であり、可能な施設も限られる。

腸蠕動の改善や、腸内細菌叢異常増殖の治療により改善することもあり、これらの治療も検討すべきである。

CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、ネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（皮下注、筋注または点滴静注）は強皮症での研究結果の報告は無いが、手術など種々の原因による偽性腸管閉塞に有効であるとする報告がある。

コリン類似薬の塩化ベタネコールは種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ベタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする結果が出ている。しかしながら、いずれの薬剤も強皮症の腸管蠕動運動低下を改善するという十分な研究結果は得られていない。

CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変による通過障害に対して、限られた場合を除き、手術療法を行わないことを推奨する。

推奨度：1D

解説：

重篤な下部消化管病変による通過障害の原因は主として蠕動低下によるものであり、さらに術後に腸閉塞の症状が悪化することがしばしば認められることから、出来る限り保存的な治療が行われることが望ましい。手術療法が推奨されるのは、治療抵抗性の重症の偽性腸管閉塞や腸管囊腫様気症部位での消化管穿孔の場合となる。手術療法の場合、結腸亜全摘術は時に有用である場合もあるが、回盲弁を温存することが望ましい。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。

CQ18 重篤な下部消化管病変に対して在宅中心静脈栄養は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変である蠕動運動低下による偽性イレウスや吸収障害に対して、在宅中心静脈栄養法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善が無い場合には、腹部症状の改善と良好な生活の質を維持する為に、在宅中心静脈栄養法（TPN）が適用となる。TPN は完全皮下埋め込み型（ポート型）を用い、夜間のみ TPN を行う間欠投与も可能である。ただし、カテーテル感染症、心不全等の合併症があるので注意する必要がある。

D. 考 察

全身性強皮症自体、有効性の高い疾患修飾

薬が存在せず、基本的には各臓器病変に対して対症療法を行う以外の治療法は、現状では難しい。その対症療法も、種々の治療法が試行錯誤行われ、治療法が十分に確立されているものは少ない。今回、これまでの報告を基に各 CQ の有効性のエビデンスを検証し、推奨分と解説文を作成した。今後は、このガイドラインに基づいた治療を広く使ってもらえるように広報活動も必要と考え、さらにはこのガイドラインでの治療の妥当性に関しても、実臨床で検討していく必要があると考える。また、今後、有効性の高い治療法が開発されれば、それらも追加する方向で消化管病変に関する治療ガイドラインをバージョンアップしていく必要があるだろう。

E. 結 論

今回、全身性強皮症の消化管病変の重症度分類を、上部消化管と下部消化管分けて作成した。さらに、全身性強皮症の消化管病変における診療ガイドラインのための診療アルゴリズムを作成し、そこから導き出される CQ を挙げ、これまでの論文報告などのエビデンスを基に推奨とその解説文を作成した。

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Segawa S, Goto D, Iizuka A, Kaneko S, Yokosawa M, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. The regulatory role of interferon- γ producing gamma delta T cells via the suppression of T helper 17 cell activity in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. Clin

Exp Immunol. 2016 Sep;185(3):348-60.

2. 学会発表

- 1) 瀬川誠司、後藤大輔、堀越正信、飯塚晃、松本 功、住田孝之：間質性肺炎合併強皮症患者における NKT 細胞の機能解析，第 58 回日本リウマチ学会総会・学術集会、2014 年
- 2) 瀬川誠司、後藤大輔、飯塚 晃、松本 功、住田孝之、ブレオマイシン誘導間質性肺炎における NKT 細胞の機能解析、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会、名古屋、2015 年 4 月 23-25 日
- 3) Kuwana M, Hasegawa M, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Sato S, Ihn H, Kawaguchi Y, Takehara K. Parameters That Predict Worsening of Skin Thickness in Patients with Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ACR 79th Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, Nov.6-11, 2015

- 4) Segawa S, Goto D, Iizuka A, Kaneko S, Yokosawa M, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. The regulatory role of $\gamma\delta$ T cells in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. ACR 79th Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, Nov.6-11, 2015
- 5)瀬川誠司、後藤大輔、飯塚 晃、金子駿太、横澤将宏、近藤裕也、松本 功、住田孝之、NKT 細胞によるブレオマイシン誘導間質性肺炎病態抑制能の解析、第 60 回日本リウマチ学会総会・学術集会、横浜、2016 年 4 月 21-23 日

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

図1. 全身性強皮症の消化管病変の重症度分類

- (1) 上部消化管病変
- 0(normal) 正常
 - 1(mild) 食道下部蠕動運動低下 (自覚症状なし)
 - 2(moderate) 胃食道逆流症 (GERD)
 - 3(severe) 逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
 - 4(very severe) 食道狭窄による嚥下困難
- (2) 下部消化管病変
- 0(normal) 正常
 - 1(mild) 自覚症状を伴う腸管病変 (治療を要しない)
 - 2(moderate) 抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
 - 3(severe) 吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
 - 4(very severe) 中心静脈栄養療法が必要

図1：全身性強皮症における消化管病変の重症度分類

全身性強皮症における消化管病変の重症度分類を上部消化管症状（食道、胃、十二指腸）と下部腸管症状（小腸、大腸）に分けて示している。

図2. 強皮症消化管病変の診療アルゴリズム

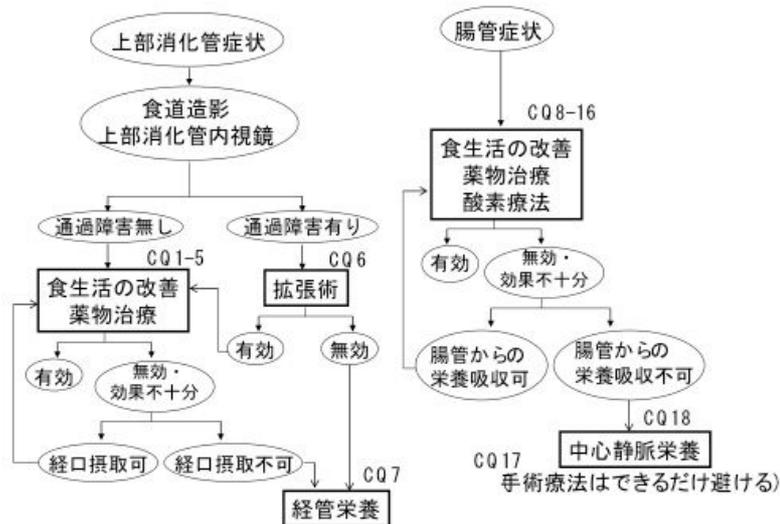


図2：全身性強皮症における消化管病変の診療アルゴリズム

全身性強皮症における消化管病変の診療を上部消化管症状（食道、胃、十二指腸）と腸管症状（小腸、大腸）に分けて診療アルゴリズムを作成し、その流れの中で関連する Clinical Question (CQ) をアルゴリズム中に示している

