

**強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・
診療ガイドライン作成事業 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作成及び妥当性の検討**

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学 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	大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者	牧野貴充	熊本大学病院皮膚科・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	ムフトーブルグスル	東京大学大学院医学系研究科 内科学専攻 大学院生
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講座 教授

研究要旨

平成 26 年度から 28 年度にかけての全身性强皮症の診断基準・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、平成 29 年度から令和元年度にかけては、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。そこで、心臓病変重症度分類がその後の心臓イベント発生の予測因子になるかどうかを検討するため、1994 年 8 月から 2015 年 5 月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診して全身性强皮症 (SSc) と診断された 354 人について、初回心エコー施行日をもとに重症度分類を行い、重症度がその後の心臓イベント発生と関係するかどうかを後ろ向きに検討した。初回心エコーの時点で重症度 0 が 209 人、1 が 133 人、2 が 10 人、3 が 2 人、4 が 0 人であり、観察期間中に 42 の心臓イベントが発生した。多変量解析の

結果、間質性肺疾患の合併がないこと、及び左房径とともに、心臓病変重症度分類は心臓イベント発生の独立した予測因子であることが明らかとなった(順に $p=0.005$, $p=0.019$, $p=0.007$)。よって、全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は、予後予測の指標として有用であると考えられた。

A. 研究目的

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは現在の医療現場の状況を認識した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを目的としている。肺高血圧及び心臓病変は全身性強皮症の生命予後を規定しうる重大な合併症である。このため、重症度を正確に把握して早期に適切な治療介入を行うことが重要であり、一般臨床医でも分類しやすい簡便な重症度分類となるよう心がけた。CQ については日常臨床に役立つよう、実際の医療現場で遭遇するであろう問題点を取り上げ、これに対する推奨文を作成し、エビデンスレベル及び推奨グレードから推奨度を定めた。また、診療アルゴリズムについても一般臨床医にも分かりやすいようにフローチャート形式とした。

平成 29 年度から令和元年度にかけては、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) II	PH あり、かつ WHO クラス II
3(severe) III	PH あり、かつ WHO クラス III
4(very severe) IV	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。そこで、心臓病変重症度分類がその後の心臓イベント発生の予測因子になるかどうかを検討するため、1994年8月から2015年5月までに東京大学医学部附属病院皮膚科を受診して全身性強皮症(SSc)と診断された354人について、初回心エコー施行日をもとに重症度分類を行い、重症度がその後の心臓イベント発生と関係するかどうかを後ろ向きに検討した。初回心エコーの時点で重症度0が209人、1が133人、2が10人、3が2人、4が0人であり、観察期間中に42の心臓イベントが発生した。多変量解析の結果、間質性肺疾患の合併がないこと、及び左房径とともに、心臓病変重症度分類は心臓イベント発生の独立した予測因子であることが明らかとなった(順に $p=0.005$, $p=0.019$, $p=0.007$)。よって、全身性強皮症診療ガイドラインの定める心臓病変重症度分類は、予後予測の指標として有用であると考えられた。

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月公表された日本循環器学会急性・慢性心不全診療ガイドライン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。

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prost, セレキシバグ)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間もなくUpdateされることになる。また、日本循環器学会の肺高血圧症診療ガイドライン改訂版も2018年3月に発表された。これらの情報も取り入れて今後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。

さらに、バルドキシ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

肺高血圧症は主として肺動脈性肺高血圧症を念頭において重症度分類を行ったが、強皮症患者は肺静脈閉塞症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧を合併することも多く、診療に当たっては注意が必要である。これらについてはCQで取り上げることにより理解を促すこととした。また、心臓病変については合併頻度が高いとされている拡張障害を新たに重症度分類に取り入れた。先にも述べたように重症度分類は広く一般臨床医が行えるよう、自覚症状・心電図・心エコー所見からの分類とした。一方、心臓病変を評価するのに有用な心臓MRIなどの諸検査については、CQで取り上げて解説を加えることとした。

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

・ Asano Y, Jinnin M, Kawaguchi Y, Kuwana M, Goto D, Sato S, Takehara K, Hatano M, Fujimoto M, Mugii N, Ihn H. Diagnostic criteria, severity classification

and guidelines of systemic sclerosis. J Dermatol. 2018 Jun;45(6):633-691.

2. 学会発表

- ・平成 30 年度 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策事業「強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診断ガイドラインに関する研究」研究班・平成 30 年度日本医療研究開発機構 (AMED) 難治性疾患実用化研究事業「全身性強皮症に対する新規低分子化合物の有効性に関する研究」研究班・第 22 回強皮症研究会議. ムンフトールプレブスレン、波多野将、牧 尚孝、吉崎 歩、浅野善英、佐藤伸一、小室一成. 「全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討」
- ・第 83 回日本循環器学会学術集会 ムンフトール プレブスレン、波多野 将、牧 尚孝、吉崎 歩、浅野 善英、佐藤 伸一、小室 一成. 「全身性強皮症患者における心臓病変重症度分類の有用性の検討」

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. 心臓病変の診療アルゴリズム

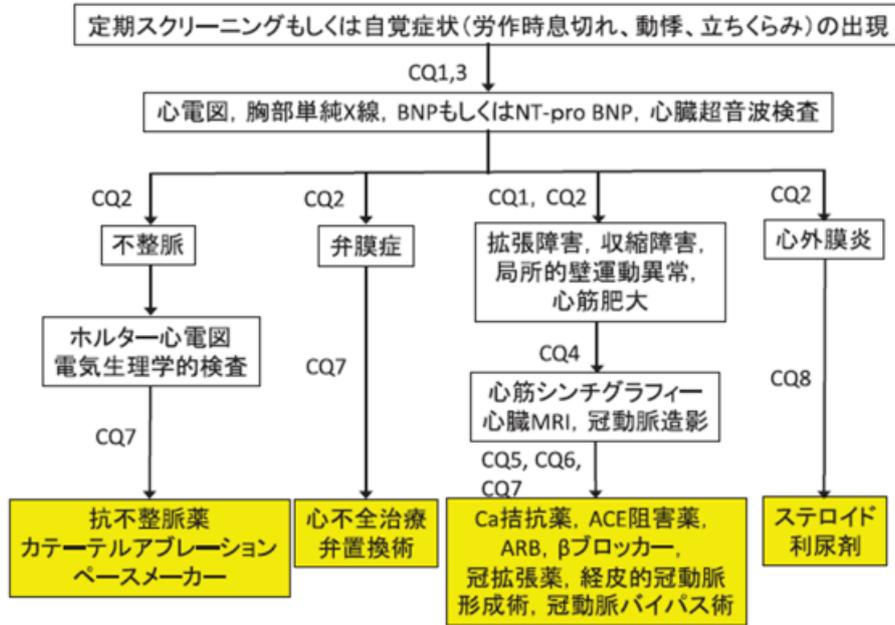
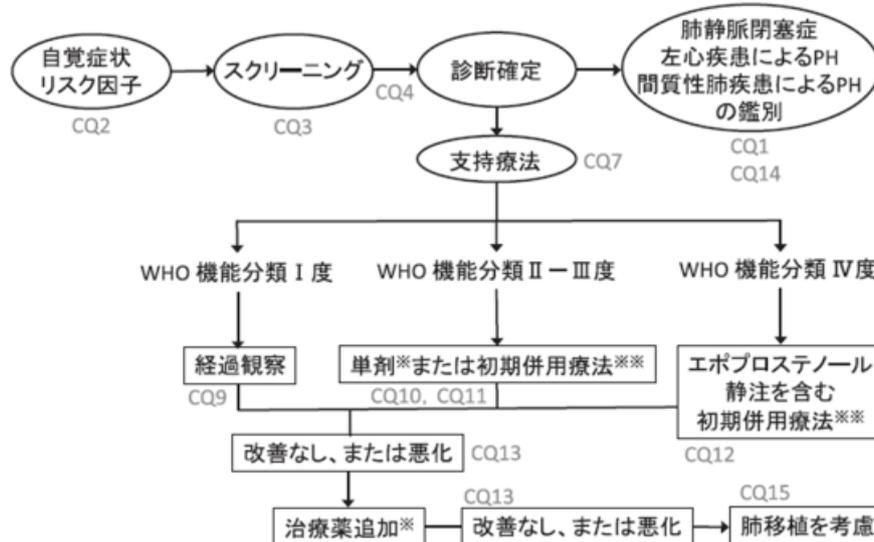


図1.

図2. 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, マシテンタン), ホスホジエステラーゼ5阻害薬(シルдена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.

表 1. 心臓病変の重症度分類

表 1.

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率 (EF)
0 (normal)	(心疾患)なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NYHA I度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NYHA II度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NYHA 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)	NYHA 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) と僧房弁輪速度 (e'波) の比 E/e' >15 を拡張障害と定義する。

表 2. 心臓病変の CQ

表 2.

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薬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薬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。

表 3. 肺高血圧症の CQ

表 3.

Clinical Question	推奨度	推奨文
CG1 全身性高血圧 (SH) における肺高血圧 (PH) の成因と病態は？	なし	SSc に合併する PH には肺動脈性肺高血圧 (PAH) との疾患による PH (PPH)、器質性肺疾患による PH (ILD-PH) がある。PAH は SSc 患者の約 10% にあり、SSc-PAH、PPH、ILD-PH の比は 10 : 10 : 2 から 3 程度である。
CG2 全身性高血圧による肺動脈性肺高血圧 (SSc-PAH) をきたすリスク因子は何か？	1C	SSc、前セントロロミア抗体、前 UTRN 抗体が PAH のリスク因子となるが、すべての SSc 患者でなく 1 回の定期的なスクリーニングを推奨する。
CG3 SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査とはどのようなものがあるか？	1C	身体測定 (予備血圧測定)、血液検査 (血清 BNP もしくは NT-proBNP 測定)、超音波検査 (心臓)、12 誘導 ECG、静脈造影検査 (右カテーテル法と CO 測定)、心エコーが有用であり、その順序を推奨する。
CG4 右心カテーテルを施行する基準は？	TTV > 3.4 m/s もしくは RVSP > 50 mmHg の場合 = 2C TRV > 3.4 m/s もしくは RVSP > 50 mmHg の場合 = 2B	右心カテーテル法が診断 (TRV) が 3.4 m/s を超える、もしくは基準定常値 (TRV) が 50 mmHg を超える場合には PH である可能性が高いと右心カテーテルを行うことを推奨する。TRV > 3.4 m/s もしくは RVSP > 50 mmHg の場合には、その他に PH を疑わせる兆候があれば右心カテーテルを行うことを推奨する。
CG5 全身性高血圧に伴う PH の中で、肺動脈性肺高血圧 (PVOD) 様病態の診断は？ その鑑別法は？	2C	真性の SSc-PAH には必ず PVOD 様病態を合併している可能性がある。肺動脈性肺高血圧の病態によるが、右心 CT で肺動脈性肺高血圧、小葉間質性肺病が認められ、肺動脈径拡大を認める場合に疑うことを推奨する。
CG6 全身性高血圧に伴う PH の予後を決定する因子は？	年齢、心疾患 (CO = 1C) 性別、セプトタイプ、WHOFC、肺動脈圧 (PVR) = 2C	年齢以外の因子が SSc-PAH の予後決定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別 (男性)、セプトタイプ (器質性肺疾患)、WHOFC、肺動脈圧も予後を決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推奨する。
CG7 SSc-PAH に対して薬物療法は効果的か？	2C	右心不全に対する利尿剤療法、 PaO_2 60 mmHg を維持するための酸素療法を行うことを推奨する。
CG8 全身性高血圧に伴う PH に免疫抑制療法は有効か？	2C	SSc-PAH に対して免疫抑制療法は行わないことを推奨する。
CG9 肺動脈圧が薬物療法 (2) ~ 3 mmHg) あるいは WHOFC 増進 (2) 以上の患者に、別して薬物介入すべきか？	なし	肺動脈圧が薬物療法 (2) ~ 3 mmHg) あるいは WHOFC 増進 (2) 以上の患者に対する薬物介入の必要性は認められていない。
CG10 WHO 増進分類 (2) 以上の SSc-PAH の治療に用いる薬物は？	ERA、PDE5 阻害薬、sGC 刺激薬 = 1B ベロプロストノール = 2C ベロプロストノール = 2C	エンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) (ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン)、ホスホジエステラーゼ (PDE5) 阻害薬 (シルデナフィル、タダラフィル)、可溶性グアニルシクロラーゼ (sGC) 刺激薬 (リオシグアット) を WHOFC 2 以上の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。また、ベロプロストノール以外の他剤も WHOFC 2 以上の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。
CG11 WHO 増進分類 2 以上の SSc-PAH の治療に用いる薬物は？	ERA、PDE5 阻害薬、リオシグアット、エボプロストノール = 1A トリメタジニル = 1B ベロプロストノール = 1B ベロプロストノール = 2C 利尿剤療法 = 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)、リオシグアット、エボプロストノールを WHOFC 2 以上の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。
CG12 WHO 増進分類 2 以上の SSc-PAH の治療に用いる薬物は？	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)、リオシグアット、ベロプロストノール = 1A 利尿剤療法 = 2A	WHOFC 2 以上の SSc-PAH に対してはエボプロストノール療法を推奨する。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)、リオシグアット、ベロプロストノールも併用して行うことを推奨する。
CG13 SSc-PAH の治療目標は？	1C	WHOFC 1 以上の患者、右心エコー上の正常範囲の正常性、右心カテーテルにて測定した TRV が 3.4 m/s 未満、右心 BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する。
CG14 器質性肺疾患に伴う PH (ILD-PH) の場合に肺動脈性肺高血圧を使用すべきか？	2C	ILD を伴う PH に対する PAH 治療の使用は推奨しないことを推奨する。
CG15 SSc-PAH や ILD に対して利尿剤は有効か？	2C	器質性 SSc-PAH や ILD に対しては利尿剤の使用を推奨することを推奨する。
CG16 SSc-PAH に対してイマテニンは有効か？	2B	イマテニンは器質性 PH には有用である場合があるが、安全性の観点から推奨しないことを推奨する。
CG17 SSc-PAH に対してリツキシマブは有効か？	なし	SSc-PAH に対するリツキシマブの有効性は明らかでなく明らかでない。