

全身性強皮症の診療指針・腎病変に関する研究

研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	臨床教授
研究協力者	田中住明	北里大学メディカルセンター内科	准教授
研究協力者	松枝 佑	北里大学医学部膠原病・感染内科	助教
研究協力者	樋口智昭	東京女子医科大学膠原病リウマチ内科	講師

研究要旨

2016年に全身性強皮症診療ガイドラインを作成した。その後、新規の治療方法が開発されており、この研究班にて改訂を行う方針となった。我々は、腎病変に対する診療ガイドラインの作成を担当した。昨年度までにクリニカルクエスション(CQ)を作成し、本年度はそれに対する推奨文を作成した。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)は、全身の線維化と血管障害を引き起こす原因不明の難病である。SScに対する根本的な治療方法はいまだに開発されていない。また、臨床症状は、症例によってさまざまであり、間質性肺疾患を合併する症例、肺動脈性肺高血圧症や強皮症腎を合併する症例がある。そこで、現在の治療は、それぞれの臨床症状に合わせた対症療法が行われている。合併している臓器により治療方法が異なってくるのが現状の治療方法である。そこで、今回の臨床ガイドラインは、臓器別に治療指針を作成することとした。我々は、昨年度に腎病変に関するClinical Question (CQ)を作成し、本年度は推奨文を作成することを目的とした。

B. 研究方法

2016年に作成された診療ガイドラインのCQを改訂して、4名のSSc診療の専門家による討議を行なった。この強皮症腎(SRC)の診断、治療の分野における新たな研究は少ないが、3回の会議を行い、11のCQを作成した。

(倫理面への配慮)

特になし

C. 研究結果

昨年度に作成した11個のCQに対して、推奨文を作成した。

CQ01. SScの腎障害には強皮症腎クリーゼ(SRC)以外の

病態も存在するか？

推奨文：SScの腎障害はSRC以外に存在し、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎、薬剤性腎障害との鑑別をすることを推奨する。

推奨度1 エビデンスレベルB

解説：

SScの腎障害には、最も重要であり生命予後に関わる病態としてSRCがある。その発症頻度は、国際的なSRC調査にて、びまん皮膚硬化型では4.2%、限局皮膚硬化型では1.1%と報告された¹。日本での発症頻度の報告も5%以下であり、かなり希少な合併症と考える²。

SRCは、突然に出現した高血圧症と急速あるいは亜急性に進行する腎障害を特徴とする。臨床症状は、易疲労感、高血圧症に伴う頭痛、悪心、視力障害などがみられる。血液検査所見では、血清クレアチニンの上昇、貧血、血漿レニン活性上昇、尿所見では、蛋白尿や血尿が認められる³。SRCの組織学的特徴は血栓性微小血管症であり、血管内膜の粘液性変化、血栓、線維内膜硬化症が認められる⁴。

一方でSRCとは異なり、半月体形成性糸球体腎炎を合併することがある。日本から1990年代に、高血圧症を伴わず抗ミエロペルオキシターゼ好中球細胞質抗体(MPO-ANCA)陽性の腎障害がSScに合併すると報告された^{5,6}。SSc

に ANCA 関連血管炎が合併したと考えられ、その発症頻度は 0.2-6%とされている⁷。

薬剤性腎障害の原因となる治療薬は、D-ペニシラミンであった⁸。1990 年代までは SSc の線維化病変に対して広く使用されていたが、その有用性が疑問視され使用頻度は減少している。免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻害薬は、薬剤性腎障害を発症することがあり注意が必要である⁹。

CQ02. 強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症を予測する因子にはどのようなものがあるか？

推奨文： SRC の発症を予測する危険因子として、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、蛋白尿出現、新規高血圧、新規心膜炎を考慮することを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B

解説：

SRC の発症予測因子は、欧州における大規模臨床データを用いて詳細に検討された¹⁰。その結果、推奨文での項目が SRC 発症を予測する最も強い危険因子であった。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例では、急速に皮膚硬化が進行するびまん皮膚硬化、高用量の副腎皮質ステロイド使用が SRC 発症の誘因となる。このことは、他の複数の臨床研究からも報告されている¹¹⁻¹²。高用量の副腎皮質ステロイド使用とは、プレドニゾロン換算 15mg/日以上を 6 か月上続けて投与した場合とされていた。また、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性の限局皮膚硬化型 SSc でも SRC 発症が報告されている¹³。

その他の危険因子として、新規の貧血や心嚢嚢貯留、うっ血性心不全を伴う心イベント、臍摩擦音が報告されている^{14, 15}。基礎研究では、欧米の SSc コホート研究で HLA DRB1*0407, DRB1*1304 の遺伝子が SRC 発症と関連があることが示された¹⁶。また、本邦からは血清可溶性 CD147 高値が SRC 発症に関連していたことが報告された¹⁷。

CQ03. 強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症を予防する薬剤は何か？

推奨文： SRC の予防効果の報告がある薬剤はなく、

SRC 予防のための投薬は行わないことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B

解説：

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は、その治療効果から SRC 発症予防効果が期待されていた。しかし、早期の SSc 患者に ACE 阻害薬を投与し SRC 発症予防効果を観察した QUINS trial では、予防効果はみられなかった¹⁸。また、多施設共同無作為二重盲検試験においても少量の ACE 阻害薬投与には SRC 発症予防効果が認められなかった¹⁹。近年の欧州大規模前向きコホートにて、ACE 阻害薬投与は SRC 発症リスクをむしろ増加させることが示された²⁰。

指尖潰瘍と肺動脈性肺高血圧症の治療で用いられるエンドセリン受容体拮抗薬 (ERA) とホスホジエステラーゼ 5 阻害薬 (PD5Ei) の、SRC 発症率を検討した後ろ向きコホートでは、SRC 発生率に差を認めなかった²¹。また、前述の欧州大規模前向きコホートにおいても ERA は、SRC 発症リスクに影響を与えなかった²⁰。

CQ04. 副腎皮質ステロイドは強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？

推奨文： 副腎皮質ステロイド投与は SRC 発症の危険因子であり、投与が必要な場合には血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説：

副腎皮質ステロイド投与が SRC を誘発するリスクであることは以前より指摘されてきた。欧米における 3 つの後ろ向き研究において、副腎皮質ステロイドの使用と SRC の発症に相関が認められている。Steen らは 110 人の SRC 患者を対象としたケースコントロール研究で、6 か月以内に PSL 換算 15mg/日以上副腎皮質ステロイド内服していた患者では 36%が SRC を発症したのに対し、対照群では 12%であったと報告し (OR [95%CI]: 4.37 [2.03-9.43], $p < 0.0001$)、可能であれば PSL 換算 10mg/日以下に抑えるように推奨した¹¹。DeMarco らは、SRC 発症患者の 61%が過去 3 か月間に副腎皮質ステロイド内服があったと報告している (RR [95%CI]: 6.2 [2.2-17.6])²²。また、Helfrich らの報告では、正常血圧 SRC 患者の発症は過去 2 か月以内に PSL 換算 30mg/日以

上のステロイド内服していた患者に多かった (64% v. s. 16%)²³。他の研究でも同様な結果が得られており、SRC 患者およそ 60% で以前に副腎皮質ステロイドが投与されていた^{11 12 22 23 24 25}。また、Penn らは、単施設における 110 人の SRC 患者を後方視的に解析し、副腎皮質ステロイドの使用の有無により SRC の予後が影響を受けないことも報告している²⁴。以上より、副腎皮質ステロイドの投与によって SRC 誘発リスクが上がると思われる。ステロイド投与が必要になった場合には、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。

CQ05. カルシニューリン阻害薬は強皮症腎クリーゼ (SRC) 発症の危険因子となりうるか？

推奨文：カルシニューリン阻害薬は SRC の発症に対しての危険因子となる可能性があることを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

解説：

カルシニューリン阻害薬として、強皮症の線維化に対して用いられる薬剤として、欧米では、シクロスポリン A (CYA) が主流であり、日本では、タクロリムス (TAC) が多く用いられている。CYA では、1994 年に英国から 3 症例の CYA によって誘導されたと考えられる SRC の 3 症例が報告された⁹。また、微小血管障害を伴う SRC の関連も報告されている。これらの報告は、症例報告であり、エビデンスレベルは極めて低い。日本からの報告では、大阪医科大学から後方視的コホート研究にて、SSc の間質性肺疾患に対して TAC を用いての有効性と安全性を確認している^{26, 27}。2018 年と 2021 年の報告で、それぞれ TAC 治療を行なった 11 例と 18 例の症例に対して詳細な検討が行われている。有害事象としては、感染症があったが、軽度な腎障害は 1 症例に認められただけで、SRC の症例は認められなかった。一方、本邦からも症例報告としては、副腎皮質ステロイドと TAC との併用治療により SRC を発症したとする報告²⁸は多数あり、CYA と同様に、強皮症とは関係なく、腎障害の有害事象が認められるカルシニューリン阻害薬は、SRC の危険因子となる可能性がある。間質性肺病変に対して日本にて TAC を用いる場合は、SRC の発

症に十分に注意して用いる必要がある。

CQ06. 強皮症腎クリーゼ (SRC) の重症度や予後を決定する因子は何か？

推奨文：SRC の重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量 (eGFR) にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シスタチン値から換算した糸球体濾過量をも用い。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説：

診断時の腎機能により治療反応性が異なる。今までの報告では、血清クレアチニンが 3.0 mg/dl を超えていない、心不全徴候がない、治療開始後 3 日以内に正常血圧にもどす、という項目を満たした症例では、予後が良い (24, 25)。血清クレアチニン値、心不全徴候、血圧の正常化にかかる時間は、腎機能の予後に関わ。

重症度分類としては、糸球体濾過量 (eGFR, mL/分/1.73 m²) *をも用い。

0 (normal)	90 以上
1 (mild)	60 から 89
2 (moderate)	45 から 59
3 (severe)	30 から 44
4 (very severe)	29 以下または血

液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性：(104 × Cys-C - 1.019 × 0.996 年齢(歳)) - 8

女性：(104 × Cys-C - 1.019 × 0.996 年齢(歳)) × 0.929 - 8

Cys-C: 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

CQ07. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬阻害薬は有用か？

推奨文：ACE 阻害薬は SRC 治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説：

前向き二重盲検試験ではないが、これまで複数の前向きおよび後ろ向き試験で、ACE 阻害薬

が SRC 患者の降圧、腎機能改善や保護、生命予後改善に関与することが示されている^{24, 29-31}。即効性のカプトプリルが一般的に使用される。SRC と診断後、速やかにカプトプリルを少量(6.25~12.5mg)より開始し 4~8 時間おきに増量し、24 時間で収縮期血圧を 20 mmHg、拡張期血圧は 10 mmHg ずつ低下させ、72 時間以内には、収縮期血圧を 140 mmHg 以下にするように慎重にコントロールする。エナラプリルも同様に有効である³²。

CQ08. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対してアンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) は有用か？

推奨文: ARB は、SRC の第一選択薬としては使用しないことを提案する。

推奨度 3 エビデンスレベル A

解説:

アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) はアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬と同様にアンジオテンシン II の作用を抑制することにより血圧を下げ、高血圧症の治療薬として汎用されている。作用機序より SRC に対して効果が期待されるが、SRC に対する有効性は立証されていない。SRC 患者の高血圧および腎症に対する治療効果が不十分であった^{33, 34}。また、SRC のため腎移植を受けた患者で、慢性咳嗽のためカプトプリルを ARB に切り替えた後に、SRC を再発した症例が報告されている³⁵。一方、ACE 阻害薬のみで血圧正常化に不十分であれば、ACE 阻害薬に ARB を併用することが有効であったとも報告されている³³。併用により、高カリウム血症、血管浮腫、腎障害などの副作用が出現する可能性があるので注意する。

CQ09. アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬に治療抵抗性を示す SRC に対して有用な治療薬は何か？

推奨文: ACE 阻害薬単独で降圧効果がえられない場合は、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシン受容体拮抗薬 (ARB) の併用を提案する。血栓性微小血管障害症 (TMA) を合併する場合には、血漿交換療法あるいはエクリズマブの治療を行うことを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル B

解説:

ACE 阻害薬が第一選択薬であるが、治療効果が得られない時や副作用の生じる場合には、次

の治療薬を選択する必要がある。収縮期血圧が 140 mmHg 以下となるように十分な降圧が必要であるが、ACE 阻害薬のみで治療達成できない場合は、まずカルシウム拮抗薬の併用を考える。さらに、レニン-アンジオテンシン系を抑制する目的でアンジオテンシン受容体阻害薬を併用することも考慮する。それでも降圧効果に乏しい時には、 α -阻害薬の併用も有効である^{36, 37, 38}。症例報告では、エンドセリン受容体拮抗薬や直接レニン阻害薬の有効性が報告されている³⁹。

SRC では、血栓性微小血管障害症 (TMA) の合併が進行する場合がある。この場合には、ACE 阻害薬での降圧に加え、血漿交換の併用^{40, 41}か、C5 に対するモノクローナル抗体であるエクリズマブが有用であると報告されている。近年、コホート研究にて 11 例の SRC に伴う TMA にエクリズマブ治療を行い、1 年後の生存率は 52%であった⁴²。

CQ10. 強皮症腎クリーゼ (SRC) に対して血液透析は有用か？

推奨文: SRC には急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があり、そのような症例では血液透析での治療を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

解説:

アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬を用いて治療を開始しても 30-60%の症例が血液透析の導入に至っていた^{12, 29, 33}。それらの報告のうち、Steen らは ACE 阻害薬で治療をしていた SRC 患者 145 名を 5 年から 10 年間にわたり後方視的に解析した³³。34 名で血液透析が一時的 (2~18 か月) に行われ、4 名は恒久的な血液透析治療になった。かなりの割合の患者が透析を離脱できるまでに腎機能を回復しているので、急速に腎機能が悪化して腎機能不全に至った場合には血液透析が推奨される。SRC のため腎移植を受けた患者で、慢性咳嗽のためカプトプリルを ARB に切り替えた後に、SRC を再発した症例が報告されているので³⁵、基本的には血液透析導入後も ACE 阻害薬を継続するが AN69 膜を血液透析に用いない。AN69 膜は ACE 阻害薬内服時にアナフィラキシー様症状を呈することが報告されているため禁忌とされているためである。このため、ACE 阻害

薬の継続使用が可能な透析膜を検討することが大切である。欧州腎臓学会議/欧州透析移植学会議による 2002 年から 2013 年までの末期腎不全患者レジストリー研究では、90 日を超える腎代替療法(血液透析が 85%で腹膜透析を 15%含む)開始後の 5 年生存率は 38.9% (CI, 32.9-45.8%)で、糖尿病 46.0% (CI, 43.9-48.0%)や他の腎疾患 63.6 (CI, 32.0-45.8%)と比べて不良である⁴³。

CQ11. 強皮症腎クリーゼ(SRC)に対して腎移植療法は有用か？

推奨文: SRC による透析治療中の患者に対して、腎移植療法を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 B

解説:

腎以外の多臓器病変の重症度でより適応は限られることになるが、維持血液透析となった患者では腎移植療法は選択肢の一つである。腎移植が有用だった SRC 症例は報告されている⁴⁴。SSc での腎移植の成績は、移植後の免疫抑制治療が工夫されてきたことにより 1987 年から 2004 年まで検討した United Network for Organ Sharing (UNOS)の報告⁴⁵から徐々に良くなってきた。欧州腎臓学会議/欧州透析移植学会議による 2002 年から 2013 年までの末期腎不全患者レジストリー研究では、SSc 患者 342 名が登録された⁴³。そのうち、57 名が腎代替療法後に腎移植療法を受けた。血液透析治療開始から腎移植までの期間の中央値は 2.9 年(IQR, 1.6-4.7 年)で、糖尿病 1.6 年(IQR, 0.8-2.9 年)や他の腎疾患 1.6 年(IQR, 0.5-3.6 年)と比べて有意に長いことが報告されている。腎移植後の 5 年生存率は 88.2% (95% CI, 75.3-94.8%)、移植腎の 5 年生着率は 72.4% (95%CI, 55.0-84.0%)で、これらは糖尿病や他の腎疾患による場合と同じだった。UNOS の報告では、腎移植待機リスト登録後の血液透析患者の 3 年生存率は 54.6%、腎移植を受けた患者の移植後の生命予後は 79.5%であった⁴⁵。また 60 件の移植腎廃絶のうち 3 件で SRC 再発を原因に挙げているが、その腎障害が SRC であるのか、もしくは免疫抑制薬や移植に起因する血管傷害なのかは不明であった。移植後の免疫抑制療法の維持には、カルシニューリン阻害薬や高用量ステロイドを避け

ることが望まれる。

<文献>

1. Walker UA, Tyndall A, Czirják L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Annals of the rheumatic diseases* 2007; 66: 754-763. 2007/01/20. DOI: 10.1136/ard.2006.062901.
2. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Modern rheumatology* 2012; 22: 272-279. 2011/08/30. DOI: 10.1007/s10165-011-0515-7.
3. Bose N, Chiesa-Vottero A and Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015; 44: 687-694. 2015/01/24. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2014.12.001.
4. Batal I, Domsic RT, Medsger TA, et al. Scleroderma renal crisis: a pathology perspective. *International journal of rheumatology* 2010; 2010: 543704-543704. 2010/07/28. DOI: 10.1155/2010/543704.
5. Endo H, Hosono T and Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *The Journal of rheumatology* 1994; 21: 864-870. 1994/05/01.
6. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies -- related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 1997; 36: 508-513. 1997/07/01. DOI: 10.2169/internalmedicine.36.508.
7. Kant S, Shah AA, Hummers LK, et al. ANCA-associated vasculitis in scleroderma: A renal perspective. *Clinical nephrology* 2018; 90: 413-418. 2018/08/15. DOI: 10.5414/CN109445.
8. Derk CT and Jimenez SA. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient

- with systemic sclerosis: report and review of the literature. *The Journal of rheumatology* 2003; 30: 1616-1620. 2003/07/15.
9. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *British journal of rheumatology* 1994; 33: 90-92. 1994/01/01. DOI: 10.1093/rheumatology/33.1.90.
 10. Moinzadeh P, Kuhr K, Siegert E, et al. Scleroderma Renal Crisis: Risk Factors for an Increasingly Rare Organ Complication. *The Journal of rheumatology* 2020; 47: 241-248. 2019/04/03. DOI: 10.3899/jrheum.180582.
 11. Steen VD and Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis and rheumatism* 1998; 41: 1613-1619. 1998/09/29. DOI: 10.1002/1529-0131(199809)41:9<1613::AID-ART11>3.0.CO;2-O.
 12. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Annals of the rheumatic diseases* 2008; 67: 110-116. 2007/06/15. DOI: 10.1136/ard.2006.066985.
 13. Takada D, Hoshino J, Kikuchi K, et al. Anti-RNA polymerase III antibody-associated scleroderma renal crisis in a patient with limited cutaneous systemic sclerosis: A case report. *Modern rheumatology* 2018; 28: 369-372. 2016/03/05. DOI: 10.3109/14397595.2015.1112873.
 14. Steen VD, Medsger TA, Jr., Osial TA, Jr., et al. Factors predicting development of renal involvement in progressive systemic sclerosis. *The American journal of medicine* 1984; 76: 779-786. 1984/05/01. DOI: 10.1016/0002-9343(84)90986-0.
 15. Steen VD and Medsger TA, Jr. The palpable tendon friction rub: an important physical examination finding in patients with systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1997; 40: 1146-1151. 1997/06/01. DOI: 10.1002/1529-0131(199706)40:6<1146::Aid-art19>3.0.Co;2-9.
 16. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1*0407 and *1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis and rheumatism* 2011; 63: 530-534. 2011/02/01. DOI: 10.1002/art.30111.
 17. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis: association with scleroderma renal crisis. *Clinical rheumatology* 2012; 31: 835-839. 2012/02/03. DOI: 10.1007/s10067-012-1949-9.
 18. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology* 2002; 41: 965-971. DOI: 10.1093/rheumatology/41.9.965.
 19. 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 and rheumatism* 2007; 56: 3837-3846. 2007/10/31. DOI: 10.1002/art.22965.
 20. Butikofer L, Varisco PA, Distler O, et al. ACE inhibitors in SSc patients display a risk factor for scleroderma renal crisis-a EUSTAR analysis. *Arthritis research & therapy* 2020; 22: 59. 2020/03/27. DOI: 10.1186/s13075-020-2141-2.
 21. Pestana-Fernandez M, Rubio-Rivas M, Tolosa-Vilella C, et al. The incidence rate of pulmonary arterial hypertension and scleroderma renal crisis in systemic sclerosis patients with digital ulcers on endothelin antagonist receptors (ERAs) and phosphodiesterase-5 inhibitors (PDE5i). *Rheumatology (Oxford, England)* 2021; 60: 872-880. 2020/08/28. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa401.
 22. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal

- crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis and rheumatism* 2002; 46: 2983-2989. 2002/11/13. DOI: 10.1002/art.10589.
23. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis and rheumatism* 1989; 32: 1128-1134. 1989/09/01. DOI: 10.1002/anr.1780320911.
 24. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM : monthly journal of the Association of Physicians* 2007; 100: 485-494. 2007/07/03. DOI: 10.1093/qjmed/hcm052.
 25. Guillevin L, Berezne A, Seror R, et al. Scleroderma renal crisis: a retrospective multicentre study on 91 patients and 427 controls. *Rheumatology (Oxford, England)* 2012; 51: 460-467. 2011/11/17. DOI: 10.1093/rheumatology/ker271.
 26. Konma J, Kotani T, Shoda T, et al. Efficacy and safety of combination therapy with prednisolone and oral tacrolimus for progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis: A retrospective study. *Modern rheumatology* 2018; 28: 1009-1015. 2018/02/15. DOI: 10.1080/14397595.2018.1441658.
 27. Kiboshi T, Kotani T, Konma J, et al. Comparison of therapeutic effects of combination therapy with prednisolone and tacrolimus or azathioprine on progressive interstitial pneumonia with systemic sclerosis. *Modern rheumatology* 2021: 1-7. 2021/04/27. DOI: 10.1080/14397595.2021.1918864.
 28. Nunokawa T, Akazawa M, Yokogawa N, et al. Late-onset scleroderma renal crisis induced by tacrolimus and prednisolone: a case report. *Am J Ther* 2014; 21: e130-133. 2012/07/28. DOI: 10.1097/MJT.0b013e3182583ba1.
 29. Steen VD and Medsger TA, Jr. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Annals of internal medicine* 2000; 133: 600-603. 2000/10/18. DOI: 10.7326/0003-4819-133-8-200010170-00010.
 30. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Annals of internal medicine* 1990; 113: 352-357. 1990/09/01. DOI: 10.7326/0003-4819-113-5-352.
 31. Beckett VL, Donadio JV, Jr., Brennan LA, Jr., et al. Use of captopril as early therapy for renal scleroderma: a prospective study. *Mayo Clinic proceedings* 1985; 60: 763-771. 1985/11/01. DOI: 10.1016/s0025-6196(12)60418-2.
 32. Smith CD, Smith RD and Korn JH. Hypertensive crisis in systemic sclerosis: treatment with the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK, 421 (Enalapril) in captopril-intolerant patients. *Arthritis and rheumatism* 1984; 27: 826-828. 1984/07/01. DOI: 10.1002/art.1780270716.
 33. Steen VD. Scleroderma renal crisis. *Rheumatic diseases clinics of North America* 2003; 29: 315-333. 2003/07/05. DOI: 10.1016/s0889-857x(03)00016-4.
 34. Caskey FJ, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet (London, England)* 1997; 349: 620. 1997/03/01. DOI: 10.1016/s0140-6736(05)61568-1.
 35. Cheung WY, Gibson IW, Rush D, et al. Late recurrence of scleroderma renal crisis in a renal transplant recipient despite angiotensin II blockade. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2005; 45: 930-934. 2005/04/30. DOI: 10.1053/j.ajkd.2005.01.007.
 36. Walker KM, Pope J, participating members of the Scleroderma Clinical Trials C, et al. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails--a consensus of systemic sclerosis experts. *Seminars in arthritis and*

rheumatism 2012; 42: 42-55. 2012/04/03. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2012.01.003.

37. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Annals of the rheumatic diseases* 2017; 76: 1327-1339. 2016/12/13. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-209909.
38. Fernandez-Codina A, Walker KM, Pope JE, et al. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis & rheumatology (Hoboken, NJ)* 2018; 70: 1820-1828. 2018/05/22. DOI: 10.1002/art.40560.
39. Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, et al. Endothelin receptor antagonism and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2009; 54: 726-731. 2009/04/21. DOI: 10.1053/j.ajkd.2009.02.015.
40. Zanatta E, Polito P, Favaro M, et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of the art. *Autoimmunity reviews* 2018; 17: 882-889. 2018/07/15. DOI: 10.1016/j.autrev.2018.03.012.
41. Chrabaszc M, Malyszko J, Sikora M, et al. Renal Involvement in Systemic Sclerosis: An Update. *Kidney Blood Press Res* 2020; 45: 532-548. 2020/06/11. DOI: 10.1159/000507886.
42. Gouin A, Ribes D, Colombat M, et al. Role of C5 inhibition in Idiopathic Inflammatory Myopathies and Scleroderma Renal Crisis-Induced Thrombotic Microangiopathies. *Kidney international reports* 2021; 6: 1015-1021. 2021/04/30. DOI: 10.1016/j.ekir.2021.01.021.
43. Hruskova Z, Pippias M, Stel VS, et al. Characteristics and Outcomes of Patients With Systemic Sclerosis (Scleroderma) Requiring Renal Replacement Therapy in Europe: Results From the ERA-EDTA Registry. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National*

Kidney Foundation 2019; 73: 184-193. 2018/08/21. DOI: 10.1053/j.ajkd.2018.05.016.

44. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2005; 5: 2565-2569. 2005/09/16. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2005.01035.x.
45. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *American journal of transplantation : official journal of the American Society of Transplantation and the American Society of Transplant Surgeons* 2004; 4: 2027-2031. 2004/12/04. DOI: 10.1111/j.1600-6143.2004.00605.x.

D. 考察

診療ガイドラインの改訂にあたり、この5年間での新たなエビデンスを systematic review により検索をかけているが、強皮症腎病変に関しての新たな展開は見られなかった。アンジオテンシン変換酵素阻害薬に変わる新規の治療法の確立が待たれる。今後は、この推奨文に対しての研究班員での検討が行われてさらなる診療ガイドラインの改良をおこなっていく。

E. 結論

診療ガイドライン改訂を予定通り行なっており、現状では、CQ の推奨文を完成させている。今後は、多くの専門家の review を行い、改訂を進める。

F. 健康危険情報

特になし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Takagi K, Kawamoto M, Higuchi T, Tochimoto A, Hirose H, Harigai M, Kawaguchi Y. Characteristics of Japanese patients with systemic sclerosis complicated with calcinosis.

Int J Rheum Dis 24:803-808, 2021

2. Kondoh Y, Makino S, Ogura T, Suda T, Tomioka H, Amano H, Anraku M, Enomoto N, Fujii T, Fujisawa T, Gono T, Harigai M, Ichiyasu H, Inoue Y, Johkoh T, Kameda H, Kataoka K, Katsumata Y, Kawaguchi Y, Kawakami A, Kitamura H, Kitamura N, Koga T, Kurasawa K, Nakamura Y, Nakashima R, Nishioka Y, Nishiyama O, Okamoto M, Sakai F, Sakamoto S, Sato S, Shimizu T, Takayanagi N, Takei R, Takemura T, Takeuchi T, Toyoda Y, Yamada H, Yamakawa H, Yamano Y, Yamasaki Y, Kuwana M; joint committee of Japanese Respiratory Society and Japan College of Rheumatology. 2020 guide for the diagnosis and treatment of interstitial lung disease associated with connective tissue disease. **Respir Investig** 59:709-740, 2021
3. Okamoto Y, Katsumata Y, Baba S, Kawaguchi Y, Harigai M. Validation of the Japanese version of the lupus damage index questionnaire in a large observational cohort: a two-year prospective study. **Mod Rheumatol** 31:834-842, 2021
4. Kuwana M, Hasegawa M, Fukue R, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Kawaguchi Y, Sato S, Ihn H, Takehara K. Initial predictors of skin thickness progression in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results from a multicenter prospective cohort in Japan. **Mod Rheumatol** 31:386-393, 2021
5. Gono T, Masui K, Nishina N, Kawaguchi Y, Kawakami A, Ikeda K, Kirino Y, Sugiyama Y, Tanino Y, Nunokawa T, Kaneko Y, Sato S, Asakawa K, Ukichi T, Kaieda S, Naniwa T, Okano Y, Kuwana M. Risk prediction modeling based on a combination of initial serum biomarkers in myositis-associated interstitial lung disease. **Arthritis Rheumatol** 73:677-686, 2021
6. Utsunomiya A, Hasegawa M, Oyama N, Asano Y, Endo H, Fujimoto M, Goto D, Ishikawa O, Kawaguchi Y, Kuwana M, Ogawa F, Takahashi H, Tanaka S, Sato S, Takehara K, Ihn H. Clinical course of Japanese patients with early

systemic sclerosis: a multicenter, prospective, observational study. **Mod Rheumatol** 31:162-170, 2021

7. Yin X, Kim K, Suetsugu H, Bang SY, Wen L, Koido M, Ha E, Liu L, Sakamoto Y, Jo S, Leng RX, Otomo N, Laurynenka V, Kwon YC, Sheng Y, Sugano N, Hwang MY, Li W, Mukai M, Yoon K, Cai M, Ishigaki K, Chung WT, Huang H, Takahashi D, Lee SS, Wang M, Karino K, Shim SC, Zheng X, Miyamura T, Kang YM, Ye D, Nakamura J, Suh CH, Tang Y, Motomura G, Park YB, Ding H, Kuroda T, Choe JY, Li C, Nihiro H, Park Y, Shen C, Miyamoto T, Ahn GY, Fei W, Takeuchi T, Shin JM, Li K, Kawaguchi Y, Lee YK, Wang Y, Amano K, Park DJ, Yang W, Tada Y, Yamaji K, Shimizu M, Atsumi T, Suzuki A, Sumida T, Okada Y, Matsuda K, Matsuo K, Kochi Y, Kottyan LC, Weirauch MT, Parameswaran S, Eswar S, Salim H, Chen X, Yamamoto K, Harley JB, Ohmura K, Kim TH, Yang S, Yamamoto T, Kim BJ, Shen N, Ikegawa S, Lee HS, Zhang X, Terao C, Cui Y, Bae SC. Meta-analysis of 208370 East Asians identifies 113 susceptibility loci for systemic lupus erythematosus. **Ann Rheum Dis** 80:632-640, 2021

2. 学会発表

特になし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得

特になし

2. 実用新案登録

特になし

3. その他

特になし