強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・
診療ガイドラインに関する研究
心臓病変及び肺高血圧症
重症度分類，CQ 及び診療アルゴリズムの検証

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　**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　**後藤大輔**　筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者　**神人正寿**　和歌山県立医科大学医学部皮膚科 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　**藤本　学**　筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者　**牧野貴充**　熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師
協力者　**佐藤伸一**　東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者　**牧　尚孝**　東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者　**小室一成**　東京大学医学部附属病院循環器内科 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

平成 26 年度から 28 年度にかけての全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、診療アルゴリズム及び Clinical Question(CQ)を作成したが、それらの内容の妥当性や次のガイドライン改訂に向けて、今後取り入れていくべき点について検証した。重症度分類についてはそれぞれ心不全、肺高血圧症の重症度分類である NYHA 分類及び WHO 機能分類を基本として分類したため、基本的には妥当なものと考えられた。ただし、心臓病変については心電図所見や心臓超音波所見も加味した分類としたため、今後本ガイドラインで定義した重症度が予後を反映したものになっているか検討が必要と考えられた。心臓病変の診療アルゴリズム及び CQ については、NYHA 分類という症状による心不全分類を重症度分類に用いている一方で、診療アルゴリズムや CQ における心不全についての解説が不十分であった。肺高血圧症の診療アルゴリズム及び CQ においては、イロプロストやセレキシパグなど、ガイドライン改訂作業中及び改訂後に承認となった新薬について今後検討が必要と考えられた。また、2018 年 2 月末に肺高血圧症の第 6 回ワールドシンポジウムが開催され、世界的なガイドラインもアップデートされる見込みである。日本循環器学会の肺高血圧症治療

ガイドラインの改訂版も 2018 年 3 月に発表される予定であり、今後、これらの情報を取り入れてガイドラインの改訂を行っていくことが必要と考えられた。

A．研究目的

平成 26 年度から 28 年度にかけての全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成にあたり、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、診療アルゴリズム及び Clinical Question(CQ)を作成したが、それらの内容の妥当性や次のガイドライン改訂に向けて、今後取り入れていくべき点について検証を行うことが必要と考えられるため、今回の検討を行った。

B．研究方法

平成 28 年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、C 診療アルゴリズム及び CQ について、その内容の妥当性、及び今後改訂していくべき点について検討を行った。

C．研究結果

1. 重症度分類について

心臓病変の重症度分類は表 1、肺高血圧の重症度分類は以下に示す通りである。

肺高血圧症の重症度分類

0(normal)　　　肺高血圧症(PH)なし

2(moderate)　　PH あり，かつ WHO クラス II

3(severe)　　　PH あり，かつ WHO クラス III

4(very severe) PH あり，かつ WHO クラス IV

※右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4 m/分を超える場合 (= 三尖弁圧較差が 46 mmHg を超える場合) に PH と診断する。

心臓病変については心不全の重症度分類である NYHA 分類に、肺高血圧症については肺高血圧症の重症度分類である WHO 機能分類に従って分類したため、基本的に本分類は妥当であると考えられる。しかし、心臓病変は心電図所見及び心臓超音波所見も加味して重症度分類を行ったため、今後当院における強皮症患者のデータベースを用いて後ろ向きの解析を行い、この分類が予後を反映したものにな

表1. 心臓病変の重症度分類

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率 (EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NHYA I度	薬物治療を要しない不整脈，伝導異常	あり	
2 (moderate)	NHYA II度	治療を要する不整脈，伝導異常		40% <EF<50%
3 (severe)	NHYA III度	カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NHYA IV度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。拡張早期左室流入波（E 波）と僧帽弁輪速度（e'波）の比 E/e' ＞15 を拡張障害と定義する。

っているかを検証する予定である。

2. 診療アルゴリズム及びCQについて

2-1. 心臓病変の診療アルゴリズム及びCQについて

心臓病変の診療アルゴリズムを図1、CQを表2に示した。

NYHA分類は症状による心不全の重症度分類であり、これに基づいて心臓病変の重症度分類も行ったが、一方でCQにおいて心不全についての解説が十分ではなかった。次回の改訂においては、心不全についての解説を充実させることを検討する。今回のガイドラインでも

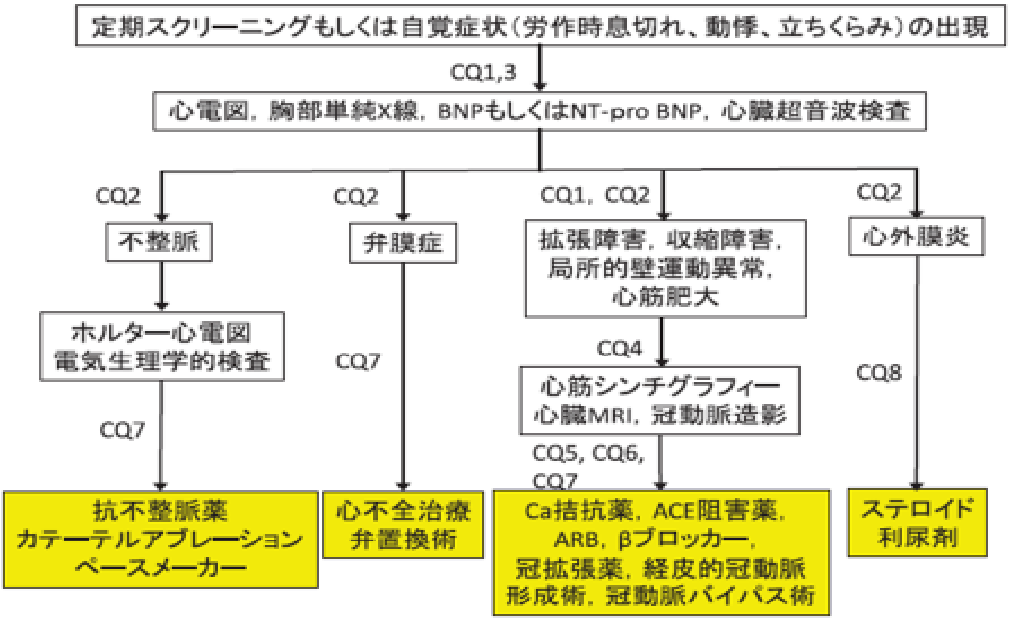


図1. 心臓病変の診療アルゴリズム

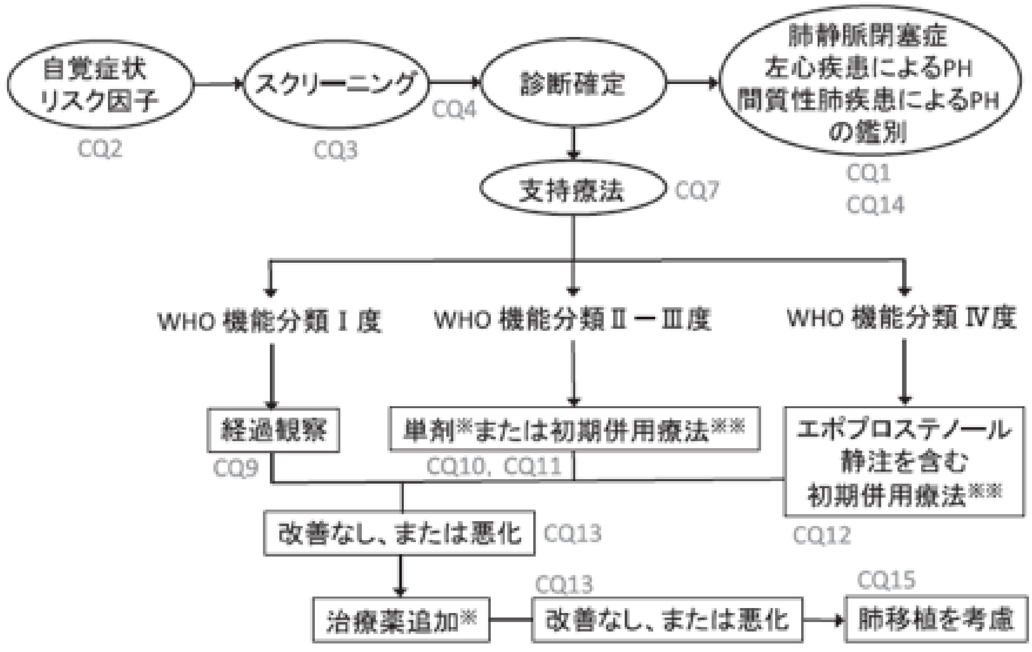
表2. 心臓病変のClinical Question

Clinical Question		推奨度	推奨文
CQ1	全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？	1C	拡張障害はSScに合併する心臓病変として最も頻度が多く，約20%のSSc患者に認めるため，スクリーニングを行うことを推奨する.
CQ2	その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？	1C	SScに合併する心臓病変には拡張障害の他，収縮障害，冠動脈疾患，伝導障害，心外膜炎，弁膜症（大動脈弁，僧帽弁）などがあり，その検索を行うことを推奨する.
CQ3	全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？	2C	心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては，血清学的マーカーのBNPまたはNT-proBNPの測定を提案する.
CQ4	全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？	2C	SScに伴う心臓病変の検出には心臓MRI及び心筋シンチグラフィーを行うことを提案する.
CQ5	全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？	2C	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.
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？	2C	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.
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？	2C	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.
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？	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	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.

強調したように、強皮症の心臓病変においては拡張障害が特に重要である。拡張障害は最終的に収縮力の保たれた心不全(HFpEF)を呈する。HFpEF の治療にはエビデンスレベルの高いものはほとんどないのが現状であるが、2018 年 3 月に日本循環器学会より急性・慢性心不全診療ガイドラインが公表される予定である。ここでの記述などを参考にして、今後 HFpEF の治療についても触れることを検討する。

2-2. 肺高血圧症の診療アルゴリズム及び CQ について

肺高血圧症の診療アルゴリズムを図 2、CQ を表 3 に示した。



※ 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, アンブリセンタン, マシテンタン), 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), 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5阻害薬ないし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

図2. 肺高血圧症の診療アルゴリズム

表3. 肺高血圧症のCQ

	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．
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，トレプロスティニル皮下注，イロプロスト吸入=1B ベラプロスト，トレプロスティニル静注=2B 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，エポプロステノール静注，トレプロスティニル皮下注，イロプロスト吸入をWHOFC III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，トレプロスティニル皮下注及び静注，イロプロスト吸入=2C	WHOFC IV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，トレプロスティ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	WHOFC I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>2.5～3.0L/min/m²，6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るべきか？	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．

肺高血圧症については、ガイドライン改訂作業中及び改訂後に承認となった新薬(イロプロスト，セレキシパグ)があるため、今後これらの薬剤の位置づけについてもガイドラインで言及する必要がある。また、2018 年 2 月末に肺高血圧の第 6 回ワールドシンポジウムが開催され、世界的なガイドラインも Update されることになる。日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン改訂版も 2018 年 3 月に発表される。これらの情報も取り入れて強皮症ガイドラインも改訂が必要になるものと考えられる。バルドキソロンメチルの膠原病性肺動脈性肺高血圧症患者への有効性を検討する国際共同治験が進行中など、いくつかの薬剤の開発も進行している。今後、これらの薬剤についても、開発の進行状況に応じてガイドラインに取り入れることを検討する。

D．考　察

平成 28 年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、C 診療アルゴリズム及び CQ について、その内容の妥当性、及び今後改訂していくべき点について検討を行った。概ね現在の実臨床にあったものになっていると考えられるが、心臓病変については日本循環器学会の日本循環器学会より急性・慢性心不全診療ガイドラインが 2018 年 3 月に公表される予定である。また、肺高血圧症についても、2018 年 2 月末に肺高血圧の第 6 回ワールドシンポジウムが開催され、世界的なガイドラインも Update されることになる。さらに、日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン改訂版も 2018 年 3 月に発表される予定である。本ガイドラインについても、これらの情報を取り入れて今後改訂を行うことが必要と考えられた。

E．結　論

平成 28 年に刊行された全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおいて、心臓病変及び肺高血圧症の重症度分類、C 診療アルゴリズム及び CQ について、その内容の妥当性、及び今後改訂していくべき点について検討を行った。

G．研究発表

1.　論文発表
なし。
2.　学会発表
なし。

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