

## 全身性強皮症診療ガイドライン 血管病変の改訂作業

研究分担者 浅野 善英 東北大学皮膚科 教授

研究分担者 神人 正寿 和歌山県立医科大学皮膚科 教授

### 研究要旨

2016年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、本年度は clinical question (CQ)、推奨文、さらには重症度分類や診療アルゴリズムを設定した。今後、班会議でのブラッシュアップやパブリックコメントの募集を行う予定である。

### A. 研究目的

全身性強皮症は難治性で予後の悪い疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状の完成した症例ではそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性がある。

強皮症研究班では2004年11月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに2002年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを2007年改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに3年後の2010年、欧米で多数のコントロール試験が行われ、EBMに基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況を見て、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会によりEBMに基づいたガイドラインが全く新たに作成された。この2010年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ)に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

前研究班において、我々は最新のエビデンスに基づく2010年度版ガイドラインの改訂を3年間かけて行い、2016年版ガイドラインを作成し英文化も果たした。そして本研究事業において我々は最新のエビデンスに基づくガイドラインの更なる改訂を3年間かけて行い、標準的治療のさらなる周知に努めたい。本研究分担者らは血管病変を担当する。

### B. 研究方法

#### ①2022年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択した後、それぞれのCQに回答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集した。文献検索については2021年6月までを原則採用期間とし、日本医学図書館協会に依頼した。2021年6月以降に発行されたものに関しては、重要な文献であれば引用した。日本医学図書館協会の文献検索で見つからなかったが、ハンドサーチで見つけることができた有用な文献については適宜追加した。2021年6月以降の文献および日本医学図書館協会の文献検索で見つからなかったが有用な文献を含むことについては、ガイドライン冒頭のスコープで触れることとし、CQの解説文中には記載しないこととした。

続いて、収集した文献をもとに、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQに対する推奨文を作成した。さらに、Minds 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を1から5までに分類し、エビデンスレベルはAからDまで分類した。推奨度の記載方法とエビデンスレベルの分類は以下の通りとした。

- 推奨度1 ○○に対して××を行うことを推奨する。  
推奨度2 ○○に対して××を行うことを提案する。  
推奨度3 ○○に対して××を行わないことを提案する。  
推奨度4 ○○に対して××を行わないことを推奨する。

推奨度5 推奨の強さ「なし」＝明確な推奨ができない。

エビデンスレベルA: 強: 強く確信がある。

エビデンスレベルB: 中: 中程度の確信がある

エビデンスレベルC: 弱: 確信は限定的である。

エビデンスレベルD: 非常に弱: ほとんど確信できない。

推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載した。

最終的に各主要臓器病変の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述のCQをこのアルゴリズム上に位置づけた。原則として判断に関する項目は○印、治療行為に関する項目については□印で示している。

### (倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

## C. 研究結果

### (1) CQ作成

本研究分担者らは血管病変のCQ改訂を担当した。各委員から集められた意見をもとに、以下のようなCQ案を作成した。

- CQ1. 血管病変の出現を予測する指標は何か?
- CQ2. 生活指導は血管病変の予防・改善に有用か?
- CQ3. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ4. 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?
- CQ5. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?
- CQ6. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ7. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か?
- CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤は血管病変に有用か?
- CQ10. 可溶性グアニル酸シクラーゼは血管病変に有用か?
- CQ11. 高圧酸素療法は血管病変に有用か?
- CQ12. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?
- CQ13. 交感神経切除術は血管病変に有用か?
- CQ14. 神経ブロックは血管病変に有用か?
- CQ15. スタチンは血管病変に有用か?

CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤は?

CQ17. 上記以外で血管病変に有用な治療法にはどのようなものがあるか?

CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか?

その後、班会議の検討を経て、文言・言い回しの統一などの目的で、以下のように修正された。

- CQ1. 血管病変の出現を予測する指標はあるか?
- CQ2. 管病変の予防・改善に対して生活指導は有用か?
- CQ3. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ4. 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?
- CQ5. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?
- CQ6. アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ7. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か?
- CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か?
- CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は血管病変に有用か?
- CQ10. 可溶性グアニル酸シクラーゼは血管病変に有用か?
- CQ11. 高圧酸素療法は血管病変に有用か?
- CQ12. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?
- CQ13. 交感神経切除術は血管病変に有用か?
- CQ14. 神経ブロックは血管病変に有用か?
- CQ15. スタチンは血管病変に有用か?
- CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤は?
- CQ17. 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか?
- CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか?

### (2) 推奨文・解説作成と推奨度の設定

次に、各CQにおいて推奨文と解説を作成し、また、推奨度およびエビデンスレベルを設定した(添付資料参照)。

### (3) 診療アルゴリズム作成

最後に、重症度分類とこれらのCQを統合したアルゴリズムを作成した(添付資料参照)。主な改訂点として、アルゴリズムにおいて石灰沈着への対応を追加した。

## D. 考察

本ガイドラインでは、現在の強皮症の診療現場の状況を十分に熟知した上で、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が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM)を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものとする。本研究班の班員は、業績の豊富な強皮症の専門家であり国際的に活躍しているため、全身性強皮症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。

## E. 結論

3年間で全身性強皮症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

## F. 健康危険情報

なし

## 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

## 【添付資料】

### CQ1. 血管病変の出現を予測する指標は何か？

推奨文：指尖潰瘍のリスクファクターとして、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを考慮することを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：指尖潰瘍のリスクファクターについて、近年いくつかの研究報告が存在する。SSc 患者 85 名の検討では指尖潰瘍は 29 名に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが危険因子であると報告されている<sup>1</sup>。さらに大規模な解析では 1881 名の SSc 患者の 24.1% に指尖潰瘍がみられ、男性、肺動脈性肺高血圧症、食道病変、びまん皮膚硬化（肺動脈性肺高血圧症が存在する場合）、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、レイノー現象の若年発症、血沈の亢進をリスクファクターとしている<sup>2</sup>。中国人患者 267 名では 29.6% に指尖潰瘍を認め、特に抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、消化管病変、若年発症の 3 つが関連した<sup>3</sup>。さらに発症 3 年以内の患者 1301 名では滑膜炎の存在が指尖潰瘍の出現を予測した<sup>4</sup>。

Silva らは 2015 年の集計では、リスクファクターとして広範な皮膚硬化、レイノー現象あるいはその他の症状の若年発症、そして抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを危険因子として挙げる研究報告が多かった<sup>5</sup>。また、video capillaroscopy による late SSc pattern や SSc pattern の悪化などを危険因子として挙げている報告も散見される<sup>5</sup>。

一方、capillaroscopic skin ulcer risk index (CSURI)、レーザードップラー超音波、サーモグラフィーの所見と指尖潰瘍のリスクについて検討した報告もある。Sebastiani らは CSURI (毛細血管の総数[N], 最大ループ径[D], megacapillary 数[M]からスコアを算出  $[D \times M/N^2]$ ) を考案し、2.94 をカットオフ値とすると感度 85.9%、特異度 94.3% で 3 か月以内の指尖潰瘍の新規発症を予測できると報告した<sup>6</sup>。Sebastiani らはさらに SSc 患者 176 名を対象に CSURI の高い感度と特異度を確認しているが<sup>7</sup>、Walker らは SSc 患者 61 名を対象とした多施設前向き研究において、40% の患者で megacapillary が観察できないため CSURI が適用できず、CSURI が適用できた患者において指尖潰瘍の新規発症の予測率も低かったと報告し、実臨床で CSURI を使用する上で注意が必要であると述べている<sup>8</sup>。Barbano らはレーザードップ

ラー超音波で proximal-distal gradient (PDG ; 指尖～PIP 関節までの血流と PIP 関節～MP 関節までの血流を評価し、平均値の差が 30 perfusion unit 超を陽性と判断) について検討し、PDG 陽性 SSc 患者 11 名中 2 名が新規指尖潰瘍を発症したのに対し、PDG 陰性 SSc 患者 47 名中 36 名が新規指尖潰瘍を発症し ( $p < 0.001$ )、新規指尖潰瘍の予測因子として有用である可能性を示唆している<sup>9</sup>。Frerix らは SSc 患者 79 名と健常人 40 名を対象にレーザードップラー超音波で尺骨動脈と橈骨動脈について評価し、尺骨動脈の狭窄 (ulnar artery occlusion; UAO) の存在が指尖潰瘍の新規発症あるいは再発を予測することを示した (相対危険度 2.4)<sup>10</sup>。Lescoat らは SSc 患者 55 名と健常人 19 名を対象に UAO と Finger pulp blood flow (FPBF) について評価し、同一患者に UAO と FPBF が同時に存在することが多発指尖潰瘍の既往と新規指尖潰瘍の発症の予測因子となることを示した<sup>11</sup>。Hughes らは SSc 患者 138 名を対象にサーモグラフィー所見と指尖潰瘍の新規発症の関係について検討し、異常所見が検査後 3 年間における新規指尖潰瘍の発症を予測することを示した (オッズ比 2.84)<sup>12</sup>。

以上のように臨床症状、自己抗体、検査所見との関連が検討されてきているが、実臨床の標準的な診察や検査で得られる指標として、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを指尖潰瘍のリスクファクターとして考慮することを提案する。

### CQ2. 血管病変の予防・改善に対して生活指導は有用か？

推奨文：喫煙は血管病変の危険因子であり、その予防・改善に禁煙を推奨する。手指と core body の保温、寒冷暴露の回避、精神的ストレスの回避、急激な環境温度の変化の回避などの生活指導はレイノー現象の予防・改善に有用と考えられ、行うことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説：SSc に伴う血管病変の予防・改善のための生活指導については、禁煙の有用性を示唆するいくつかの報告がある。Harrison らは SSc 患者 101 名において喫煙の有無と指趾の虚血性変化について解析し、喫煙患者は非喫煙患者と比較して潰瘍処置を受ける頻度 (オッズ比 4.5) や、血管拡張薬点滴のために入院する頻度 (オッズ比 3.8) が有意に高いこ

とを報告した<sup>13</sup>。HudsonらはSSc患者606名(16%が喫煙者、42%が過去に喫煙歴あり、42%が非喫煙者)を対象にコホート研究を行い、喫煙は血管病変のアウトカムに負の影響を及ぼし、禁煙によりレイノー現象の重症度が軽減することを報告した<sup>14</sup>。また、CaramaschiらはSSc患者85名を対象に検討し、指尖潰瘍は29名に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが指尖潰瘍の危険因子であると報告した<sup>15</sup>。

喫煙以外の生活指導についてはエビデンスレベルの高い報告はないが、レイノー現象のマネジメントにおける生活指導の重要性は多くの総説で指摘されている。保温は最も重要であり、ハンドウォーマーや手袋を用いて手指の保温に努めるのみでなく、core bodyの体温低下がレイノー現象を誘発するため、帽子の着用や重ね着も重要である。レイノー現象の発作時に手指を温める方法として、arm swinging、温水で温める、ハンドウォーマーや手袋を用いることなどが挙げられるが、カイロなどの発熱媒体に直接接触する場合には温熱障害に注意するように指導する。寒冷暴露、精神的ストレスのかかる環境を避け、環境温度の急激な変化を避けることも重要である。交感神経作動薬やセロトニンアゴニストの服用を避けること、振動器具の使用を避けることも重要である<sup>15,16</sup>。

加温について、Foersterらは近赤外線照射の有用性を検討している。SSc患者58名に近赤外線を10回照射してレイノー現象に対する効果を検討する前向きオープン試験を行い、初回照射後から寒冷暴露後の指尖部皮膚温度の回復が有意に改善し、その効果は10回目照射後6週間まで維持されたと報告している。レイノー現象の主観的重症度評価指標については5回照射後に有意な改善が得られ、10回目終了6週間後においても有意な改善が維持された<sup>17</sup>。

以上のようにエビデンスレベルの高い文献はないが、禁煙や保温は日常診療における重要な生活指導の一つであることから、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1エビデンスレベルCとした。

### CQ3. 血管病変に対してカルシウム拮抗薬は有用か？

推奨文：カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する。

推奨度1エビデンスレベルA

解説：SSc患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬の有用性を検討した英文報告は多数あるが、少人数の患者における検討が多い。ニフェジピンの有用性を検討した報告では、FinchらはSSc患者16名においてランダム化クロスオーバー試験を行い、プラセボに比してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、持続時間、重症度を軽減したと報告し<sup>18</sup>、Meyrick ThomasらはSSc患者18名においてランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の持続時間が有意に短縮したと報告した<sup>19</sup>。またSSc患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬のメタアナリシスでは、5つの試験でニフェジピン(10~20mg分3)が合計44名のSSc患者に2~12週間投与され、プラセボと比較してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、持続時間、重症度を軽減したと報告されている<sup>20</sup>。ニカルジピン(60mg/日)の検討ではプラセボと比較し有意な差は得られていないが、症例数が15名と少ないためと考えられた<sup>20</sup>。

なお、カルシウム拮抗薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対する有用性は検討されておらず不明である。

2017年に発表されたEULAR recommendationsでは、SScに伴うレイノー現象に対しては、ニフェジピンをはじめとしたジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬を第一選択薬として使用すべきであると述べられている<sup>21</sup>。

### CQ4. 血管病変に対して抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは有用か？

推奨文：抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムはSScのレイノー現象に有用であり推奨する。塩酸サルボグレラートは指尖潰瘍に対しても有用である。

推奨度1エビデンスレベルC

解説：SScの血管病変に対する抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムの有用性に関する報告の多くは症例報告で、有効例も無効例も存在する。

緋田らは、SSc患者15名、MCTD患者3名、Raynaud病患者1名にベラプロストナトリウム(60mg分3)を投与し、レイノー現象の頻度と持続時間が有意に低下したと報告している<sup>22</sup>。浅野らは、SSc患者12名の検討でベラプロストナトリウム徐放剤はレイノースコアや自覚症状を有意に改善したと報告している<sup>23</sup>。一方、VayssairatらはSSc患者107

名を対象にランダム化比較試験を行い、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較してレイノー現象や指尖潰瘍に対する有意な抑制効果を示さなかったが、冬季に指尖潰瘍の出現を遅らせる傾向があり、overall well being を有意に改善させたと報告している<sup>24</sup>。

塩酸サルボグレートの効果については、西岡らはSSc患者57名において、冷感が29%の症例で改善、しびれ感が35%で改善、疼痛が28%で改善したと報告している<sup>25</sup>。さらに43%の症例でレイノー現象の頻度の減少を認め、また持続時間が43%減少し、レイノー現象の頻度と持続時間はベラプロストナトリウムと比較して有意に改善したと報告されている。加えて、YoshimasuらはSSc患者11名で検討し、皮膚潰瘍径およびSkindex-16が有意に改善したと報告している<sup>26</sup>。

シロスタゾールについては、佐藤らはSSc患者10名において、内服3カ月後にはレイノスコアが有意に改善したと報告している<sup>27</sup>。富田らはSSc患者10名に対する食前投与について検討し、内服4週間後のレイノスコアの改善が認められたと報告されている<sup>28</sup>。また、Rajagopalanらはレイノー現象を有する40名（一次性レイノー19名、二次性レイノー21名）に対してシロスタゾールの有効性をみるランダム化比較試験を行い、シロスタゾール投与群では投与6週間後に平均撓骨動脈径の有意な拡大を認めたと報告している<sup>29</sup>。皮膚潰瘍・壊疽に対する直接的な作用を見たエビデンスレベルの高い報告はみられないが、レイノー現象に関するエビデンスが存在することから有用性を期待できる。

以上、エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度1エビデンスレベルCとした。

#### CQ5. 血管病変に対してプロスタグランジン製剤は有用か？

推奨文：アルプロスタジルはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する。

推奨度1エビデンスレベルC

解説：Bartoloneらは重篤なレイノー現象を有するSSc患者12名を対象にアルプロスタジル6日間連続投与のランダム化比較対照試験を行い、投与後に手指の血流が実薬群のみで改善し、レイノー現象の回数、頻度、重症度も実薬群でのみ改善がみられた

と報告している<sup>30</sup>。GardinaliらはSSc患者36名に対して冬期にアルプロスタジル5日間連続投与/週を6週間行い、レイノー現象と指尖潰瘍の治癒について検討している。アルプロスタジルは有意にレイノー現象の頻度を減少させ、レイノー現象の程度も減少させた。アルプロスタジル投与後、14名の指尖潰瘍を有する患者のうち12名が完全に治癒したと報告されている<sup>31</sup>。エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度1エビデンスレベルCとした。

経口プロスタサイクリンについては、Tingeyらがメタアナリシスを行い、指尖潰瘍が改善あるいは治癒した患者数、指尖潰瘍が新生した患者数について、それぞれ4編のランダム化比較対照試験を解析し、統計学的に有意な効果は認められなかったと報告している<sup>32</sup>。

イロプロスト静注については欧米でいくつかのランダム化比較試験が行われている。Tingeyらはメタアナリシスを行い、イロプロスト静注はレイノー現象の頻度と重症度を有意に改善させ、指尖潰瘍の治癒を有意に促すことを示した<sup>32</sup>。2017年に発表されたEULAR recommendationsにおいても、SScに伴う重度のレイノー現象と指尖潰瘍に対してイロプロスト静注を考慮すべきと述べられている<sup>21</sup>。本邦ではイロプロストは吸入薬が肺動脈性肺高血圧症に対して保険適用となっているが、静注薬は現時点では発売されていない。

#### CQ6. 血管病変に対してアンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は有用か？

推奨文：アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシンII受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく、使用しないことを提案する。

推奨度：アンジオテンシン変換酵素阻害薬；3エビデンスレベルC、アンジオテンシンII受容体拮抗薬；3エビデンスレベルD

解説：アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血管病変に対する検討として、キナプリルを用いた2つのランダム化比較試験が行われている。Gliddonらは、SSc患者186名、レイノー患者24名の合計210名を対象として指尖潰瘍の新生数、レイノー現象の頻度と重症度に関して検討した。結果としてキナプリ

ルは指尖潰瘍の新生を抑制せず、レイノー現象の頻度と重症度も改善はなく、一方で 1/5 の患者に乾性咳嗽がみられた<sup>33</sup>。Guiducci らは、SSc 患者あるいはレイノー病患者 213 名を対象として新規指尖潰瘍の発症数、レイノー現象の頻度について検討したが、いずれも有意な効果は見られず、有害事象は実薬群で有意に多かった<sup>34</sup>。以上の結果より、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は血管病変に有用ではないと考えられる。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬に関しては、Dziedzic らがロサルタンを用いてニフェジピンとのランダム化比較試験を行っている。SSc 患者 27 名、レイノー病患者 25 名の合計 52 名を対象としてレイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。全体の症例においてはロサルタン内服群ではレイノー現象の頻度と重症度が有意に改善した。SSc 患者だけで検討した場合、レイノー現象の頻度と重症度が改善傾向を示したが有意ではなかった<sup>35</sup>。指尖潰瘍に対する有用性の報告はない。

以上に加えて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防できず、逆に有意に発症後の生命予後を悪化させる可能性が示されている<sup>36</sup>。また、Gordon らはアンジオテンシン変換酵素阻害薬の投与が腎クリーゼの発症リスク因子であることを報告し<sup>37</sup>、Bütikofer らによっても同様の結果が報告された<sup>38</sup>。よって、アンジオテンシン変換酵素阻害薬を血管病変の目的のみで導入することには問題がある可能性があり、現時点では推奨しない（推奨度 2D）とした。

#### CQ7. 血管病変に対して抗トロンビン薬は有用か？

推奨文：抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

解説：抗トロンビン薬は SSc の皮膚潰瘍治療に使用されているが、その有効性に関する研究には乏しい<sup>39-41</sup>。清水らは SSc に伴う難治性皮膚潰瘍に対してアルガトロバンを投与し、治癒に至った症例を報告している<sup>39</sup>。また SSc 患者を含む皮膚潰瘍に対するアルガトロバンの有効性に関する研究において、アルガトロバンの投与にて皮膚潰瘍の有意な縮小が観察されている<sup>41</sup>。以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告は少ないものの、アルガトロバンは SSc の皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害

のバランスを考慮して推奨度 1 エビデンスレベル C とした。

#### CQ8. 血管病変に対してエンドセリン受容体拮抗薬は有用か？

推奨文：ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する。症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小、他の部位の潰瘍にも効果が期待できる。アンプリセンタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の 1 つとして提案する。マシテンタンについては指尖潰瘍新生を予防する効果はないが、症例によっては指尖潰瘍縮小に効果が期待できる。

推奨度：ボセンタンの指尖潰瘍新生予防；1 エビデンスレベル A、その他は 2 エビデンスレベル C

解説：血管病変に対してボセンタンを使用した症例報告がこれまで数多く存在し、有効例も無効例も報告されている。Giordano らは肺動脈性肺高血圧症に対してボセンタンを投与した SSc 患者 14 名を後方視的に観察し、レイノー現象の頻度と持続時間が 12 週以降に有意に改善し、48 週時点で爪郭部の微小循環が有意に改善したと報告している<sup>42</sup>。Parisi らはプロスタノイド投与歴がなく、かつ指尖潰瘍の既往がない SSc 患者 10 名に対してボセンタンを 24 週間投与する前向きオープン試験を行い、レイノー現象の頻度、疼痛、重症度の有意な改善を報告している<sup>43</sup>。一方、よりエビデンスレベルの高い研究である Korn らの SSc 患者 122 名を対象としたランダム化比較試験では、レイノー現象の頻度、持続時間、疼痛や重症度は改善しなかった<sup>44</sup>。Nguyen らは指尖潰瘍を伴わない SSc 患者 17 名を対象にボセンタンのランダム化比較試験を行い、レイノー現象の頻度、持続時間、疼痛や重症度は改善しなかったが、手指機能の評価指標（scleroderma HAQ disability index や the United Kingdom functional score）は有意に改善したと報告している<sup>45</sup>。Meijs らは健常人に比して手指血流が 50%以上低下し、かつ指尖潰瘍を有する SSc 患者 16 名を対象にボセンタンを投与し、手の血流が有意に改善したと報告している<sup>46</sup>。Rosato らは肺動脈性肺高血圧症を伴う SSc 患者 30 名においてボセンタンが手指の血流とレイノー現象に及ぼす影響を検討したが、ボセンタンの手指血流改善効果は爪郭部毛細血管が early pattern および active pattern を示す患者において、late pattern を示す患者に比して有意に高かったが、レイノースコアは改善しなかったと報告している<sup>47</sup>。

指尖潰瘍に対しては、Korn らの SSc 患者 122 名を対象としたランダム化比較試験にてボセンタンは既存の指尖潰瘍の治癒を促進しなかったが、指尖潰瘍の新生を有意に抑制した<sup>44</sup>。Matucci-Cerinic らの SSc 患者 188 名を対象としたランダム化比較試験でも同様の結果が得られており<sup>48</sup>、メタアナリシスでも予防効果が確認されている<sup>32</sup>。これらの試験では既存の指尖潰瘍には有意な改善効果は認められなかったが、有用性を示す報告が多数なされていることから<sup>49-52</sup>、指尖潰瘍治療に関しては推奨度 2 エビデンスレベル C とした。指尖部以外の皮膚潰瘍については、5 名の検討で既存の潰瘍の治癒が促進された<sup>53</sup>。

海外ではレイノー現象や指尖潰瘍に対してイロプロスト静注が標準治療として用いられているが、イロプロスト投与中の SSc 患者に対するボセンタンの add on 効果についても検討されている。Cutolo らは、重篤なレイノー現象に対してイロプロスト投与中の SSc 患者 26 名に対して、13 名は同治療を継続し、指尖潰瘍を有する 13 名に対してボセンタンを 3 年間投与し評価した。併用群では指尖部の血流が年々有意に改善したが、非併用群では年々進行性に悪化した。また、爪郭部の毛細血管数については併用群においてのみ有意に増加した<sup>54</sup>。Trombetta らは、イロプロスト静注で治療中の SSc 患者 30 名に対して、同治療を継続した 15 名とボセンタンを add on した 15 名を比較し、併用群でのみ爪郭部の毛細血管数と手指血流が有意に増加し、指尖潰瘍の新規発症も有意に減少したことを報告している<sup>55</sup>。

マシテンタンについては 2 つのランダム化比較試験が行われたが、いずれの試験においてもマシテンタン 3mg 群、マシテンタン 10mg 群、プラセボ群において 16 週間後に指尖潰瘍の新規発症数に有意差は認められなかった<sup>56</sup>。なお、プラセボ群において試験期間中に新規に発症した手指潰瘍の数が少なかったことが一因ではないかと推測されている。一方、SSc に伴う難治性指尖潰瘍に対してマシテンタンを投与し、潰瘍の治癒が得られた症例が報告されていることから<sup>57, 58</sup>、指尖潰瘍治療に関しては推奨度 2 エビデンスレベル C とした。

アンブリセンタンについては 6 名、あるいは 20 名の検討で、指尖潰瘍の数や径の有意な改善効果が報告されている<sup>59, 60</sup>。一方、指尖潰瘍の予防効果は認められていない。また、現時点では SSc の血管病変に対する保険適用もない。

2017 年に発表された EULAR recommendations では、ボセンタンは SSc に伴う指尖潰瘍の新規発症数を減らす目的で考慮されるべきと述べられており、レイノー現象については言及されていない<sup>21</sup>。

#### CQ9. 血管病変に対してホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は有用か？

推奨文：ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬のうち、シルデナフィルとタダラフィルをレイノー現象および指尖潰瘍の治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。バルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：シルデナフィルとタダラフィルのレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療；2 エビデンスレベル A、バルデナフィルのレイノー現象に対する治療；2 エビデンスレベル C

解説：シルデナフィルの血管病変に対する有用性については、エビデンスレベルの高い報告が 4 編ある。Fries らは SSc 患者 16 名を対象にランダム化クロスオーバー試験を行い、シルデナフィル（100 mg 分 2）によりレイノー現象の頻度・持続時間・重症度が有意に改善することを報告した<sup>61</sup>。Herrick らは SSc 患者 57 名を対象にランダム化比較試験を行い、シルデナフィル徐放剤（200 mg 分 1）によりレイノー現象の頻度が有意に減少することを報告した<sup>62</sup>。Andriqueti らは SSc 患者 41 名を対象にランダム化比較試験を行い、シルデナフィル（100 mg 分 2）はレイノー現象の持続時間と重症度を有意に改善することを報告した<sup>63</sup>。一方、指尖潰瘍については Hachulla らが SSc 患者 83 名を対象にランダム化比較試験を行い、シルデナフィル（60 mg 分 3）は治癒率を有意に改善することを報告した<sup>64</sup>。

タダラフィルの血管病変に対する有用性については、エビデンスレベルの高い報告が 2 編ある。Schiopu らは SSc 患者 39 名を対象に、レイノー現象の治療を目的とした他の血管拡張薬の使用を禁じたうえで、タダラフィル（20 mg 分 1）のランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の頻度、持続期間、重症度は改善しなかったと報告している<sup>64</sup>。一方、Shenoy らは二次性レイノー患者 24 名（SSc 患者 23 名、MCTD 患者 1 名）を対象に、既に投薬中の血管拡張薬の継続を認めたとうえでタダラフィル（20 mg 分 1 隔日投与）を add on するランダム化クロスオーバー試験を行い、レイノー現象の頻度、



持続時間、重症度は有意に改善、指尖潰瘍の治癒数は有意に増加、指尖潰瘍の新規発症数は有意に減少したと報告している<sup>65</sup>。

Tingeyらは、上記のFriesら、Herrickら、Shenoyらの報告をもとにホスホジエステラーゼ5阻害薬のメタアナリシスを行い、指尖潰瘍の数と指尖潰瘍の治癒の2つの評価項目において実薬群でプラセボに比して有意な効果が確認できたと報告している<sup>32</sup>。また、2017年に発表されたEULAR recommendationsでは、SScに伴うレイノー現象の第一選択薬はカルシウム拮抗薬であるが、ホスホジエステラーゼ5阻害薬についても検討すべきである、ホスホジエステラーゼ5阻害薬はSScに伴う指尖潰瘍の治療として検討すべきであると記載されている<sup>21</sup>。

バルデナフィルについては、SScを対象にしたエビデンスレベルの高い試験は存在しないものの、SSc患者38名を含むレイノー現象を有する患者53人に対するランダム化クロスオーバー試験で有意な改善を認めており、レイノー現象に対して有効である可能性がある<sup>66</sup>。

以上の結果から、ホスホジエステラーゼ5阻害薬はレイノー現象や指尖潰瘍に有用と考えられるが、薬価が高価で本邦ではオーファンドラッグでありSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

#### CQ10. 血管病変に対して可溶性グアニル酸シクラーゼは有用か？

推奨文：リオシグアトを症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍の治療の選択肢の一つとして提案する

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の一つであるリオシグアトの血管病変に対しての有用性がランダム化比較試験で検討されている。例えば強皮症17例を含む20例のレイノー現象に対する二重盲検ランダム化プラセボ対照クロスオーバーパイロット試験(DIGIT)では、リオシグアト群で手指血流の改善が一部の症例でみられたが、症例による差が大きく、統計学的な有意差は示されていない<sup>67</sup>。有害事象として頭痛が5例、消化不良が1例にみられたが、重篤な有害事象は出現しなかった。

また、17例の指尖潰瘍を有するSSc患者に対する多施設二重盲検ランダム化比較試験でも、16週後の

比較で薬剤に起因する有害事象はみられなかったが、指尖潰瘍の数に有意差はなかった<sup>68</sup>。一方、121例の早期 diffuse cutaneous SSc に対する多施設二重盲検ランダム化比較試験(RISE-SSc)では、統計学的な解析はなされていないものの、潰瘍新生率がリオシグアト群ではプラセボ群に比べて14週間時点(3.3% vs 9.8%)でも52週間時点でも(8.3% vs 19.7%)減少した<sup>69,70</sup>。レイノーの持続時間、頻度、症状については両群で有意な差はみられなかったが、condition scoreの50%以上改善率がリオシグアト群ではプラセボ群に比べて高かった(41.3% vs 26.0%)。薬剤に関連する重篤な有害事象はやはりみられなかった。

以上のようにエビデンスには乏しいが、症例によっては血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

#### CQ11. 血管病変に対して高圧酸素療法は有用か？

推奨文：高圧酸素療法は指尖潰瘍やそのほかの皮膚潰瘍治療に有用と考えられ、治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D

推奨文：オゾン療法を指尖潰瘍に対する治療の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：Costedoalらの、指尖潰瘍に対する高圧酸素療法の症例報告をまとめたsystematic reviewでは、11名の患者のうち6名に完全な治癒が認められ、2名には部分的な治癒がみられた<sup>71</sup>。必要な治療回数は30～53回、治癒までの期間は21～240日であった。有害事象としては2例の気圧外耳道炎と1例の一過性の近視がみられたのみであった。

さらに高圧酸素療法の指尖以外の皮膚潰瘍に対する有効性に関しても症例報告が散見される。例えば、3例の潰瘍に対する1ヶ月半以上の高圧酸素療法で副作用なく2例が完全治癒、1例がほぼ治癒に至ったとする報告がなされている<sup>72</sup>。

また、指尖潰瘍に対するオゾン療法についてはカルシウム拮抗薬の投与下の50症例でランダム化比較試験が行われており、1日30分・20日間のオゾン投与群で治癒率が有意に高かった( $p=0.032$ )<sup>73</sup>。

以上のように高圧酸素療法にはまだエビデンスレベルの高い報告はないものの、SScの指尖潰瘍あるいはそのほかの皮膚潰瘍治療に有用であると考

えられる。また、オゾン療法も指尖潰瘍に有用と考えられるがSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

#### CQ12. 皮膚潰瘍・壊疽に対して手術療法は有用か？

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル D

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対し、安易な切断術は行わない事を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル D

解説：SScの皮膚潰瘍に対するデブリドマンの有用性については多数の症例報告のほか、症例集積研究が存在する<sup>74,75</sup>。また、分層植皮術の有用性に関しても言及されており、これらの報告では、当然のこととして内服や外用など保存的治療を一定期間行い潰瘍での血流の改善、肉芽形成後にデブリドマンや分層植皮術を行い潰瘍の上皮化を得ている。手術手技であるため疼痛、患指の短縮、その他合併症のリスクもあるが保存的治療で軽快しない潰瘍に対しては有用と考えられる。

近年、バイパス術について主に外科領域から有用性の報告が増加しており、例えばColenらの手指潰瘍に対する2019年のシステマティックレビューでは複数のSSc患者での疼痛や潰瘍の改善が得られている<sup>76</sup>。個々の症例における合併症の詳細は不明だが、創傷治癒遅延などがみられうる。さらにSSc患者23例を含む27例の結合織疾患患者の指尖潰瘍に対するperipheral sympathectomyとバイパス術併用療法の有用性についてのレトロスペクティブな検討においては、交感神経切除術単独よりもバイパス術併用の方が潰瘍の改善率が有意に高かった<sup>77</sup>。術後の合併症は9例中4例にみられたが、創部感染症や創傷治癒遅延などであり、血管自体の合併症はみられなかった。一方、Deguchiらは本邦SSc患者6例の下肢潰瘍に動脈バイパス術を試行しその結果を報告している<sup>78</sup>。6例中5例でバイパスした動脈が閉塞し、下肢切断に至ったあるいは皮膚潰瘍が持続した。他の治療に対して抵抗性の血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられるが、エビデンスには乏しく、手術手技であるため合併症のリスクもあり適応を慎重に考慮する必要がある。

潰瘍を有する指趾、あるいは下肢の切断に関しては、切断断端が離開し再度潰瘍・壊疽が生じること

もよく経験されるため、安易に切断せず、敗血症の誘因となっているなどの他の要因のある場合に慎重に検討すべきである。

以上、分層植皮術や切断術についてエビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Dとした。

#### CQ13. 血管病変に対して交感神経切除術は有用か？

推奨文：交感神経切除術を指尖潰瘍や疼痛に対する治療の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度 2 エビデンスレベル D

解説：SSc患者のレイノー現象あるいは指尖潰瘍に対し、交感神経切除術の有用性を検討した報告のほとんどが症例報告で、切除術単独で統計学的に有意な改善を示した論文は存在しないと思われる。それでも近年、主に外科領域から有用性の報告が増加しており、例えば多数例のレトロスペクティブな症例集積研究では、SSc・結合織疾患17例を含む20例の自己免疫疾患患者に対するperipheral sympathectomyの、平均96ヶ月後の指尖潰瘍改善効果は動脈硬化症8例に比べて有意に高く、切断を要した割合は有意に減少した<sup>79</sup>。手指伸展障害や創傷治癒の問題が1例ずつにみられた。また、SSc17症例(26患肢)に対するperipheral sympathectomyでは、平均13ヶ月後に90%以上の症例で疼痛の改善、全例で指尖潰瘍の改善が認められ、再発は2例のみであった<sup>80</sup>。術後合併症は26.9%にみられ、その内訳は感染や創部離開などであったが、更なる外科治療を要しなかった。

一方、Costedoalらの、128症例を含む13研究(4つの前向き非対照コホート、9つのレトロスペクティブコホート)と5編の症例報告をもとにした、指尖潰瘍に対するdigital sympathectomyのsystematic reviewでは、術後1年後の再発率は23%で、疼痛の再燃もみられた<sup>71</sup>。また、SSc患者23例を含む27例の結合織疾患患者に対しperipheral sympathectomyとバイパス術併用療法の有用性を示した報告における、交感神経切除術単独の治療成績は、4例で潰瘍が改善したのに対し、3例で改善がみられず、術後の合併症は6例にみられた<sup>77</sup>。SSc患者に対する他の報告では術後敗血症や術創部の癒痕形成、術後指趾切断例も報告されており<sup>81</sup>、2003年の慢性手指

虚血患者を対象としたシステマティックレビューでも14%が術後最終的に指趾切断を要し、18%が潰瘍を再発し、37%に合併症がみられた<sup>82</sup>。

米国リウマチ医に対するアンケート結果でも、その有用性に関して未だコンセンサスは得られていない<sup>83</sup>。一方で欧州の皮膚科学会のS1ガイドラインにおいては重症・治療抵抗性のレイノー現象および指尖潰瘍に対する治療としてあげられている<sup>84</sup>。選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられるが、エビデンスには乏しく、手術手技であるため合併症のリスクもあり適応を慎重に考慮する必要がある。

#### CQ14. 血管病変に対して神経ブロックは有用か？

推奨文：交感神経ブロックを血管病変に対する治療の選択肢の一つとして提案する。

##### 推奨度 2 エビデンスレベル D

推奨文：ボツリヌス毒素を血管病変に対する治療の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

##### 推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：SSc 患者の血管病変に対する交感神経ブロックの有用性は、現在まで数例の症例報告で示唆されているのみである<sup>85-87</sup>。従来の治療抵抗性の症例に対して有効であったという報告もあり、エビデンスには乏しいが、血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

また、 $\alpha$  受容体遮断薬も2つのランダム化試験でレイノー現象に対する緩徐な効果を示しているが、副作用が高頻度に生じる事が指摘されている<sup>88</sup>。

ボツリヌス毒素は細動脈拡張作用を有する可能性があり<sup>89</sup>、本邦SSc患者10例に対してA型ボツリヌス毒素により有害事象なくレイノー現象の改善と指尖潰瘍の治癒がみられた<sup>90</sup>。しかしその後行われたランダム化二重盲検プラセボ対照比較試験では、50単位の実薬群で1ヶ月後の血流は有意に悪化し、疼痛やRaynaud's condition scoreなどにわずかな改善を認めるのみであった<sup>91</sup>。

一方、本邦で45例に対し無治療とB型ボツリヌス毒素投与群(250単位、1000単位、2000単位)をランダム化・盲検化した試験では、4週間後の疼痛・痺れのVASスコアやレイノースコアは1000単位投与群および2000単位投与群で、250単位投与群や無治療群よりも有意に改善した<sup>92</sup>。2000単位投与群では皮膚温の有意な上昇も見られた。さらに指尖潰瘍

数も1000単位投与群や2000単位投与群で有意に抑制された。重篤な有害事象はみられなかったが、他の報告では注射後数日間の痛みや一過性の筋力低下が記載されている<sup>71</sup>。

以上の結果から、欧州の皮膚科学会のS1ガイドラインにおいてもボツリヌス毒素による治療は交感神経切除術との併用において重症例・治療抵抗性のレイノー現象および指尖潰瘍に対する選択肢としてあげられている<sup>84</sup>。有用と考えられるがSScの血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

#### CQ15. 血管病変に対してスタチンは有用か？

推奨文：スタチンを血管病変に対する治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

##### 推奨度 2 エビデンスレベル B

解説：SSc 患者の血管病変に対する、スタチンの有用性に関するランダム化比較試験の結果が報告されている。まず84例のSSc患者を対象として、56例がスタチン40mgを4ヶ月内服し、28例がプラセボを内服した。スタチン内服群ではレイノー現象のVAS値、指尖潰瘍の重症度、疼痛スケールがプラセボ群と比較して低値であった<sup>93</sup>。一方、24例のearly diffuse SScを対象としたアトルバスタチンのRCTでは、血流やレイノー現象の重症度に有意な改善を認めなかった<sup>94</sup>。

脂質異常を伴わない症例への安全性が確立せず、重篤な副作用の報告もあるため適応を慎重に考慮する必要がある。

#### CQ16. 皮膚潰瘍・壊疽に対して有用な外用剤は何か？

推奨文：トラフェルミン、プロスタグランジンE1軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する。

##### 推奨度 1 エビデンスレベル D

解説：SScの皮膚潰瘍に対するトラフェルミンの有用性については多くの症例報告が存在し<sup>95-97</sup>し、他の治療で難治であった皮膚潰瘍がトラフェルミンによって治癒した例などが報告されている。

プロスタグランジンE<sub>1</sub>軟膏を皮膚潰瘍に用いた症例報告は散見されるものの<sup>98,99</sup>、その有用性に関する記載には乏しい。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏のSScの皮膚潰瘍に対する有用性については報告がなく、専門家の意

見として紹介されているのみである<sup>100</sup>。

ブクラデシンナトリウム軟膏は多くの症例報告で使用されており<sup>101, 102</sup>、SScの難治性皮膚潰瘍を上皮化させる作用が指摘されている。

以上のように、外用剤が有効であるとするエビデンスレベルの高い文献はないが、実臨床で頻繁に使用され経験上潰瘍に有効であり、比較的副作用の少ない治療であることから、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を1Dとした。他の外用剤についても報告には乏しいが、創のコンディションによって使用を考慮しても良い。

#### CQ17. 血管病変に対して有用な治療法にはその他にどのようなものがあるか？

推奨文：血管病変に対する効果が期待されている治療として、フルオロキセチン、陰圧閉鎖療法、間欠的空気圧迫治療、濃厚血小板血漿、硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており、難治例では治療の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：硝酸グリセリンとフルオロキセチン；2エビデンスレベルB、その他；2エビデンスレベルD

解説：SScの血管病変に対してはこれまで様々な治療が試みられている。以下に挙げるものについては報告数が少なくエビデンスレベルは低いが、副作用に注意しながら治療の選択肢の一つとして検討しても良いと考える<sup>84, 103-106</sup>。

SSc患者27症例のレイノー現象に対して選択的セロトニン再取り込み阻害薬フルオロキセチンとニフェジピンのランダム化比較試験では、フルオロキセチン群のみでレイノー現象の重症度が有意に改善した<sup>107</sup>。フルオロキセチン投与群の方がニフェジピンよりも治療の中断に至る副作用は少ない傾向があったが、無感情、無気力そして集中力低下などがみられた。以上の結果などから、欧州リウマチ学会の皮膚科学会のS1ガイドラインにおいてもフルオロキセチンによる治療はレイノー現象に対する選択肢としてあげられている<sup>84, 105, 106</sup>。他の治療に抵抗性のレイノー現象に有用と考えられるがSScの血管病変に対する保険適応はないこと、中枢神経系や心機能への影響、中断による離脱症状を呈しうることから適応を慎重に考慮する必要がある。

陰圧閉鎖療法はSScの指尖潰瘍、他の部位の潰瘍

および壊疽に対して効果的であったとする症例報告がそれぞれ存在する<sup>108-110</sup>。間欠的空気圧迫治療についてもSSc患者を含む上肢の潰瘍26例に対して有効性を示した報告がある<sup>111</sup>。また、濃厚血小板血漿が強皮症の皮膚潰瘍に有効であった症例報告が一報存在する<sup>112</sup>。

硝酸グリセリン貼付は219例の一次性・二次性のレイノー現象に対する多施設プラセボ対照ランダム化比較試験にて有効性が示されている<sup>113</sup>。加えて最近のメタ解析では、SScを含む二次性レイノー現象に対して4つのランダム化試験において有意な血流あるいは臨床症状の改善効果を認められている<sup>114</sup>。SSc単独においても、16病変を対象としたプラセボ対照二重盲検ランダム化クロスオーバー比較試験において、統計学的な有意差は明示されていないものの血流改善効果が示されている<sup>115</sup>。

自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法についても、難治性潰瘍に有効であった検討が報告されている<sup>116, 117</sup>。例えば、40例のlcSScに対する単施設オープンラベルパイロット試験で、指尖潰瘍による疼痛や経皮的酸素分圧は有意に改善した<sup>117</sup>。一方、閉塞血管のPercutaneous Transluminal Angioplasty (PTA)については潰瘍に対する有効例も悪化例も報告されている<sup>118, 119</sup>。

以上、フルオロキセチンについては益と害のバランスを考慮して、そして硝酸グリセリンはSSc単独のエビデンスが不十分であるため推奨度を2Bとした。

#### CQ18. 皮膚石灰沈着に対して、有用な治療法にはどのようなものがあるか？

推奨文：現在まで石灰沈着治療の可能性が期待されている薬剤として、ワーファリン、塩酸ジルチアゼム、ミノサイクリン、コルヒチン、ビスホスフォネート、チオ硫酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド、そしてリツキシマブなどが報告されており、選択肢の1つとして提案する。

推奨度：ワーファリン；2エビデンスレベルC、その他；2エビデンスレベルD

推奨文：外科的摘出や炭酸ガスレーザー、体外衝撃波治療は疼痛緩和・関節可動域制限の改善に有用であると考えられ、選択肢の1つとして提案する。

推奨度2エビデンスレベルD

解説：小さく無症状の石灰沈着は経過観察されるが、疼痛があったり、感染を繰り返すような場合に

は治療介入が必要となる。これまで様々な治療が試みられているが、未だ完全には確立されていない。そこで、以下に挙げるような治療を副作用に注意しながら試みてもよい。

ワーファリンは、石灰化の過程においてグルタミン酸を  $\gamma$ -carboxyglutamic acid へ変換するビタミン K 依存性の酵素を阻害する作用を持つため、抗石灰化作用を持つと考えられる<sup>120</sup>。膠原病の皮膚石灰沈着に対するランダム化比較試験は過去に 1 報ある<sup>121</sup>。Berger らは、まずパイロットスタディとして、膠原病で皮下石灰沈着を有する 4 例の患者に 1mg/日の低用量ワーファリンを 18 ヶ月投与した。患者の内訳は、皮膚筋炎 2 例、SSc1 例、皮膚筋炎 /SSc のオーバーラップ症候群 1 例であった。その結果、2 例で尿中  $\gamma$ -carboxyglutamic acid 濃度の低下が認められ、全身シンチでの Tc-99m diphosphate の皮下への取り込みも減少した。1 例では石灰沈着病変の減少も認められた。引き続き行われた二重盲検試験では、前述の 4 例に加えて 4 例を追加し、合計 8 例で 1mg/日の低用量ワーファリンの効果を 18 ヶ月検討している。1 例は服薬状況が悪く脱落し、残りの 7 例で試験を継続した。石灰化病変自体の変化は認められなかったものの、ワーファリン投与群の 2/3 例で全身シンチの Tc-99m diphosphate の取り込みが減少したが、プラセボ群では取り込みの減少は認められなかった。出血時間やプロトロンビン時間への影響は認められなかったことより、石灰化の進行抑制に有用であると結論づけている。

一方、Lassoued らは長期間続く石灰沈着病変を持つ患者 6 例に対してワーファリン 1mg/日を 1 年間使用したが、効果を認めなかった<sup>122</sup>。他に、Cukierman らは 3 例の SSc 患者の石灰沈着病変に 1mg/日の低用量ワーファリンを 1 年間投与して、2cm までの石灰沈着病変に対しては良好な改善を認め、出血傾向などの副作用は認めなかった<sup>123</sup>。以上より最近出現した小さな石灰沈着病変で大きさが小さいものに関してはワーファリンの効果が期待でき、腎機能障害がない場合は投与を考慮してもよい。

Ca 拮抗薬である塩酸ジルチアゼムは、細胞内への Ca イオンの流入を抑制することにより石灰化を抑制する可能性がある<sup>124</sup>。Farah らは塩酸ジルチアゼム 240mg/日を 5 年間投与し、石灰沈着の悪化がなかった症例を報告している<sup>125</sup>。Dolan らも 2 年間の投与により石灰沈着が消退した 1 例を報告している<sup>124</sup>。

Vayssarirat らは、23 例のレトロスペクティブな症例集積研究を行い、180 mg/日の塩酸ジルチアゼムの石灰沈着病変への効果を調べた。画像の比較できる 12 例中でわずか 3 例だけが画像上の軽度の改善を認め、石灰沈着病変への塩酸ジルチアゼムの効果は確認できなかったとしている<sup>126</sup>。Palmieri らは 4 人の特発性石灰化および 1 人の CREST 症候群の患者に、240–480mg/日の塩酸ジルチアゼムを投与し全例で改善を認めている<sup>127</sup>。塩酸ジルチアゼムが投与できずにベラパミルに変更した患者では石灰沈着の改善を認めていない。以上、相反する報告があるが、効果を認めた報告では塩酸ジルチアゼムの投与量が多いことから投与量の問題もあるかもしれない。

ミノサイクリンは抗炎症作用とマトリクスメタロプロテアーゼ抑制作用で抗石灰化が期待される。Robertson らは 9 人の石灰沈着病変を有する lcSSc 患者に 50–100mg/日のミノサイクリンの投与を行った症例集積研究を報告している<sup>128</sup>。9 例すべてで平均 4.8±3.8 ヶ月で症状が改善したが、投与後 1 ヶ月で効果がみられた症例も存在した。

コルヒチンは白血球遊走阻害による抗石灰化作用を持つと考えられる。症例報告であるが、コルヒチン投与により lcSSc 患者の右腸骨稜皮下に生じた石灰沈着が縮小し疼痛も改善した<sup>129</sup>。しかし無効例も報告されている<sup>130</sup>。

ビスホスフォネート製剤も深部の石灰沈着に関しては部分的に改善し、浅層の小病変は消失し、疼痛・関節可動制限の改善をみたという報告がある<sup>131</sup>。しかし、やはり無効例も存在する<sup>130</sup>。

Baumgartner-Nielsen らは、5 例の SSc に対しチオ硫酸ナトリウムの局所注射により、12 週間には 2 例で完全消失し、3 例で 50%以上の改善を認めている<sup>132</sup>。注射部の疼痛が 2 例に、感染が 1 例にみられるのみであった。これについても、静脈投与の無効例がやはり報告されている<sup>133</sup>。

Hazen らは、SSc 患者石灰沈着部位に副腎皮質ステロイド局注を行い良好な結果を得ている<sup>134</sup>。また、中等量の副腎皮質ステロイド内服が一時的に奏功した症例報告も存在する<sup>130</sup>。副腎皮質ステロイドの抗炎症作用による石灰沈着のコントロールと疼痛緩和として有用である可能性があるが、局所感染に注意する必要がある。

リツキシマブについては 3 編の前向き試験が存在し、部分奏功が 50–100%にみられ、完全消失もみられた<sup>135–138</sup>。しかし、無効であった症例報告も存在す

る<sup>139</sup>。

よって、薬物治療としてはワーファリン、塩酸ジルチアゼム、美濃サイクリン、コルヒチン、ビスホスフォネート、チオ硫酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド、そしてリツキシマブなどがエビデンスには乏しいが、症例によっては治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。しかし、副作用も生じることから治療による有益性が上回ると考えられる症例に行うべきと考えられる。

一方、Bogoch らは SSc 患者の手に対して行われた外科的手術に関する症例集積研究として 34 編の文献をレビューし、外科的な切除は中等度の痛み・機能の改善を認めたとしている<sup>140</sup>。しかし、広範囲の切除の必要性と末梢循環が悪いことによる創傷治癒の遅延、壊死、それによる関節可動制限の可能性を指摘している。歯科用バーによる小切開と石灰沈着の粉碎除去では創傷治癒期間の短縮(4-14日)が認められているが、創部からの粉碎石灰物質の長期排泄の可能性も指摘している。そのため、海外のガイドラインでも、手術は医学的に早急な治療適応がある場合に推奨されている<sup>84</sup>。

炭酸ガスレーザーによる治療は、中等度以上の改善で判定すると 81%が良好な結果を得ており、少量の出血と平均 4-10 週間での創治癒を認めている。術後瘢痕も少なく、症状の緩和が 20 ヶ月~3 年続くと述べている。本報告は手に限局したものであるが、切除部位・方法などの検討を適切に行えば、皮膚石灰沈着の治療として有用であると考えられる。

さらに最近、4 例の SSc の石灰沈着に対する体外衝撃波治療(ESWT)を行い、疼痛が 4 例中 2 例で改善し、全例で CT 上の縮小を認めた症例集積研究結果が報告された<sup>141</sup>。

以上より、これらの手技は有用であると考えられるが、創傷治癒の遅延などによる問題点があり、治療による有益性が上回ると考えられる症例に行うべきと考えられる。また、これらの治療を行ったとしても再発することも多いことを考慮する必要がある。

#### <文献>

1. Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. *Clin Rheumatol* 2009; 28: 807-813. 20090320. DOI: 10.1007/s10067-009-1155-6.
2. Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, et al. Comparison of patients with and without digital ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009; 160: 835-843. 20090113. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2008.09004.x.
3. Xu D, Li MT, Hou Y, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with digital ulcers in China. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 46-49. 20130722.
4. Avouac J, Walker UA, Hachulla E, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 103-109. 20140827. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-205295.
5. Silva I, Almeida J and Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 140-152. DOI: 10.1016/j.autrev.2014.10.009.
6. Sebastiani M, Manfredi A, Colaci M, et al. Capillaroscopic skin ulcer risk index: a new prognostic tool for digital skin ulcer development in systemic sclerosis patients. *Arthritis Rheum* 2009; 61: 688-694. DOI: 10.1002/art.24394.
7. Sebastiani M, Manfredi A, Lo Monaco A, et al. Capillaroscopic Skin Ulcers Risk Index (CSURI) calculated with different videocapillaroscopy devices: how its predictive values change. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 115-117. 20130402.
8. Walker UA, Jaeger VK, Bruppacher KM, et al. Prospective evaluation of the capillaroscopic skin ulcer risk index in systemic sclerosis patients in clinical practice: a longitudinal, multicentre study. *Arthritis Res Ther* 2018; 20: 239. 20181025. DOI: 10.1186/s13075-018-1733-6.
9. Barbano B, Marra AM, Quarta S, et al. In systemic sclerosis skin perfusion of hands is reduced and may predict the occurrence of new digital ulcers. *Microvasc Res* 2017; 110: 1-4. 20161109. DOI: 10.1016/j.mvr.2016.11.003.
10. Frerix M, Stegbauer J, Dragun D, et al. Ulnar artery occlusion is predictive of digital ulcers in SSc: a duplex sonography study. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 735-742. DOI: 10.1093/rheumatology/ker414.

11. Lescoat A, Coiffier G, Rouil A, et al. Vascular Evaluation of the Hand by Power Doppler Ultrasonography and New Predictive Markers of Ischemic Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: Results of a Prospective Pilot Study. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2017; 69: 543-551. 20170303. DOI: 10.1002/acr.22965.
12. Hughes M, Wilkinson J, Moore T, et al. Thermographic Abnormalities are Associated with Future Digital Ulcers and Death in Patients with Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43: 1519-1522. 20160615. DOI: 10.3899/jrheum.151412.
13. Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, et al. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3312-3316. DOI: 10.1002/art.10685.
14. Hudson M, Lo E, Lu Y, et al. Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 230-238. DOI: 10.1002/art.30071.
15. Hughes M and Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 112-132. 20160511. DOI: 10.1016/j.berh.2016.04.001.
16. Stringer T and Femia AN. Raynaud's phenomenon: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018; 36: 498-507. 20180410. DOI: 10.1016/j.clindermatol.2018.04.007.
17. Foerster J, Fleischanderl S, Wittstock S, et al. Infrared-mediated hyperthermia is effective in the treatment of scleroderma-associated Raynaud's phenomenon. *J Invest Dermatol*. United States, 2005, pp.1313-1316.
18. Finch MB, Dawson J and Johnston GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986; 5: 493-498.
19. Meyrick Thomas RH, Rademaker M, Grimes SM, et al. Nifedipine in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1987; 117: 237-241. DOI: 10.1111/j.1365-2133.1987.tb04122.x.
20. Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1841-1847. DOI: 10.1002/1529-0131(200108)44:8<1841::aid-art322>3.0.co;2-8.
21. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-1339. 2016/12/13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
22. 緋田 めぐみ, 牛山 理, 鈴木 憲明. レイノー現象に対する beraprost sodium(BPS) の効果種々の病態関連パラメーターの分析. *日本臨床免疫学会会誌* 1996; 19: 193-200.
23. 浅野 善英, 玉城 善史郎, 住田 隼一ほか. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症およびレイノー現象に対するベラプロストナトリウム徐放錠の有用性の検討. *臨床と研究* 2013; 90: 698-702.
24. Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 1999; 26: 2173-2178.
25. 西岡清, 片山一朗, 近藤恵文ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する薬物療法の評価, 厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成7年度研究報告書 ; 2248—2257.
26. Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, et al. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012; 39: 536-540. 20111114. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2011.01432.x.
27. 佐藤 伸一, 室井 栄治, 小村 一浩ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾールの有効性. *臨床と研究* 2007; 84: 984-986.
28. 富田 元, 小川 文秀, 鍬塚 大ほか. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾール食前投与の有効性. *新薬と臨床* 2011; 60: 2063-2067.
29. Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003; 92: 1310-1315. DOI: 10.1016/j.amjcard.2003.08.013.
30. Bartolone S, Trifiletti A, De Nuzzo G, et al. Efficacy evaluation of prostaglandin E1 against placebo in patients with progressive systemic sclerosis and significant Raynaud's phenomenon. *Minerva Cardioangiol* 1999; 47: 137-143.
31. Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al.

Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1alpha-cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001; 28: 786-794.

32. Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1460-1471. DOI: 10.1002/acr.22018.

33. Gliddon AE, Doré CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3837-3846. DOI: 10.1002/art.22965.

34. Guiducci S and Cerinic MM. Lack of efficacy of quinapril on vascular damage in limited cutaneous systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; 4: 288-289. 20080506. DOI: 10.1038/ncprheum0803.

35. Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 2646-2655. DOI: 10.1002/1529-0131(199912)42:12<2646::aid-anr21>3.0.co;2-t.

36. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis-results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014; 43: 666-672. 2013/11/02. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2013.09.008.

37. Gordon SM, Hughes JB, Nee R, et al. Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol* 2019; 20: 279. 20190725. DOI: 10.1186/s12882-019-1467-y.

38. Bütikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 59. 20200324. DOI: 10.1186/s13075-020-2141-2.

39. 清水 隆弘, 郷良 秀典, 藤田 直紀. 足背動脈の閉塞を伴った全身性強皮症 アルガトロバンが有効であった 1 例. *皮膚科の臨床* 2005; 47:

638-639.

40. 川筋 綾子, 長谷川 稔, 竹原 和彦. 【足趾の壊疽・潰瘍】臨床例 全身性強皮症による足趾潰瘍. *皮膚病診療* 2005; 27: 71-74.

41. 古川 福実, 瀧川 雅浩, 白浜 茂穂. 皮膚潰瘍に対する選択的抗トロンピン剤(Argatroban)の臨床的検討. *皮膚科紀要* 1995; 90: 415-423.

42. Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 1185-1194.

43. Parisi S, Bruzzone M, Centanaro Di Vittorio C, et al. Efficacy of bosentan in the treatment of Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis never treated with prostanoids. *Reumatismo* 2014; 65: 286-291. 20140317. DOI: 10.4081/reumatismo.2013.691.

44. Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis: prevention by treatment with bosentan, an oral endothelin receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 3985-3993. DOI: 10.1002/art.20676.

45. Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 583-587. DOI: 10.1093/rheumatology/kep413.

46. Meijs J, Voskuyl AE, Bloemsaat-Minekus JP, et al. Blood flow in the hands of a predefined homogeneous systemic sclerosis population: the presence of digital ulcers and the improvement with bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 262-269. 20140822. DOI: 10.1093/rheumatology/keu300.

47. Rosato E, Molinaro I, Borghese F, et al. Bosentan improves skin perfusion of hands in patients with systemic sclerosis with pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2010; 37: 2531-2539. 20100901. DOI: 10.3899/jrheum.100358.

48. Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2



randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 32-38. 2010/09/02. DOI: 10.1136/ard.2010.130658.

49. García de la Peña-Lefebvre P, Rodríguez Rubio S, Valero Expósito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis patients. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 464-466. 20080207. DOI: 10.1093/rheumatology/ken001.

50. Humbert M and Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2003; 42: 191-193. 2003/01/02.

51. Tillon J, Hervé F, Chevallier D, et al. Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. *Br J Dermatol*. England, 2006, pp.1000-1002.

52. Chamaillard M, Heliot-Hosten I, Constans J, et al. Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. *Arch Dermatol*. United States, 2007, pp.125-126.

53. Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, et al. Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2012; 166: 417-421. DOI: 10.1111/j.1365-2133.2011.10581.x.

54. Cutolo M, Ruaro B, Pizzorni C, et al. Longterm treatment with endothelin receptor antagonist bosentan and iloprost improves fingertip blood perfusion in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2014; 41: 881-886. 20140401. DOI: 10.3899/jrheum.131284.

55. Trombetta AC, Pizzorni C, Ruaro B, et al. Effects of Longterm Treatment with Bosentan and Iloprost on Nailfold Absolute Capillary Number, Fingertip Blood Perfusion, and Clinical Status in Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2016; 43: 2033-2041. 20161001. DOI: 10.3899/jrheum.160592.

56. Khanna D, Denton CP, Merkel PA, et al. Effect of Macitentan on the Development of New Ischemic Digital Ulcers in Patients With Systemic Sclerosis: DUAL-1 and DUAL-2 Randomized Clinical Trials. *Jama* 2016; 315: 1975-1988. 2016/05/11. DOI: 10.1001/jama.2016.5258.

57. Giner Serret E. Swift and Complete Healing of Digital Ulcers after Macitentan Treatment. *Case Rep Rheumatol* 2016; 2016: 1718309. 20161122. DOI: 10.1155/2016/1718309.

58. Gonçalves T and Santos L. Macitentan in the treatment of severe digital ulcers. *BMJ Case Rep* 2019; 12 20190812. DOI: 10.1136/bcr-2018-228295.

59. Parisi S, Peroni CL, Laganà A, et al. Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology (Oxford)*. England, 2013, pp.1142-1144.

60. Chung L, Ball K, Yaqub A, et al. Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 400-401. DOI: 10.1016/j.jaad.2014.04.028.

61. Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; 112: 2980-2985. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.523324.

62. Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 775-782. DOI: 10.1002/art.30195.

63. Andriqueti FV, Ebbing PCC, Arismendi MI, et al. Evaluation of the effect of sildenafil on the microvascular blood flow in patients with systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 106: 151-158. 20170309.

64. Hachulla E, Hatron PY, Carpentier P, et al. Efficacy of sildenafil on ischaemic digital ulcer healing in systemic sclerosis: the placebo-controlled SEDUCE study. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009-1015. 20150520. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-207001.

65. Shenoy PD, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2420-2428. DOI: 10.1093/rheumatology/keq291.

66. Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al.

- Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med*. United States, 2012, pp.1182-1184.
67. Huntgeburth M, Kiessling J, Weimann G, et al. Riociguat for the Treatment of Raynaud's Phenomenon: A Single-Dose, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Cross-Over Pilot Study (DIGIT). *Clin Drug Investig* 2018; 38: 1061-1069. DOI: 10.1007/s40261-018-0698-1.
  68. Nagaraja V, Spino C, Bush E, et al. A multicenter randomized, double-blind, placebo-controlled pilot study to assess the efficacy and safety of riociguat in systemic sclerosis-associated digital ulcers. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 202. 20190903. DOI: 10.1186/s13075-019-1979-7.
  69. Distler O, Pope J, Denton C, et al. RISE-SSc: Riociguat in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Respir Med* 2017; 122 Suppl 1: S14-S17. 2016/09/28. DOI: 10.1016/j.rmed.2016.09.011.
  70. Khanna D, Allanore Y, Denton CP, et al. Riociguat in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis (RISE-SSc): randomised, double-blind, placebo-controlled multicentre trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 618-625. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216823.
  71. Costedoat I, Masson M, Barnetche T, et al. Locoregional Treatments for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Systematic Review. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00478. 20210622. DOI: 10.2340/00015555-3839.
  72. Mirasoglu B, Bagli BS and Aktas S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic ulcers in systemic sclerosis - case series. *Int J Dermatol* 2017; 56: 636-640. 20170223. DOI: 10.1111/ijd.13570.
  73. Hassanien M, Rashad S, Mohamed N, et al. Non-invasive Oxygen-Ozone therapy in treating digital ulcers of patients with systemic sclerosis. *Acta Reumatol Port* 2018; 43: 210-216.
  74. Hafner J, Kohler A, Enzler M, et al. Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa* 1997; 26: 302-304.
  75. Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH, et al. Management of sclerodermal finger ulcers. *J Hand Surg Am* 1984; 9: 320-327. DOI: 10.1016/s0363-5023(84)80216-6.
  76. Colen DL, Ben-Amotz O, Stephanie T, et al. Surgical Treatment of Chronic Hand Ischemia: A Systematic Review and Case Series. *J Hand Surg Asian Pac Vol* 2019; 24: 359-370. DOI: 10.1142/S2424835519500462.
  77. Shammass RL, Hwang BH, Levin LS, et al. Outcomes of sympathectomy and vascular bypass for digital ischaemia in connective tissue disorders. *J Hand Surg Eur Vol* 2017; 42: 823-826. 20170714. DOI: 10.1177/1753193417718784.
  78. Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, et al. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic scleroderma. *J Vasc Surg* 2009; 49: 918-923. 20090215. DOI: 10.1016/j.jvs.2008.10.066.
  79. Hartzell TL, Makhni EC and Sampson C. Long-term results of periarterial sympathectomy. *J Hand Surg Am* 2009; 34: 1454-1460. 20090815. DOI: 10.1016/j.jhsa.2009.05.003.
  80. Momeni A, Sorice SC, Valenzuela A, et al. Surgical treatment of systemic sclerosis--is it justified to offer peripheral sympathectomy earlier in the disease process? *Microsurgery* 2015; 35: 441-446. 20150114. DOI: 10.1002/micr.22379.
  81. Stratton R, Howell K, Goddard N, et al. Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1338-1339. DOI: 10.1093/rheumatology/36.12.1338.
  82. Kotsis SV and Chung KC. A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. *J Rheumatol* 2003; 30: 1788-1792.
  83. Chiou G, Crowe C, Suarez P, et al. Digital Sympathectomy in Patients With Scleroderma: An Overview of the Practice and Referral Patterns and Perceptions of Rheumatologists. *Ann Plast Surg* 2015; 75: 637-643. DOI: 10.1097/SAP.0000000000000614.
  84. Knobler R, Moinzadeh P, Hunzelmann N, et al. European Dermatology Forum S1-guideline on the diagnosis and treatment of sclerosing diseases of the skin, Part 1: localized scleroderma, systemic sclerosis and overlap syndromes. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1401-1424. 20170809. DOI: 10.1111/jdv.14458.

85. Klyszcz T, Junger M, Meyer H, et al. Improvement of acral circulation in a patient with systemic sclerosis with stellate blocks. *Vasa* 1998; 27: 39-42.
86. Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2002; 29: 102-106.
87. Soberon JR, Jr., Truxillo TM, Gethers CC, et al. Axillary Block-Induced Chemical Sympathectomy in the Setting of Digital Ischemia. *Ochsner J* 2016; 16: 450-456.
88. Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000956. DOI: 10.1002/14651858.CD000956.
89. Iorio ML, Masden DL and Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; 41: 599-603. 20110824. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2011.07.006.
90. Motegi S, Yamada K, Toki S, et al. Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: A prospective, case series study. *J Dermatol* 2016; 43: 56-62. 20150715. DOI: 10.1111/1346-8138.13030.
91. Bello RJ, Cooney CM, Melamed E, et al. The Therapeutic Efficacy of Botulinum Toxin in Treating Scleroderma-Associated Raynaud's Phenomenon: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1661-1669. 20170626. DOI: 10.1002/art.40123.
92. Motegi SI, Uehara A, Yamada K, et al. Efficacy of Botulinum Toxin B Injection for Raynaud's Phenomenon and Digital Ulcers in Patients with Systemic Sclerosis. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 843-850. DOI: 10.2340/00015555-2665.
93. Abou-Raya A, Abou-Raya S and Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; 35: 1801-1808. 20080815.
94. Domsic R, Laffoon M, Goundappa B, et al. The effect of atorvastatin on microvascular endothelial function and raynaud phenomenon in early diffuse scleroderma: results of the "tamer" study. *Arthritis Rheum* 2019; 71: 1505-1506.
95. 長谷川 稔, 佐藤 伸一, 竹原 和彦ほか. 全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラストスプレー(遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子)の使用経験. *臨床と研究* 2002; 2022-2025.
96. Yamanaka K, Inaba T, Nomura E, et al. Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis* 2005; 76: 373-376.
97. 牧野 貴充, 丸尾 圭志, 古城 八寿子ほか. 抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の 1 例. *皮膚臨床* 2007; 49: 435-437.
98. 鋤塚 大, 穂山 雄一郎, 富村 沙織ほか. 若年性全身性強皮症の 3 例. *西日本皮膚科* 2008; 70: 371-376.
99. 中山 未奈子, 築場 広一, 中川 秀己ほか. 抗セントロメア抗体と抗トポイソメラーゼ I 抗体が共存した全身性強皮症の 1 例. *皮膚臨床* 2017; 59: 1435-1438.
100. 尹 浩信. 膠原病のプライマリ・ケアー早期診断と治療指針 強皮症. *総合臨床* 2007; 56: 497-501.
101. 馬野 詠子, 伊藤 祐成, 永島 敬士. Dibutyryl Cyclic AMP の皮膚潰瘍に対する臨床的応用. *西日皮膚* 1988; 50: 130-134.
102. 福沢 正男, 小岩原 冬子, 王 玉来ほか. 下肢の難治性潰瘍を合併した全身性強皮症. *皮膚診療* 1996; 18: 693-696.
103. Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013; 15: 303. DOI: 10.1007/s11926-012-0303-1.
104. Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2014; 23: 510-516. DOI: 10.12968/jowc.2014.23.10.510.
105. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-1339. 20161109. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
106. de Vries-Bouwstra JK, Allanore Y, Matucci-Cerinic M, et al. Worldwide Expert Agreement on Updated Recommendations for the Treatment of Systemic Sclerosis. *J Rheumatol* 2020; 47: 249-254. 20190501. DOI: 10.3899/jrheum.181173.
107. Coleiro B, Marshall SE, Denton CP, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective

- serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1038-1043. DOI: 10.1093/rheumatology/40.9.1038.
108. Pauling JD, Brown SJ, James J, et al. Vacuum-assisted closure therapy: a novel treatment for wound healing in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 420-422. 20101019. DOI: 10.1093/rheumatology/keq319.
109. Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, et al. Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. *Mod Rheumatol* 2013. DOI: 10.1007/s10165-013-0870-7.
110. Patel RM and Nagle DJ. Nonoperative management of scleroderma of the hand with tadalafil and subatmospheric pressure wound therapy: case report. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 803-806. 20120202. DOI: 10.1016/j.jhsa.2011.12.030.
111. Pfizenmaier DH, 2nd, Kavros SJ, Liedl DA, et al. Use of intermittent pneumatic compression for treatment of upper extremity vascular ulcers. *Angiology* 2005; 56: 417-422. DOI: 10.1177/000331970505600409.
112. Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, et al. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 660-661. DOI: 10.3109/14397595.2014.924204.
113. Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 870-877. DOI: 10.1002/art.24351.
114. Curtiss P, Cobos G, Lo Sicco K, et al. The Frisbee maneuver: A novel method to abort acute attacks of the Raynaud phenomenon. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: e61. 20171007. DOI: 10.1016/j.jaad.2017.09.066.
115. Hughes M, Moore T, Manning J, et al. Reduced perfusion in systemic sclerosis digital ulcers (both fingertip and extensor) can be increased by topical application of glyceryl trinitrate. *Microvasc Res* 2017; 111: 32-36. 20161224. DOI: 10.1016/j.mvr.2016.12.008.
116. Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 263-272. 20100219. DOI: 10.1007/s10165-010-0274-x.
117. Takagi G, Miyamoto M, Tara S, et al. Therapeutic vascular angiogenesis for intractable macroangiopathy-related digital ulcer in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 854-859. 20140103. DOI: 10.1093/rheumatology/ket432.
118. Appel H, Sieper J, Golder W, et al. [Autoantibodies against centrosomes in a patient with limited systemic sclerosis with ulcera cruris and arteriopathy--case report and review of the literature]. *Z Rheumatol* 1997; 56: 298-305. DOI: 10.1007/s003930050044.
119. Hafner J, Schneider E, Burg G, et al. Management of leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis or systemic sclerosis: the importance of concomitant arterial and venous disease. *J Vasc Surg* 2000; 32: 322-329. DOI: 10.1067/mva.2000.106942.
120. Gallop PM, Lian JB and Hauschka PV. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980; 302: 1460-1466. DOI: 10.1056/NEJM198006263022608.
121. Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH, et al. Treatment of calcinosis universalis with low-dose warfarin. *Am J Med* 1987; 83: 72-76. DOI: 10.1016/0002-9343(87)90499-2.
122. Lassoued K, Saiag P, Anglade MC, et al. Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988; 84: 795-796. DOI: 10.1016/0002-9343(88)90128-3.
123. Cukierman T, Elinav E, Korem M, et al. Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 1341-1343. DOI: 10.1136/ard.2003.014431.
124. Dolan AL, Kassimos D, Gibson T, et al. Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 576-578. DOI: 10.1093/rheumatology/34.6.576.
125. Farah MJ, Palmieri GM, Sebes JI, et al. The effect of diltiazem on calcinosis in a patient with the CREST syndrome. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1287-

1293. DOI: 10.1002/art.1780330834.
126. Vayssairat M, Hidouche D, Abdoucheli-Baudot N, et al. Clinical significance of subcutaneous calcinosis in patients with systemic sclerosis. Does diltiazem induce its regression? *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 252-254. DOI: 10.1136/ard.57.4.252.
127. Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA, et al. Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995; 38: 1646-1654. DOI: 10.1002/art.1780381117.
128. Robertson LP, Marshall RW and Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-269.
129. 藤盛 裕梨, 小豆澤 宏明, 片山 一朗, et al. コルヒチンが有用であった限局皮膚硬化型全身性強皮症に伴う異所性石灰化の 1 例. *皮膚の科学* 2015; 14: 397-402.
130. 田中 奈緒, 溝口 史高, 伊藤 加菜絵ほか. 全身性強皮症を背景とした異所性石灰化に対してトシリズマブが有効であった一例. *関東リウマチ* 2020; 53: 29-32.
131. Rabens SF and Bethune JE. Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol* 1975; 111: 357-361.
132. Baumgartner-Nielsen J and Olesen AB. Treatment of skin calcifications with intra-lesional injection of sodium thiosulphate: a case series. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 257-258. DOI: 10.2340/00015555-2206.
133. Trysberg E, Werna S and Sakiniene E. Effect of sodium thiosulfate on calcinosis cutis associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1009-1010.
134. Hazen PG, Walker AE, Carney JF, et al. Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982; 118: 366-367.
135. Moazedi-Fuerst FC, Kielhauser SM, Hermann J, et al. Decrease in autoantibody titres during long-term treatment of scleroderma with rituximab: a promising surveillance marker of therapy? *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 519-520. 20150917. DOI: 10.3109/03009742.2015.1069888.
136. Giuggioli D, Lumetti F, Colaci M, et al. Rituximab in the treatment of patients with systemic sclerosis. Our experience and review of the literature. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1072-1078. 20150722. DOI: 10.1016/j.autrev.2015.07.008.
137. Narvaez J, Pirola JP, J LL, et al. Effectiveness and safety of rituximab for the treatment of refractory systemic sclerosis associated calcinosis: A case series and systematic review of the literature. *Autoimmun Rev* 2019; 18: 262-269. 20190111. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.10.006.
138. Traineau H, Aggarwal R, Monfort JB, et al. Treatment of calcinosis cutis in systemic sclerosis and dermatomyositis: A review of the literature. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 317-325. 20190711. DOI: 10.1016/j.jaad.2019.07.006.
139. Poormoghim H, Andalib E, Almasi AR, et al. Systemic sclerosis and calcinosis cutis: response to rituximab. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 94-96. DOI: 10.1111/jcpt.12340.
140. Bogoch ER and Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005; 32: 642-648.
141. Blumhardt S, Frey DP, Toniolo M, et al. Safety and efficacy of extracorporeal shock wave therapy (ESWT) in calcinosis cutis associated with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 Suppl 100: 177-180. 20160803.

## 重症度分類

0	(normal)	normal
1	(mild)	Raynaud's phenomenon
2	(moderate)	digital pitting ulcers
3	(severe)	other skin ulcerations
4	(very severe)	digital gangrene

\*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

\*Digital pitting ulcersは、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

## 血管病変の診療アルゴリズム

