

## 全身性強皮症における消化管病変診療ガイドライン改訂に関する研究

研究分担者 後藤 大輔 筑波大学医学医療系内科 准教授  
研究協力者 安岡 秀剛 藤田医科大学リウマチ・膠原病内科学 教授

### 研究要旨

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つであり、全身性強皮症の診療ガイドラインの改訂を目的に、消化管病変のCQとして24項目を討議により確定し、各CQに対して医学図書館協会により検索された文献を根拠として推奨文と解説の作成を行った。さらに、研究班の中で各CQに対する同意度に関する投票を行い、十分な合意を得た上で推奨度を確定し、全身性強皮症における消化管病変の改訂版の診療ガイドラインを完成させた。

### A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。前回、2017年に、治療の指針となる消化管病変の重症度分類、クリニカルクエスチョン(CQ)、診療アルゴリズムを作成し、全身性強皮症における消化管病変に関するCQに対して、エビデンスに基づいた診療ガイドラインを完成させた。そこから3年経過した2020年から改訂版の作成に着手し、今年度で新たな消化管病態に対する薬剤の追記を中心に、改訂版診療ガイドラインを完成させることを目的とした。

### B. 研究方法

2017年に発表された全身性強皮症の消化管病変の診療ガイドライン改訂にあたり、前回のCQに関して、藤田医科大学リウマチ・膠原病内科の安岡秀剛先生とともに見直しを行い、新規薬剤に関するCQ追加や、より適切な文言への修正を行い、さらに本研究班のメンバー間でのWebディスカッションを行って、最終的なCQを確定させた。

また、各CQに対して、中立的な立場から医学図書館協会に検索を依頼し、その検索結果からの論文を基に推奨文と、その解説の作成を行った。

さらに、研究班の中で各CQに対する同意度に関する投票を行い、十分な合意を得た上で推奨度を確定し、全身性強皮症における消化管病変の改訂診療ガイドラインを完成させた。

#### (倫理面への配慮)

今回は診療ガイドライン改訂のためのCQの作成が主たる研究であり、倫理面への配慮は特に必要ない。

### C. 研究結果

各CQの推奨文(推奨度)と合意度、解説は下記の通りに決定した。主としてCQ1.-12.は後藤大輔が、CQ13.-24.は安岡秀剛が中心となって作成した。

#### CQ1. 胃食道逆流症の症状に対して生活習慣の改善は有用か?

推奨文: 胃食道逆流症の症状に対して生活習慣の改善を行うことを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C [合意度 8.8]

解説: 普段の生活から少量を頻回に摂取する食事形態とし、脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘味類、香辛料の入った料理、アルコール、喫煙を控えて、就寝前3時間は運動を避け、就寝の際は頭側を15センチ程度高くするなどの生活習慣の改善が重要である<sup>1,2,3</sup>。

脂肪分の多い食事やチョコレートは下部食道括約筋圧を低下させ胃酸を含む胃内容物の逆流を生じうる<sup>4,5</sup>ため避けること望ましく、脂肪や繊維成分の多い食餌は、胃での消化時間を延長させる<sup>6</sup>ため、低残渣食の摂取が勧められる。

また、抗コリン薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬などは、蠕動運動能の低下や、下部食道括約筋圧の低下をきたす可能性があり、併用薬にも注意が必要である<sup>7</sup>。

#### CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か?

推奨文: 逆流性食道炎、腹部膨満などの上部消化管蠕動運動低下の症状に対して胃腸機能調整薬にて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 [合意度 8.4]

解説: SScに対する根治的な疾患修飾薬が存在しない

ため、消化管病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、消化管症状に対する治療も対症療法が主体とならざるをえない。

ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミドは上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られているが、血液脳関門を通過するため錐体外路症状に注意する必要がある<sup>6</sup>。報告としては、少数のびまん皮膚硬化型(dc-SSc)患者を早期(発症平均2-3年)と晩期(発症平均9-10年)に分けてメトクロプラミドの効果を比較したところ、下部食道括約筋圧の改善はどちらも認められたが、内圧の改善は早期 dc-SSc のみ改善をみとめたとしている<sup>8</sup>。

一方、ドンペリドンは末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しない為に錐体外路症状などの神経症状の副作用が出現し難い利点がある。

また、セロトニン受容体作動薬のモサプリドも、やはりメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる<sup>9-11</sup>。

上部消化管症状には胃逆流症が関連していることも多く、プロトンポンプ阻害薬(PPI)がすでに使用される場合が多いが、消化管機能調整薬などとの併用が推奨されている。シサプリドとの併用が有用とする報告がいくつかある<sup>12-14</sup>が、シサプリドは重篤な不整脈の副作用のために発売中止となっている。ただ、これらの結果より、現在市販されている消化管運動機能改善薬との併用により上部消化管症状の改善効果が期待できる可能性がある。また、エリスロマイシンはマクロライド系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用が期待される<sup>15-19</sup>。さらに、オクトレオチド<sup>19-21</sup>でのSSc患者での上部消化管症状の改善に有効であったとする報告がある。

### CQ3. 胃食道逆流症に対してプロトンポンプ阻害薬(PPI)、ボノプラザンは有用か？

推奨文：胃食道逆流症に対してPPI、ボノプラザンの治療を行うことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B [合意度 8.8]

解説：通常の胃食道逆流症にPPIが有用であるとする十分なエビデンス<sup>22,23</sup>が存在することから、SScにおいても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。

SScに関しては、欧州リウマチ学会強皮症臨床試験および研究グループ(EUSTAR)からの世界中の専門家からの同意に基づく推奨として「SScによる胃食道逆流症の治療に対してはPPIを使用すべきであり、それにより食道潰瘍や狭窄を予防すべき」と提言<sup>24,25</sup>されている。

SScに合併する胃食道逆流症にPPIが有用であるとする報告<sup>26</sup>も出てきているが、少数での試験での無作

為抽出の二重盲検試験での結果ではランソプラゾールの有効性に関しては半年程度では有効であったが、1年間の長期での評価では有意差がなかったとの報告<sup>27</sup>もある。

内服方法としては、食前30~60分での内服とし、朝夕の二回に分けて内服することでより効果的とされている<sup>28</sup>。

また、ドンペリドンやアルギン酸などと併用することも効果的であると報告されている<sup>29,30</sup>。

オメプラゾールを使用した報告が主であるが、海外からの報告のため本邦での保険上の最大使用量である20mg/日の倍の40mg/日での報告となっている。いずれにせよSSc患者では高用量のPPIでなければ十分に胃食道逆流における食道の胃酸暴露は制御できないとされ<sup>30,31</sup>、可能な限り十分量のPPI使用を検討する必要がある。ただし、高用量のPPIを使用した場合、石灰化のリスクが上がる報告<sup>32</sup>もあり注意が必要である。

またボノプラザンも、その薬効薬理からSScの胃食道逆流症に対しても期待されるが、その有効性を示す15症例での報告<sup>33</sup>がある。

胃食道逆流症の治療が十分でなく、慢性的に胃酸暴露が生じている食道では狭窄や閉塞<sup>34</sup>、およびBarrett食道と呼ばれる扁平上皮から円柱上皮への粘膜の変化を生じ<sup>35,36</sup>、そこから腺癌が発症することがある<sup>31</sup>。従って、Barrett食道を生じた場合には、少なくとも定期的な内視鏡検査と、必要に応じた生検による組織診断を行う必要がある。また、バレット食道の粘膜変化が広範囲になった場合には、ラジオ波焼灼療法(RFA)や内視鏡的切除術での治療を検討する<sup>7,37</sup>。

### CQ4. 上部消化管病変の症状に対して六君子湯は有用か？

推奨文：上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療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 D [合意度 7.9]

解説：上部消化管病変に対する六君子湯の有用性を示す報告は、一般的な逆流性食道炎などの上部消化管症状に対して、プロトンポンプ阻害薬(PPI)との併用も含めて有効性を示す報告<sup>17,38-40</sup>はある。しかし、SScの上部消化管蠕動運動低下に対しては日本語での症例報告<sup>41</sup>があるのみで、有効であるとする十分な研究結果は無い。

### CQ5. 胃食道逆流症に対して手術療法は有用か？

推奨文：胃食道逆流症に対して、手術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 D [合意度 7.7]

解説：内服治療に抵抗性の難治性の逆流性食道炎の治療として、噴門形成術(開腹、腹腔鏡下)、Roux-en-Y胃

バイパス術、食道切除術などの手術療法が行われることもある<sup>42</sup>。ただし、食道切除術は死亡率を上昇させたとの報告があり、適応を十分に検討すべきである<sup>43</sup>。これまでの報告の中ではできるだけ低侵襲での Roux-en-Y 胃バイパス術を考慮すべきであり、少数での短期間の検討ながら、現実的で安全との報告<sup>42,43</sup>があり、病状によっては考慮してもよいと考えられる。

ただし、手術によって様々な術後の症状を呈することもあり、また、現時点で最適な手術療法に関する研究も十分ではない。

### CQ6. 上部消化管の通過障害に対してバルーン拡張術は有用か？

推奨文：上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術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 D [合意度 8.1]

解説：食道から胃噴門部に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行され、通過障害が改善された症例報告<sup>44,45</sup>もあり、重症例においては考慮してもよいと思われる。開口制限などで経口からの操作が困難な場合、胃瘻が造設されていれば、そこか口に向かって逆行性にカテーテルを通し、拡張術が行われた報告<sup>46</sup>もある。ただし、狭窄部位は線維化／硬化が強く、無理な操作は穿孔のリスクもあることから、慎重に行われるべきである。そして、拡張後には、消化液が食道内へ逆流することによる粘膜への影響を軽減するために、カモスタットやプロトンポンプ阻害薬、アルギン酸ナトリウム等を用いることも考慮する必要がある。

本治療は、再狭窄を生じることも多く、何度も繰り返し治療を行う必要が有る場合もあることを理解しておく必要もあるが、最近では再狭窄を予防するためにステロイド（ゲル剤の内服や局所注射）を用いて有効であったとされる報告<sup>47,48</sup>がある。

### CQ7. 上部消化管の通過障害に対して経管栄養は有用か？

推奨文：上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養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 D [合意度 8.3]

解説：SScでの検証報告は無いが、胃十二指腸までの蠕動が低下している場合には、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い<sup>49</sup>。また、二重管チューブを用いて、一方を空腸まで挿入して栄養注入用の管とし、もう一方を胃内に留置して減圧用の管とする方法が有効であったとする報告<sup>50</sup>もある。

### CQ8. 小腸内細菌異常増殖症（SIBO）に対して抗菌薬は有用か？

推奨文：SIBOに対して、抗菌薬を間欠的あるいは順次変更しながら投与することを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C [合意度 8.5]

解説：SScにおいて小腸内細菌異常増殖症（SIBO）の合併は30-40%程度で、健常人と比較して10-20倍合併しやすいとされている<sup>51</sup>。ラクツロース呼気試験、グルコース呼気試験、空腸吸引液培養などで診断されることが多い。

その治療に関しては、プラセボを対象とした厳格な研究は存在しないが、抗菌薬を間欠的、あるいは順次変更しながら投与することが推奨されている<sup>24</sup>。一般的には、経験に基づいた方法で、好気性と嫌気性の両方の腸内細菌に有効な抗菌薬、例えばシプロフロキサシン、ノフロキサシンなどのニューキノロン系薬や、アモキシシリン・クラブラン酸、メトロニダゾール、ネオマイシン、テトラサイクリン、ドキシサイクリン、ミノサイクリン、ST合剤、クロラムフェニコールなどが使用される<sup>24,52,53</sup>。

Marie I.らは、SScのSIBO患者21名にニューキノロン系のノフロキサシンとメトロニダゾールを1ヶ月毎に7日間ずつ内服しながら6ヶ月間治療したところ、約半数の11名で消化器症状の改善を認めたと報告<sup>54</sup>している。また、Tauber M.らは、SScのSIBO患者14名に対して、はじめの1ヶ月間はアモキシシリン、翌月はシプロフロキサシン、次の月はメトロニダゾールで治療したところ、治療終了時には6名で呼気試験が陰転化したと報告<sup>55</sup>している。さらに、メトロニダゾールでの治療の際には、プロバイオティクスやオクトレオチドを含む消化管機能調整薬の併用により治療効果が高まるとする報告<sup>52,56</sup>もある。

また最近では、非吸収性の抗生剤であるリファキシミンをSIBO患者の治療に用いた報告<sup>57-59</sup>が散見されるようになってきており、10日間程度の内服で下痢、腹痛、腹満などの症状に有効であったとする報告<sup>60,61</sup>がある。そして、リファキシミンの投与がメトロニダゾールよりも効果的とする報告<sup>62</sup>もあり、SIBO治療の一つとして提案される薬剤となっている。ただし、リファキシミンは、本邦での適応は「肝性脳症における高アンモニア血症の改善」となっており、SIBO治療に対する使用は適応外となる。

投与方法に関しては、海外の報告では、はじめに10日間や21日間で治療され、その後の状況に応じて10～21日間の治療を繰り返すことが多い<sup>53,63</sup>ようだが、状況によって毎月10日間の投与を繰り返すとの記載<sup>53</sup>もある。しかし実際には、抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などに関しては確立された方法は無く、各症例により判断することになる。

なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎を考慮する必要がある。

### CQ9. 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル D [合意度 8.5]

解説：便秘に対しては、十分な水分摂取を行い<sup>53,64</sup>、高繊維成分の食品を避けること<sup>3</sup>が望ましい。反対に下痢に対しては、低脂肪食の摂取を心がけ、中鎖脂肪酸を中心とした食事が有効<sup>53</sup>である。また、下痢症状が続く場合には、ラクトース(乳糖)<sup>65</sup>やフルクトース(果糖)<sup>66</sup>の摂取を避けることも有用な場合がある<sup>53</sup>。

ただし、あまりにも食事内容を注意し過ぎて、低栄養となることは避けなければならない。特に、吸収不良症候群に対しては栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、ビタミンB12、鉄分に加えて、タンパク質と中鎖脂肪酸の摂取が必要である<sup>53</sup>。

### CQ10. 腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C [合意度 8.5]

解説：腸管蠕動運動低下の症状としては便秘、腹満があるが、重症化すると偽性腸閉塞や腸管囊腫様気腫症を呈する。

ドンペリドン<sup>67,68</sup>やモチリン作用を有するエリスロマイシン<sup>69</sup>は偽性腸閉塞に有用で、メトクロプラミド<sup>70-72</sup>やモサプリド<sup>9</sup>は小腸と大腸の両方の蠕動運動改善作用を有するとされる。

また、最近では5-HT<sub>4</sub>受容体刺激剤のプルカロプリドの有効性と安全性を示す報告<sup>10,73</sup>が散見されるようになってきたが、本邦では未発売の薬剤である。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には消化管機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による小腸内細菌異常増殖症(SIBO)の治療を行うことが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

### CQ11. 腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドでの治療を提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル B [合意度 8.0]

解説：健常人のみならずSSc患者においても、オクトレオチドにより腸蠕動が亢進することが報告されている<sup>20,74,75</sup>。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間

有効となる症例もある<sup>19</sup>。ただし、いずれも少数例での結果であり、十分な検討がされた研究は無く、他剤が無効な難治例に対して考慮される治療である。

なお、オクトレオチドは腸の蠕動運動低下の治療に対して保険適応は無い。

### CQ12. 腸の蠕動運動低下に対して大建中湯は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療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 D [合意度 8.0]

解説：大建中湯は消化管蠕動運動の改善作用を持つ漢方薬として、通常の便秘症状<sup>76,77</sup>に加えて、腹部手術後<sup>78-80</sup>や脳卒中後<sup>81,82</sup>の消化管蠕動運動低下に対しても有効とする報告がある。しかし、SScの消化管蠕動運動低下に対しては、症例報告<sup>83-85</sup>がある程度で、有効であるとする十分な研究結果は無い。

### CQ13. 腸の蠕動運動低下に対してパントテン酸は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してパントテン酸での治療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 D [合意度 7.9]

解説：Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける腸の蠕動運動低下に対するパントテン酸の効果について十分な有効性を示す英文文献ならびに症例報告は存在しなかった。しかしSSc患者においてパントテン酸が有効であったとする邦文の症例報告が2編あったが、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性もある<sup>86,87</sup>。一般的には術後腸管麻痺に対する効果が報告されている。例えばパントテン酸(皮下注、筋注または静注)を使用したパイロットスタディが報告されており、術後の最初の排便までの時間と投与されたパントテン酸量に容量依存性があったことが示されている<sup>88</sup>。

### CQ14. 腸の蠕動運動低下に対して酸素療法は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して酸素療法での治療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 D [合意度 8.0]

解説：Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける腸の蠕動運動低下に対する酸素療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかった。しかし数編の英文症例報告が存在し、ほとんどは腸管囊胞性気腫症にかかわるものであった。SScに合併する腸管無力症に対し経鼻酸素投与を行なった結果、腸管蠕動が回復したとする症例報告が1編存在した<sup>89</sup>。一般的には術後の消化管運動低下症状に対する高圧酸素投与に関する626例の報告があり、高齢者でも安全で

有効性の高い治療である可能性が報告されている<sup>90</sup>。

### CQ15. 腸管囊腫様気腫症に対して酸素療法は有用か？

推奨文：腸管囊腫様気腫症に対して酸素療法での治療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 D [合意度8.0]

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける腸管囊腫様気腫症に対する酸素療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかった。酸素療法、高流量酸素療法または高圧酸素療法に関する英文および邦文のSScの症例報告が存在した。難治性の腸管囊腫様気腫症に酸素投与が試みられた報告が数編散見される<sup>91-93</sup>。いずれの報告も酸素投与に加え、中心静脈栄養ないし成分栄養、抗菌薬投与などの併用が試みられており、単独での効果は明らかではない。

### CQ16. 腸の蠕動運動低下に対して副交感神経作用薬は有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して副交感神経作用薬での治療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 D [合意度7.9]

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける蠕動運動低下に対する副交感神経作用薬の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかった。しかし1編の症例集積研究<sup>94</sup> およびレビュー<sup>95</sup> の中の記述を認めた。31例のSSc患者に少なくとも4週間ピリドスチグミンを投与したところ51.6%に改善を認めた（とくに便秘）。副作用は主に下痢症状で約半数に認められた。症状の改善を認めた症例のうち81.3%が継続し、全体でも58.1%の症例が継続した。SScでの研究結果の報告はないが、抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（皮下注、筋注または点滴静注）は手術などの原因による偽性腸管閉塞に有効とする報告がある<sup>96</sup>。コリン類似薬の塩化ピタネコールは種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ピタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする報告がある<sup>97</sup>。

### CQ17. 重篤な下部消化管の通過障害に対して手術療法は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変による通過障害に対して限られた場合を除き手術療法を行わないことを提案する。

推奨度 3 エビデンスレベル D [合意度8.5]

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける重篤な下部消化管の通過障害に対する手術療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、2編の症例報告およびliterature

reviewおよび1件のreviewでの記述を認めた。重篤な下部消化管病変による通過障害の原因は主として蠕動低下によるものであり、術後に閉塞症状の悪化を認める<sup>11</sup>ことがあることから、可能な限り保存的治療が望ましいとされている<sup>98</sup>。手術療法は治療抵抗性の偽性腸管閉塞、腸管囊腫様気腫症による消化管穿孔の場合に限られ<sup>70,99</sup>、回盲弁を温存することが望ましいと報告されている<sup>100</sup>。

### CQ18. 重篤な下部消化管病変に対して中心静脈栄養は有用か？

推奨文：重篤な下部消化管病変に対して中心静脈栄養を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 [合意度8.5]

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおける重篤な下部消化管病変に対し中心静脈栄養法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、6編の症例集積研究が見出された。Mecoli Cらによる37例の報告によると、25%で中心静脈栄養が必要となり、偽性腸閉塞の存在は入院期間の長期化と関連するが示されている<sup>100</sup>。絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善が無い場合には、安全にかつ栄養状態の維持改善が必要な症例では中心静脈栄養法が適用となるとしている<sup>101-105</sup>。かかる報告のうち症例数が多いものを挙げるとHarrisonらによるSSc25例における在宅中心静脈栄養における長期予後に関する報告<sup>101</sup>によると2年、5年、10年の生存率はそれぞれ75%、37%、23%で、死亡原因の64%は中心静脈栄養に関連しなかった。カテーテル関連合併症は閉塞、敗血症、中心静脈血栓症であったが頻度は決して多くないとしている<sup>101</sup>。

### CQ19. 胃前庭部毛細血管拡張症（GAVE）に対して内視鏡治療は有用か？

推奨文：GAVEに対して内視鏡治療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 D [合意度8.6]

解説： Pubmed, CochraneデータベースによるサーチからはSScにおけるGAVEに対する内視鏡療法の効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、2編の症例集積研究が見出された。Marie Iらの15例の報告によると原因不明の鉄欠乏性貧血がある場合はGAVEを考慮し内視鏡検査での確認が勧められ、かかる症例のうち半数を超える症例で内視鏡的処置が必要になったとしている<sup>106</sup>。またCalamia KTらによる20例のGAVE症例において、85%の症例において内視鏡を用いたYAGレーザーがGAVEによる出血に対する外科的治療の予防に有用であったことを報告している<sup>107</sup>。

## CQ20. 腸の蠕動運動低下に対してエロビキシバットは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してエロビキシバットでの治療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 D [合意度8.0]

解説：エロビキシバットは胆汁酸トランスポータの阻害により腸管への胆汁酸のデリバリーを促進することにより便秘の改善を目的とした薬剤である。Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するエロビキシバットの効果について十分な有効性を示す文献、症例報告は存在しなかった。一般的には、特発性慢性便秘症に対する試験が行われ、その効果が報告されている。Nakashima Aらによる20代から80代の半年以上の慢性便秘症133例（日本人）を対象とした第3相試験ではエロビキシバット70例とプラセボ63例の2群の比較において2週間投与による短期間での効果および52週に及ぶ安全性について示されている<sup>108</sup>ほか、多くの臨床試験の結果がある。

## CQ21. 腸の蠕動運動低下に対してポリエチレングリコールは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してポリエチレングリコールでの治療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 D [合意度8.1]

解説：Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するポリエチレングリコールの効果について十分な有効性を示す文献、症例報告は存在しなかった。一般的には主に特発性慢性便秘症に対する試験が行われ、その効果が数多く報告されている。これらをもとに作成されたEuropean Society of Neurogastroenterology and Motilityによるガイドラインでも成人の機能的便秘症に対し、高レベルのエビデンスがある薬剤として挙げられている<sup>109</sup>。またメタアナリシスからは他の薬剤と比較し、副作用が少なく効果が認められる薬剤として述べられている<sup>110</sup>。ただし多くの試験は短期的な効果を示し、長期的なoutcomeについての検討は行われていない。

## CQ22. 腸の蠕動運動低下に対してラクツロースは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してラクツロースでの治療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 D [合意度8.1]

解説：Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するラクツロースの効果について十分な有効性を示す文献、ならびに症例報告は存在しなかった。一般に、慢性便秘症に対する効果が示す研究があり、すでに複数のメタアナリシス、システムティックレビューが存在する。このなかで、ポリ

エチエングリコールの6ヶ月程度の使用による効果と安全性に関して示唆するシステムティックレビューが報告されている<sup>111</sup>一方で、多くの臨床試験は短期間の効果と安全性が検討されており、十分ではないのではないかと指摘もある<sup>112</sup>。また効果はあるものの、一週間の排便数、便の形状、腹痛などのアウトカムを見るとポリエチレングリコールの方が優れているとする報告もある<sup>113</sup>。

## CQ23. 腸の蠕動運動低下に対してリナクロチドは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してリナクロチドでの治療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 D [合意度8.1]

解説：リナクロチドはグアニル酸シクラーゼC受容体に選択的に結合し、腸管分泌ならびに腸管輸送能を促進することで便秘の改善を目的とした薬剤である。Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するリナクロチドの効果について十分な有効性を示す文献は存在しなかったが、1編の症例集積研究が抽出された。アメリカの単施設コホート研究では、SScの腸管蠕動運動低下に対してリナクロチドの有効性および忍容性が示唆されている<sup>114</sup>。この文献では、少なくとも1剤の内服治療で効果不十分な便秘症に対しリナクロチドが投与されたSSc31例のうち28例で自覚症状の改善を認めたとされる。また、リナクロチドを内服中止したのは6例で、いずれも効果不十分が理由であった。

## CQ24. 腸の蠕動運動低下に対してルビプロストンは有用か？

推奨文：腸の蠕動運動低下に対してルビプロストンでの治療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 D [合意度8.1]

解説：ルビプロストンは小腸におけるタイプ2クロライドチャンネル(CIC-2)を活性化し、腸液分泌を促すことで便秘の改善を目的とした薬剤である。Pubmed, Cochrane データベースによるサーチからはSScの腸管蠕動運動低下に対するルビプロストンの効果について十分な有効性を示す文献、症例報告は存在しなかった。一般的には、すでに慢性特発性便秘症<sup>115,116</sup>、便秘型過敏性腸炎<sup>117,118</sup>、オピオイド誘発便秘<sup>119</sup>に対する臨床試験が多数行われ、システムティックレビューやメタアナリシスにより有用性が報告されている。

## <文献>

1. De Vault KR, Castell DO (The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal

- reflux disease. *Arch Intern Med* 1995; 155: 2165-73.
2. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 1998; 27: 563-94.
  3. Sallam H, McNearney TA, Chen JDZ. Systematic review: pathophysiology and management of gastrointestinal dysmotility in systemic sclerosis (scleroderma). *Aliment Pharmacol Ther* 2006; 23: 691-712.
  4. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. *Am J Dig Dis* 1975; 20: 703-7.
  5. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. *Am J Gastroenterol* 1988; 83: 633-6
  6. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013; 108: 18-37.
  7. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014; 26: 621-9
  8. Mercado U, Arroyo de Anda R, Avendano L, et al. Metoclopramide response in patients with early diffuse systemic sclerosis. Effects on esophageal motility abnormalities. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 685-8.
  9. 佐藤慎一, 室井栄治, 小村一浩ほか: 全身性強皮症に伴う上部および下部消化器症状に対するクエン酸モサプリドの有効性について. *臨床と研究* 2007 ; 84 : 1553-6.
  10. Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, et al. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 194-7.
  11. 佐藤伸一, 竹原和彦: 全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対するクエン酸シサプリドの臨床効果の比較検討. *臨床と研究* 2002 ; 79 : 2033-35.
  12. Kahan A, Chaussade S, Gaudric M, et al. The effect of cisapride on gastro-oesophageal dysfunction in systemic sclerosis: a controlled manometric study. *Br J Clin Pharmacol* 1991; 31: 683-7.
  13. Limburg AJ, Smit AJ, Kleibeuker JH. Effects of cisapride on the esophageal motor function of patients with progressive systemic sclerosis or mixed connective tissue disease. *Digestion* 1991; 49: 156-60.
  14. Wang SJ, La JL, Chen DY, et al. Effects of cisapride on oesophageal transit of solids in patients with progressive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2002; 21: 43-5.
  15. Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 1994; 29: 807-13.
  16. Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992; 102: 823-8.
  17. Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986; 31: 157-61.
  18. Fiorucci S, Distrutti E, Gerli R, et al. Effect of erythromycin on gastric and gallbladder emptying and gastrointestinal symptoms in scleroderma patients is maintained medium term. *Am J Gastroenterol* 1994; 89: 550-5.
  19. Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995; 40: 1892-901.
  20. Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991; 325: 1461-7
  21. Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, et al. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: a prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007; 13: 119-23.
  22. Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997; 112: 1798-810.
  23. Sigterman KE, van Pinxteren B, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; (5): Cd002095.
  24. Allanore Y, Distler O, Clements P, et al. Update of EULAR recommendations for the

- treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-1339.
25. 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: 249-54.
  26. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Prevalence and predictors of proton pump inhibitor partial response in gastroesophageal reflux disease in systemic sclerosis: a prospective study. *Sci Rep* 2020; 10: 769.
  27. Pakozdi A, Wilson H, Black CM, et al. Does long-term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009; 27: 5-8.
  28. Voulgaris TA, Karamanolis GP. Esophageal manifestation in patients with scleroderma. *World J Clin Cases* 2021; 9: 5408-19.
  29. Foocharoen C, Chunlertrith K, Mairiang P, et al. Effectiveness of add-on therapy with domperidone vs alginic acid in proton pump inhibitor partial response gastro-oesophageal reflux disease in systemic sclerosis: randomized placebo-controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2017; 56: 214-222.
  30. Stern EK, Carlson DA, Falmagne S, et al. Abnormal esophageal acid exposure on high-dose proton pump inhibitor therapy is common in systemic sclerosis patients. *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: 10.1111/nmo.13247.
  31. Wipff J, Allanore Y, Soussi F, et al. Prevalence of Barrett's esophagus in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2005; 52: 2882-8.
  32. Host LV, Campochiaro C, Afonso A, et al. High proton pump inhibitor exposure increases risk of calcinosis in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 849-54.
  33. Tabuchi M, Minami H, Akazawa Y, et al. Use of vonoprazan for management of systemic sclerosis-related gastroesophageal reflux disease. *Biomed Rep* 2021; 14: 25.
  34. Fussner H, Kreis M, Weiser HF. Motility disorders of the esophagus in progressive systemic scleroderma. Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 1988; 39: 291-7.
  35. Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987; 82: 46-52.
  36. DeVault K, McMahon BP, Celebi A, et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2013; 1300: 278-95.
  37. Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011; 140: e18-e52.
  38. Huestis MJ, Keefe KR, Kahn CI, et al. Alternatives to Acid Suppression Treatment for Laryngopharyngeal Reflux. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2020; 129: 1030-9.
  39. Tominaga K, Sakata Y, Kusunoki H, et al. Rikkunshito simultaneously improves dyspepsia correlated with anxiety in patients with functional dyspepsia: A randomized clinical trial (the DREAM study). *Neurogastroenterol Motil* 2018; 30: e13319.
  40. Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of oesophagitis in scleroderma with omeprazole. *Br J Rheumatol* 1989; 28: 553.
  41. 長谷川道子, 永井弥生, 石川 治: 強皮症に伴う胃食道逆流症に対する六君子湯の使用経験. *皮膚臨床* 2011; 53: 1767-70.
  42. Aiolfi A, Nosotti M, Matsushima K, et al. Surgical treatment of recalcitrant gastroesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review. *Langenbecks Arch Surg* 2021; 406: 1353-61.
  43. Kent MS, Luketich JD, Irshad K, et al. Comparison of surgical approaches to recalcitrant gastroesophageal reflux disease in the patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg* 2007; 84: 1710-5.
  44. 飯島亜由子, 村瀬由美, 小寺雅也, ほか: 高度の食道狭窄により、バルーン拡張術を施行した全身性強皮症の1例. *皮膚科の臨床* 2007; 49: 2016.
  45. 池田正仁, 中村彰, 石川浩一, ほか: 進行性全身性硬化症患者の逆流性食道炎に対するバルーン拡張術の経験. *臨床と研究* 1992; 69: 3541-4.
  46. Serban D, Branescu C, Comandasu M, et al. Oesophageal stenosis dilatation through retrograde trans-gastrostomal approach in a patient with systemic scleroderma. *Chirurgia (Bucur)* 2014; 109: 396-401.
  47. Yan X, Nie D, Zhang Y, et al. Effectiveness of an orally administered steroid gel at preventing restenosis after endoscopic

- balloon dilation of benign esophageal stricture. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e14565.
48. Hanaoka N, Ishihara R, Motoori M, et al. Endoscopic Balloon Dilation Followed By Intralesional Steroid Injection for Anastomotic Strictures After Esophagectomy: A Randomized Controlled Trial. *Am J Gastroenterol* 2018; 113: 1468-74.
  49. McCallum R, Lin Z, Wetzel P, et al. Clinical response to gastric electrical stimulation in patients with postsurgical gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2005; 3: 49-54.
  50. Tan JH, Sivadurai G, Tan HCL, et al. A Novel Method of Nasojejunal Feeding and Gastric Decompression Using a Double Lumen Silicone Tube for Upper Gastrointestinal Obstruction. *Surg Laparosc Endosc Percutan Tech* 2020; 30: 106-10.
  51. Feng X, Li XQ, Jiang Z. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3039-51.
  52. Sakkas LI, Simopoulou T, Daoussis D, et al. Intestinal Involvement in Systemic Sclerosis: A Clinical Review. *Dig Dis Sci* 2018; 63: 834-44.
  53. Gyger G, Baron M. Systemic Sclerosis: Gastrointestinal Disease and Its Management. *Rheum Dis Clin North Am* 2015; 41: 459-73.
  54. Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1314-9.
  55. Tauber M, Avouac J, Benahmed A, et al. Prevalence and predictors of small intestinal bacterial overgrowth in systemic sclerosis patients with gastrointestinal symptoms. *Clin Exp Rheumatol* 2014; 32(Suppl 86): S82-7.
  56. Garcia-Collinot G, Madrigal-Santillan EO, Martinez-Bencomo MA, et al. Effectiveness of *Saccharomyces boulardii* and Metronidazole for Small Intestinal Bacterial Overgrowth in Systemic Sclerosis. *Dig Dis Sci* 2020; 65: 1134-43.
  57. Shah SC, Day LW, Somsouk M, et al. Meta-analysis: antibiotic therapy for small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2013; 38: 925-34.
  58. Rao SSC, Bhagatwala J. Small Intestinal Bacterial Overgrowth: Clinical Features and Therapeutic Management. *Clin Transl Gastroenterol* 2019; 10: e00078.
  59. Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009; 18: 349-58.
  60. Furnari M, Parodi A, Gemignani L, et al. Clinical trial: the combination of rifaximin with partially hydrolysed guar gum is more effective than rifaximin alone in eradicating small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2010; 32: 1000-6.
  61. Parodi A, Paolino S, Greco A, et al. Small intestinal bacterial overgrowth in rosacea: clinical effectiveness of its eradication. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2008; 6: 759-64.
  62. Lauritano EC, Gabrielli M, Scarpellini E, et al. Antibiotic therapy in small intestinal bacterial overgrowth: rifaximin versus metronidazole. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2009; 13: 111-6.
  63. Baron M, Bernier P, Cote LF, et al. Screening and therapy for malnutrition and related gastro-intestinal disorders in systemic sclerosis: recommendations of a North American expert panel. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28: S42-6.
  64. Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996; 22: 797-823.
  65. Marie I, Leroi AM, Gourcerol G, et al. Lactose malabsorption in systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther* 2016; 44: 1123-33.
  66. Marie I, Leroi AM, Gourcerol G, et al. Fructose malabsorption in systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)* 2015; 94: e1601.
  67. Sjögren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996; 8: 569-75.
  68. Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005; 8: 3-11.
  69. Emmanuel AV, Shand AG, Kamm MA. Erythromycin for the treatment of chronic intestinal pseudo-obstruction: description of six cases with a positive response. *Aliment Pharmacol Ther* 2004; 19: 687-94.
  70. Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1265-82.
  71. Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al.

- Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981; 94: 749-52.
72. Snape WJ Jr. Myoelectric and motor activity of the colon in normal and abnormal states. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984; 96: 55-60.
73. Vigone B, Caronni M, Severino A, et al. Preliminary safety and efficacy profile of prucalopride in the treatment of systemic sclerosis (SSc)-related intestinal involvement: results from the open label cross-over PROGASS study. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 145.
74. Owyang C. Octreotide in gastrointestinal motility disorders. *Gut* 1994; 35(Suppl): S11-4.
75. Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1545-9.
76. Yuki M, Komazawa Y, Kobayashi Y, et al. Effects of Daikenchuto on Abdominal Bloating Accompanied by Chronic Constipation: A Prospective, Single-Center Randomized Open Trial. *Curr Ther Res Clin Exp* 2015; 77: 58-62.
77. Tsuda H, Kotani T, Sumigama S, et al. Efficacy and safety of daikenchuto (TJ-100) in pregnant women with constipation. *Taiwan J Obstet Gynecol* 2016; 55: 26-9.
78. Okada K, Kawai M, Hirono S, et al. Perioperative administration of Daikenchuto (TJ-100) reduces the postoperative paralytic ileus in patients with pancreaticoduodenectomy. *Hepato-gastroenterology* 2015; 62: 466-71.
79. Kaiho T, Tanaka T, Tsuchiya S, et al. Effect of the herbal medicine Dai-kenchu-to for serum ammonia in hepatectomized patients. *Hepato-gastroenterology* 2005; 52: 161-5.
80. Endo S, Nishida T, Nishikawa K, et al. Dai-kenchu-to, a Chinese herbal medicine, improves stasis of patients with total gastrectomy and jejunal pouch interposition. *American journal of surgery* 2006; 192: 9-13.
81. Arita R, Numata T, Takayama S, et al. Responder Analysis of Daikenchuto Treatment for Constipation in Poststroke Patients: A Subanalysis of a Randomized Control Trial. *J Evid Based Integr Med* 2019; 24: 2515690X19889271.
82. Numata T, Takayama S, Tobita M, et al. Traditional Japanese medicine daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients. *Evid Based Compliment Alternat Med* 2014; 2014: 231258.
83. 神尾芳幸, 小川文秀, 鋤塚 大ほか: 全身性強皮症に合併した麻痺性イレウスの2例. *西日皮膚* 2012; 74: 5-9.
84. Mitsuyoshi Y, Takakura K, Kobayashi T, et al. Chronic intestinal pseudo-obstruction with pneumatosis cystoides intestinalis in a patient with systemic sclerosis: A case report. *Medicine (Baltimore)* 2019; 98: e15480.
85. 山内康平, 藤原茂芳, 三木知博ほか: 全身性硬化症 (PSS) の消化器障害偽性イレウスに対する大建中湯とドグマチールの併用. *現代東洋医学* 1986; 7: 92-5.
86. 佐々木哲雄, 矢田佳子, 伊東祥雄ほか: 偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の1例, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成17年度 総括・分担研究報告書: 2006; 253-57.
87. 檜野かおり, 松浦浩徳, 中西元ほか: 偽性腸閉塞を伴ったoverlap 症候群と全身性強皮症. *臨床皮膚* 2006; 60: 247-251.
88. Giraldi G, De Luca d'Alessandro E, Mannocci A et al. A pilot study of the effect of pantothenic acid in the treatment of post-operative ileus: results from an orthopedic surgical department. *Clin Ter* 2012; 163: e121-126.
89. Saketkoo LA, Espinoza LR. Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol* 2007; 34: 1777-1778.
90. Ambiru S, Furuyama N, Aono M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology* 2007; 54: 1925-1929.
91. Balbir-Gurman A, Brook OR, Chermesh I et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in scleroderma-related conditions. *Intern Med J* 2012; 42: 323-329.
92. Koysombat K, Capanna MV, Stafford N et al. Combination therapy for systemic sclerosis-associated pneumatosis intestinalis. *BMJ Case Rep* 2018; 2018.
93. 澤村典子, 石黒陽, 山形和史ほか: 偽性腸閉塞および腸管囊腫様気腫を合併した多発性禁煙と強

- 皮症によるoverlap症候群の1例. 日本消化器病学会雑誌 2012; 102: 706-711.
94. Ahuja NK, Mische L, Clarke JO, et al. Pyridostigmine for the treatment of gastrointestinal symptoms in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2018; 48: 111-116.
  95. Sattar B, Chokshi RV. Colonic and Anorectal Manifestations of Systemic Sclerosis. *Curr Gastroenterol Rep* 2019; 21: 33.
  96. Loftus CG, Harewood GC, Baron TH. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2002; 97: 3118-3112.
  97. Law NM, Bharucha AE, Undale AS, et al. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in human. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001; 281: G1228-1237.
  98. Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG. Subtotal colectomy and cecostomy anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2003; 46: 1706-1711.
  99. Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995; 310: 252-255.
  100. Mecoli C, Purohit S, Sandorfi N, et al. Mortality, recurrence, and hospital course of patients with systemic sclerosis-related acute intestinal pseudo-obstruction. *J Rheumatol* 2014; 41: 2049-2054.
  101. Harrison E, Herrick AL, Dibb M, et al. Long-term outcome of patients with systemic sclerosis requiring home parenteral nutrition. *Clin Nutr*, 2015; 34: 991-996.
  102. Brown M, Teubner A, Shaffer J, et al. Home parenteral nutrition--an effective and safe long-term therapy for systemic sclerosis-related intestinal failure. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47: 176-179.
  103. Ng SC, Clements PJ, Berquist WE, et al. Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum* 1989; 32: 212-216.
  104. Jawa H, Fernandes G, Saqui O, et al. Home parenteral nutrition in patients with systemic sclerosis: a retrospective review of 12 cases. *J Rheumatol* 2012; 39: 1004-1007.
  105. Bharadwaj S, Tandon P, Gohel T, et al. Gastrointestinal Manifestations, Malnutrition, and Role of Enteral and Parenteral Nutrition in Patients With Scleroderma. *J Clin Gastroenterol* 2015; 49: 559-564.
  106. Marie I, Ducrotte P, Antonietti M, et al. Watermelon stomach in systemic sclerosis: its incidence and management. *Aliment Pharmacol Ther* 2008; 28: 412-421.
  107. Calamia KT, Scolapio JS, Viggiano TR, et al. Endoscopic YAG laser treatment of watermelon stomach (gastric antral vascular ectasia) in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2000; 18: 605-608.
  108. Nakajima A, Seki M, Taniguchi S, et al. Safety and efficacy of elobixibat for chronic constipation: results from a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial and an open-label, single-arm, phase 3 trial. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2018; 3: 537-547.
  109. Serra J, Pohl D, Azpiroz F, et al. European society of neurogastroenterology and motility guidelines on functional constipation in adults. *Neurogastroenterol Motil* 2020; 32: e13762.
  110. Zhu L, Ma Y, Deng X. Comparison of acupuncture and other drugs for chronic constipation: A network meta-analysis. *PLoS One* 2018; 13: e0196128.
  111. Kang SJ, Cho YS, Lee TH, et al. Medical Management of Constipation in Elderly Patients: Systematic Review. *J Neurogastroenterol Motil* 2021; 27: 499-512.
  112. Alsalmiy N, Madi L, Awaisu A. Efficacy and safety of laxatives for chronic constipation in long-term care settings: A systematic review. *J Clin Pharm Ther* 2018; 43: 595-605.
  113. Lee-Robichaud H, Thomas K, Morgan J, et al. Lactulose versus Polyethylene Glycol for Chronic Constipation. *Cochrane Database Syst Rev* 2010; CD007570.
  114. Dein EJ, Wigley FM, McMahan ZH, et al. Linaclotide for the treatment of refractory lower bowel manifestations of systemic sclerosis. *BMC Gastroenterology* 2021; 21: 174.
  115. Luthra P, Camilleri M, Burr NE, et al. Efficacy of drugs in chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Gastroenterol Hepatol* 2019; 4: 831-834.
  116. Nelson AD, Camilleri M, Chirapongsathorn S, et al. Comparison of efficacy of

pharmacological treatments for chronic idiopathic constipation: a systematic review and network meta-analysis. *Gut* 2017; 66: 1611-1622.

117. Passos MDCF, Takemoto MLS, Corradino GC, et al. Guedes. Systematic review with meta-analysis: lubiprostone efficacy on the treatment of patients with constipation. *Arq Gastroenterol* 2020; 57: 498-506.
118. Nelson AD, Black CJ, Houghton LA, et al. Systematic review and network meta-analysis: efficacy of licensed drugs for abdominal bloating in irritable bowel syndrome with constipation. *Aliment Pharmacol Ther* 2021; 54: 98-108.
119. Nee J, Zakari M, Sugarman MA, et al. Efficacy of Treatments for Opioid-Induced Constipation: Systematic Review and Meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018; 16: 1569-1584.

## D. 考察

推奨文と、その解説に関しては、基本的に医学図書館協会によって検索された文献を基に作成したが、検索が不十分なところもあり、自ら検索して文献を補わざるを得なかった。また、英文では検出することが難しい漢方製剤に関する文献などに関しては、日本語の文献も自ら検索した。

消化管病変では、基本的に前回ガイドラインを作成した時から方針を大きく変換しなければならないような報告は出てきていないが、主として便秘治療に用いられる比較的最近承認されたの薬剤であるエロピキシバット（グーフイス®）、リナクロチド（リンゼス®）、ルビプロストン（アミティーザ®）などの推奨を追加するなど、できるだけ最新の情報を取り入れて作成するように努めた。

## E. 結論

全身性強皮症の診療ガイドライン改訂にあたって CQ1.-24. を確定し、検索した文献を基に推奨文と合意度、解説を作成し、全身性強皮症における消化管病変の改訂版の診療ガイドラインを完成させた。

## 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