

推奨度：2C

解説：

心筋の線維化を評価するに当たっては心臓MRIが有用である。遅延造影MRIによりSSc患者の約2/3に心筋の線維化を認めたとの報告もある^{13)~15)}。また、長期間(15年以上)Raynaud現象を認める症例ほど線維化の領域が大きいとも言われる¹³⁾。実際、剖検例では冠動脈の支配領域に一致しない心筋の斑状の線維化、収縮帯の壊死が両心室に認められ、病理組織で微小冠動脈の内膜肥厚を認めることから、微小冠血管攣縮(cardiac Raynaud's phenomenon)が心筋線維化に関与していると考えられている。また、SSc患者では、冠動脈造影で有意狭窄を認めない場合でも心筋血流シンチグラフィで集積低下を認める場合があり¹⁶⁾、心筋シンチグラフィも心臓病変の検出に有用である。Papagorasらは、無症状のSSc患者の60%(21/35)において負荷心筋血流シンチグラフィで血流低下を認めたことを報告しており¹⁷⁾、SScによる心筋障害の早期診断に有用と考えられる。MRIや心筋血流シンチグラフィが実施できる施設は限られているが、可能な施設においては施行することを提案する。

CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？

推奨文：Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

解説：

Allanoreらは、EULAR Scleroderma Trial and Research groupのデータベースから129人の左室駆出率(LVEF)の低下した(<55%)SSc患者と256人のLVEFの正常なSSc患者の背景を比較したところ、Ca拮抗薬の投与はLVEF保持の独立した予測因子となることを報告しており¹⁸⁾、Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対して有用である可能性がある。この報告ではCa拮抗薬の種類については触れられていないが、Vignauxらは心不全兆候や肺高血圧症のない18人のSSc患者に対して14日間ニフェジピン投与を行い、その前後でMRI及び心エコーで評価を行ったところ、心筋還流及び心機能が有意に改善したことを報告している¹⁹⁾。また、Kahanらは、20人のSSc患者にニカルジピン40mgを経口で単回投与したところ、LVEFが有意に増加したことを報告している²⁰⁾。

CQ6 全身性強皮症に伴う心臓病変にACE阻害薬やARBは有用か？

推奨文：ACE阻害薬やARBはSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2C

解説：

Kahanらは、12人のSSc患者に対してカプトプリル投与を行ったところ、タリウム心筋シンチグラムにおける血流が改善したことを報告している²¹⁾。また、Leeらは35人のSSc患者のうち、ACE阻害薬もしくはARB投与を受けていた患者(12人)の方が、受けていない患者(23人)よりも有意に拡張能が良かったことを報告している⁴⁾。ただし、ACE阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防効果は得られず、逆に発症後の生命予後を悪化させることが示されている。このため、SSc患者に対するACE阻害薬の投与は慎重に検討するべきである。

CQ7 その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

推奨文：SScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：

SScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はないため、原因疾患に応じた治療を行うのが原則となる。具体的には、収縮不全に対してはACEもしくはARB、及びβブロッカー投与を、冠動脈疾患に対しては冠拡張薬投与、及び必要に応じてカテーテル治療もしくは冠動脈バイパス術を、不整脈に対しては抗不整脈薬、カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーを、弁膜症に対しては弁形成もしくは置換術を考慮する。SScに限らず、拡張障害に対してエビデンスのある治療薬は現時点では存在しない。ボセンタンが心筋血流及び心機能を改善したとの報告もあるが²²⁾、左室収縮不全の患者を対象とした二重盲検試験ではボセンタンは有効性を示すことができなかつたため²³⁾、左室収縮不全の患者に対するボセンタンの投与は慎重に検討する。

CQ8 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SScに伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SScに伴うその他の心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

推奨度：心外膜炎に対するステロイド投与=2D、その他の心臓病変に対する免疫抑制療法=なし

解説：

SScに伴う重症の心外膜炎に対して中等量のステロイド療法が有効であったとの症例報告があるのみで²⁴⁾、その他の心臓病変に対して免疫抑制療法が有用であったとの報告はなく、むしろ無効であったとの報告もあるため²⁵⁾、心外膜炎以外の心臓病変に対する免疫抑制療法は慎重に検討する。

【文献】

1. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 31-36.(レベルIVa)
2. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, et al. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 ; 30(2 Suppl 71): S30-S37. (レベルIII)
3. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 :1803-9. (レベルIII)
4. Lee SW, Choi EY, Jung SY, et al. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 58):S12-S17. (レベルIII)

5. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med.* 2009; 360(19):1989-2003. (レベル I)
6. Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P, et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol.* 2014; 33 :1099-104. (レベル I)
7. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2014;53:1172_1177. (レベル I)
8. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:721-7. (レベルIVb)
9. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2008 ;47 Suppl 5:v51-3. (レベルIVb)
10. Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic MM, et al. Which factors impact myocardial function in systemic sclerosis? *Echocardiography.* 2012; 29: 307-17. (レベルIII)
11. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis.* 2009; 68 :1885-9. (レベル III)
12. Giallafos I, Triposkiadis F, Oikonomou E, et al. Incident atrial fibrillation in systemic sclerosis: the predictive role of B-type natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 313-321.(レベルIII)
13. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis.* 2009 ;68:1878-84. (レベルIVb)
14. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano I, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 106–12. (レベルIVb)
15. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827–36. (レベルIVb)
16. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med.* 1984; 310: 142-8. (レベルIVb)
17. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol.* 2014 Aug;33(8):1105-11. (レベルIII)
18. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, 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* 2010; 69: 218-221. (レベルIVa)
19. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1268-1273. (レベルIVb)
20. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function

in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 249-253. (レベルIVb)

21. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:483-489. (レベルIVb)

22. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, et al. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2464-2469 (レベルIII)

23. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail.* 2005;11 :12-20. (レベルII)

24. Sato T, Oominami SY, Souma T, et al. A case of systemic sclerosis and Sjogren`s syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis. *Jpn J Allergol* 2006; 55: 827-31. (レベルV)

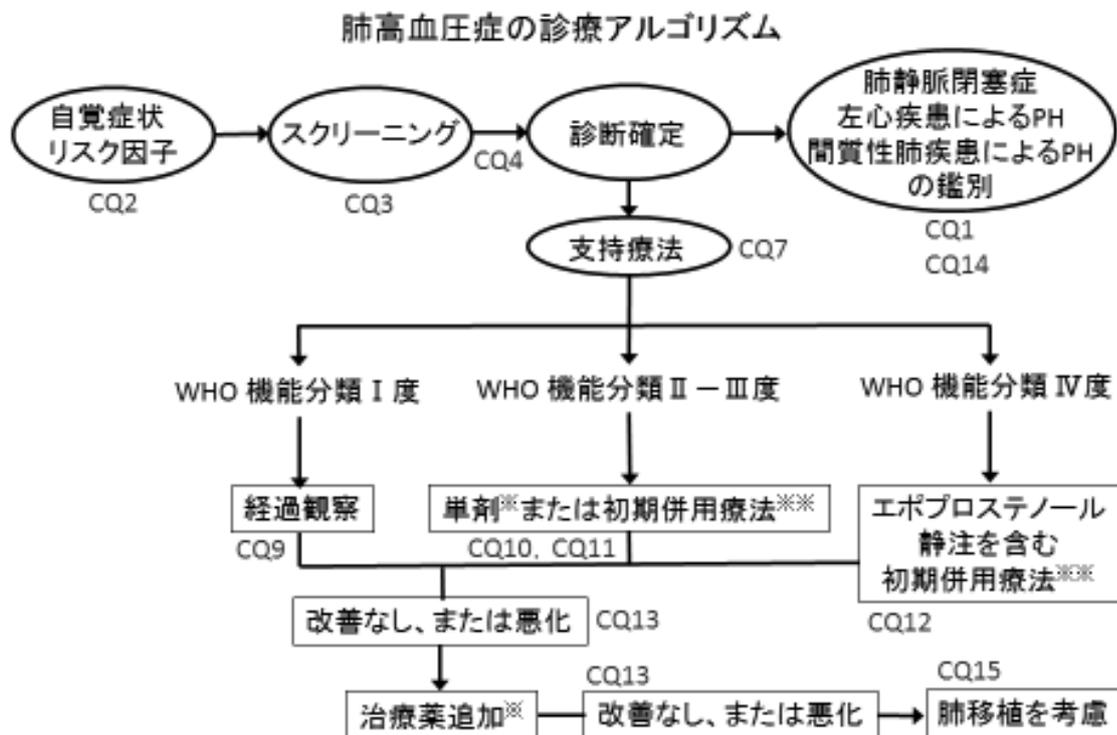
25. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1767-73. (レベルV)

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン 肺高血圧症

肺高血圧症

肺高血圧症の診療アルゴリズム



※ プロスタサイクリン誘導体(ベラプロスト, エポプロステノール, トレプロスティニル), エンドセリン受容体拮抗薬(ボセンタン, アンプリゼンタン, マンテンタン), ホスホジエステラーゼ阻害薬(シルデナフィル, タダラフィル), 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬(リオシグアト)
 ** プロスタサイクリン誘導体, エンドセリン受容体拮抗薬, ホスホジエステラーゼ阻害薬, 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の中から, 作用機序の異なる2つ以上の薬剤を併用

表7 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症(SSc)における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？	なし	SScに合併するPHには肺動脈性肺高血圧症(PAH)、左心疾患によるPH(PVH)、間質性肺疾患によるPH(ILD-PH)がある。PAHはSSc患者の約10%に合併し、SSc-PAH, PVH, ILD-PHの比は10:10:2.5~3程度である。
CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)をきたすリスク因子は何か？	1C	lcSSc、抗セントロメア抗体、抗U1RNP抗体がPAHのリスク因子となるが、すべてのSSc患者で年1回の定期的なスクリーニングを推奨する。
CQ3 SSc-PAHのスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？	1C	身体所見(毛細血管拡張)、血清学的検査(血清BNPもしくはNT-proBNP高値、血清尿酸値高値)、心電図(右軸偏位)、呼吸機能検査(%FVC/%DLCO高値)、心エコーが有用であり、その施行を推奨する。
CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？	TRV>3.4m/sもしくはRVSP>50mmHgの場合=2A TRV≤3.4m/sもしくはRVSP≤50mmHgの場合=2B	心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)が3.4m/sを超える、もしくは推定右室収縮期圧(RVSP)が50mmHgを超える場合にはPHである可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV≤3.4m/sもしくはRVSP≤50mmHgの場合には、その他にPHを疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。
CQ5 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)様病変の合併頻度は？その鑑別法は？	2C	重症のSSc-PAHには約半数でPVOD様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが、胸部CTで小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うことを提案する。
CQ6 全身性強皮症に伴うPAHの予後を規定する因子は？	年齢、心係数(CI)=1C 性別、サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR)=2C	年齢及び心係数がSSc-PAHの予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。
CQ7 SSc-PAHに対して支持療法は必要か？	2C	右心不全に対する利尿剤投与、PaO ₂ 60mmHgを維持するための酸素療法を行うことを提案する。
CQ8 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か？	2C	SSc-PAHに対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。
CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいはWHO機能分類I度の症例に対して薬剤介入するべきか？	なし	肺動脈圧が境界域(21-24mmHg)、あるいはWHO機能分類I度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。
CQ10 WHO機能分類(FC)II度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？	ERA, PDE5阻害薬, sGC刺激薬=1B ベラプロスト徐放剤=2C ベラプロスト通常錠=2D	エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、ホスホジエステラーゼ(PDE)5阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト)をWHOFCII度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。また、ベラプロスト及びその徐放剤をWHOFCII度のSSc-PAHに対して使用することを提案する。

CQ11 WHO機能分類Ⅲ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？	ERA, PDE5阻害薬, リオシグアト, エポプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入=1B ベラプロスト, トレプロステニル静注=2B 初期併用療法=2A	ERA(ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5阻害薬(シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, エポプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入をWHOFCⅢ度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。
CQ12 WHO機能分類Ⅳ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？	エポプロステノール静注=1A 初期併用療法=2A ERA(ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5阻害薬(シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロプロスト吸入=2C	WHOFCⅣ度のSSc-PAHに対してはエポプロステノール静注を推奨する。ERA(ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5阻害薬(シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロプロスト吸入, これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。
CQ13 SSc-PAHの治療目標は？	1C	WHOFCⅠ度ないしⅡ度, 心エコー上右室機能の正常化, 右心カテーテルにて右房圧<8mmHg及び心係数>2.5-3.0 L/min/m ² , 6分間歩行距離>380-440m, BNPもしくはNT-proBNP正常化を目標とすることを推奨する。
CQ14 間質性肺病変に伴うPH(ILD-PH)の場合に肺血管拡張薬を使用すべきか？	2C	ILDに伴うPHに対するPAH治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。
CQ15 SSc-PAHやILDに対して肺移植は有用か？	2C	難治性SSc-PAHやILDに対しては肺移植の適応を評価することを提案する。
CQ16 SSc-PAHに対してイマチニブは有用か？	2B	イマチニブは難治性PAHに有用である場合があるが, 安全性の観点から投与しないことを提案する。
CQ17 SSc-PAHに対してリツキシマブは有用か？	なし	SSc-PAHに対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

CQ1 全身性強皮症(SSc)における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？

推奨文：SScに合併するPHには肺動脈性肺高血圧症(PAH)、左心疾患によるPH(PVH)、間質性肺疾患によるPH(ILD-PH)がある。PAHはSSc患者の約10%に合併し、SSc-PAH, PVH, ILD-PHの比は10:10:2.5~3程度である。

推奨度：なし

解説：

合計3818人のSSc患者を解析したメタ解析では、SSc患者におけるPAHの有病率は9%であった¹⁾。SSc患者におけるPAHの有病率の報告は複数あるが、いずれも有病率は7-12%と報告しており²⁾⁻⁵⁾、PAHはSSc患者の約10%に合併するものと考えられる。一方、フランスの多施設前向き調査では384例のSSc患者を3年間追跡し、その間のPH発症率は100人・年あたり1.37例、PAHが0.61例、PVHが0.61例、ILD-PHが0.15例と報告されている⁶⁾。これによればPAHとILD-PHの比は4:1程度ということになるが、北米のレジストリー(PHAROS)(49:15)⁷⁾やイギリスのコホート(343:86、ただし、SSc以外の膠原病も含む)⁸⁾でもほぼ同様の数字を報告しており、PAHとILD-PHの発症頻度は

概ね 10:2.5-3 と考えてよい。一方、PAH と PVH の発症頻度は先の報告によれば 1:1 となるが、PHAROS レジストリーにおける PAH と PVH の発症頻度は 49 : 7 と大きく異なる。ただし、PHAROS レジストリーは PAH のハイリスク患者を対象としたものであることに注意が必要である。実際、FOX からも PAH と PVH の有病率を 29 : 24 と報告しており⁹⁾、SSc 患者における PAH と PVH の有病率はほぼ等しいと考えられる。

CQ2 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)をきたすリスク因子は何か？

推奨文 : lcSSc、抗セントロメア抗体、抗 U1RNP 抗体が PAH のリスク因子となるが、すべての SSc 患者で年 1 回の定期的なスクリーニングを推奨する。

推奨度 : 1C

解説 :

米国やイギリスでは、間質性肺疾患 (ILD) を伴わない PH (isolated PH; 臨床分類上は PAH に相当する) は罹病期間の長い lcSSc にみられることが多い¹⁰⁾。ILD を伴わない PH を有する lcSSc 症例の 60% 以上で抗セントロメア抗体が陽性となるが、ILD を伴わない PH の頻度は抗セントロメア抗体陽性、陰性 lcSSc の間で差がない¹¹⁾。その後の報告で、抗セントロメア抗体陽性 lcSSc と抗 Th/To 抗体陽性 lcSSc における ILD を伴わない PH の頻度が同等なこと¹²⁾、dcSSc で ILD を伴わない PH と関連する自己抗体として抗 U3RNP 抗体が報告された¹³⁾。一方、我が国では、抗 U1RNP 抗体陽性の重複症状をもつ SSc に ILD を伴わない PH が多い¹⁴⁾。PAH を有する SSc78 例を後向きに検討したフランスからの報告では、SSc 発症 5 年以内に診断された PAH 早期発症例が 55% であり、そのうち 16% は dcSSc であった¹⁵⁾。また、PAH 早期発症例と SSc 診断 5 年以降に PAH を発症した例との間に病型や自己抗体の分布に差がなかった。このように、PAH のリスク因子には民族差があり、必ずしも再現性が得られない。そのため、SSc 患者のすべてが PAH のハイリスク集団とみなして年 1 回の定期的なスクリーニングが推奨される¹⁶⁾。

CQ3 SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？

推奨文 : 身体所見(毛細血管拡張)、血清学的検査(血清 BNP もしくは NT-proBNP 高値、血清尿酸値高値)、心電図(右軸偏位)、呼吸機能検査(%FVC/%DLCO 高値)、心エコーが有用であり、その施行を推奨する。

推奨度 : 1C

解説 :

心エコーについては **CQ4** を参照。北米及び欧州を中心として行われた多施設共同研究(DETECT study)によれば、多くの非侵襲的検査の中から SSc-PAH のスクリーニングに有用なものとして、呼吸機能検査における%FVC/%DLCO 高値、現在もしくは過去の毛細血管拡張、抗セントロメア抗体陽性、血清 NT-proBNP 高値、血清尿酸値高値、心電図上の右軸偏位をあげている¹⁷⁾。呼吸機能検査では%DLCO の低下が重要で、DETECT study のエントリー基準も罹病期間(3 年以上)とともに%DLCO<60%としている。Mukerjee らは SSc-PAH の患者で%DLCO が 60%を超えるのは 1/6 に満たないと報告しており

18)、PHAROS レジストリーでは、PH のハイリスク群として、%DLCO<55%もしくは%FVC/%DLCO \geq 1.6 をエントリー基準としている⁷⁾。血清学的検査ではBNP、NT-proBNP のいずれもスクリーニングに有用であり、Cavagna らはBNP>64pg/mL なら特異度 87%、NT-proBNP>239.4pg/mL なら特異度 80% でSSc-PAH の存在を予測できるとしている¹⁹⁾。また、同じ報告では、BNP とNT-proBNP を比較すると、若干BNPの方がスクリーニングとして優れているとしている。血清尿酸値はSSc-PAHのみならず種々の原因のPAH患者において上昇していることが報告されており、やはりスクリーニングとして有用である²⁰⁾⁻²²⁾。以上より、エビデンスレベルの高い文献はないが、その重要性から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。

CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？

推奨文：心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)が 3.4m/s を超える、もしくは推定右室収縮期圧(RVSP)が 50mmHg を超える場合にはPHである可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV \leq 3.4m/s もしくはRVSP \leq 50mmHg の場合には、その他にPHを疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。

推奨度：TRV>3.4m/s もしくはRVSP>50mmHg の場合=2A TRV \leq 3.4m/s もしくはRVSP \leq 50mmHg の場合=2B

解説：

ESC, ERS, ISHLT の合同ガイドラインによれば、心エコー上TRV>3.4m/s もしくはRVSP>50mmHg の場合にはPHである可能性が高いため、確定診断のために右心カテーテルを行うことを提案する。また、TRV \leq 3.4m/s もしくはRVSP \leq 50mmHg の場合であっても、肺動脈弁逆流の流速上昇、右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮、右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁肥大、肺動脈主幹部の拡大といった所見を認める場合にはPHである可能性がある²³⁾。特に、CQ3 で述べたDETECT study ではTRV 以外に重要な心エコーのパラメーターとして右心房の拡大をあげている。なお、ここでいうRVSPは右房圧を5mmHgと仮定しているものであり、TRPGでは45mmHgに相当する。実際、SSc患者においても後ろ向きではあるが、連続197名の患者に対して心エコーによるスクリーニングを行ったところ、TRPG \geq 40mmHgであった36名のうち、右心カテーテルを施行できた32名全例にPHを認めたことが報告されており²⁴⁾、上記のカットオフ値は妥当と考えられる。一方、Mukerjee らはSSc患者137例を対象として心エコーによる肺動脈収縮期圧と右心カテーテルで測定した平均肺動脈圧を比較したところ、両者は正の相関を示したが($r^2=0.44$)、偽陽性のみならず、PHがあるにもかかわらずドプラエコーでTRPG 31 mmHgを越えない偽陰性となる例が10%程度存在することを報告している¹⁸⁾。このため、TRV \leq 3.4m/s もしくはRVSP \leq 50mmHg の場合であっても、上述したPHを疑うエコー所見や、その他PHを疑う自覚症状、身体所見がある場合には右心カテーテルを行うことを考慮する。

CQ5 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)様病変の合併頻度は？その鑑別法は？

推奨文：重症のSSc-PAHには約半数でPVOD様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが、胸部CTで小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める

場合に疑うことを提案する。

推奨度：2C

解説：

Overbeek らは、8名の限局皮膚硬化型全身性強皮症(lcSSc)に合併する PAH 患者について、肺移植などの際に得られた病理組織像を検討し、8名中4名(50%)に PVOD で認められるような肺うっ血像を認めたことを報告している²⁵⁾。一方、Gunther らは前毛細管性 PH を呈する SSc 患者 26名の HRCT 画像を解析したところ、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚といった、PVOD で認める特徴的な所見を高率に有し、16名(61.5%)の患者でこれらの所見を複数認めたことを報告している²⁶⁾。さらに、これらの患者においては臨床経過も PVOD に類似しており、8名(50%)が肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じており、3年生存率も30%以下と、PVOD に特徴的な CT 所見を1つ以下しか有しなかった患者の約80%と比べ生命予後も有意に悪かった。このことから、SSc-PAH には半数以上の割合で PVOD 様病変を合併している可能性がある。ただし、Overbeek らの報告は肺移植となった症例や死亡例が対象であるため、重症例における合併率と理解するべきである。軽症例まで含めた全ての SSc-PAH の患者における PVOD 様病変の合併率は実際にはもっと低いと考えられるが、いずれにしても SSc-PAH には一定頻度で PVOD 様病変を合併することは事実である。なお、呼吸不全に関する調査研究班の定義する PVOD の診断基準では、「間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患 を除外できる」ことが条件となっており、SSc-PAH の患者に合併するのはあくまでも「PVOD 様病変」であり、孤発性の PVOD とは異なることに注意が必要である。

PVOD 様病変の合併は、前述のように胸部 CT で小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑うほか、ILD の合併がないかごく軽度の場合であって、安静時の動脈血酸素分圧の低下が高度(70mmHg 以下)な場合や呼吸機能検査にて肺拡散能の著明な低下(%DLCO<55%)の場合に疑う。

CQ6 全身性強皮症に伴う PAH の予後を規定する因子は？

推奨文：年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。

推奨度：年齢、心係数(CI)=1C 性別、サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR)=2C

解説：

フランスのレジストリーのデータでは、単変量解析では年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であり、性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるとの結果であった。多変量解析では性別(男性)のみが有意な予後不良の規定因子であった²⁷⁾。Humbert らは、症状が出現してから診断された SSc-PAH では90%近くが WHOFCⅢ度ないしⅣ度なのに対し、心エコーによる積極的なスクリーニングを行うと半数がⅠ度ないしⅡ度で診断することができ、その予後も良好なことを報告しており²⁸⁾、WHOFC が予後を規定する因子であると考えられる。ただし、Hachulla らは SSc-PAH の患者は診断時 WHOFCⅡ度であってもその後しばしば重症化して予後不良であることを報告しており²⁹⁾、FCⅡ度は必ずしも予後良好であることを意味しないことに注意が必要であ

る。血行動態については、Campo らも一回拍出係数(SVI)(CI を心拍数で割ったもの)及び PVR が SSc-PAH の予後規定因子となることを報告しており、SVI 30mL、PVR 7.22 wood 単位をカットオフ値としている³⁰⁾。

CQ7 SSc-PAH に対して支持療法は必要か？

推奨文： 右心不全に対する利尿剤投与、PaO₂ 60mmHg を維持するための酸素療法を行うことを提案する。

推奨度： 2C

解説：

PAH に右心不全徴候を伴う場合は、ナトリウムおよび水制限の指導とともに利尿薬の使用が自覚症状の改善をもたらすことは経験的に有用だが、利尿剤の使用が PAH の予後に与える影響を検討した試験は実施されていない。低酸素が肺血管の収縮要因であることから酸素療法が広く行われているが、その効果を確認するための比較試験は実施されていない。第 5 回世界 PH シンポジウムでは、動脈血酸素分圧 60mmHg 以上を維持するように在宅酸素療法を導入することが推奨されている³¹⁾。その他の支持療法としては、ジギタリス製剤の静脈投与が一時的に心拍出量を増やすことが報告されているが³²⁾、経口薬の継続投与が長期的な効果を示す成績はない。ジギタリス製剤は上室性頻脈の脈拍数コントロールを目的として使用することもある。低心拍出で左心不全徴候を有する症例や上室性頻脈で使用を考慮する。また、PAH の病態形成に微小血栓形成の関与が想定されるため、古くからワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた。これまで IPAH/HPAH を対象とした前向き試験が 1 件、後ろ向き解析が 6 件報告されている³³⁾。Fuster らは IPAH 患者 115 例のうち診断から 12 ヶ月以内にワルファリンを開始した 78 例とそれ以外の 37 人を後ろ向き検討したところ、3 年生存率を比較するとワルファリン早期開始例の方が有意に高かった (36% vs 7%)³⁴⁾。IPAH を対象とした大量カルシウム拮抗薬の効果を検討した Rich らの検討のサブ解析で、カルシウム拮抗薬に対する急性反応の有無にかかわらずワルファリンによる抗凝固療法を併用した群が非併用群より 3 年生存率が高かった (62% vs 31%)³⁵⁾。一方、Frank らによる IPAH を対象とした検討では、抗凝固療法の有無による生存率に差はなかった³⁶⁾。このように、5 試験で抗凝固療法の有用性が示されているが、2 試験で否定されている。SSc-PAH 患者に対する有用性を検討した試験も 2 件あるが、これらの結果も controversial である。Johnson らによれば、SSc-PAH 及び IPAH の cohort を解析したところ、SSc-PAH 患者では 28%、IPAH 患者では 59%がワルファリンの投与を受けていたが、いずれもワル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³⁷⁾。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 治療薬の併用療法及びワル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³⁸⁾。これらの試験の問題点は、抗凝固療法の使用が無作為に振り分けられていないことである。ボセンタンはワルファリンの血中濃度を低下させ、ワルファリンとエボプロステノールとの併用は出血のリスクを上げる。特に、エボプロステノールとワルファリンを併用した 31 例中 9 例 (29%) で肺胞出血を認めたことが報告されている³⁹⁾。一方、ESC, ERS, ISHLT の合同ガイドラインでは、持続静注療法を必要とする重症例で PT-INR1.5–2.5 ないし 2.0–3.0 のワルファリン使用を推奨している²³⁾。そのため、現状ではエビデンスレベルの高い PAH 治療薬の使用を優先し、長期臥床や抗リン脂質抗体陽性など静脈血栓のリスク

を有する症例や血中二次線溶マーカー高値を伴う例で出血リスクの高くない場合は抗凝固療法を使用することが望ましい。

CQ8 全身性強皮症に伴う PH に免疫抑制療法は有用か？

推奨文：SSc-PAH に対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。

推奨度：2C

解説：

Sanchez らによれば、SSc-PAH 8 名を含む 28 名の CTD-PAH 患者に対してシクロフォスファミド (CYC) 600mg/m² の 1 か月間の間欠的静注と中等量以上のステロイドの併用(22 例)または CYC 単独(6 例)による治療を行ったところ、全身性エリテマトーデスもしくは混合性結合組織病では 20 例中 8 例で長期に渡って PAH の進行が抑制されたのに対し、SSc-PAH ではレスポンドは 1 例もいなかった⁴⁰⁾。この結果を受けて SSc-PAH に対して免疫抑制療法は無効であると理解されており、その後その有用性を検討する試験はほとんど行われていないが、Miyamichi-Yamamoto らが 13 名の CTD-PAH の患者に対して積極的免疫抑制療法の効果を検討した報告の中に 1 例 SSc-PAH が含まれていたが、その結果はやはりノンレスポンドであった⁴¹⁾。以上より SSc-PAH に対して原則免疫抑制療法は推奨されない。

CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入するべきか？

推奨文：肺動脈圧が境界域(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。

推奨度：なし

解説：

国内外の PAH ガイドラインともに肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入については、現状ではデータがないため触れられていない。ただし、これはこれらの症例に対する治療介入の効果を検討した報告が極めて少ないことによるものであり、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。実際、我が国で行われたベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では 44 例中 6 例が FC I 度の症例であり、クラス別のサブ解析は実施されていないが、SSc を含む膠原病症例では 12 週間後の 6 分間歩行距離が有意に改善した⁴²⁾。安静時には PH を認めなくても、運動時にのみ PH を認めるような SSc の患者はその後 19%で PH を発症し、発症した症例のうち半数は 5 年以内に死亡しているとの報告もある⁸⁾。Kovacs らは、mPAP が正常上限程度(15.5±3.2mmHg)であった SSc 患者 10 名につき、12 か月間無治療で経過観察し、その後 6 か月間ボセンタン投与を行ったところ、12 か月後には 18.0±3.2mmHg 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±3.1mmHg と低下を認めたことを報告している⁴³⁾。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は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。

CQ10 WHO 機能分類(FC) II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、ホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト)を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。また、ベラプロスト及びその徐放剤を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。

推奨度：ERA, PDE5 阻害薬, sGC 刺激薬=1B ベラプロスト徐放剤=2C ベラプロスト通常錠=2D

解説：

ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィル、タダラフィル、リオシグアトはいずれも WHOFC II 度の患者を含む RCT で有用性が示されている^{44,49}。ただし、WHOFC II 度の患者に限定した RCT が行われたのはボセンタンのみである(EARLY 試験)⁴⁴。この試験における主要評価項目は 6 ヶ月後の肺血管抵抗及び 6 分間歩行距離の変化であり、6 分間歩行距離についてはプラセボ群に比し延長する傾向にとどまったが(+11.2m vs -7.9m, p=0.07)、肺血管抵抗はボセンタン群で有意な改善を認めた(-16.8% vs +7.5%, p<0.0001)。その他の薬剤においては FC II 度以外の重症度の患者も含まれていたが、いずれの薬剤も主要評価項目においてプラセボ群と比して有意な改善を認めている。ボセンタン及びマシテンタン以外の試験における主要評価項目は 6 分間歩行距離の変化であり、いずれもプラセボ群と比較して 12 ないし 16 週後の 6 分間歩行距離を有意に延長させることが示されている^{45), 47-49}。また、マシテンタンについては主要評価項目が臨床的悪化発生までの期間であり、プラセボ群と比して有意に臨床的悪化発生までの期間を延長することが示されている⁴⁶。ただし、いずれも SSc-PAH の患者に限定した試験ではなく、SSc 患者に限定したサブ解析も行われていないが、シルデナフィルについては SSc-PAH の患者を 45%含む CTD-PAH 患者におけるサブ解析が行われ、プラセボ群と比して 12 週後の 6 分間歩行距離を 55m 延長させ、血行動態も有意に改善した⁵⁰。一方、ボセンタン、シタクセンタン(エンドセリン受容体 A 及び B の両者を阻害する ERA。肝障害のため現在は開発が中止されている)及びシルデナフィルの運動耐容能への有用性を検討したメタ解析では、大部分が SSc-PAH 患者からなる CTD-PAH においては有意な運動耐容能の改善は認められなかった⁵¹。以上のことから PDE5 阻害薬(シルデナフィル)を WHOFC II 度及び III 度の SSc-PAH 患者における第一選択薬としている文献もあるが⁵²、各薬剤の直接比較を行った試験は存在しないため、実際の薬剤選択は認容性や安全性などを総合的に勘案して行うべきである。ベラプロストについては欧州、米国のそれぞれで行われた 2 つの RCT において、その有用性はいずれも 3~6 か月間という短期の運動耐容能の改善にとどまり、それ以上長期の有用性を示せず、また血行動態の改善も認めなかったことから推奨度は低い^{53), 54}。しかし、その後徐放剤が使用可能となり、この徐放剤の有用性を検討した国内試験では、投与開始前と比して投与 12 週後に有意な運動耐容能及び血行動態の改善を認めた⁴²。本試験はオープンラベル試験のためエビデンスレベルは弱いですが、44 例中 28 例(63.6%)が FC II 度の患者であり、ベラプロスト(徐放剤)は FC II 度の患者にも有用である可能性がある。また、SSc-PAH に限定したサブ解析は行われていないが、SSc-PAH 6 例を含む CTD-PAH 19 例におけるサブ解析においても、投与 12 週後に有意な 6 分間歩行距離の延長を認めた。

CQ11 WHO 機能分類Ⅲ度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、エポプロステノール静注、トレプロステニル皮下注、イロプロスト吸入を WHOFCⅢ度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。

ベラプロスト、トレプロステニル静注を WHOFCⅢ度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。また、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：ERA, PDE5 阻害薬, リオシグアト, エポプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入=1B ベラプロスト, トレプロステニル静注=2B 初期併用療法=2A

解説：

WHOFCⅡ度の SSc-PAH の治療にも用いる薬剤については CQ10 を参照。ボセンタンについては EARLY 試験よりも前に WHOFCⅢ度及びⅣ度の患者を対象とした RCT が行われ、16 週後にプラセボ群に比し有意に 6 分間歩行距離を延長させることが示されている⁵⁵⁾。SSc-PAH 患者に限定すると有意差は認められなかったが、サブ解析のため患者数が少数であり(実薬群 33 名、プラセボ群 14 名)、その解釈には注意が必要である。エポプロステノールは WHOFCⅢないしⅣ度の PAH 患者に対して 3 つの RCT で有用性が示されており⁵⁶⁾⁻⁵⁸⁾、うち一つは CTD-PAH の患者を対象としたものである⁵⁸⁾。これは SSc-PAH 患者 78 名、WHOFCⅢ度 87 名を含む CTD-PAH 患者 111 名に対して基礎治療にエポプロステノール静注を追加することの有用性を検討したオープンラベルの RCT であり、エポプロステノール静注追加は基礎治療のみの群に比し 12 週後の運動耐容能及び血行動態を有意に改善することが示されている。ベラプロストについては CQ10 の解説を参照のこと。トレプロステニル皮下注については CTD-PAH 90 名(19%)、WHOFCⅢ度 396 名(84%)、Ⅳ度 34 名(7%)を含む 469 名が参加した RCT が行われ、プラセボ群と比し 12 週後の 6 分間歩行距離を有意に延長させることが示されている⁵⁹⁾。また、その改善度は用量依存性に大きくなることも報告されている。トレプロステニル静注についても同様に RCT が行われ、12 週後の 6 分間歩行距離をプラセボ群と比し有意に延長させたが、死亡を含む重大な有害事象が多く発生したため試験は早期中止となった⁶⁰⁾。このため、トレプロステニル静注は安全性に十分に注意して行うことを提案する。イロプロスト吸入については、WHOFCⅢないしⅣ度の PAH 及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者を対象とした RCT が行われ、12 週後の WHO 機能分類の改善及び 6 分間歩行距離の 10%以上の延長により定義した主要評価項目において、イロプロストはプラセボ群に比して有意な改善効果を認めた⁶¹⁾。

また、従来は 1 剤ずつ治療効果を見ながら 3-6 ヶ月ごとに薬剤を追加していく、逐次併用療法が推奨されてきたが、初めから複数の薬剤を投与する、初期併用療法の有用性も報告されている。Galiè らは、アンブ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(併用群とアンブリセンタン単剤群、タダラフィル単剤群を 2:1:1 に割付け)と比べて臨床的失敗(死亡, PAH 悪化による入院, 病状の進行, 治療に対する不十分なレスポンス, による複合エンドポイントとして定義)のリスクを 50%低下させることを報告している(AMBITION 試験)⁶²⁾。さらに、2015 年の欧州リウマチ学会では、AMBITION 試験の CTD-PAH に対するサブ解析の結果が発表された⁶³⁾。これによれば、SSc 118 名を含む CTD-PAH 187 名においても、併用群は単剤群と比べて臨床的失敗のリスクを 57%低下させ、NT-Pro BNP などの副次エンドポイントについても、単剤群と比して併用群でより改善していた。このため、WHO 機能分類Ⅲ度の SSc-PAH に対しては初期併用療法を行うことも提案する。

CQ12 WHO 機能分類Ⅳ度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：WHOFCⅣ度の SSc-PAH に対してはエポプロステノール静注を推奨する。ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、トレプロステニル皮下注及び静注、イロプロスト吸入、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

推奨度：エポプロステノール静注=1A 初期併用療法=2A ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、トレプロステニル皮下注及び静注、イロプロスト吸入=2C

解説：

各薬剤のエビデンスについては CQ10 及び 11 を参照。初期併用療法についてはその有用性を示した RCT がいないためエビデンスレベルは低い、少数例の報告や後ろ向きの解析からはその有用性が示唆される。Sitbon らは、19 名(FCⅢ度 8 名、Ⅳ度 11 名)に対してエポプロステノール静注、ボセンタン、シルデナフィルによる初期併用療法を行い、4 か月後には平均肺動脈圧が $65.8 \pm 13.7 \text{mmHg}$ から $45.7 \pm 14.0 \text{mmHg}$ まで低下($p < 0.01$)し、その効果は 32 ± 19 か月間のフォローアップ期間中維持されたことを報告している⁶⁴)。また、最終フォローアップ時には全例 WHOFCⅡ度以下となっており、3 年生存率は 100%であった。また、Bergot らは、後ろ向きの解析ではあるが、French PH registry に登録されている特発性/遺伝性/やせ薬誘発性 PAH 患者でエポプロステノール静注を行われた 78 名について解析したところ、エポプロステノールを含む初期併用療法を行われた群が最も予後が良かった(1 年生存率 92%、3 年生存率 88%)ことを報告している⁶⁵)。これらの解析に SSc-PAH の患者は含まれていないが、WHOFCⅢ度及びⅣ度の患者が極めて予後不良であることから、SSc-PAH の患者においても重症例に対しては初期併用療法を考慮すべきである。

CQ13 SSc-PAH の治療目標は？

推奨文：WHOFCⅠ度ないしⅡ度、心エコー上右室機能の正常化、右心カテーテルにて右房圧 $< 8 \text{mmHg}$ 及び心係数 $> 2.5\text{-}3.0 \text{ L/min/m}^2$ 、6 分間歩行距離 $> 380\text{-}440 \text{m}$ 、BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する。

推奨度：1C

解説：

第 5 回世界 PH シンポジウムで決定した PAH の治療目標を掲げた⁶⁶)。ただし、これらは SSc-PAH に限定したものではなく、SSc は全身疾患であることから WHOFC や 6 分間歩行距離、BNP などは純粹に PAH の重症度を反映しているものではないことに注意が必要である。実際、CQ6 で述べたように SSc-PAH の患者は診断時 WHOFCⅡ度であってもその後しばしば重症化して予後不良であるし²⁹)、Mathai らは血行動態は同程度の重症度であっても、SSc-PAH の患者の方が IPAH の患者よりも有意に NT-proBNP が高いことを報告している⁶⁷)。Mathai らは別の報告で、臨床的に意味のある最小限の 6 分間歩行距離の改善度を 33m と報告していることから⁶⁸)、運動耐容能の観点からは 6 分間歩行距離を概ね 30m