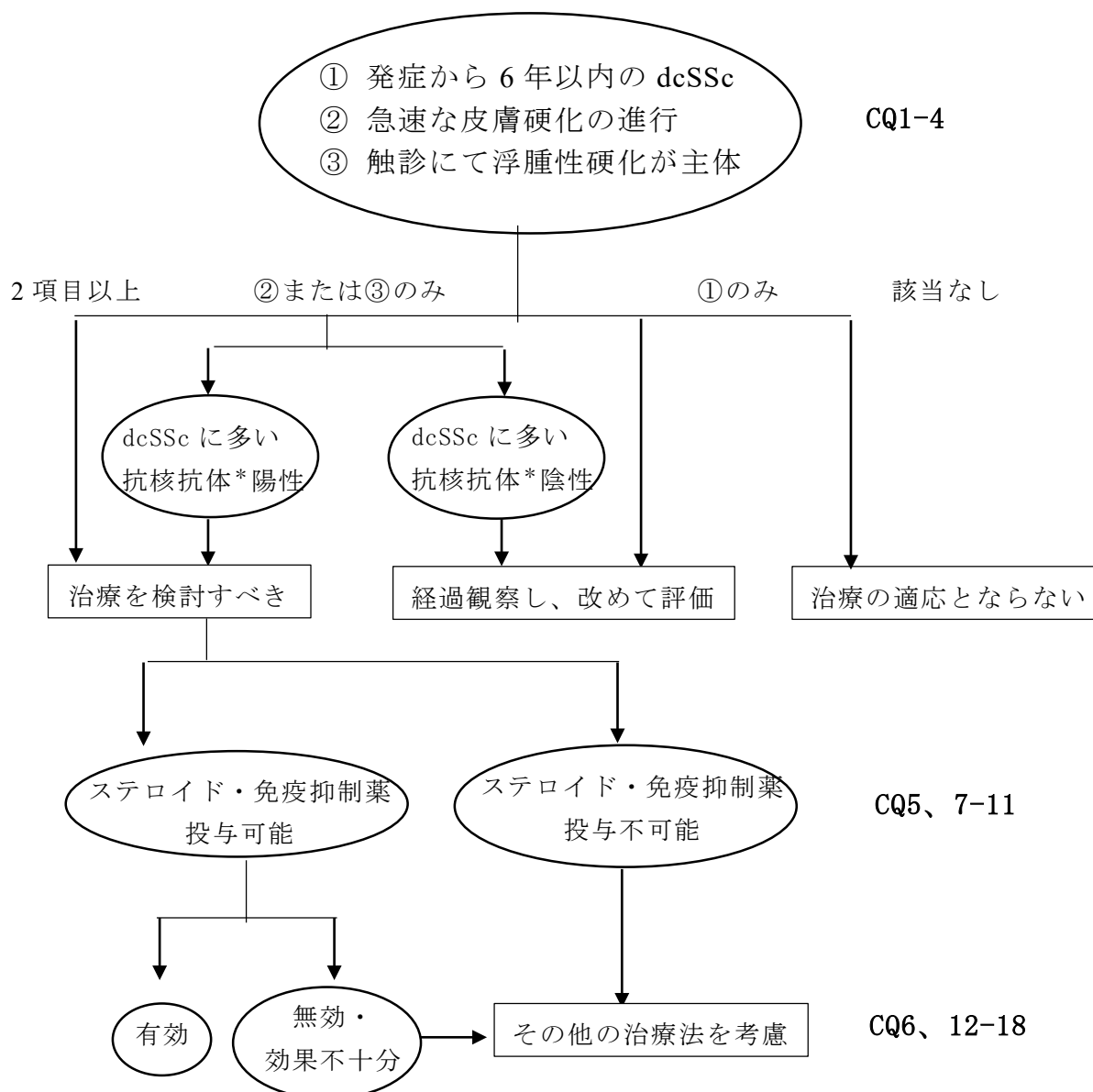


(資料 4) 全身性強皮症診療ガイドライン (2023 年版 [予定])

1. 皮膚

皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体、(抗 U3RNP 抗体、保健未収載)

CQ1 皮膚硬化によって生じる症状は何か？

推奨文：手指の屈曲障害（拘縮）、伸展障害、下肢の突っ張り感、手足の皮膚が乾燥・角化、前腕の多毛、仮面様顔貌、開口障害、口囲の皺、顎部の陥凹、胸郭の拡張障害による息切れなどがみられる。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：全身性強皮症の皮膚症状は、大きく、皮膚硬化、末梢循環障害・血管症、色素異常（びまん性の色素沈着と部分的な色素脱失）、その他（骨吸収による指の短縮など）、に分けられる。

手指の皮膚硬化が高度になると、屈曲拘縮が生じ、伸展障害、屈曲障害がみられる。下肢の皮膚硬化が高度になると突っ張り感や正座がしにくいなどの症状がみられる。また、手足の皮膚が乾燥、角化してきたり、前腕の多毛がみられることもある。

顔面の皮膚が硬化してくると、表情に乏しくなり（仮面様顔貌）、開口障害などが生じ、口囲の皺や、顎部の陥凹がみられることもある。

また体幹に高度の皮膚硬化が及ぶと胸郭の拡張障害による息切れがみられる。

CQ2 SSc と鑑別を要する疾患は何か？

推奨文：palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema、Wells 症候群、指趾炎、強皮骨膜炎症、晩発性皮膚ポルフィリン症、generalized morphea、好酸球性筋膜炎、Werner 症候群、POEMS 症候群、scleromyxoedema、成年性浮腫性硬化症、nephrogenic systemic fibrosis、糖尿病による皮膚硬化、慢性移植片対宿主病、ヒトアジュバント病、化学物質や薬剤による皮膚硬化、レイノー現象を呈する疾患、などとの鑑別を要する。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：全身性強皮症に類似するいくつかの観点から鑑別に挙がる疾患はいくつもある。

手指の腫脹がみられる疾患としては、palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema (RS3PE)、Wells 症候群（前腕まで腫脹がみられることもある）、指趾炎（乾癬性関節炎やサルコイドーシス、Still 病など）、強皮骨膜炎症、晩発性皮膚ポルフィリン症、などが鑑別に挙がる。

四肢や体幹の皮膚硬化がみられる疾患としては、generalized morphea、好酸球性筋膜炎、Werner 症候群、POEMS 症候群(Polyneuropathy, Organomegaly, Endocrinopathy, M-protein, Skin change)、Scleromyxoedema、成年性浮腫性硬化症、Nephrogenic systemic fibrosis、糖尿病による皮膚硬化、慢性移植片対宿主病(GvHD)、ヒトアジュバント病などがある。

環境中や仕事で扱う化学物質や、ある種の薬剤によっても強皮症に類似した皮膚硬化が誘導されることがある。化学物質としては、塩化ビニル、エポキシ樹脂、有機溶媒（ベンゼン、トルエン、トリクロロエチレンなど）、シリカなどが以前より知られている。薬剤としては、ブレオマイシン、ペブレオマイシン、シスプラチン、タキソール、タキソテール、ゲムシタピンなどの抗癌剤、ペンタゾシン、最近は免疫チェックポイント阻害剤などが知られている。

レイノー現象は全身性強皮症の初発症状として重要であるが、全身性エリテマトーデスを始めとする他の膠原病でもしばしばみられる。一次性のレイノー病か、膠原病、閉塞性動脈疾患、血管攣縮性疾患、内分泌疾患や悪性腫瘍などに伴う二次性のレイノー現象かを鑑別する必要がある。

CQ3 皮膚硬化の判定に modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)は有用か？

推奨文：mRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度：1B

[合意度 8.5]

解説：皮膚硬化を正確に定量する方法は確立したものはなく、機器を用いた定量法はこれまでいくつか報告されているが再現性に乏しく、広く普及されたものはない。触診で皮膚硬化を半定量的にスコア化した modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)が国際的にも広く用いられており、現在最も有用な皮膚硬化の判定方法である¹⁾。これは、身体を 17 の部位（両手

指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背)に分け、皮膚硬化を0~3の4段階で評価する(0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度)。総計は0~51となる。スコアをとる際は、被検者の皮膚を検者の両拇指で挟み、皮膚の厚さと下床との可動性を評価する。皮膚が下床との可動性をまったく欠く場合を3、明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを1とし、その中間を2と判定する。

mRSSによる部位毎の皮膚硬化の判定は以下のように行う。

手指：近位指節間関節(PIP関節)と中手指節間関節(MP関節)の間の指背で評価する。

前腕・上腕：屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価する。

顔：前額部ではなく頬部で評価する。

前胸部：坐位で、胸骨上端から下端まで、胸を含めて評価する。

腹部：背(仰)臥位で、胸骨下端から骨盤上縁までを評価する。

大腿・下腿・足背：背臥位で膝を立てた状態で評価する。

mRSSは検者の主観が入りうる判定法であるが、米国および英国の3施設におけるmRSSの検者間変動では、各施設でほぼ同程度であったことから、国や施設が異なってもその正確性は維持できると考えられている。また、Clementsらによれば、mRSSの検者間変動が25%、検者内での変動が12%であったと報告されている²⁾。前者は正確性、後者は再現性を示しており、十分許容できる指標と考えられている。

Furstらは、前腕からの皮膚生検の重量は、前腕部の生検部のスキンスコアに相関するのみならず、全身のmRSSとも相関することを報告している³⁾。この結果はmRSSがSScの病理組織学的な線維化を反映することを示しており、mRSSの妥当性を示している。

以上のように、mRSSは国際的な臨床試験にも広く用いられているが、例えば、同じ前腕でも部位によってスコアが異なることがある。そういう場合の評価法には、i)最も高いスコアを採用する(maximum score)、ii)最も代表的な部位のスコアを採用する(representative area)、iii)平均を算出したものを採用する(global average)、の3つがあり、ii)とiii)が推奨されている⁴⁾。

また、Medsgerらによる欧米人を対象としたmRSSによる皮膚硬化の重症度分類は、0=normal, 1~14=mild, 15~29=moderate, 30~39=severe, 40以上=endstageとされている⁵⁾。しかしながら本邦においては、全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドラインで、0=normal, 1~9=mild, 10~19=moderate, 20~29=severe, 30以上=very severeとされており、これに従うのが適切であると考えられる。

QC4 どのような時期や程度の皮膚硬化を積極的な全身療法の適応と考えるべきか？

推奨文：①皮膚硬化出現から6年以内の症例、②急速な(数か月から1年以内)皮膚硬化の進行を認める症例、③浮腫性硬化が主体の症例のうち、②を含む2項目以上を満たす症例を対象とすべきと提案する。

推奨度：2, **エビデンスレベル：**D

[合意度 8.1]

解説：SScの皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとる。SScは皮膚硬化の範囲によって、四肢近位(上腕、大腿)または体幹に硬化の及ぶdcSScと、四肢遠位(前腕、下腿)および顔面に硬化が限局するlcSScの2型に分類される⁶⁾。dcSSc患者では、発症6年以内に皮膚硬化が進行し、この時期に一致して肺、消化管、腎、心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。重篤な皮膚硬化の70%が発症3年以内に生じると報告されている。一方、発症6年以降に皮膚硬化が再び悪化することは稀である。これに対してlcSScでは、長期間(数年から数十年)レイノー現象がみられた後に皮膚硬化が緩徐に生じる。従って、進行している時期のdcSScの皮膚硬化が積極的な治療の対象となる。しかしlcSScであっても、進行が急速で今後広範囲に皮膚硬化をきたす可能性がある場合には同様の治療を考慮すべきである。

以上より、①皮膚硬化出現から6年以内の症例、②急速な(数か月から1年以内)皮膚硬化の進行を認める症例、③浮腫性硬化が主体の症例のうち、②を含む2項目以上を満たす症例に、早期に積極的な全身療法を導入すべきと考える。

なお、lcSScで今後広範囲の皮膚硬化をきたすかどうかは、強皮症特異的自己抗体も参考にすべきである^{7,8)}。抗トポイソメラーゼI(Scl-70)抗体や抗RNAポリメラーゼIII抗体が陽性の

場合や、抗 U3RNP 抗体の存在が疑われる場合は、dcSSc に進展する可能性が高い。一方、抗セントロメア抗体が陽性の場合には lcSSc のままで皮膚硬化が肘を超えて進行しない可能性が高い。

CQ5 皮膚硬化に対して有用な外用療法は何か？

推奨文：皮膚硬化を改善させる外用剤はない。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：皮膚硬化に対して有効な外用剤はない。Mizutani らは 4 例の SSc 患者に、0.25% トコレチナート軟膏を 2~3 年間 1 日 2 回単純塗布し、うち 3 例で有効性を認めた⁹⁾。しかし二重盲検プラセボ比較試験での有効性を検討した報告はなく、エビデンスレベルは低い。SSc ではなくモルフェア・線状強皮症 12 例では 0.005% カルシポトリエン軟膏の単純塗布で 3 か月後に全例改善したとする報告がある¹⁰⁾。また、カルシポトリオール・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル剤の合剤を 6 名のモルフェア患者に単純塗布した検討では、3 か月後の時点で著明改善 1 例、改善 4 例、不変 1 例であった¹¹⁾。最近の報告では、SSc 17 例に β カテニン/Wnt シグナル伝達を阻害する作用機序を有する外用剤を塗布したが、4 週間後では mRSS の有意な改善はみられず、プラセボとの比較でも差がなかった¹²⁾。

CQ6 皮膚硬化に対して光線療法は有用か？

推奨文：紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用な場合があり、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 7.7]

解説：皮膚硬化に対する紫外線療法は、UVB よりも深達性の UVA が用いられてきた。古くは UVA、最近では UVA1 の有用性の報告が、小人数を対象とした case report, case series レベルで見られる。

Psolaren+UVA (PUVA)療法は、psolaren 外用または内服後に topical PUVA, Bath PUVA 療法が奏効した報告が散見される。症例数が 10 例以上の報告を紹介する。

PUVA 療法に関しては、Luftl らが 12 名の SSc 患者(lcSSc 7 名、dcSSc 5 名)に Bath PUVA 療法を施行し、最小光毒量(minimal phototoxic dose)の 25% を 32~45 回 (合計 68~151 J/cm²) 照射し、9 名に皮膚硬化の改善、1 例で半年後に皮膚硬化の消失 (内服薬との併用あり)、2 例で不変であった¹³⁾。また、Usmani らは、12 名の SSc 患者(lcSSc 6 名、dcSSc 5 名)に内服 PUVA (8 名)、外用 PUVA (2 名)、Bath PUVA (1 名) (1 名は不明) を週 2 回施行した¹⁴⁾。MPD の 70% を 19~30 回 (合計 17~225.13 J/cm²) 照射後、11 名で皮膚硬化は改善し、mRSS は平均 21.5 から 14.5 へと低下した。

UVA1 に関しては、El-Mofty らは 15 名の SSc 患者(lcSSc 10 名、dcSSc 5 名)に UVA1 を 5~20 J/cm² で 20 回照射したが、1 例が中等度改善、9 例が軽度改善にとどまった¹⁵⁾。Kreuter らも 18 例の SSc 患者(lcSSc 15 例、dcSSc 3 例)の手指硬化に対し、30 J/cm² を週に 4 回 8 週間、ついで週 3 回 6 週間の計 50 回 (合計 1,500 J/cm²) 照射を行い、16 例で皮膚硬化が有意に改善し、平均約 25% のスコアの改善を認めた¹⁶⁾。Tuchinda らは 12 例の SSc 患者に low-dose (20-30 J/cm²) から High-dose (130 J/cm²) までの UVA1 照射を行い、41.7% に中等度改善を認めた¹⁷⁾。Connolly らは、16 例の SSc 患者に UVA1 照射を行い、low-dose 群 (20~40 J/cm²) では 5 例中 1 例に改善、medium-dose 群 (40~80 J/cm²) では 6 例中 5 例に改善、high-dose 群 (80~120 J/cm²) では 5 例全てに改善がみられた¹⁸⁾。

CQ7 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドは有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド薬内服は、発症早期で進行している症例においては有用であり、投与することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: C

[合意度 8.1]

解説：SSc の皮膚硬化に副腎皮質ステロイド薬内服が有用であるとするエビデンスは少ないが、

Sharada らによる 35 例を対象とした無作為二重盲検試験では、デキサメサゾン静注パルス療法（月 1 回 100mg、6 か月間）の有効性を示した報告がある¹⁹⁾。治療群(n=17)では mRSS が 28.5±12.2 から 25.8±12.8 に低下したが、対照群(n=18)では 30.6±13.2 から 34.7±10.0 へ増加したと報告されている。また Takehara は、対照群のない後ろ向き研究ではあるが、早期の浮腫性硬化を呈し急速に進行している 23 例に対して低用量のプレドニゾロン（初期量 20 mg/日）内服を行った結果、mRSS が 20.3±9.3 から 1 年後には 12.8±7.0 に低下したと報告している²⁰⁾。

このように、副腎皮質ステロイド薬の皮膚硬化に対する有効性を示す十分なエビデンスには欠けるが、発症早期で皮膚硬化が進行している症例に限っては、少なくとも本邦では有効と考えられており、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て推奨度を 2C とした。CQ4 に示した、治療の対象となる SSc 患者に対して、プレドニゾロン 20～30mg/日を初期量の目安として投与する。初期量を 2～4 週継続し、皮膚硬化の改善の程度を確認しながら、その後 2 週～数か月ごとに約 10%ずつゆっくり減量し、5mg/日程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進行が長期間みられない、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば中止してよい。また、副腎皮質ステロイド薬の投与にあたっては、腎クリーゼの発症に十分注意が必要である。

CQ8 皮膚硬化に対して D-ペニシラミンは有用か？

推奨文：D-ペニシラミンは SSc の皮膚硬化を改善しないと現在考えられており、投与しないことを提案する。

推奨度：3, エビデンスレベル: B

[合意度 8.6]

解説：D-ペニシラミンは 1966 年に SSc の皮膚硬化を改善すると報告されて以来²¹⁾、その有用性について多くの報告があり²²⁾、SSc の治療にしばしば用いられてきた。しかしながら、1999 年に dcSSc 早期例を対象として、D-ペニシラミンの大量投与群（750～1000 mg/日）と少量投与群（125 mg/隔日）を比較した二重盲検試験の結果では、両群間には皮膚硬化の変化に有意差は認められなかった²³⁾。この試験はプラセボとの比較は施行していないが、D-ペニシラミンは皮膚硬化に有効ではないと考えられるようになった。一方 2008 年に Derk らは、後ろ向きの無作為コホート研究によって、D-ペニシラミンの有効性を報告している²⁴⁾。しかし D-ペニシラミンは副作用も高頻度にみられ、現在多くの専門家が皮膚硬化に対する有用性に否定的な立場であることから、積極的に使用すべきではないと考える。

CQ9 皮膚硬化に対してシクロホスファミドは有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の一つとして考慮することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: A

[合意度 8.2]

解説：Tashkin らは、シクロホスファミド内服(1 mg/kg/日)は肺線維症に対する多施設二重盲検試験において、12 か月後の評価時における皮膚硬化の有意な改善が認められたことを報告している²⁵⁾。シクロホスファミド投与を受けた 54 例では mRSS が 15.5±1.3 から 11.9±1.3 へと改善したが、プラセボを投与された 55 例では 14.6±1.4 から 13.7±1.4 に変化したのみであった。シクロホスファミド投与群のうち、dcSSc 群では 21.7±10.1 から 15.9±11.0 と比較的大きな変化が認められたのに対し、lcSSc 群では 6.1±3.6 から 5.0±4.3 への変化にとどまった。dcSSc 群においても、24 か月後の時点での評価では mRSS の有意な改善は認められなくなった²⁶⁾。

145 名の SSc 患者および 142 名の SSc 患者を対象に行われた大規模試験（SLS-I, SLS-II）では、シクロホスファミド投与群において、12 か月後、18 か月後、24 か月後のいずれにおいてもプラセボ群に比較して mRSS の低下が有意に認められた²⁷⁾。また、Herrick らによる dcSSc に対しての前向き観察コホート研究では、シクロホスファミドを経口(1～2 mg/kg/日)または静注(>500 mg/m²、月一度)投与した群(n=65)では、12 か月後に免疫抑制薬非投与群と比較し有意に mRSS の改善を認めた²⁸⁾。

シクロホスファミドは主に SSc の肺病変に対して用いられるが、皮膚硬化の改善も示されているため、副作用に注意しながら投与してもよいと考える。

CQ10 皮膚硬化に対してメトトレキサートは有用か？

推奨文：メトトレキサート (MTX) を皮膚硬化の治療の選択肢の一つとして提案するが、使用を慎重に考慮することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: C

[合意度 8.3]

解説：MTX に対する二重盲検試験は過去に 2 報ある。Van den Hoogen らによる 29 例を対象にした試験では、MTX 筋注 (15 mg/週, 24 週) により皮膚硬化が改善する傾向がみられたが、有意差は認められなかった ($p=0.06$)²⁹⁾。MTX 投与群 ($n=19$) では mRSS は 0.7 の低下が認められたが、プラセボ投与群 ($n=12$) では 1.2 の上昇であった。一方、Pope らによる 73 例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX 経口投与 (10 mg/週, 12 カ月) によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった³⁰⁾。mRSS は MTX 投与群 ($n=35$) では 27.7 ± 2.4 から 12 カ月後に 21.4 ± 2.8 に、プラセボ投与群 ($n=36$) では 27.4 ± 2.0 から 26.3 ± 2.1 に、それぞれ推移した ($p < 0.17$)。しかしながら、このデータをベイズ統計学によって解析すると、mRSS やその他の指標に関して MTX 群において有意な改善が認められた³¹⁾。これらの結果より、2017 年の海外の治療ガイドライン (EULAR recommendation) では、発症早期の dcSSc の皮膚硬化の治療として MTX を考慮することが推奨 (推奨度 A) されている³²⁾。また、海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、中等度までの皮膚硬化に対して MTX が第一選択として推奨されている。高度の皮膚硬化においても MMF に次いで推奨されている³³⁾。

しかしながら、MTX では間質性肺炎を誘発するリスクがあるので、他の治療が無効である例に対しては投与を考慮してもよいが、使用にあたっては注意が必要である。MTX は本症に対する保険適応はない。

CQ11 皮膚硬化に対してその他の免疫抑制薬は有用か？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル (MMF) を皮膚硬化に対する治療の選択肢の 1 つとして提案する。

推奨度：

シクロスポリン 推奨度：2 エビデンスレベル: D

[合意度 8.0]

タクロリムス 推奨度：2 エビデンスレベル: C

[合意度 8.0]

アザチオプリン 推奨度：2 エビデンスレベル: D

[合意度 7.7]

MMF 推奨度：2 エビデンスレベル: B

[合意度 8.3]

解説：シクロスポリン内服 (2 mg/kg/日) は 1 年後に皮膚硬化を改善させたという二重盲検試験が報告されている³⁴⁾。これによれば、mRSS は 15.2 ± 2.0 から 1 年後に 11.3 ± 1.8 ($p=0.008$) に改善した。しかしながら、これは単一施設での 10 例ずつの少人数の試験であり、現時点ではまだその有効性は確立されているとはいえない。一方、シクロスポリン内服によって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり^{35, 36)}、投与に当たっては腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

タクロリムス内服 (平均 0.07 mg/kg/日) は少人数 (8 例) のオープン試験でうち 4 例で皮膚硬化の改善をみたと述べられている³⁶⁾。しかしながら、この報告には mRSS などの具体的なデータが示されておらず、詳細が不明である。また、シクロスポリンと同様に腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

アザチオプリンについては、Nadashkevich らはシクロホスファミド (2 mg/kg/日, 12 カ月, 続いて 1 mg/kg/日, 6 カ月) とアザチオプリン (2.5 mg/kg/日, 12 カ月, 続いて 2 mg/kg/日, 6 カ月) を各々 30 例に投与し、シクロホスファミド投与群では mRSS の改善が認められたのに対して、アザチオプリン投与群では認められなかった、すなわちシクロホスファミドに対して劣位性が認められたと報告している³⁷⁾。Poormoghim らは、21 例にシクロホスファミド (2 mg/kg/日) を、15 例にアザチオプリン (1.5-2 mg/kg/日) を投与し、両群とも 16 週間後に mRSS の有意な変化がみられなかったことを報告している (シクロホスファミド: -1.4 ± 4.5 , $p=0.16$ アザチオプリン: -2.9 ± 3.7 , $p=0.09$)³⁸⁾。

ミコフェノール酸モフェチル (MMF) は、皮膚硬化についてはいくつかの報告がある。Derkらのオープン試験では、早期の dcSSc 15 例に MMF (1,000 mg/日より開始し 2,000 mg/日に増量、可能なら 3,000 mg/日に増量) を 12 カ月以上にわたって投与し、前向きに観察した³⁹⁾。mRSS は 22.4 から、6 カ月後に 13.6、試験終了時に 8.4 に低下した。Mendoza らは、早期で未治療の SSc 25 例に MMF を疾患修飾薬としては単独で使用し (中央値 2,000 mg/日)、前向きに観察した。18.2±8.73 カ月後に mRSS は 24.56±8.62 から 14.52±10.9 へと有意に低下した (p=0.0004)⁴⁰⁾。また、Stratton らは、早期 SSc 13 例を対象としたパイロット研究で、抗胸腺細胞グロブリン投与後、MMF 0.5 g を 1 日 2 回投与で開始し、1 g を 1 日 2 回投与に増量して 11 カ月継続した。この治療によって mRSS が 28±3.2 から 12 カ月後には 17±3.0 と皮膚硬化の有意な改善が認められた (p<0.01)⁴¹⁾。また、Vanthuyne らは、16 例に対して、MMF とステロイドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られたと報告している⁴²⁾。一方、Nihtyanova らは、109 例の MMF 投与群と 63 例の他の免疫抑制薬投与群を比較した 5 年間の経過の後ろ向き研究で、mRSS の変化には差がなかったと述べている⁴³⁾。さらに、Tashkin らは、ランダム化二重盲検試験にて MMF 投与がシクロフォスファミド投与と同様の皮膚硬化改善効果が得られたことを報告している⁴⁴⁾。63 例の MMF 投与群と 63 例のシクロフォスファミド投与群を比較したところ、24 カ月後に mRSS は MMF 投与によって 71.7% (-4.90) に改善し、シクロフォスファミド投与によって 73.6% (-5.35) に改善したとしている。Volkman ともランダム化二重盲検試験にて MMF 投与がプラセボ群と比較して 24 カ月間にわたって mRSS が有意に改善する (p<0.0001) ことを報告している⁴⁵⁾。海外のエキスパートによって作成された治療アルゴリズムにおいては、高度の皮膚硬化においては、MMF が第一選択として推薦されている。中等度までの皮膚硬化に対しても MTX に次いで推薦されている³³⁾。なお、シクロスポリン、タクロリムス、および MMF は本症に対する保険適応はない。

CQ12 皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法は有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではない。

推奨度：5

解説：皮膚硬化に対して免疫グロブリン大量静注療法 (IVIG) の効果を検討した症例やランダム化比較試験が報告されている。Levy らは、3 例の dcSSc に投与し、全例で mRSS の低下を報告している⁴⁶⁾。Levy らは、15 例に投与し、14 例で投与後に mRSS が低下 (10±5.9 の低下、p<0.001) したことを報告している⁴⁷⁾。本邦では、Ihn らの 5 例の dcSSc に対する使用経験で、全例で mRSS が低下したとの報告がある⁴⁸⁾。さらに、Nacci らは 7 例の SSc に投与し、6 カ月後に mRSS が 29.2±8.3 から 21.1±4.6 に有意に低下し (p<0.005)、関節症状も改善したと報告している⁴⁹⁾。また、Poleman らの後ろ向き研究では、mRSS が投与前の 29.6±7.2 から 6 カ月後に 24.1±9.6 (n=29, p=0.0011)、12 カ月後に 22.5±10.0 (n=25, p=0.0001)、18 カ月後に 20.6±11.8 (n=23, p=0.0001)、24 カ月後に 15.3±6.4 (n=15, p<0.0001) に低下し、12 カ月では他臨床試験のコントロール群と比較しても有意な改善がみられた⁵⁰⁾。しかしながら、国内で行われたプラセボ対照ランダム化比較試験 (400mg/kg/日×5 日間、単クール投与) では、mRSS の変化は IVIG 群で -3.3±4.2 であり、プラセボ群の -4.2±4.6 と比較して有意差はなかった⁵¹⁾。Sanges らも IVIG を使用した 46 例を後ろ向きに検討した結果、皮膚硬化に効果が得られていないことを報告している⁵²⁾。なお、免疫グロブリン大量静注療法は本症に対する保険適応はない。

CQ13 皮膚硬化に対してリツキシマブは有用か？

推奨文：リツキシマブは皮膚硬化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

[合意度 8.4]

解説：リツキシマブ (RTX) については、最初に報告された Lafyatis らによる 20 例を対象としたオープン試験においては、皮膚硬化の改善は認められなかったと報告されている⁵³⁾。その後、Daoussis らはオープン試験を行い、RTX を 6 カ月間隔で 2 クールの投与を受けた 14 例

で、mRSS が 13.5±6.84 (投与前) から 1 年後に 8.37±6.45 へと有意に低下し⁵⁴⁾、4 クールの治療を受けた 8 例で投与前からの mRSS が 2 年後に有意に改善した (4.87±0.83 vs. 13.5±2.42, $p < 0.0001$) と報告している⁵⁵⁾。同様に、Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で、RTX を 6 カ月間隔で 2 クール投与し、mRSS が 24.8±3.4 から 24 週後に 14.3±3.5、24 カ月後には 13 へと有意に低下したと報告している⁵⁶⁾。また、Bosello らは、20 例に RTX を 1 クール投与し、8 例では再投与を行った。mRSS は投与前の 22.3±9.5 から 6 カ月後に 14.4±8.4 ($p < 0.001$)、12 カ月後に 11.2±7.5、24 カ月後に 9.95±6.9、36 カ月後に 8.1±5.2、48 カ月後に 9.8±7.2 ($p < 0.0001$) と有意に低下した⁵⁷⁾。さらに、EUSTAR のグループによる 63 例の前向き研究⁵⁸⁾ では、RTX 治療群ではコントロール群に比べて mRSS の改善率が有意に大きく (-24.0 ± 5.2 % vs -7.7 ± 4.3 % ; $p = 0.03$)、mRSS の平均も有意に低下した (26.6±1.4 vs 20.3±1.8 ; $p = 0.0001$)。江畑らは 9 例に RTX を投与したところ、mRSS は 6 か月目から有意な改善を認め、24 か月後には 7.7 点の減少が得られた⁵⁹⁾。さらに、江畑らは、プラセボ対照二重盲検試験を実施し、RTX 投与によって mRSS と %FVC の有意な改善が得られたことを報告している⁶⁰⁾。mRSS による皮膚硬化の重症度が 2 (moderate) 以上の患者 56 人を対象に、RTX (1 回量 375mg/m²) とプラセボを 1 クール投与し、RTX 治療群 (28 例) では mRSS が 14.4±3.7 から 24 週後に 8.3±4.0 へと有意に低下したと報告している (コントロール群 (26 例) は、15.7±5.5 から 18.2±8.7 であり、プラセボ群との差は、-8.4 [95%信頼区間 -11.0, -5.9] $p < 0.001$)。第 1 クールの安全性評価症例 28 例中、副作用は 21 例に認められ、主な副作用は上咽頭炎 (39.3%)、CRP 上昇 (10.7%)、好中球数減少 (10.7%)、白血球数減少 (10.7%) であった。以上から、RTX は皮膚硬化の治療に有効であることが示唆されるが、重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましい。上記の臨床試験によって、RTX は 2021 年から本症に対する保険適応を有している。

CQ14 皮膚硬化に対してトシリズマブは有用か？

推奨文：トシリズマブは皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していないため、使用を慎重に考慮することを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル: D

[合意度 8.3]

解説：抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブについては、これまでに皮膚硬化が改善したとする症例および症例集積研究が報告されている⁶¹⁻⁶³⁾。海外の 35 施設においてレイノー現象以外の症状が出現してから 5 年以内の早期の患者に対する二重盲検試験 (phase 2 試験) が行われた⁶⁴⁾。トシリズマブ群 (43 例, 162mg/週・皮下注射) では投与 24 週間後に mRSS がベースラインより 3.92 低下したのに対し、プラセボ群 (44 例) では 1.22 の低下であった ($p = 0.0915$)。また、投与 48 週後では、プラセボ群の 2.77 低下に比較して、トシリズマブ群では 6.33 の低下であり、皮膚硬化が改善する傾向が得られた ($p = 0.0579$)⁶⁴⁾。また、上記の phase 2 試験において、患者の皮膚生検組織からの培養線維芽細胞を用いた遺伝子発現解析では、トシリズマブ投与 24 週後の線維芽細胞でコラーゲン産生、遊走能、増殖能などの TGFβ で制御される機能の抑制がみられた⁶⁵⁾。しかし、引き続いて行われた phase 3 試験⁶⁶⁾では、トシリズマブ群 (104 例、162mg/週・皮下注射) では投与 48 週間後に mRSS がベースラインより 6.14 低下したのに対し、プラセボ群 (106 例) では 4.41 の低下であり、明らかな改善効果は得られなかった ($p = 0.10$)⁶⁶⁾。したがって、現時点では、その有効性は立証されていない。なお、トシリズマブは本症に対する保険適応はない。

CQ15 皮膚硬化に対してイマチニブは有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与しないことを提案する。

推奨度：3, エビデンスレベル: A

[合意度 8.7]

解説：イマチニブの有用性については、mRSS が改善したとする症例報告や症例集積研究が報告されており⁶⁷⁻⁶⁹⁾、Gordon らによる 17 例のオープン試験では、24 カ月後に mRSS (中央値) が 21 から 16 に低下したと報告されている ($p = 0.002$)⁷⁰⁾。また、Khanna らや Spiera らによ

るによるオープン試験でも、mRSS の低下が報告されている^{71, 72)}。一方、Pope らによる 10 例を対象とした 6 カ月間の二重盲検試験 (200 mg/日) および Fraticelli らによる 30 例を対象とした 6 カ月間のオープン試験 (200 mg/日) では、mRSS に有意な改善はみられなかった^{70, 71)}。さらに、Prey らによる 28 例のランダム化二重盲検コントロール比較試験でも、イマチニブ 400 mg/日かプラセボが 6 カ月投与されたが、mRSS の改善に有意差はみられなかった⁷²⁾。Liakouli らは、上記の臨床試験⁷¹⁻⁷⁵⁾ を用いて系統的レビューとメタ解析をおこなったところ、mRSS の有意な改善 (中央値が 3.091 低下, 95%信頼区間: -6.081~-0.102, p=0.043) を報告している⁷⁶⁾。一方、忍容性の面では、浮腫をはじめとする有害事象がイマチニブ群で有意に多くみられた。

QC16 皮膚硬化に対してその他の薬剤で有用なものがあるか?

推奨文:

1. ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを提案する。

推奨度: 3, エビデンスレベル: A

[合意度 8.7]

2. トラニラスト, ボセンタン, シルデナフィル, ニンテダニブの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。

推奨度: トラニラスト 推奨度: 5, ボセンタン 推奨度: 5, シルデナフィル 推奨度: 5, ニンテダニブ 推奨度: 5

解説: 皮膚硬化に対するミノサイクリン内服は、1998 年に、11 例のオープン試験において 4 例で内服 1 年後に皮膚硬化が完全に消退したと報告された⁷⁷⁾。その後 dcSSc 早期例 36 例を対象として多施設オープン試験が行われたが、ミノサイクリン内服 1 年後の皮膚硬化の改善率と D-ペニシラミンとの二重盲検試験で得られた自然経過における皮膚硬化の改善率と比べた場合に有意差は得られなかった⁷⁸⁾。トラニラストはケロイド・肥厚性癬痕に対して有効であることから、SSc の皮膚硬化の治療に用いられることがあると考えられるが、これまでに有用性を検討した研究の報告はなされていない。エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの皮膚硬化に対する有用性に関しては、3 報の報告がある。Funauchi らは、24 カ月後に dcSSc において mRSS が 21.0±5.9 から 11.5±3.9 に低下し、lcSSc において 17.0±6.5 から 9.5±4.5 に低下したことを報告している⁷⁹⁾。Kuhn らは、10 例のオープン試験において、ボセンタンを 125 mg/日を 4 週間、次いで 250 mg/日に増量して 20 週間投与した⁸⁰⁾。mRSS は、12 週と 24 週の時点で投与前に比べて有意に低下した。Giordano らの後ろ向き研究でも、24 週と 48 週の時点で mRSS の有意な低下が認められた⁸¹⁾。なお、ボセンタンは本症の皮膚硬化に対する保険適応はない。PDE5 阻害薬のシルデナフィルに関しては、mRSS が低下したとする症例報告がみられる⁸²⁾。なお、シルデナフィルは本症に対する保険適応はない。抗線維化薬であるニンテダニブは、血管内皮増殖因子受容体 (VEGF 受容体), 血小板由来増殖因子 (PDGF 受容体), 線維芽細胞増殖因子受容体 (FGF 受容体) を標的とした低分子チロシンキナーゼ阻害薬である。間質性肺疾患を合併した強皮症患者 580 例に対して無作為化二重盲検試験 (SENSCIS 試験: 第 III 相) が行われており、副次評価項目で mRSS について検討しているが、投与 52 週後のベースラインからの変化量はニンテダニブ群が -2.17、プラセボ群が -1.96 と有意差は得られなかった (群間差: -0.21, 95%CI: -0.94~0.53, p=0.5785)⁸³⁾。さらに、Kuwana らは SENSCIS 試験においてサブグループ解析を行い、日本人患者において 52 週目の mRSS のベースラインからの変化量はニンテダニブ群 -2.4、プラセボ群 -1.2、治療差は -1.19 (95% CI, -3.26~0.89) であり、日本人においても有意差はみられないことを報告している⁸⁴⁾。

QC17 皮膚硬化に対して血漿交換療法は有用か?

推奨文: 皮膚硬化に対する有用性は明らかではない

推奨度: 5

解説: これまでに、血漿交換療法を使用して皮膚硬化の改善が得られたという報告がいくつかある。Cozzi らは、D-ペニシラミン単独治療と約 33 か月間の長期の血漿交換療法と D-ペニシラ

ミンの併用療法をオープン比較試験で比較検討し、血漿交換療法併用群(mRSS が 34.6 ± 7.8 から 30.6 ± 9.8) では、D-ペニシラミン単独 (20.4 ± 5.4 から 21.0 ± 6.1) と比べて軽度皮膚硬化が改善したことを示した⁸⁵⁾。Sugaらは副腎皮質ステロイド内服とシクロホスファミド静脈投与と二重膜ろ過療法(double filtration plasmapheresis ; DFPP)を併用して、dcSSc患者8例に治療を行った結果、mRSSが約1か月後に有意に改善した (27.0 ± 3.3 vs. 15.8 ± 3.5 , $p=0.03$) と報告している⁸⁶⁾。同様に副腎皮質ステロイド内服とシクロホスファミド静脈投与と血漿交換を併用して15例に治療を行った結果、14例で皮膚硬化の改善がみられたことが報告されているがmRSSの記載はない⁸⁷⁾。他にも、14例に対して血漿交換とシクロホスファミド静脈投与、間葉系幹細胞移植を併用し、12か月後に皮膚硬化が改善したとの報告もある (20.1 ± 3.1 から 13.8 ± 10.2 ($P < 0.001$))⁸⁸⁾。なお、血漿交換療法は本症に対する保険適応はない。

CQ18 皮膚硬化に対して造血幹細胞移植は有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。

推奨度：2, エビデンスレベル:A

[合意度 8.5]

解説：1990年代より重症のSSc症例に対して造血幹細胞移植による治療の試みが行われている。初期の臨床試験においては、皮膚硬化の有意な改善が認められたものの、高率な移植関連死が問題となった⁸⁹⁾。そのため、それ以後、有効性と安全性に関して、対象症例の選択とプロトコルの検討が行われてきた。同種幹細胞移植による皮膚硬化の改善も報告されているが、近年は自己幹細胞移植が主に行われており、これまでに第II相試験と第III相試験の結果が報告されている。

第II相試験 (ASSIST)⁹⁰⁾は、骨髄非破壊的自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法のランダム化オープン比較試験であり、主な組み入れ基準はdcSSc, 60歳未満, mRSS 14以上かつ臓器障害あり, または mRSS 13以下かつ肺病変あり, 主な除外基準は%VC<45%, LVEF<40%, 症候性心病変あり, 血清Cre値177mmol/l以上, 6回以上のシクロホスファミドパルス療法の既往, 4年より長い罹病期間で, 19例が組み入れられた。G-CSFおよびシクロホスファミド投与により幹細胞を分離し, シクロホスファミドと抗胸腺細胞グロブリンによる移植前処置の後, 幹細胞移植を行った。最初に幹細胞移植に割り付けられた10例はmRSSが28(治療前)から15(1年後)に改善したが, コントロール群の9例では16から22に悪化した。コントロール群のうち悪化した7例は1年後に幹細胞移植群に再割り付けられ, 27から15(1年後)に改善した。幹細胞移植群全体では, mRSSは治療前の29から12カ月後に15, 24カ月後に12に低下した。死亡例はなかった。

もう一つの第II相試験 (SCOT)⁹¹⁾は, 北米の26施設で行われたランダム化比較試験であり, 自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法(月1回, 全12クール)を比較した。シクロホスファミドを用いずG-CSF単独で末梢血幹細胞を分離し, CD34陽性細胞を純化した。移植群は36例でシクロホスファミド群は39例であった。54か月時点で幹細胞移植群では有意な皮膚硬化の改善と無再発生存の延長がみられた。シクロホスファミド使用量が少ないことや心病変・肺高血圧症の合併患者を除外していることなどによって, 移植後1年間での死亡例はなく, 治療関連死も54か月で3%と少なかった。

第III相試験 (ASTIS)⁹²⁾は, ヨーロッパとカナダの全28施設によるほぼ同様のプロトコルによる自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法(月1回, 全12クール)のランダム化オープン比較試験で, 156例が組み入れられた。mRSSの変化は, 幹細胞移植群で-19.9, コントロール群で-8.8と有意差がみられた($p < 0.001$)。幹細胞移植群における1年以内の治療関連死は79例中8例であった。

Van BijnenらはmRSSが26(治療前, $n=69$)から6(5年後, $n=35$)に改善したことを報告している⁹³⁾。本邦でも自己幹細胞移植のオープン試験が行われており, 11例に自己造血幹細胞移植を行ったところ, 36週間後にはmRSSが72%まで改善し, 有意な皮膚硬化の改善が得られた⁹⁴⁾。また, CD34陽性細胞の純化を行った11例と非純化の8例を比較すると, CD34純化群のほうが皮膚硬化に対する有効性が高かった⁹⁵⁾。

以上のように、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるが、移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。また、現時点では、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは安全性の観点からは推奨されない。なお、本治療は本症に対する保険適応はない。

<文 献>

- 1) Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993; 20: 1892-1896.
- 2) Clements P, Lachenbruch P, Seibold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995; 22: 1281-1285.
- 3) Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998; 25: 84-88.
- 4) Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Standardization of the modified Rodnan skin score for use in clinical trials of systemic sclerosis. *J Scleroderma Relat Disord* 2017; 2: 11-18.
- 5) Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999; 26: 2159-2167.
- 6) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988; 15: 202-205.
- 7) Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010; 6: 112-116.
- 8) Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004; 16: 723-732.
- 9) Mizutani H, Yoshida T, Nouchi N, et al. Topical tocoretinate improved hypertrophic scar, skin sclerosis in systemic sclerosis and morphea. *J Dermatol* 1999; 26: 11-17.
- 10) Cunningham BB, Landells IDR, Langman C, et al. Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998; 39: 211-215.
- 11) Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT. First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphea. *Br J Dermatol* 2007; 157: 615-618.
- 12) Lafyatis R, Mantero JC, Gordon J, et al. Inhibition of β -catenin signaling in the skin rescues cutaneous adipogenesis in systemic sclerosis: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of C-82. *J Invest Dermatol* 2017; 137: 2473-2483.
- 13) Luftl M, Degitz K, Plewig G, Rocken M. Psoralen bath plus UV-A therapy: possibilities and limitations. *Arch Dermatol* 1997; 133: 1597-1603.
- 14) Usmani N, Murphy A, Veale D, et al. Photochemotherapy for systemic sclerosis: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2010; 35: 608-613.
- 15) El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, et al. Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004; 20: 148-156.
- 16) Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004; 50: 740-747.
- 17) Tuchinda C, Kerr HA, Taylor CR, et al. UVA1 phototherapy for cutaneous diseases: an experience of 92 cases in the United States. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2006; 22: 247-253.
- 18) Connolly KL, Griffith JL, McEvoy M, Lim HW. Ultraviolet A1 phototherapy beyond morphea: experience in 83 patients. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2015; 31: 289-295.
- 19) Sharada B, Kumar A, Kakker R, et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis: a randomized placebo-controlled study. *Rheumatol Int* 1994; 14: 91-94.
- 20) Takehara K. Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22 (Suppl 33): S87-89.
- 21) Harris ED Jr, Sjoerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966; 2: 996-999.

- 22) Steen VD, Medsger TA Jr, Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982; 97: 652-659.
- 23) Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-1203.
- 24) Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol* 2008; 158: 1063-1068.
- 25) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-2666.
- 26) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-1034.
- 27) Namas R, Tashkin DP, Furst DE, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil and oral cyclophosphamide on skin thickness: post-hoc analyses from the Scleroderma Lung Study I and II. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 439-444.
- 28) Herrick AL, Pan X, Peytrignet S, et al. Treatment outcome in early diffuse cutaneous systemic sclerosis: the European Scleroderma Observational Study (ESOS). *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1207-1218.
- 29) van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol*, 1996; 35: 364-372.
- 30) Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum*, 2001; 44: 1351-1358.
- 31) Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol*, 2009; 36: 323-329.
- 32) Kowal-Bielecka O, Franssen J, Avouac J, et al. EUSTAR Coauthors. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1327-1339.
- 33) Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Scleroderma Algorithm Group. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol*, 2018; 70: 1820-1828.
- 34) Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)*, 1999; 38: 992-996.
- 35) Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol*, 1994; 33: 90-92.
- 36) Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2000; 39: 865-869.
- 37) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 205-212.
- 38) Poormoghim H, Rezaei N, Sheidaie Z, et al. Systemic sclerosis: comparison of efficacy of oral cyclophosphamide and azathioprine on skin score and pulmonary involvement-a retrospective study. *Rheumatol Int.* 2014 Dec;34(12):1691-9.
- 39) Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective openlabel study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*, 2009; 48: 1595-1599.
- 40) Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol*, 2012; 39: 1241-1247.
- 41) Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of antithymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)*, 2001; 40: 84-88.
- 42) Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2007; 25: 287-292.

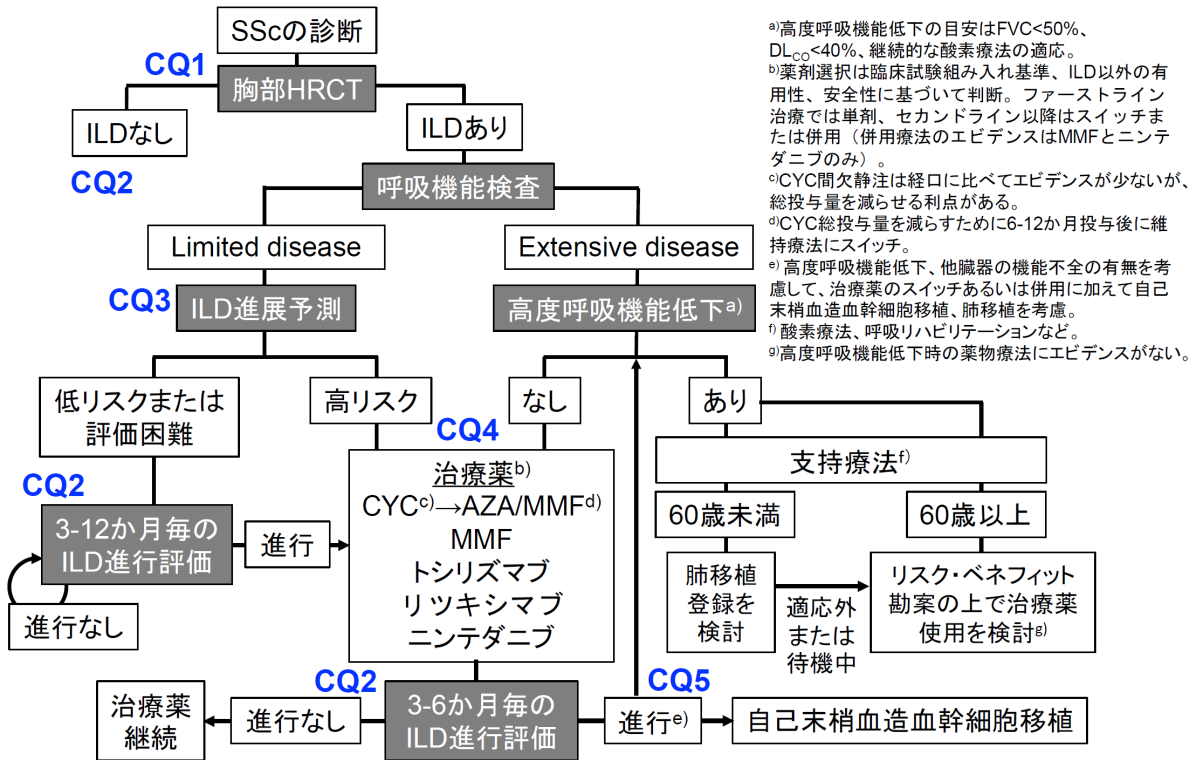
- 43) Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis—a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* , 2007; 46: 442-445.
- 44) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Sclerodema Lung Study II Investigators. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med*, 2016; 4: 708-719.
- 45) Volkman ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol*. 2017; 69: 1451-1460.
- 46) Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin—a preliminary report. *Clin Rheumatol*, 2000; 19: 207-211.
- 47) Levy Y, Amital H, Langevitz P, et al. Intravenous immunoglobulin modulates cutaneous involvement and reduces skin fibrosis in systemic sclerosis: an open-label study. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 1005-1007.
- 48) Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol*, 2007; 156: 1058-1060.
- 49) Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis*, 2007; 66: 977-979.
- 50) Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 2015; 42: 236-342.
- 51) Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2013; 31 (Suppl 76) : 151-156.
- 52) Sanges S, Rivière S, Mekinian A, et al. Intravenous immunoglobulins in systemic sclerosis: Data from a French nationwide cohort of 46 patients and review of the literature. *Autoimmun Rev*. 2017; 16: 377-384.
- 53) Lafyatis
- 54) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* . 2010; 49: 271-280.
- 55) Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*, 2012; 30 (Suppl 71) : S17-22.
- 56) Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis*, 2010; 69: 193-197.
- 57) Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism*, 2015; 44: 428-436.
- 58) Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*, 2015; 74: 1188-1194.
- 59) Ebata S, Yoshizaki A, Fukasawa T, et al. Rituximab therapy is more effective than cyclophosphamide therapy for Japanese patients with anti-topoisomerase I-positive systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *J Dermatol* 2019; 46: 1006-1013.
- 60) Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs) : a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatology* 2021; 3: E489-497.
- 61) Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 2010; 49: 2408-2412.
- 62) Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* , 2015; 54: 371-372.

- 63) Zacay G, Levy Y. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with tocilizumab: Case series and review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018; 32: 563-571.
- 64) Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2016; 387: 2630-2640.
- 65) Denton CP, Ong VH, Xu S, et al. Therapeutic interleukin-6 blockade reverses transforming growth factor-beta pathway activation in dermal fibroblasts: insights from the faSScinate clinical trial in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. 2018; 77: 1362-1371.
- 66) Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al.. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med*. 2020; 8: 963-974.
- 67) Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* , 2008; 47: 735-737.
- 68) Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, et al. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol*, 2012; 22: 94-99.
- 69) Guo L, Chen XX, Gu YY, et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 1395-1400.
- 70) Gordon J, Udeh U, Doobay K, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open label, extension phase, single-centre trial. *Clin Exp Rheumatol*, 2014; 32 (Suppl 86) : S-189-193.
- 71) Khanna D, Sagar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3540-3546.
- 72) Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, singlearm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis*, 2011; 70: 1003-1009.
- 73) Pope J, McBain D, Petrlich L, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-ofconcept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum*, 2011; 63: 3547-3551.
- 74) Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther*, 2014; 16: R144.
- 75) Prey S, Ezzedine K, Doussau A, et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis: a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol*, 2012; 167: 1138-1144.
- 76) Liakouli V, Ciaffi J, Ursini F, et al. Efficacy and safety of imatinib mesylate in systemic sclerosis. A systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Clin Immunol*. 2020; 16: 931-942.
- 77) Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet*, 1998; 352: 1755-1756.
- 78) Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, et al. Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an openlabel multicenter trial. *Arthritis Rheum*, 2004; 50: 553-557.
- 79) Funauchi M, Kishimoto K, Shimazu H, et al. Effects of bosentan on the skin lesions: an observational study from a single center in Japan. *Rheumatol Int*. 2009; 29: 769-775.
- 80) Kuhn A, Haust M, Ruland V, et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)* , 2010; 49: 1336-1345.
- 81) 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. *International journal of immunopathology and pharmacology*, 2010; 23: 1185-1194.
- 82) Gheita TA, Ammar H, Kenawy SA. Potential effect of Sildenafil beyond pulmonary hypertension in

- a patient with diffuse systemic sclerosis and cryoglobulinemic vasculitis. *Springer Plus*, 2014; 3: 559.
- 83) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med*. 2019; 380: 2518-2528.
 - 84) Kuwana M, Ogura T, Makino S, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol*. 2021; 31: 141-150.
 - 85) Cozzi F, Marson P, Rosada M, et al. Long-term therapy with plasma exchange in systemic sclerosis: effects on laboratory markers reflecting disease activity. *Transfus Apher Sci*. 2001; 25: 25-31.
 - 86) Suga K, Yamashita H, Takahashi Y, et al. Therapeutic efficacy of combined glucocorticoid, intravenous cyclophosphamide, and double-filtration plasmapheresis for skin sclerosis in diffuse systemic sclerosis. *Medicine (Baltimore)*. 2020; 99(10): e19301.
 - 87) Dau PC, Kahaleh MB, Sagebiel RW. Plasmapheresis and immunosuppressive drug therapy in scleroderma. *Arthritis Rheum*. 1981; 24: 1128-1136.
 - 88) Zhang H, Liang J, Tang X, et al. Sustained benefit from combined plasmapheresis and allogeneic mesenchymal stem cells transplantation therapy in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2017; 19: 165.
 - 89) Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis*, 2001; 60: 577-584.
 - 90) Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST) : an open-label, randomized phase 2 trial. *Lancet*, 2011; 378: 498-506.
 - 91) Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med*. 2018; 378: 35-47.
 - 92) van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA*, 2014; 311: 2490-2498.
 - 93) van Bijnen S, de Vries-Bouwstra J, van den Ende CH, et al. Predictive factors for treatment-related mortality and major adverse events after autologous haematopoietic stem cell transplantation for systemic sclerosis: results of a long-term follow-up multicentre study. *Ann Rheum Dis*. 2020; 79: 1084-1089.
 - 94) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. Analysis of immune reconstitution after autologous CD34+ stem/progenitor cell transplantation for systemic sclerosis: predominant reconstitution of Th1 CD4+ T cells. *Rheumatology (Oxford)*. 2011; 50: 944-952.
 - 95) Ayano M, Tsukamoto H, Mitoma H, et al. CD34-selected versus unmanipulated autologous haematopoietic stem cell transplantation in the treatment of severe systemic sclerosis: a post hoc analysis of a phase I/II clinical trial conducted in Japan. *Arthritis Res Ther*. 2019; 21: 30.

2. 肺

SSc-ILDの治療アルゴリズム



CYC:シクロホスファミド, AZA:アザチオプリン, MMF:ミコフェノール酸モフェチル

- a) 高度呼吸機能低下の目安はFVC<50%、DL_{CO}<40%、継続的な酸素療法の適応。
- b) 薬剤選択は臨床試験組み入れ基準、ILD以外の有用性、安全性に基づいて判断。ファーストライン治療では単剤、セカンドライン以降はスイッチまたは併用（併用療法のエビデンスはMMFとニンテダニブのみ）。
- c) CYC間欠静注は経口に比べてエビデンスが少ないが、総投与量を減らせる利点がある。
- d) CYC総投与量を減らすために6-12か月投与後に維持療法にスイッチ。
- e) 高度呼吸機能低下、他臓器の機能不全の有無を考慮して、治療薬のスイッチあるいは併用に加えて自己末梢血造血幹細胞移植、肺移植を考慮。
- f) 酸素療法、呼吸リハビリテーションなど。
- g) 高度肺機能低下時の薬物療法にはエビデンスがないため慎重な判断が必要。

QC1: SScの診断時に間質性肺疾患 (ILD) のスクリーニングをすべきか?

推奨文: すべての例で高分解能 CT (HRCT) による ILD のスクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル C

[合意度 8.8]

解説文: 間質性肺疾患 (ILD) は SSc の死因として最多であり¹⁾²⁾、いったん進行した線維化プロセスは元に戻すことができない³⁾。特に SSc 発症から 4 年以内に進行する例が多く、その後は無治療でも多くの例で進行は緩徐になる⁴⁾。したがって、ILD の有無に関する情報は予後を予測する上できわめて重要であり、SSc と診断した時点で治療適応となる症例を的確に抽出し、早期に治療介入することで予後の改善が期待できる。

SSc における ILD の頻度は検出法により異なり、自覚症状での息切れ、聴診所見、胸部単純 X 線、呼吸機能検査による検出感度は低い。身体所見と呼吸機能検査を組み合わせたスクリーニングでは、最大で約 2/3 の症例を見逃してしまう可能性がある⁵⁾⁷⁾。したがって、画像診断の必要性が強調されており、高分解能 CT (HRCT) を用いた前向き研究ではスクリーニング対象 SSc 患者の 60% 以上で異常が検出された⁵⁾⁷⁾⁸⁾。自覚症状、聴診所見、胸部単純 X 線、呼吸機能検査による評価で ILD の存在が疑われた例に限って HRCT を実施すると早期、軽症の ILD が見逃される可能性がある。

仰臥位での撮影では重力効果で SSc-ILD の好発部位である下肺野背側の評価が難しい場合があるため、ILD の検出を目的とする場合は腹臥位での撮像が望ましい。HRCT による放射線被ばくが懸念されるが、HRCT のスライス数を 9 まで減らすことで、検出感度や正確度を下げることなく放射線被ばくを約 1/25 に軽減できることが示されている⁹⁾。したがって、SSc と診断した全ての例に対して、低被ばく HRCT による ILD の有無を確認することを推奨する。ヨーロッパで実施されたエキスパートによるコンセンサスステートメント¹⁰⁾、日本呼吸器学会・日本リウマチ学会が共同で策定した膠原病に伴う間質性肺疾患:診断・治療指針でも同一の推奨がされている¹¹⁾。ただし、HRCT のスクリーニングで早期、軽症 ILD を発見することが、SSc-ILD 患者の生命・機能予後を改善するエビデンスは現状でない。ILD が末期肺病変に進行する例は SSc-ILD の 1/3 以下であることが多くのコホート研究で示されていることから¹²⁾¹³⁾、HRCT で ILD を検出した後の適切な ILD 進行予測が不可欠である。HRCT で検出された ILD に対して不必要な治療介入を行うことは慎むべきである。

放射線被ばくを避けるために、HRCT に代わるスクリーニング方法として、肺超音波検査を用いたスクリーニングが試みられている。SSc 患者に対して、肺超音波検査を行ったところ、B-line 数が HRCT で評価された ILD の線維化スコアと相関していたことが報告されている¹⁴⁾。肺超音波検査がスクリーニングに有用かどうかを検証するため、2013 年 ACR/EULAR 分類基準を満たす SSc 67 例を対象とした前向きコホート研究が実施され、B-line 数と HRCT での ILD の存在の関連性が示された¹⁵⁾。肺超音波検査の感度は 100% と高かったが、特異度は 34% にとどまった。HRCT の施行を検討すべき B-line のカットオフ値として 10 本が提案されているが¹⁶⁾、スクリーニングとしての肺超音波検査の有用性については今後のさらなる検証が必要である。

QC2: ILD の経過観察、治療効果の評価に有用な項目にはどのようなものがあるか?

推奨文: 自覚症状の患者報告アウトカム、呼吸機能検査、胸部画像を組み合わせることを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル B

[合意度 8.8]

解説文: 間質性肺疾患 (ILD) の評価法として患者報告アウトカム (PRO)、呼吸機能検査、胸部画像などがあるが、SSc-ILD では個々の評価法は必ずしも相関しないことから、全てを組み合わせる病態を評価することを推奨する。ILD や慢性閉塞性肺疾患など呼吸器疾患に関連する自覚症状を定量的に評価する PRO は多数提案されているが、SSc-ILD 患者を対象とした臨床研究、臨床試験でこれまで使用されてきた PRO として、呼吸苦に関する Borg スケール¹⁷⁾、St. George 呼吸質問票 (SGRQ)¹⁸⁾、修正 British Medical Research Council 息切れスケール (mMRC)¹⁹⁾、咳嗽 visual analog scale (VAS)²⁰⁾、King's College Hospital 間質性肺疾患に関する簡易健康

状態質問票 (K-BILD)²¹⁾ などがある²²⁾。呼吸機能検査では、主に努力肺活量 (FVC)、一酸化炭素肺拡散能 (DL_{CO}) が用いられる。胸部画像として単純 X 線、高分解能 CT (HRCT)、超音波検査などがあるが、半定量的評価として HRCT での病変の広がり、線維化スコア、肺超音波検査での B-line の有用性が示されている。自覚症状や呼吸機能検査では、ILD 以外の肺動脈性肺高血圧症、胸郭の皮膚硬化や筋萎縮、心筋病変などの SSc に関連した要因の影響を受ける。一方、HRCT では感染や肺うっ血などの要素の影響を受けるものの、肺野に局限した情報が得られる。ただし、放射線被ばくによる健康障害リスクの可能性があるため、短期間での頻回の実施は慎むべきである。個々の症例の ILD 重症度と進行リスクの加えて評価法の侵襲度を勘案して、PRO、呼吸機能検査、胸部単純 X 線は 3 ヶ月以上、HRCT は 6 ヶ月以上の間隔で行うことを提案する。未治療 ILD における進行評価の頻度は ILD 進行リスクに基づいて 3-12 ヶ月毎に行うが、特に SSc 発症から 5 年以内に ILD 進行リスクが高いことから²³⁾、この期間は少なくとも 6 ヶ月以内での評価が望ましい。治療開始後は 3-6 ヶ月毎 (HRCT は 6-12 ヶ月毎) の評価を提案する。SSc 患者では肺高血圧症の早期検出のために定期的な経胸壁心エコーによるスクリーニングが推奨されているが²⁴⁾、高度呼吸機能低下例では実施間隔を短縮することが望ましい。

SSc を含めた膠原病に伴う ILD の治療適応、治療目標は、疾患の挙動 (disease behavior) に基づいて判断することが提唱されている¹¹⁾。SSc-ILD は慢性の発症様式を呈することが多く、進行性、非可逆性などを考慮して、状態の安定化あるいは進行の遅延を診療の目標とする。SSc-ILD に特化した進行の基準は示されていないが、リウマチ性疾患の評価基準を検証する国際組織 OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) のワーキンググループで提唱された膠原病に伴う ILD が参考になる²⁵⁾。また、SSc-ILD 進行例では、進行性の肺の線維化により呼吸症状が悪化し、呼吸機能と健康関連生活の質の低下を伴い、早期に死に至る進行性線維化を伴う ILD (PF-ILD) を呈することが多い²⁶⁾。PF-ILD の評価には、ニンテダニブの臨床試験 (INBUILD) の組み入れ基準²⁷⁾、Erice ILD 作業グループにより提案されている基準²⁸⁾ が参考となる。いずれもエキスパートオピニオンであり SSc-ILD 集団で生活の質、生命予後の悪化と関連するかの検証は行われていない。そのため、これら基準を参照しつつ、PRO、呼吸機能検査、胸部画像を組み合わせることで総合的に判断することが大切である。

[ILD 進行の基準]

1. OMERACT ワーキンググループ基準²⁵⁾ : 臨床的に意味のある膠原病に伴う ILD の進行
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 10% 以上
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 5% 以上 10% 未満、かつ DL_{CO} (予測値に対する%) 相対減少率が 15% 以上
2. INBUILD 組み入れ基準²⁷⁾ : PF-ILD
抗線維化薬を除く標準的な薬物療法にもかかわらず以下に過去 24 ヶ月以内に次のいずれかに該当する場合
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 10% 以上
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 5% 以上 10% 未満、かつ呼吸症状の悪化または HRCT で線維化の進行
 - ✓ 呼吸症状の悪化、かつ HRCT で線維化の進行
3. Erice ILD working Group²⁸⁾ : PF-ILD
標準治療にもかかわらず過去 24 ヶ月以内に以下に次のいずれかに該当する場合
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 10% 以上
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 5% 以上 10% 未満、かつ DL_{CO} (予測値に対する%) 相対減少率が 15% 以上
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 5% 以上 10% 未満、かつ HRCT で線維化所見の増加*
 - ✓ FVC (予測値に対する%) の相対減少率が 5% 以上 10% 未満、かつ呼吸症状の進行
 - ✓ 呼吸症状の進行 かつ HRCT で線維化所見の増加*

(※ 呼吸器放射線専門医による読影)

診断時の胸部 HRCT で ILD が検出されなくても経過中に ILD が出現する場合がある。SSc では、拘束性換気障害を伴う ILD の多くはレイノー現象の発症から 2 年以内に診断され、それ以降に新規に出現する例は多くない²⁹⁾。平均 5.1 年の間隔を空けて HRCT を 2 回撮像された 90 例の後向き解析では、ベースラインの HRCT で ILD がなかった 40 例のうち、6 例 (15%) に 2 回目の HRCT で ILD が出現していた³⁰⁾。このように、経過中の ILD 出現頻度が低いことと放射線被曝のリスクから、現状では ILD スクリーニングを目的とした定期的な HRCT スクリーニングは推奨しない。びまん皮膚硬化型 SSc (dcSSc)³¹⁾ の早期 (非レイノー現象症状の発症から 5 年以内)²³⁾²⁹⁾、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性³²⁾ など複数の ILD リスクを有する場合には 1 年以上の間隔をあけての HRCT を考慮しても良い。聴診所見、PRO、呼吸機能検査、胸部単純 X 線など侵襲度の低い検査を優先し、これら評価での悪化がみられた場合に HRCT を実施することを提案する。

ILD が主病態の特発性肺線維症では、呼吸不全による死亡や肺移植、末期肺病変への進展と関連するサロゲート評価項目としてエビデンスが集積されている ILD 評価法は FVC 低下のみである³³⁾。SSc-ILD で同様の検証はされてないが、FVC の変化には胸郭の皮膚硬化や筋萎縮など他の要因も影響を及ぼすことから、ヨーロッパのエキスパートによるコンセンサスステートメントでは呼吸機能検査 (FVC、DLco) に加えて PRO、HRCT なども参考にすることが推奨されている¹⁰⁾。

呼吸機能指標のうち、FVC は再現性や特異性に優れ³⁴⁾、重症度評価として有用である。ただし、肺気腫など閉塞性換気障害を伴うと FVC 低下を捉えられない場合があるので注意を要する。DLco は HRCT 上の ILD の広がりによく相関するが³⁵⁾、肺血管病変などの影響を受け変動しやすいため ILD 評価としては FVC に劣る³⁴⁾。臨床試験では 70% の試験で FVC (予測値に対する%) が主要評価項目として使用されたのに対して、DLco (予測値に対する%) は 11% であった³⁶⁾。なお、FVC の変化については絶対変化量と相対変化量があるが、特発性肺線維症において両者の予後推定の正確性は変わらず、相対変化量の方がより感度が良好であったため相対変化量が汎用されている³⁷⁾。FVC と PRO の関連については多くの報告があり²²⁾、各種息切れスコア、咳嗽、K-BILD スコアとの関連は報告されている^{38) 39)}。SLS-I および SLS-II に登録された 300 例を用いて FVC の経時的な変化から健康状態調査票 SF-36 (MOS 36-item Short-Form Health Survey) に影響を及ぼす臨床的に意味のある変化を検討した解析では、FVC (予測値に対する%) の絶対的変化が +3.0~+5.3% で改善、-3.0~-3.3% で悪化と推定された。臨床的に意味のある変化以上の FVC (予測値に対する%) の改善または悪化は HRCT 上の全病変、線維化病変の広がりの改善または悪化と相関していた⁴⁰⁾。一方、SSc-ILD 患者 129 例を 2 年間にわたり追跡した報告では、呼吸機能指標に基づく OMERACT 基準での ILD 進行を 25 例で認めたのに対して、HRCT 上の広がりが 5% 以上拡大した例はわずか 10 例であった⁴¹⁾。両者で悪化した例は 5 例にすぎなかった。呼吸機能検査は必ずしも画像的進行を反映しない場合があることに留意する必要がある。

HRCT の評価法には定性的な形態パターンと半定量的評価法がある。特発性間質性肺炎の形態パターンに準じると、SSc では非特異的間質性肺炎 (NSIP) パターンが多く、通常型間質性肺炎 (UIP) パターンは少ない⁴²⁾。また、HRCT を撮影した SSc 470 例を対象とした後ろ向き解析では、肺気腫合併肺線維症 (CPFE) と死亡リスクとの関連が示されている⁴³⁾。半定量的評価法として、5 スライスにおける病変の広がり⁴⁴⁾、Warrick スコア⁴⁵⁾ が広く用いられているが、施設・検者間での標準化が行われてない。一方、陰影パターン (すりガラス影、網状影、蜂巣・のう胞影) と肺野 (上、中、下肺野) に分けてスコア化する方法も提案され⁴⁶⁾、当初は放射線専門医によるマニュアル判定だったが⁴⁷⁾、コンピューター自動プログラムも開発されている。全肺野あるいは最も変化の強いスライスにおける網状影と蜂巣・のう胞影の面積をトレースし算出した線維化スコア、全ての陰影を包括した ILD スコアがトシリズマブなどの臨床試験のエンドポイントとして用いられている⁴⁸⁾。最近ではコンピューター自動プログラムである CALIPER 法が公開され、蜂巣肺、網状影、すりガラス影の 3 つに分類してそれぞれの範囲の算出、血管病変の定量化が可能になった⁴⁹⁾。SLS-I に登録されたうち 98 例の治療前後 12 ヶ月間の HRCT 所見の変化の解析では、12 ヶ月後の網状影による線維化スコアはプラセボ群で有意に悪化し、12 ヶ月間にわたるシクロホスファミド群、プラセボ群それぞれの網状影による線維

化スコアの変化量の差は FVC（予測値に対する％）、全肺活量（予測値に対する％）、呼吸困難スコアの 12 か月の変化と有意に相関した⁴⁷⁾。一方で、すりガラス影、蜂巣・のう胞影スコアは臨床指標の変化と相関しなかった。

SSc-ILD の経過観察、治療効果の評価における運動負荷検査、血清バイオマーカー、肺超音波検査の有用性に関するエビデンスは限られる。ILD の評価に 6 分間歩行試験など運動負荷検査が広く用いられているが、SSc では肺動脈性肺高血圧症や心筋病変、筋骨格障害などの影響を受けることから結果の解釈には注意を要する。SSc-ILD において 6 分間歩行試験を主要評価項目とした検討では、再現性が高かったものの、FVC や DL_{CO} との相関は乏しかった⁵⁰⁾。SSc では末梢循環障害により手指での酸素飽和度測定が正確に行えない場合があるため、前額部での測定が推奨される⁵¹⁾。抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性 SSc-ILD 93 例における 6 分間歩行試験と呼吸機能検査、HRCT との関連を 5 年間追跡した研究では、追跡期間中、32 名（35％）が 6 分間歩行試験中にベースラインから 4％以上の酸素飽和度低下をきたし、そのうち 12 名は 88％以下の重度であった⁵²⁾。酸素飽和度低下のあった群はなかった群と比較して DL_{CO} が低かったが、HRCT における病変の広がりとの関連はなかった。一方、血清バイオマーカーとして KL-6、SP-A、SP-D、CCL18 が用いられている。血清 KL-6 は、横断的研究で HRCT での病変の広がり呼吸機能低下（FVC、DL_{CO}）と関連することが複数のコホート研究で示されているが、血清 SP-A、SP-D と HRCT 評価や呼吸機能指標との関連は報告により異なる⁵³⁾⁻⁵⁶⁾。現時点で、これら血清バイオマーカーの経時的な変動の臨床的意義は明確でない⁵⁷⁾。SSc-ILD39 例を対象とした横断的研究で、肺超音波検査による B-line 数と HRCT スコアには正の相関、DL_{CO} とは負の相関が報告されているが⁵⁸⁾、繰り返し評価する意義についての報告は限定的である。

QC3： SSc-ILD の進行予測にはどのようなものがあるか？

推奨文： びまん皮膚硬化型/限局皮膚硬化型の病型、罹病期間、関節炎、呼吸機能指標、胸部高分解能 CT、6 分間歩行試験後の酸素飽和度、CRP や KL-6 などを総合的に判断することを提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.8]

解説文： SSc に伴う間質性肺疾患 (ILD) では、無治療でも呼吸機能低下が進行し、呼吸不全に陥る割合は 30％程度である。米国ピッツバーグ大学 SSc コホート 890 例の努力肺活量(FVC)の経時的な検討では、SSc 患者の 60％は FVC（予測値に対する％）が 75％以上を維持し、残り 40％が 75％未満に進行、50％未満の重症 ILD に至った例は 13％に過ぎなかった⁴⁾。SSc 254 例の 12 年に渡る呼吸機能指標の経時変化を集団軌跡モデルで解析した研究では、FVC（予測値に対する％）は異なる 7 つの軌道を描いた。このうち、85％が安定推移または緩徐に改善し、残る 15％に FVC の進行性低下が見られた⁵⁹⁾。また、FVC（予測値に対する％）が 50％未満の重症 ILD に至った 55 例のうち、30 例が発症後 2 年間に年率 32％の FVC（予測値に対する％）の相対的低下、16 例は発症後 2-4 年で年率 12％の FVC 相対的低下をきたしたことから、ILD の多くが SSc 発症 4 年以内に進行する⁴⁾。欧州強皮症疾患レジストリ (EUSTAR) に登録された SSc-ILD 826 例の長期追跡データを用いて ILD の進行パターンを検討した研究では、平均 5 年の観察で 23-27％が任意の 12 ヶ月間に 10％以上の FVC（予測値に対する％）の相対的低下を認めたものの、連続した期間にわたって進行した例は少数であった。急速かつ全期間で一貫した FVC 低下を示した例は全体の 8％のみであった¹³⁾。このように SSc-ILD の臨床経過は多様であり、初診時から全く進行しない例から数年のうちに進行し、呼吸不全に至る例まで幅広く、治療適応の判断の際に種々の評価法により ILD の進行予測が不可欠である。

ILD 進行の予測因子に関する研究で用いられるエンドポイントには 1-2 年後の短期の FVC などの呼吸機能指標の低下、長期の末期肺病変への進展や死亡（全死亡、呼吸不全死、肺移植を含めた死亡）がある。予測因子は多数報告されているが、複数の異なる患者集団で再現性が得られている予測因子は限られる。

臨床徴候

SSc-ILD 826 例の長期追跡データを用いた解析では、5 年にわたる FVC（予測値に対する％）低下を予測する因子として、男性、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) の高値、胃

食道逆流・嚥下障害症状が抽出されている¹³⁾。また、びまん皮膚硬化型 SSc (dcSSc)、特に短い罹病期間も ILD 進行リスクとして複数の患者集団で報告されている⁴⁾²⁸⁾⁶⁰⁾。EUSTAR データベースを用いた dcSSc の検討では、1 年間で mRSS が 6 以上かつ 25% 以上の増加を伴う皮膚硬化進行が、10% 以上の相対的な FVC 低下と全死亡の独立した危険因子として特定されている (ハザード比はそれぞれ 1.79、2.58)⁶¹⁾。また、早期 dcSSc 患者では、診断時の mRSS を皮膚硬化発症からの期間で除した skin thickness progression rate (STPR) が高いことは ILD や心病変の合併および死亡と関連し、また経過中に皮膚硬化が改善しない群は生命予後不良であった⁶²⁾⁶³⁾。また、2 つの独立したコホートで関節炎の存在または既往は ILD 進行の独立した危険因子であった⁶⁴⁾。トシリズマブの有効性を検証したプラセボ対照無作為化比較試験に組み入れられた例のうちプラセボ群では、ベースラインから 48 週間で FVC (実測値) が 255mL 低下しており、FVC 低下リスクが高い集団であった⁴⁸⁾。ちなみに、発症 5 年以内の dcSSc、過去 6 ヶ月以内の皮膚硬化進行などの活動性、炎症マーカー (CRP、血沈、血小板数のいずれか) 上昇が主な組み入れ基準である⁴⁸⁾。胃食道逆流症 (GERD) の重症度と ILD に関連するとの報告はあるが⁶⁵⁾、経時的な観察における多変量解析では食道病変は呼吸機能の低下と関連がなく⁶⁶⁾、GERD の重症度が ILD 進行予測になることを支持するエビデンスは現状でない。

呼吸機能指標

SSc-ILD 患者 215 例を用いた検討では、ベースラインの FVC (予測値に対する%) がその後の生存率と関連した⁴⁴⁾。罹病期間 5 年未満 SSc 561 例の観察研究では、5、7、14 年後における末期肺病変 (プロスタノイド静注を必要とする肺高血圧症、酸素療法、呼吸関連死) の累積発生率は 4%、6%、12% であり、ベースラインの DL_{CO}、FVC 低値が予測因子であった (ハザード比はそれぞれ 18.2、4.1)⁶⁷⁾。SLS-I/II の登録症例を用いた中央値 8 年の観察期間の事後解析では、ベースラインの FVC、DL_{CO} より、2 年間での FVC、DL_{CO} の低下の方が死亡を予測する因子として優れていた⁶⁸⁾。

HRCT 評価

SSc-ILD 患者 215 例を用いた検討では、HRCT における病変の広がりとその後の生存率と関連した⁴⁴⁾。全ての ILD 所見を包括した病変の広がり が 20% 以上、35% 以上で死亡リスクがそれぞれ 2.5-3.0 倍、3.9 倍高かった²⁾⁴⁴⁾⁶⁹⁾。SLS-I 登録症例を対象とした検討では、25% 以上の ILD 病変面積を有する場合、その後 1 年間に平均 FVC (予測値に対する%) の絶対値が 6.2~6.9% 低下し、呼吸機能の悪化を予測する指標であった⁷⁰⁾。SSc-ILD48 例の後向き研究では、HRCT における線維化スコアは死亡を予測したが、HRCT のパターンは死亡と関連しなかった⁷¹⁾。すりガラス影は ILD 進行を予測する指標とならないとの報告があるが⁴⁷⁾⁷¹⁾⁷²⁾、CALIPER 法を用いた SSc-ILD66 例の検討では、ベースラインのすりガラス影スコア高値は 12 ヶ月後の DL_{CO} 低下を反映した⁷³⁾。また、HRCT を撮影した SSc 470 例を対象とした後ろ向き解析では、肺気腫合併肺線維症 (CPFE) と死亡リスクとの関連が示されている⁴³⁾。SSc-ILD の進行と死亡予測因子を同定するために関連する 27 論文の系統的レビューでは、HRCT における病変の広がり、線維化所見、KL-6 上昇および男性が ILD の進行を予測し、このうち HRCT 上の病変の広がり は ILD 進行と死亡の両者と関連する唯一の指標であった⁷⁴⁾。

運動誘発評価

心肺運動負荷検査が実施された SSc-ILD 83 例の検討では、最大運動時酸素飽和度が 89% 未満またはベースラインから絶対値で 4% 以上の低下がある群では、その後の中央値 7.1 年間の観察で死亡ハザード比が 2.4 倍高かった⁷⁵⁾。また、6 分間歩行試験直後の酸素飽和度の 94% 以下への低下は、1 年後の OMERACT (Outcome Measures in Rheumatoid Arthritis Clinical Trials) ワーキンググループによる ILD 進行を予測する指標であることは報告されている⁶⁴⁾。

血清バイオマーカー

ILD 進行リスクと関連する自己抗体として抗トポイソメラーゼ I 抗体が報告されているが²⁸⁾、この関連は報告によって一貫してない。将来の FVC 低下と関連が示されている炎症マーカーとして CRP、血小板数の増加が挙げられる⁷⁶⁾⁷⁷⁾。これらバイオマーカーの上昇は上流に存在する IL-6 シグナル亢進を反映していると考えられ、血清 IL-6 上昇がその後の FVC 低下と関連する知見にも合致する⁷⁸⁾。トシリズマブの有効性を検証したプラセボ対照無作為化比較試験でプ

ラセボ群に組み入れられた症例では、48 週後に 255mL もの FVC 低下がみられたことから⁴⁸⁾、早期 dcSSc では CRP、赤血球沈降速度、血小板数の上昇は ILD 進行予測に有用と考えられる。単施設の無治療 SSc-ILD 患者を対象とした後向き研究で、SSc-ILD 診断時の KL-6 高値がその後の FVC 低下を予測する指標として同定され、1,273 U/mL 以上では末期肺病変への進展リスクが 51 倍と報告されている¹²⁾。ベースラインでの血清 KL-6 の 1,273 U/mL 以上がその後の FVC 低下を予測する知見は SLS-I/II、米国 GENISOS コホート、中国での単施設コホートでも再現されている⁷⁹⁾⁻⁸¹⁾。一方、2 年間にわたる KL-6 の経時的変化を検討した後向き研究では、KL-6 は広範囲な ILD がある患者でより変動しやすかったものの、短期間の KL-6 変化と ILD 進行に明確な相関は見られず⁵⁷⁾、ILD 進行予測における KL-6 の経時的変化の臨床的意義は現時点で明らかでない。特発性間質性肺炎 152 例と膠原病に伴う ILD 67 例（うち SSc 11 例）を含む 219 例における血清 KL-6 と予後の関連を調べた報告では、58 例が呼吸不全で死亡し、死亡群は生存群に比べてベースラインの KL-6 が高く、ROC 曲線から求めた両者を識別する KL-6 のカットオフ値は 2,750 U/mL であった⁸²⁾。また、安定期における KL-6 > 1000 U/mL は 5 年後の死亡率の上昇と関連した。

侵襲的検査所見

SSc-ILD では気管支肺胞洗浄液中の細胞分画や肺生検組織所見は、その後の呼吸機能予後や治療効果との関連は示されていないが⁶⁴⁾⁷⁷⁾、限局皮膚硬化型 SSc に限定すると通常型間質性肺炎は非特異的間質性肺炎より生存期間が短い傾向にあることが報告されている⁸³⁾⁸⁴⁾。

複合指標による予測モデル

予後予測因子を組み合わせた進行予測モデルがいくつか提案されている。Goh らは HRCT における病変の広がり（予測値に対する%）を組み合わせた死亡予測モデルを提案している⁴⁴⁾。病変の広がりが 20%以上または判定が困難な場合は FVC（予測値に対する%）が 70%未満を Extensive disease、それ以外を Limited disease に分類すると、Extensive disease で死亡リスクが 3.5 倍高い。喫煙歴、年齢、DL_{CO} をスコア化し、合計値からリスクを 3 段階に分類した SADL モデルでは、高リスク(≥6 点)の場合は 3 年生存率が 40%以下とされる⁸⁵⁾。また、SPAR モデルでは、6 分間歩行試験後の酸素飽和度が 94%以下まで低下、関節炎の存在または既往の 2 指標のうち 1 つ以上該当する場合は感度 84%、特異度 69%、両方該当する場合は感度 44%、特異度 99%で 1 年後の ILD 進行（OMERACT ワーキンググループによる基準）を予測できることが報告されている⁶⁴⁾。

CQ4： 間質性肺疾患（ILD）に対するファーストライン治療にはどのようなものがあるか？

推奨文： シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、トシリズマブ、リツキシマブ、ニンテダニブのいずれかの単剤使用を推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

[合意度 8.7]

解説文： SSc-ILD あるいはびまん皮膚硬化型全身性強皮症（dcSSc）を対象とした無作為化比較試験が実施され、24 週間から 2 年間の観察期間で努力肺活量（FVC）低下を抑制する効果が示された治療薬としてシクロホスファミド（CYC）、ミコフェノール酸モフェチル（MMF）、トシリズマブ（TCZ）、リツキシマブ（RTX）、ニンテダニブ（NTB）がある。CYC では、総投与量が増えると発癌リスクが上昇することから 6-12 か月投与後にアザチオプリン（AZA）または MMF の維持療法にスイッチする。CYC の投与方法には経口投与（POCY）と間欠的静脈投与（IVCY）があるが、プラセボ対照無作為化比較試験で有用性が示されているのは POCY のみである。ただし、IVCY では POCY に比べて総投与量を減らせる利点がある。MMF のプラセボ対照無作為化比較試験は実施されていないが、POCY との 24 ヶ月間の無作為化比較試験で有効性に差はなく、安全性は高いことが示されている。個々の治療薬の無作為化比較試験ではびまん皮膚硬化型・限局皮膚硬化型の病型、罹病期間、ベースラインの呼吸機能、併用治療薬など組み入れ基準が異なることから、治療薬の順位付けはできない。薬剤選択は臨床試験の組み入れ基準、皮膚硬化や ILD 以外のイベントリスクなどに対する効果、安全性プロフィールなどに基づいて個々の患者で判断する。NTB 以外の無作為化比較試験では併用治療薬の使用を禁止していたことから、原則として単剤での治療を推奨する。現時点で初期併用療法を支持するエビデンスは

ない。ファーストライン治療の継続期間に関するエビデンスはなく、CYCやMMFでは中断後の悪化例が報告されている。また、生活指導として、エビデンスはないものの禁煙指導と肺炎球菌、インフルエンザ、SARS-CoV-2に対するワクチン接種を行う。胃食道逆流症はILDの増悪因子となる可能性が示されており、その適切な管理を提案する。補助療法として、低酸素血症をきたしている症例では在宅酸素療法、呼吸リハビリテーションを検討することを推奨する。以下、各治療薬のエビデンスについて比較試験を中心にまとめた。

CYC: ナイトロジェン・マスタードの誘導体で、酵素的に活性化されてホスホラミド・マスタードが生成されると、アルキル基ラジカルを核酸のグアニジン残基に転移することでDNAを不可逆的に架橋し、細胞増殖抑制のみならず細胞傷害性を発揮する。主に肝臓で代謝され、尿中に排泄され、血中半減期は5~9時間である⁸⁶⁾。1958年から抗癌剤として悪性リンパ腫をはじめとした悪性腫瘍の治療に用いられてきた。膠原病領域で用いられる用量、たとえば経口2mg/kg/日では、T細胞に対する作用は弱く、B細胞を比較的選択的に抑制する⁸⁷⁾。用量・用法としては、経口投与では1-2mg/kg/日を12ヶ月間、間欠静注投与では500-750mg/m²(体表面積)/回を1-3ヶ月毎に計6-12回である。治療抵抗性の全身性エリテマトーデス(SLE)、SSc、全身性血管炎、多発性筋炎/皮膚筋炎(PM/DM)、混合性結合組織病(MCTD)、及び血管炎を伴う難治性リウマチ性疾患に適応を有する⁸⁸⁾。

POCYはSSc-ILD患者を対象としたプラセボ対照無作為化比較試験でILD進行抑制効果が証明された数少ない治療薬である。2006年に報告されたSLS-1試験は、罹病期間7年以内で労作時息切れを有し、HRCTでの網状影・すりガラス影または気管支肺泡洗浄液中の炎症細胞比率上昇を有する活動性肺肺炎を有する158例を組み入れ、POCY(2mg/kg)を1年間投与し、FVC(予測値に対する%)への影響をプラセボ群と比較した。その結果、POCY群でプラセボ群に比べ年間調整FVCの低下を2.5%抑制した⁸⁹⁾。

CYCはその毒性に対する懸念から1年以内の期限限定もしくは総投与量が36g以内で使用し¹⁰¹⁾、長期継続は避けるべきである。単群の観察研究では、CYC投与中止後に、FVCの改善効果の消失が示されている⁹⁰⁾⁻⁹²⁾。SLS-I試験及びSLS-II試験においてもPOCY投与終了後の2年目に、1年間の投与で得られたFVCの改善効果は消失していた⁹³⁾⁹⁴⁾。また、SLS-IおよびII試験に登録された例の長期観察では、1年間のPOCY投与を受けた例で長期予後に対する有益性は示されなかった⁶⁸⁾。以上より、CYCの治療効果を長期的に維持するためには維持療法の必要性が提案されてきた。維持療法としてアザチオプリン(AZA)、MMFなどが用いられているが、どの薬剤を選択すべきかに関して明確なエビデンスはない⁹⁵⁾。

一方、POCYと異なりIVCYでは高い有効性エビデンスはない。FVC(予測値に対する%)が70%以上の早期・軽症のSSc-ILD45例を対象としたオープンでの無作為化比較試験では、IVCY(600mg/m²/月)を6ヶ月、その後にAZAによる後療法(2.5mg/kg)を行った群は無治療観察群と比較して1年後での調整後FVC変化量の低下を4.2%抑制したが、統計学的有意差を認めなかった⁹⁶⁾。27例の進行性ILDを対象とした後向き多施設研究では、6ヶ月のIVCY(600mg/m²/月)とその後の18ヶ月のAZAで約半数でILDが改善または安定した⁹⁷⁾。別の後ろ向き研究では、HRCTによる線維化の程度に関わらず、IVCYとMMFによる後療法で3年後の予後は良好なことが報告されている⁹⁸⁾。POCYとIVCYを比較した報告はないが、IVCYを用いた1年間の前向き観察研究でPOCYでの報告と同程度の改善が得られたとの報告がある⁹⁹⁾。

CYCは投与方法にかかわらず感染症、血液障害など有害事象が多い¹⁰⁰⁾。CYC投与例では、開始後7年以降に膀胱癌、造血器腫瘍など悪性腫瘍のリスクが高まる¹⁰¹⁾。CYC総投与量が36gを超えると造血器腫瘍のリスクが上昇することから¹⁰²⁾、POCYに比べてIVCYでは総投与量を減らせる利点がある。また、1年間の前向き観察研究でPOCYはIVCYと比較して統計学的有意に白血球減少、血尿、脱毛が多かった⁹⁹⁾。

なお、CYC治療効果予測の指標としてHRCT上の線維化所見⁴⁷⁾¹⁰²⁾、高いmodified Rodnan total skin thickness score(mRSS)¹⁰²⁾、治療前のFVCの軽度低下(60-80%)⁵⁹⁾、呼気中の一酸化窒素濃度上昇¹⁰³⁾が報告されている。

MMF: ミコフェノール酸のプロドラッグである。生体内で速やかに活性体であるミコフェノール酸に加水分解され、プリン合成系のイノシン酸からグアニン酸に至るde novo経路の律速

酵素である inosine monophosphate dehydrogenase (IMPDH) を不競合的、可逆的に阻害することで DNA 合成を抑制する。salvage 経路を利用できるリンパ球以外の細胞への影響が少ない利点を有する¹⁰⁴⁾。血中半減期は 13~16 時間であり、ほとんどがグルクロン酸抱合されて尿中に排泄される。催奇形性があり、妊婦および妊娠を希望する女性には禁忌である¹⁰⁵⁾。用法・用量は成人では通常 1 回 250~1,000mg (耐薬量や有効量の個人差に合わせて増減) を 1 日 2 回経口投与し、用量の上限は 1 日 3,000 mg である。膠原病における適応はループス腎炎のみである¹⁰⁶⁾。わが国では 2022 年 1 月時点で SSc-ILD に対して未承認だが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で必要性が高い治療薬と判断され、検討中である。

CYC と異なり、移植領域での長期使用経験から累積使用量と副作用に明確な相関はなく、長期投与が可能である。そのため、SSc-ILD において MMF は CYC の代替治療薬として多くの検討が行われてきた。進行性の SSc-ILD を対象とし MMF (平均 1,500mg/日) で治療した 10 例と背景因子を一致させた POCY 治療群 (平均 90mg/日) 10 例の 2 年間の治療経過を比較した症例対照研究では、FVC (予測値に対する%) の推移には差がなかった¹⁰⁷⁾。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、一つの前向きオープンラベル試験のメタ解析では、計 69 例の MMF 投与例で FVC (予測値に対する%)、DLco (予測値に対する%) 共に 12 ヶ月間有意な悪化はみられず、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されなかった¹⁰⁸⁾。FVC (予測値に対する%) 80% 以下の進行性 SSc-ILD を対象とし、MMF 群 34 例と IVCY 群 23 例を比較した単施設後ろ向き研究では、6 ヶ月間の経過で MMF 群 (最大投与量 3,000mg/日) と IVCY 群 (600mg/m²/月) ではほぼ同等の効果が得られた¹⁰⁹⁾。オーストラリアのコホート研究では、3 年間の MMF 投与により、平均 FVC (実測値) は 2.50L→2.25L と維持されたことが報告されている¹¹⁰⁾。CYC と MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、1 つの前向きオープンラベル試験のメタ解析では、FVC (予測値に対する%) および DLco (予測値に対する%) の改善に関する MMF の有効性は CYC と同等であった¹¹¹⁾。

MMF 最大 3,000mg/日を 24 ヶ月投与した群 69 例と POCY (2mg/kg) を 12 ヶ月、その後プラセボを 12 ヶ月投与した群 73 例で FVC (予測値に対する%) の変化を比較した無作為化比較試験 (SLS-II試験) が実施された¹¹²⁾。24 ヶ月時点の HRCT による線維化スコアでの調整後 FVC (予測値に対する%) の変化は、MMF 群で+2.19%、POCY 群で+2.88%であり、MMF と POCY は同等の FVC 低下抑制効果を有することが示された。POCY 群に比べて MMF 群において、重篤有害事象だけでなく、白血球や血小板数減少も低頻度で、POCY よりも安全性が高かった。MMF をプラセボ群と比較した無作為化比較試験はないが、SLS-I試験と SLS-II試験の統合解析では、SLS-I試験のプラセボ群に比べて SLS-II試験の MMF 群では FVC (予測値に対する%)、DLco (予測値に対する%)、mRSS などの有意な改善が示された¹¹³⁾。ただし、SLS-II試験に登録された MMF を少なくとも 2 年間投与された例において長期生存率に対する有益性は示されていない⁹⁴⁾。なお、罹病期間 2 年以内の進行性 dcSSc 患者を対象として MMF を投与したオープン試験の終了後に MMF を中止または減量した例の 26.3%に皮膚硬化や ILD の悪化が報告されている¹¹⁴⁾。

TCZ: IL-6 受容体 (膜型および可溶性受容体の両者) に結合するヒト化モノクローナル抗体で、IL-6、IL-6 受容体、gp130 で構成される多量体形成を阻害することにより IL-6 のシグナル伝達を阻害する¹¹⁵⁾。既存治療で効果不十分な関節リウマチ (関節の構造的損傷の防止を含む)、高安動脈炎、巨細胞性動脈炎、成人スチル病などが適応疾患である¹¹⁶⁾。用法・用量は適応症により異なり、米国で SSc-ILD に対して承認されている用法・用量は 1 回 162mg を毎週皮下注射投与である。わが国では 2022 年 1 月時点で SSc-ILD に対して未承認だが、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議で必要性の高い治療薬と判断され、検討中である。

faSScinate 試験 (第II相)¹¹⁷⁾および focuSSced 試験 (第III相)⁴⁸⁾は、いずれも発症 5 年以内で、過去 6 ヶ月以内に皮膚硬化の進行などの活動性を認め、炎症マーカー (CRP、ESR、血小板数のいずれか) 上昇を伴う活動性の dcSSc を対象として、TCZ の有効性を検証したプラセボ対照無作為化比較試験である。faSScinate 試験では、87 例 (TCZ 群: 43 例、プラセボ群: 44 例)、focuSSced 試験では、210 例 (TCZ 群: 104 例、プラセボ群: 106 例) が解析対象となった。主要評価項目は mRSS で、FVC (予測値に対する%) がベースラインで 70%未満の ILD は除外された。また、少量の副腎皮質ステロイド以外の併用治療薬の使用は許容されていない。faSScinate

試験では、エントリー時にILDのない症例を含めた登録全例の解析で、FVC(予測値に対する%)の10%以上の低下は24週、48週の時点でTCZ治療群では3%、10%、プラセボ群では19%、23%で認められた。特に最初の24週ではTCZ群はプラセボ群に比べFVC(実測値)減少が有意に少なかった(TCZ群-34mL、プラセボ群-171mL)¹¹⁷⁾。faSScinate試験のオープン延長試験では全例にTCZが投与され、48週から96週の期間にFVC(予測値に対する%)の絶対値での変化量が10%以上増悪した例は一例もみられなかった¹¹⁸⁾。focuSSced試験においても同様の傾向がみられ、エントリー時にILDのない症例を含めた登録全例の解析で、48週時点で、FVC(予測値に対する%)のベースラインからの変化量はプラセボ群-4.6%に対してTCZ群ではわずか-0.4%の低下で、TCZは統計学的に有意にFVC低下を抑制した。さらに、ベースラインでILDを有していたSSc-ILD136例に限定した解析では、プラセボ群とTCZ群のFVC(予測値に対する%)のベースラインからの変化量の差は広がり、プラセボ群で-6.4%、TCZ群では+0.1%であった。また、FVC(実測値)の絶対値でもプラセボ群で-255mL、TCZ群では-14mLと統計学的に有意な差が得られた。48週間時点でのHRCTにおける全肺野でのILD病変、線維化病変の広がりをそれぞれ検討すると、プラセボ群では+1.5%、+0.7%と悪化したのに対して、TCZ群では-2.1%、-0.6%と改善していた。48週時点でのILDの進行イベント、FVC(予測値に対する%)や患者報告アウトカムなどの変化を包括したdcSScの統合指標 American College of Rheumatology provisional Composite Response Index in Systemic Sclerosis (ACR-CRIS)スコアはプラセボ群と比較してTCZ群で統計学的に有意に高く、ベースラインと比較してACR-CRISスコア0.6以上の改善を認めた患者の割合もTCZ群で有意に高かった(TCZ群51%、プラセボ群37%)。他疾患で報告されている有害事象以外の新たな安全性の懸念は観察されず、重篤な有害事象、有害事象による中止もむしろTCZ群で少ない傾向がみられた⁴⁸⁾。focuSSced試験のILDを有する例の事後解析では、ベースラインのHRCTでの病変範囲からmild(5-10%)、moderate(10-20%)、severe(>20%)の3群に分けて48週後のFVC(予測値に対する%)の変化量を検討したところ、プラセボ群の-10.0%、-5.7%、-6.7%に対して、TCZ群では-4.1%、0.7%、2.1%とベースラインのHRCTにおける病変の広がりに関係なくILDの進行を抑えることが示された¹¹⁹⁾。focuSSced試験のオープン延長試験では全例がTCZを投与され、プラセボから実薬に切り替えた例では、FVC(予測値に対する%)の平均変化量がプラセボ期の-4.1%から実薬期には+0.6%と改善していた。一方、二重盲検期から実薬を投与された例では、二重盲検期の-0.2%に対してオープン延長期でも-0.3%と呼吸機能低下はほぼ完全に抑えられていた¹²⁰⁾。

TCZ投与中は自覚症状やCRPなどの検査所見がマスキングされるために感染症の発見が遅れるリスクが知られている。faSScinate試験では、48週時点で感染症はプラセボ群で50%、TCZ群で56%にみられ、重篤感染症はプラセボ群では10.9/100人年(95%信頼区間(CI)3.0-27.9)、TCZ群では34.8/100人年(95%CI18.0-60.8)であった。死亡例はプラセボ群で1例、TCZ群で3例だが、TCZ群の死亡例のうち1例の死因は呼吸器感染症であった¹¹⁸⁾。また、プラセボ群では二重盲検期間からオープンラベルでのTCZへの移行後に重篤な感染症の発生率が上昇した(48週で10.9/100人年[95%CI3.0-27.9]、48-96週で19.6/100人年[95%CI7.2-42.7])¹²⁰⁾。一方で、focuSSced試験では、48週時点で感染症はプラセボ群で50%、TCZ群で52%にみられ、重篤感染症はプラセボ群で8.8/100人年(95%CI3.8-17.4)発生し、TCZ群では3.3/100人年(95%CI0.7-9.7)で、TCZ群の方が少なかった。さらに、プラセボ群では、48週間の二重盲検期間終了時の重篤感染症が8.8/100人年(95%CI3.8-17.4)に対し、オープンラベルでのTCZ投与期には3.4/100人年(95%CI0.7-10.0)と少なかった¹²⁰⁾。日本での関節リウマチ患者におけるTCZ(8mg/kg4週ごとの静脈投与)の全例市販後調査では、重篤感染症発生は3.8%(9/100人年)であった¹²¹⁾。また、日本で実施した関節リウマチ患者に対するTCZ(8mg/kg4週ごとの静脈投与)の有効性を検討した6つの臨床試験に登録した657例のメタ解析では、重症感染症発生は6.2/100人年で¹²²⁾、海外での関節リウマチ患者に対するTCZ(8mg/kg4週ごとの静脈投与)のプラセボ対照無作為化比較試験でも同様であった¹²³⁾¹²⁴⁾。巨細胞性動脈炎に対するTCZ(162mg皮下注)の有効性を検証した第III相プラセボ対照無作為化比較試験(GiACTA試験)では、副腎皮質ステロイド併用下で、52週での重篤感染症発生はTCZ毎週投与群で9.7/100人年(95%CI4.4-18.4)、TCZ隔週投与群で4.4/100人年(95%CI0.5-15.9)、プラセボ群(26週での副腎皮質ステロイド減量・中止)で4.2/100人年(95%CI0.5-15.2)、プラセボ群(52週での副腎皮質ステロイド減量・中止)で12.5/100人年(95%CI4.6-27.2)であった¹²⁵⁾。以上

より、SSc患者においてTCZ投与による重篤感染症リスクが高まる傾向は示されていない。

RTX： B細胞表面に発現するCD20を標的とするキメラ型モノクローナル抗体であり、細胞傷害作用によって末梢血中のB細胞を枯渇させる。用法・用量としては成人には、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注を行う。2022年1月現在、多発血管炎性肉芽腫症、顕微鏡的多発血管炎、SScなどに適応がある¹²⁶⁾。

RTXは2010年以前より欧米でSScおよびSSc-ILDに対して使用され、多くの後ろ向き研究や前向きオープン試験が実施されてきた。RTXの有用性をIVCYと比較した6ヶ月間の無作為化オープンラベル比較試験が報告され、6ヶ月でのFVC(実測値)の変化量はRTX群で1.51Lから1.65Lに改善、一方IVCY群は1.42Lから不変であった¹²⁷⁾。また、RTX群ではIVCY群に比べて肺炎などの感染症の有害事象も少なかった。EUSTARデータベースを用いてRTXを皮膚硬化またはILDに対して使用した254例の解析では、propensityスコアをマッチさせたRTX非使用9,575例と比較した¹²⁸⁾。RTXは皮膚硬化を改善させ(オッズ比2.79[95%CI 1.47-5.32])、副腎皮質ステロイド減量効果が示されたが(オッズ比2.34[95%CI 1.56-3.53])、FVC(予測値に対する%)低下抑制効果は認めなかった(オッズ比1.03[95%CI 0.55-1.94])。重篤臓器病変のある患者を除外(ILDは肺活量(予測値に対する%)が60%以下もしくはDLco(予測値に対する%)が40%以下の患者を除外)したmRSSが10以上のSSc患者56例を対象としたRTXのプラセボ対照無作為化比較試験が実施され、24週間後にRTX群で皮膚硬化の改善、FVC(予測値に対する%)の低下抑制効果が報告された¹²⁹⁾。SSc-ILDに対してRTXを使用した575例のメタ解析では、RTXは6ヶ月後のFVC(予測値に対する%)の平均変化を4.49%(95%CI 0.25-8.73)、DLcoの平均変化を3.47%(95%CI 0.99-5.96)改善し、この傾向は12ヵ月まで維持することが報告された¹³⁰⁾。

RTX使用時にはB型肝炎ウイルス再活性化、進行性多巣性白質脳症など致命的な感染症に対する適切なモニタリングが必須である。また、EUSTARで収集したCOVID-19感染SSc患者の予後およびリスク因子の解析では、351例のうち人工呼吸器装着、死亡を要した重症例は59例(17%)で、多変量解析で同定された重症化リスクとしてILD、PAH、腎病変に加えてRTX使用が抽出されている¹³¹⁾。また、COVID-19入院患者の転帰を調べた後ろ向きコホート研究では、RTX使用が院内死亡のリスクを有意に増加させた¹³²⁾。RTXによる治療を受けたリウマチ性疾患患者89例のSARS-CoV-2ワクチン接種に対する血清学的反応を調べた後ろ向きチャートレビューでは、ワクチン接種に対する血清学的反応の欠如が報告されている¹³³⁾。

NTB： vascular endothelial growth factor (VEGF) 受容体、platelet-derived growth factor (PDGF) 受容体、およびfibroblast growth factor (FGF) 受容体などを阻害するチロシンキナーゼ阻害薬である。用量・用法は1回150mgを1日2回であるが、患者の状態によりニンテダニブとして1回100mgの1日2回投与へ減量する。特発性肺線維症(IPF)、進行性線維化を伴うILDおよびSSc-ILDに適応がある¹³⁴⁾。

NTBはIPFによる呼吸機能の低下を抑制することが示されている。IPFを対象とした第III相INPULSIS試験の2試験の統合データで52週での年間調整FVC(実測値)変化率を比較したところ、INPULSIS-1試験ではNTB群で平均-114.7mL、プラセボ群-239.9mL、INPULSIS-2試験ではNTB群で平均-113.6mL、プラセボ群-207.3mLと、いずれも統計学的な有意差を認めた¹³⁵⁾。

SSc-ILDを対象としたNTBのプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が実施された(SENSCIS試験)¹³⁶⁾。罹病期間7年以内、中央評価でのHRCTで10%以上の肺線維化を認めたSSc患者576例が組み入れられた。女性75%、罹病期間3.4年、dcSScが52%、抗トポイソメラーゼI抗体陽性が61%で、ベースライン時に48%が6ヵ月以上の安定的なMMFが投与されていた。主要評価項目の年間調整FVC(実測値)変化率はNTB群が-52.4mL、プラセボ群が-93.3mLと統計学的に有意差があった(群間差41.0mL、95%CI 2.9-79.0)。先行するIPFの試験と同様に、最も多い有害事象は下痢で、NTB群で75.7%、プラセボ群で31.6%に認められた。本試験では副作用による減量や一時中断が許容されていたことから、副作用管理を行いながらNTB治療を継続することの重要性が示された¹³⁷⁾。また、MMFの先行投与の有無でのNTBの効果を調べたサブグループ解析では、両薬剤の相加効果が示された¹³⁸⁾。さらに、日本人集団¹³⁹⁾、アジア集団¹⁴⁰⁾でのサブグループ解析も行われ、全体集団と一貫した効果、安全性が示

された。事後解析では、NTBはプラセボに比べて10%以上のFVC(予測値に対する%)の絶対値で低下する症例を減らす効果が示された(ハザード比0.64、95%CI 0.43-0.95)¹⁴¹⁾。また、ベースラインでの患者背景の違いによるNTBの有効性の差を検討したサブグループ解析では、dcSSc、mRSSが18以上、抗トポイソメラーゼI抗体陰性でNTBとプラセボ間の年間調整FVC(実測値)変化率の差が大きい傾向があったが、交互作用は統計学的に有意でなかった¹⁴²⁾。これらの結果から、NTBは幅広いSSc-ILD患者で一貫した効果を示すことが明らかにされた。SSc-ILDも含めた進行性フェノタイプを示す慢性線維化性ILD患者を対象にNTBの有効性と安全性を調べた第III相臨床試験(INBUILD試験)では、NTBがプラセボと比較して年間調整FVC(実測値)の減少率を有意に減少させることが示された²⁷⁾。本試験にはSSc-ILDがNTB群で6.9%、プラセボ群で4.8%含まれていた。

今回推奨しなかった各治療薬について以下に簡潔にまとめた。

アザチオプリン(AZA)：POCYとの前向きオープン比較試験においてAZA(2.5mg/kg)群は18ヶ月後にFVC(予測値に対する%)、DLco共に10%以上低下したことから¹⁴³⁾、SSc-ILDに対する第一選択薬としてAZAは推奨されない。AZAはCYによる寛解導入療法後の後療法として⁹⁶⁾、あるいは他の免疫抑制薬が副作用などにより使用できない場合に用いられることがある。

シクロスポリン(CYA)・タクロリムス(TAC)：SSc-ILDに対するカルシニューリン阻害薬の治療効果のエビデンスは後ろ向き研究のみで¹⁴⁴⁾、無作為化比較試験は存在しない。少数例のオープン試験でCYAは皮膚硬化に有効な可能性が示されたものの、ILDに対しては有用性が認められなかった¹⁴⁵⁾。早期dcSScでは腎クリーゼのリスクを上げる可能性も指摘されている。

副腎皮質ステロイド：SSc-ILDに対する副腎皮質ステロイドの有効性については、比較対照群のない一部の報告を除いて¹⁴⁶⁾否定的な報告が多い。早期dcSScを対象とした0.3mg/kgのプレドニゾロンの効果を検証するプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験(PRedSS試験)が立案されたが、症例登録が進まず中止となった¹⁴⁷⁾。CYCやMMFに中等量以下の副腎皮質ステロイドを併用することで効果を増強する可能性はあるが、有用性に関する介入試験は実施されていない。

TNF阻害薬：SScの皮膚硬化や関節・腱病変に対して関節リウマチに効能を有するTNF阻害薬(インフリキシマブ、エタネルセプト)を投与した観察研究、オープン試験が報告されているが、治療経過中にFVCを含めた呼吸機能の有意な変化は報告されていない¹⁴⁸⁾⁻¹⁴⁹⁾。

アバタセプト(ABT)：症例報告では、CYC、MMF、MTX、副腎皮質ステロイドなどの治療に上乗せしてABTを投与したdcSScでFVC(予測値に対する%)やHRCT所見の改善が示されている¹⁵⁰⁾。ABTの効果と安全性を検証した、罹病期間が36ヶ月以内の早期dcSScを対象とした第II相プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験では、組み入れ患者のベースラインのFVC(予測値に対する%)が85.4±15.10%で、12ヶ月での変化量はプラセボ群で-4.13±1.22%、ABT群で-1.34±1.24%、差は2.79%(95%CI -0.69-6.27)であった。また、12ヶ月でのACR-CRISスコアの平均変化量はプラセボ群と比較してABT群で有意に高く、ベースラインと比較してACR-CRISスコア0.6以上の改善を認めた患者の割合もABT群で有意に高かった¹⁵¹⁾。ただし、現状ではSSc-ILDに対する有用性に関する評価は困難なため、ABTの使用を提案する根拠はない。

ピルフェニドン：抗線維化薬ピルフェニドンの安全性と忍容性を検討したLOTUSS試験では、64%の症例がMMF併用下であったが、漸増投与法による妥当な忍容性が示された¹⁵²⁾。一方で、SSc-ILDに対してピルフェニドン(2,400mg/日)の有効性及び安全性を検証した単施設プラセボ対照二重盲検無作為化比較試験では、6ヶ月後での平均FVC(予測値に対する%)の絶対値での変化はプラセボとピルフェニドンで同等であった¹⁵³⁾。現在、ピルフェニドンとMMFの初期併用効果を検討するための二重盲検無作為化比較試験(SLS-III試験)が実施されている。

リオシグアト：リオシグアトは肺動脈性肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症に対して効

能を有するグアニル酸シクラーゼ刺激薬である。基礎研究から、皮膚線維芽細胞から産生される細胞外マトリクス構成蛋白質を抑制することが示されている¹⁵⁴⁾。発症 18 ヶ月以内の ILD 合併例を含む早期 dcSSc121 例を対象に、リオシグアト (0.5 mg~2.5mg1 日 3 回内服漸増投与) の効果と安全性を検証したプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験が実施された。ベースラインの FVC (予測値に対する%) が 50-75% の ILD 合併 12 例の事後サブグループ解析では、52 週後の FVC (予測値に対する%) の平均変化量はプラセボ群-8.7% に対し、リオシグアト群では+0.7% であった¹⁵⁵⁾。今後の多施設、多数例での検証が待たれる。

エンドセリン受容体拮抗薬：ボセンタンは、肺高血圧症のない SSc-ILD を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験で FVC (予測値に対する%) 低下や症状悪化を抑制する効果が実証されなかった¹⁵⁶⁾。また、CYC 使用後の進行例や安全性に対する懸念から CYC の使用が困難な例を対象とした単施設オープン試験でも FVC 低下を抑制せず、同様の背景因子を有する historical control に対する優位性を示すことができなかった¹⁵⁷⁾。マシテンタン、アンブリセentan の SSc-ILD を対象とした臨床試験の報告はないが、両薬剤ともに特発性肺線維症を対象としたプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験でプラセボ群に対して FVC 低下、急性増悪、死亡を抑制する効果は実証されていない¹⁵⁸⁾¹⁵⁹⁾。アンブリセentan では、肺関連イベント (FVC 低下、呼吸器症状悪化による入院・死亡) が統計学的に有意に多かった¹⁵⁸⁾。特発性肺線維症と SSc-ILD の病態は同一でないが¹⁶⁰⁾、SSc-ILD の病態を悪化させる可能性が否定できないため、肺動脈性肺高血圧症を有する場合には薬剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で投与の可否を慎重に判断することが望ましい。

イマチニブ：TGF-β/PDGF シグナル阻害活性を持つチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブの SSc への効果が期待され、dcSSc を対象としたオープン試験が実施され、そのうち 2 試験で SSc-ILD に関する評価が行われた。イマチニブ (400~600 mg) を 1 年間投与した Spiera らによる報告では、dcSSc30 例中 6 例が副作用で脱落したが、残りの症例は 1 年間の投与を完遂し、FVC (予測値に対する%) 平均変化量が 6.4% 改善した¹⁶¹⁾。ただし、FVC 改善は画像上 ILD のない例より顕著であったことから、胸郭皮膚硬化の改善を反映した可能性が指摘されている。Khanna らの報告では SSc-ILD20 例を対象として、そのうち 7 例が副作用で脱落し、FVC (予測値に対する%) 改善は 1.74% にとどまった¹⁶²⁾。いずれの試験でも消化器症状、末梢性浮腫など副作用が半数以上の例でみられ、有害事象による脱落例も多く、忍容性が課題となった。SSc を対象としたイマチニブの 5 つのオープン試験のシステマティックレビューでは、結果に大きなばらつきがあり、副作用による低い忍容性がその要因と考察されている¹⁶³⁾。そこで、忍容性を考慮したイマチニブ少量投与 (200 mg) が試され、6 例のケースシリーズでは ILD を有した 2 例で FVC (実測値) の低下はみられず、副作用も少なく 2 年に渡る長期投与が可能であった¹⁶⁴⁾。さらに、CYC 投与にもかかわらず ILD が進行した 26 例に対してイマチニブ少量投与 (200mg) の効果を検証するオープン試験が実施され、6 ヶ月後に FVC (予測値に対する%) が 15% 以上増加した改善例は 15%、FVC (予測値に対する%) が 15% 以上低下した悪化例が 27%、不変例が 58% であった¹⁶⁵⁾。また、SSc-ILD5 例に対してイマチニブ 200mg と IVCY の併用療法が行われ、忍容性は高かったが FVC (予測値に対する%) の改善がみられたのはわずか 1 例であった¹⁶⁶⁾。イマチニブが SSc-ILD の進行を抑制する可能性はあるが、これまでプラセボなど対照群を設定した無作為化比較試験が実施されておらず、効果に関する評価は困難である。

CQ5：ファーストライン治療でも進行する間質性肺疾患 (ILD) に対する治療にはどのようなものがあるか？

推奨文：ファーストライン治療で未使用の治療薬へのスイッチあるいは追加併用、自己末梢血造血幹細胞移植、肺移植登録を提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.6]

解説文：ファーストライン治療にもかかわらず間質性肺疾患 (ILD) が進行する場合の治療に関する無作為化比較試験で有効性が示されている唯一の治療法は自己末梢血造血幹細胞移植である。無作為化比較試験で SSc-ILD に対する効果が示されているシクロホスファミド (CYC)、ミコフェノール酸モフェチル (MMF)、トシリズマブ (TCZ)、リツキシマブ (RTX)、

ニンテダニブ (NTB) の薬剤間でのスイッチに関するエビデンスは現時点でない。NTB のプラセボ対照二重盲検無作為化比較試験では 6 ヶ月以上の安定用量の MMF を服用していた例が 48% 含まれ、MMF 前使用群は全体集団と有効性に差がなく、追加併用の有用性が示されている。ただし、この試験では組み入れ前の ILD 進行に関する情報は無い。高度呼吸機能低下例では肺移植による生存率の改善がヒストリカルコントロールとの比較で報告されており、60 歳未満では肺移植登録を検討すべきである。肺移植の適応外、移植待機中の高度呼吸機能低下例は無作為化比較試験で除外されており、薬物療法のエビデンスはない。

自己末梢血造血幹細胞移植： 自己末梢血造血幹細胞移植 (PBSCT) は、G-CSF と CYC により末梢血から造血幹細胞を動員、純化し、高用量 CYC や全身放射線照射などで骨髓細胞の根絶を行った後に、事前に採取した末梢血造血幹細胞を移植し、免疫系を再構築する治療である。海外を中心に実施された無作為オープン比較試験で、SSc/SSc-ILD に対する PBSCT の有用性が示されている¹⁶⁷⁾⁻¹⁶⁹⁾。米国で骨髓非破壊的な PBSCT 群と IVCY 群の無作為オープン比較試験 (ASSIST 試験) が実施された¹⁶⁷⁾。60 歳未満、4 年以内の罹病期間で、mRSS 14 以上で臓器病変がある、もしくは mRSS が 14 未満で進行性の ILD を有する dcSSc および lcSSc が組み入れられた。ILD に関しては全肺容量が予測値で 45% 未満の症例は除外された。組み入れ症例では前治療としてプレドニゾロン、MTX、IVCY、MMF などが用いられていた。PBSCT 群は IVCY 群と比較して移植後 2 年まで mRSS および FVC (予測値に対する%) の統計学的に有意な改善が持続した。12 カ月後の FVC (予測値に対する%) の変化率は PBSCT 群 10 例で +15%、IVCY 群 9 例で -9% と統計学的な有意差を認めた。移植関連死は認めていない。一方、欧州とカナダで実施された PBSCT と IVCY (月 1 回計 12 回) を比較する無作為オープン比較試験 (ASTIS 試験) では、PBSCT 群 79 例、IVCY 群 77 例とより多くの症例が組み入れられた。18~65 歳、罹病期間が 4 年以内の dcSSc で、mRSS 15 点以上の症例が組み入れられたが、重症主要臓器病変のある例は除外された。PBSCT 群の 21.5% で CYC による前治療が行われていた。2 年後の時点での FVC (予測値に対する%) 平均変化量は PBSCT 群で +6.3%、IVCY 群で -2.8% と統計学的に有意差を認めた。死亡もしくは臓器不全をエンドポイントとすると、1 年後は PBSCT 群でイベントが多い傾向にあったが、2 年後に両群間でイベント発生率が逆転し、7 年まで追跡したところ PBSCT 群で統計学的に有意に少なかった。PBSCT 群における治療関連死は 10% にみられ、死亡原因は進行性の心不全、心筋梗塞、急性呼吸窮迫症候群、Epstein-Barr ウイルス再活性化および悪性リンパ腫であった。また、感染症や心不全などの重篤な有害事象も PBSCT 群で有意に多かった。一方、疾患による死亡は PBSCT 群の 11% に比べて IVCY 群では 25% と多かった¹⁶⁸⁾。PBSCT 群 36 例と IVCY 群 39 例に層別化した第 II 相無作為オープン比較試験 (SCOT 試験) では、18~69 歳、罹病期間が 5 年以内で、画像上すりガラス影を認め、かつ FVC (予測値に対する%) が 70% 以下の dcSSc が組み込まれた。DLco (予測値に対する%) が 40% 未満もしくは FVC (予測値に対する%) が 45% 未満の患者は除外された。FVC の改善は PBSCT 群で 13 例、IVCY 群で 7 例に認めた。治療関連死は PBSCT 群で 6% に認められた。移植関連死亡の原因は細菌性髄膜炎と急性骨髄性白血病であった。一方で、イベントフリー率、生存率ともに PBSCT 群で IVCY 群に比べて良好であった (74% vs 47%、86% vs 51%)¹⁶⁹⁾。

日本国内の重症・難治性の自己免疫疾患患者 8 例 (SSc 5 例、全身性エリテマトーデス 1 例、無筋症候性皮膚筋炎 1 例、ウェゲナー肉芽腫症 1 例) を対象に PBSCT の効果・安全性を評価した第 I/II 相のオープン試験が実施された¹⁷⁰⁾。SSc 患者では、PBSCT 後に皮膚硬化、PaO₂、血清 KL-6 値、および HRCT により評価された ILD のいずれも改善した。有害事象として肺炎、敗血症および膀胱炎が 3 例、帯状疱疹が 4 例、サイトメガロウイルス感染症が 5 例で認められた。また、急性心不全や不整脈など心疾患が 3 例、悪性リンパ腫が 1 例で認められたが、移植関連死は認めなかった。また、mRSS 15 以上の dcSSc、難治性手指潰瘍、もしくは ILD のいずれかを有する SSc 患者 14 例を対象とした、PBSCT の効果および安全性を検証した第 II 相オープン試験後の観察研究では、10 年後の全生存率 93%、無イベント生存率は 40% であり、8 例 (57%) の患者が、PBSCT 後 6 ヶ月以内にベースラインから mRSS が 50% 以上減少した。ただし、6 例 (43%) が追跡期間中に皮膚硬化または ILD の進行により追加の免疫抑制治療を必要とした。PBSCT に関連する有害事象が 6 例 (43%) に認められた (生着症候群 1 例、生着症候群及び出血性膀胱炎 1 例、新規自己免疫疾患の発症 2 例、重篤な心筋症が 2 例)¹⁷¹⁾。

PBSCTにより呼吸機能低下が抑制されるが、5～10%で移植関連死や感染症などの重篤事象がみられるため適応となる症例を慎重に選択する必要がある。また、これまで実施された臨床試験では呼吸機能が高度に低下したILDは除外されており、ファーストライン治療でも進行するILDで呼吸機能が維持されている例での実施が望ましい。

逐次併用療法： 無作為化比較試験でILDに対する効果が示されているCYC、MMF、TCZ、RTX、NTBの薬剤間でのスイッチに関するエビデンスは現時点でない。これら薬剤の追加併用に関するエビデンスも限られる。SENSCIS試験では6ヶ月以上の安定用量のMMFを服用していた例が48%含まれ¹³⁶⁾、MMF前使用群は全体集団と有効性と安全性に差は認めず、MMFとNTBの併用の有用性が示された¹³⁸⁾。ただし、SENSCIS試験では組み入れ前のILD進行に関する情報はない。

作用機序から併用が推奨されない治療薬の組み合わせとして、CYCとMMF、CYCとRTXやTCZとRTXなどが挙げられる。CYCとMMFはともにB細胞を主な作用標的としており、骨髄障害など副作用プロファイルが共通する。RTXとCYCもB細胞を主な作用標的とする。さらに、RTXは重篤で可逆的な好中球減少を引き起こし、好中球減少に関連して重症感染症の発症が報告されており¹⁷²⁾¹⁷³⁾、CYCと併用することで、潜在的な毒性の増強が懸念される¹⁷⁴⁾。TCZとRTXの併用に関するデータは乏しいが、関節リウマチにおけるメタ解析で、2種類の生物学的抗リウマチ薬の併用は重篤な有害事象、特に重篤な感染症のリスクが増加することが示されている¹⁷⁵⁾。一方で、NTBは免疫系に対する作用が少なく抗線維化薬に分類されることから、免疫抑制薬やTCZ、RTXとの併用で重篤感染症リスクを上げる可能性は低いことが想定される。

肺移植： 末期肺病変のある60歳未満のSScに対して肺移植は選択肢となり、55歳未満では両肺移植、60歳未満では片肺移植が可能である。また、高度の呼吸機能低下がなくても、FVC（予測値に対する%）が80%未満、DLCO（予測値に対する%）が40%未満の呼吸機能低や酸素療法を必要とする例で肺移植の適応となる可能性がある¹⁷⁶⁾。

肺移植を受けたSSc患者の生存率は、特発性肺線維症や特発性肺動脈性肺高血圧症のために肺移植を受けた患者と比較して、術後2年間の生存率は同程度だった¹⁷⁷⁾。2005年5月から2015年4月までに肺移植を受けた15名のSSc患者に関して、非移植SSc患者と比較した単施設観察研究が行われ、SSc患者は年齢中央値が52歳で8名（53.3%）がdcSScであった。生存期間中央値は2.4年で、SScで移植された患者と、SSc以外の呼吸器疾患が原因で移植された患者の間に生存期間の差は認められなかった。SScの合併症はほとんどなく、肺移植後にPHの発症はなかった¹⁷⁸⁾。また、1993年から2016年の間にヨーロッパの14施設で肺移植または心肺移植を受けたSSc患者90名（平均年齢49±9歳）のデータが後ろ向きに解析されたが、1、3、5年後の生存率は、それぞれ81%、68%、61%であった。単変量解析では、女性（HR 2.11；95%CI 0.99-4.50）と移植理由としての肺動脈性肺高血圧症（HR 1.90；95%CI 0.96-3.92）が生存率の低下と関連する傾向が示された。これら要因が複合的に存在する場合、死亡リスクは肺動脈性肺高血圧症を持たない男性の3倍であった¹⁷⁹⁾。

高度呼吸機能低下例での薬物療法： 肺移植の適応外、移植待機中の高度呼吸機能低下例は無作為化比較試験で除外されており、薬物療法のエビデンスはない。Gohらの解析で、HRCTでの肺病変が20%以上のILD患者では10年生存率は43%と不良であった⁴⁴⁾。肺高血圧症合併例では3年生存率が約4割と極めて低い¹⁸⁰⁾。呼吸機能低下例の死因の多くは肺感染症、次いで気胸、肺癌、肺疾患による肺高血圧症（3群）を伴った心肺機能不全である。高度呼吸機能低下例では病変の可逆性は乏しく、免疫抑制薬使用は返って感染リスクを高めて死亡リスクを高める懸念から、リスク・ベネフィットの観点で薬剤治療を推奨すべきでないとされてきた。作用機序から免疫抑制作用がないと想定されているNTBについては高度呼吸機能低下病変に対してもベネフィットが得られる可能性があるが、現時点でエビデンスはない。NTBの使用の際には、血管の脆弱性や肺高血圧症の発症・悪化が懸念される。VEGFシグナル阻害は、血管の脆弱化をもたらす血管形成と修復の調節障害を介した出血リスクの上昇と関連する可能性がある¹⁸¹⁾。動物モデルでは、VEGF阻害と低酸素への曝露により、肺動脈性肺高血圧症に典型的な組織学的特徴である叢状病変を伴う肺高血圧症が発症する¹⁸²⁾。したがって、高度呼吸機能低下例では酸素療法、呼吸リハビリテーションなど支持療法を行うことを原則とし、その上

で薬物療法を検討する際には免疫抑制による感染症の誘発、抗線維化薬による血管脆弱性や肺高血圧症の誘導リスク、肺癌や気胸などのリスクを考慮してリスクベネフィットに基づいた慎重な判断が必要である。

<文献>

- 1) Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-4.
- 2) Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-15.
- 3) Perelas A, Silver RM, Arrossi AV, et al. Systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 304-20.
- 4) Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 1283-9.
- 5) White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29: 371-90.
- 6) Schurawitzki H, Stiglbauer R, Graninger W, et al. Interstitial lung disease in progressive systemic sclerosis: high-resolution CT versus radiography. *Radiology* 1990; 176: 755-9.
- 7) Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2012; 64: 519-24.
- 8) Suliman YA, Dobrota R, Huscher D, et al. Brief report: pulmonary function tests: high rate of false-negative results in the early detection and screening of scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256-61.
- 9) Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TD, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 2069-73.
- 10) Hoffmann-Vold AM, Maher TM, Philpot EE, et al. The identification and management of interstitial lung disease in systemic sclerosis: evidence-based European consensus statements. *Lancet Rheumatology* 2020; 2: e71-83.
- 11) 膠原病に伴う間質性肺疾患 診断と治療指針 2020 日本呼吸器学会・日本リウマチ学会. メディカルレビュー社 2020
- 12) Kuwana M, Shirai Y, Takeuchi T. Elevated Serum Krebs von den Lungen-6 in Early Disease Predicts Subsequent Deterioration of Pulmonary Function in Patients with Systemic Sclerosis and Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol* 2016; 43: 1825-31.
- 13) Hoffmann-Vold AM, Allanore Y, Alves M, et al. Progressive interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease in the EUSTAR database. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 219-27.
- 14) Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 1382-7.
- 15) Hassan RI, Lubertino LI, Barth MA, et al. Lung ultrasound as a screening method for interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis. *J Clin Rheumatol* 2019; 25: 304-7.
- 16) Tardella M, Di Carlo M, Carotti M, et al. Ultrasound B-lines in the evaluation of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: cut-off point definition for the presence of significant pulmonary fibrosis. *Medicine (Baltimore)* 2018; 97: e0566.
- 17) Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc* 1982; 14: 377-81.
- 18) Beretta L, Santaniello A, Lemos A, et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 296-301.
- 19) Fletcher CM, Elmes PC, Fairbairn AS, et al. The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Br Med J* 1959; 2: 257-66.

- 20) Theodore AC, Tseng CH, Li N, et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012; 142: 614-21.
- 21) Sinha A, Patel AS, Siegert RJ, et al. The King's Brief Interstitial Lung Disease (KBILD) questionnaire: an updated minimal clinically important difference. *BMJ Open Respiratory Research* 2019; 6: e000363.
- 22) Saketkoo LA, Scholand MB, Lammi MR, et al. Patient-reported outcome measures in systemic sclerosis-related interstitial lung disease for clinical practice and clinical trials. *J Scleroderma Relat Disord* 2020; 5: 48-60.
- 23) Steen VD, Medsger TA, Jr. Severe organ involvement in systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2000; 43: 2437-44.
- 24) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The joint task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society Of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS) : Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC) , International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) . *Eur Heart J* 2016; 37: 67-119.
- 25) Khanna D, Mittoo S, Aggarwal R, et al. Connective Tissue Disease-associated Interstitial Lung Diseases (CTD-ILD) - Report from OMERACT CTD-ILD Working Group. *J Rheumatol* 2015; 42: 2168-71.
- 26) Cottin V, Hirani NA, Hotchkiss DL, et al: Presentation, diagnosis and clinical course of the spectrum of progressive fibrosing interstitial lung diseases. *Eur Respir Rev Eur Respir Rev.* 2018; 27: 180076.
- 27) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, et al. Nintedanib in progressive fibrosing interstitial lung diseases. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718-27.
- 28) Jaeger VK, Wirz EG, Allanore Y, et al. Incidences and risk factors of organ manifestations in the early course of systemic sclerosis: A longitudinal EUSTAR study. *PLoS One* 2016; 11: e0163894.
- 29) Nihtyanova SI, Sari A, Harvey JC, et al. Using autoantibodies and cutaneous subset to develop outcome-based disease classification in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 465-76.
- 30) Launay D, Remy-Jardin M, Michon-Pasturel U, et al. High resolution computed tomography in fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006; 33: 1789-801.
- 31) Nihtyanova SI, Schreiber BE, Ong VH, et al. Prediction of pulmonary complications and long-term survival in systemic sclerosis. *Arthritis Rheumatol* 2014;66:1625-35.
- 32) Briggs DC, Vaughan RW, Welsh KI, et al. Immunogenetic prediction of pulmonary fibrosis in systemic sclerosis. *Lancet* 1991; 338: 661-2.
- 33) Karimi-Shah BA, Chowdhury BA. Forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis--FDA review of pirfenidone and nintedanib. *N Engl J Med* 2015; 372: 1189-91.
- 34) Jensen RL, Teeter JG, England RD, et al. Instrument accuracy and reproducibility in measurements of pulmonary function. *Chest* 2007; 132: 388-95.
- 35) Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 374-81.
- 36) Caron M, Hoa S, Hudson M, et al. Pulmonary function tests as outcomes for systemic sclerosis interstitial lung disease. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170102.
- 37) Richeldi L, Ryerson CJ, Lee JS, et al. Relative versus absolute change in forced vital capacity in idiopathic pulmonary fibrosis. *Thorax* 2012; 67: 407-11.
- 38) Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al. Improved cough and cough-specific quality of life in patients treated for scleroderma-related interstitial lung disease: results of Scleroderma Lung Study II. *Chest* 2017; 151: 813-20.
- 39) Durham MT, Hoffmann-Vold AM, Eagan TM, et al. ILD-specific health-related quality of life in systemic sclerosis-associated ILD compared with IPF. *BMJ Open Respir Res* 2020; 7: e000598.

- 40) Kafaja S, Clements PJ, Wilhalme H, et al. Reliability and minimal clinically important differences of forced vital capacity: Results from the Scleroderma Lung Studies (SLS-I and SLS-II) . *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 644-52.
- 41) Carnevale A, Silva M, Maietti E, et al. Longitudinal change during follow-up of systemic sclerosis: correlation between high-resolution computed tomography and pulmonary function tests. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 213-19.
- 42) Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134: 358-67.
- 43) Ariani A, Silva M, Bravi E, et al. Overall mortality in combined pulmonary fibrosis and emphysema related to systemic sclerosis. *RMD Open* 2019; 5: e000820.
- 44) Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-54.
- 45) Warrick JH, Bhalla M, Schabel SI, et al. High resolution computed tomography in early scleroderma lung disease. *J Rheumatol* 1991; 18: 1520-8.
- 46) Romei C, Tavanti LM, Taliani A, et al. Automated computed tomography analysis in the assessment of idiopathic pulmonary fibrosis severity and progression. *Eur J Radiol* 2020; 124: 108852.
- 47) Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo. *Chest* 2009; 136: 1333-40.
- 48) Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 963-74.
- 49) Jacob J, Bartholmai BJ, Rajagopalan S, et al. Automated computer-based CT stratification as a predictor of outcome in hypersensitivity pneumonitis. *Eur Radiol* 2017; 27: 3635-46.
- 50) Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, et al. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. *Chest* 1984; 85: 751-8.
- 51) Buch MH, Denton CP, Furst DE, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 169-73.
- 52) Wilsher M, Good N, Hopkins R, et al. The six-minute walk test using forehead oximetry is reliable in the assessment of scleroderma lung disease. *Respirology* 2012; 17: 647-52.
- 53) Rizzi M, Sarzi-Puttini P, Airoidi A, et al. Performance capacity evaluated using the 6-minute walk test: 5-year results in patients with diffuse systemic sclerosis and initial interstitial lung disease. *Clin Exp Rheumatol* 2015; 33: S142-7.
- 54) Elhai M, Hoffmann-Vold AM, Avouac J, et al. Performance of candidate serum biomarkers for systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Arthritis Rheumatol* 2019; 71: 972-82.
- 55) Doishita S, Inokuma S, Asashima H, et al. Serum KL-6 level as an indicator of active or inactive interstitial pneumonitis associated with connective tissue diseases. *Intern Med* 2011; 50: 2889-92.
- 56) Inoue Y, Kaner RJ, Guiot J, et al. Diagnostic and prognostic biomarkers for chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype. *Chest* 2020; 158: 646-59.
- 57) Shirai Y, Fukue R, Kaneko Y, et al. Clinical relevance of the serial measurement of Krebs von den Lungen-6 levels in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Diagnostics* 2021; 11: 2007.
- 58) Gigante A, Rossi Fanelli F, Lucci S, et al. Lung ultrasound in systemic sclerosis: correlation with high-resolution computed tomography, pulmonary function tests and clinical variables of disease. *Intern Emerg Med* 2016; 11: 213-7.
- 59) Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modelling. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 1464-71.
- 60) Assassi S, Sharif R, Lasky RE, et al. Predictors of interstitial lung disease in early systemic sclerosis: a prospective longitudinal study of the GENISOS cohort. *Arthritis Res Ther* 2010; 12:

R166.

- 61) Wu W, Jordan S, Graf N, et al. Progressive skin fibrosis is associated with a decline in lung function and worse survival in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis in the European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) cohort. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 648-56.
- 62) Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, Lucas M, et al. Skin thickness progression rate: a predictor of mortality and early internal organ involvement in diffuse scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 104-9.
- 63) Wangkaew S, Thongwitokomarn H, Prasertwittayakij N, et al. Rapid skin thickness progression rate is associated with high incidence rate of cardiopulmonary complications in patients with early diffuse cutaneous systemic sclerosis: inception cohort study. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38 Suppl 125: 98-105.
- 64) Wu W, Jordan S, Becker MO, et al. Prediction of progression of interstitial lung disease in patients with systemic sclerosis: the SPAR model. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 1326-32.
- 65) Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 408-13.
- 66) Gilson M, Zerkak D, Wipff J, et al. Prognostic factors for lung function in systemic sclerosis: prospective study of 105 cases. *Eur Respir J* 2010; 35: 112-7.
- 67) Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 146-50.
- 68) Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Short-term progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis predicts long-term survival in two independent clinical trial cohorts. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 122-30.
- 69) Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 155-60.
- 70) Khanna D, Nagaraja V, Tseng CH, et al. Predictors of lung function decline in scleroderma-related interstitial lung disease based on high-resolution computed tomography: implications for cohort enrichment in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease trials. *Arthritis Res Ther* 2015; 17: 372.
- 71) Takei R, Arita M, Kumagai S, et al. Radiographic fibrosis score predicts survival in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Respirology* 2018; 23: 385-91.
- 72) Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging* 2007; 22: 120-4.
- 73) Ferrazza AM, Gigante A, Gasperini ML, et al. Assessment of interstitial lung disease in systemic sclerosis using the quantitative CT algorithm CALIPER. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 1537-42.
- 74) Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146: 422-36.
- 75) Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO₂) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO₂) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009; 64: 626-30.
- 76) Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2013; 65: 1375-80.
- 77) Khan K, Xu S, Nihtyanova S, et al. Clinical and pathological significance of interleukin 6 overexpression in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1235-42.
- 78) De Lauretis A, Sestini P, Pantelidis P, et al. Serum interleukin 6 is predictive of early functional decline and mortality in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology* 2013; 40: 435-46.
- 79) Volkmann ER, Tashkin DP, Kuwana M, et al. Progression of interstitial lung disease in systemic sclerosis: The importance of pneumoproteins Krebs von den Lungen 6 and CCL18. *Arthritis*

- Rheumatol* 2019; 71: 2059-67.
- 80) Salazar GA, Kuwana M, Wu M, et al. KL-6 but not CCL-18 is a predictor of early progression in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2018; 45: 1153-58.
 - 81) Cao XY, Hu SS, Xu D, et al. Serum levels of Krebs von den Lungen-6 as a promising marker for predicting occurrence and deterioration of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease from a Chinese cohort. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 108-15.
 - 82) Satoh H, Kurishima K, Ishikawa H, et al. Increased levels of KL-6 and subsequent mortality in patients with interstitial lung diseases. *J Intern Med* 2006; 260: 429-34.
 - 83) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1581-6.
 - 84) Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008; 134: 601-05.
 - 85) Morisset J, Vittinghoff E, Elicker BM, et al. Mortality Risk Prediction in Scleroderma-Related Interstitial Lung Disease: The SADL Model. *Chest* 2017; 152: 999-1007.
 - 86) de Jonge ME, Huitema AD, Rodenhuis S, et al. Clinical pharmacokinetics of cyclophosphamide. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 1135-64.
 - 87) Cupps TR, Edgar LC, Fauci AS. Suppression of human B lymphocyte function by cyclophosphamide. *J Immunol* 1982; 128: 2453-7.
 - 88) 塩野義製薬株式会社. 注射用エンドキサン® 100mg/500mg添付文書. 2021年8月改訂. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4211401D1033_1_20/
 - 89) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354: 2655-66.
 - 90) Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol* 2011; 21: 296-301.
 - 91) Airò P, Danieli E, Rossi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25: 293-6.
 - 92) Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J* 2008; 2: 39-45.
 - 93) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1026-34.
 - 94) Volkmann ER, Tashkin DP, Sim M, et al. Cyclophosphamide for Systemic Sclerosis-related Interstitial Lung Disease: A Comparison of Scleroderma Lung Study I and II. *J Rheumatol* 2019; 46: 1316-25.
 - 95) Pavlov-Dolijanovic S, Vujasinovic Stupar N, Zugic V, et al. Long-term effects of immunosuppressive therapy on lung function in scleroderma patients. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 3043-50.
 - 96) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3962-70.
 - 97) Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35: 1064-72.
 - 98) van den Hombergh WMT, Simons SO, Teesselink E, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label

- study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2715-22.
- 99) Bruni C, Tashkin DP, Steen V, et al. Intravenous versus oral cyclophosphamide for lung and/or skin fibrosis in systemic sclerosis: an indirect comparison from EUSTAR and randomised controlled trials. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(Suppl 125): 161-8.
 - 100) Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, et al. Scleroderma Lung Study. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med* 2011; 124: 459-67.
 - 101) Faurschou M, Sorensen IJ, Mellekjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35: 100-5.
 - 102) Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2797-808.
 - 103) Tiev KP, Rivière S, Hua-Huy T, et al. Exhaled NO predicts cyclophosphamide response in scleroderma-related lung disease. *Nitric Oxide* 2014; 40:17-21.
 - 104) Ritter ML, Pirofski L. Mycophenolate mofetil: effects on cellular immune subsets, infectious complications, and antimicrobial activity. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 290-7.
 - 105) Coscia LA, Constantinescu S, Moritz MJ, et al. Report from the National Transplantation Pregnancy Registry (NTPR): outcomes of pregnancy after transplantation. *Clin Transpl* 2010: 65-85.
 - 106) 中外製薬株式会社. セルセプト® カプセル 250/ 懸濁用散 31.8% 添付文書. 2021年6月改訂. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999017B1025_1_12/
 - 107) Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013; 191: 483-9.
 - 108) Tzouveleakis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637.
 - 109) Shenoy PD, Bavaliya M, Sashidharan S, et al. Cyclophosphamide versus mycophenolate mofetil in scleroderma interstitial lung disease (SSc-ILD) as induction therapy: a single-centre, retrospective analysis. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 123.
 - 110) Owen C, Ngian GS, Elford K, et al. Mycophenolate mofetil is an effective and safe option for the management of systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: results from the Australian Scleroderma Cohort Study. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (Suppl 100): 170-6.
 - 111) Ma X, Tang R, Luo M, et al. Efficacy of mycophenolate mofetil versus cyclophosphamide in systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3185-93.
 - 112) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-19.
 - 113) Volkmann ER, Tashkin DP, Li N, et al. Mycophenolate Mofetil Versus Placebo for Systemic Sclerosis-Related Interstitial Lung Disease: An Analysis of Scleroderma Lung Studies I and II. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1451-60.
 - 114) Mendoza FA, Lee-Ching C, Jimenez SA. Recurrence of progressive skin involvement following discontinuation or dose reduction of Mycophenolate Mofetil treatment in patients with diffuse Systemic Sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 135-9.
 - 115) 日本リウマチ学会. 関節リウマチ (RA) に対するIL-6阻害薬使用の手引き (2020年2月1日改訂版)https://www.ryumachi.jp/publish/guide/guideline_il-6/
 - 116) 中外製薬株式会社. アクテムラ皮下注162mgシリンジ / アクテムラ皮下注162mgオートインジェクター 添付文書. 2021年2月改訂. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/6399421G1022_1_16/

- 117) Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387: 2630-40.
- 118) Khanna D, Denton CP, Lin CJF, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in systemic sclerosis: results from the open-label period of a phase II randomised controlled trial (faSScinate). *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 212-20.
- 119) Roofeh D, Lin CJF, Goldin J, et al. Tocilizumab Prevents Progression of Early Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73:1301-10.
- 120) Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Long-Term Safety and Efficacy of Tocilizumab in Early Systemic Sclerosis-Interstitial Lung Disease: Open Label Extension of a Phase 3 Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2021 Dec 1. 10.1164/rccm.202103-0714OC. Epub ahead of print.
- 121) Koike T, Harigai M, Inokuma S, et al. Effectiveness and safety of tocilizumab: postmarketing surveillance of 7901 patients with rheumatoid arthritis in Japan. *J Rheumatol* 2014; 41: 15-23.
- 122) Nishimoto N, Ito K, Takagi N. Safety and efficacy profiles of tocilizumab monotherapy in Japanese patients with rheumatoid arthritis: meta-analysis of six initial trials and five long-term extensions. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 222-32.
- 123) Smolen JS, Beaulieu A, Rubbert-Roth A, et al. Effect of interleukin-6 receptor inhibition with tocilizumab in patients with rheumatoid arthritis (OPTION study): a double-blind, placebo-controlled, randomised trial. *Lancet* 2008; 371: 987-97.
- 124) Emery P, Keystone E, Tony HP, et al. IL-6 receptor inhibition with tocilizumab improves treatment outcomes in patients with rheumatoid arthritis refractory to anti-tumour necrosis factor biologicals: results from a 24-week multicentre randomised placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 1516-23.
- 125) Stone JH, Klearman M, Collinson N. Trial of Tocilizumab in Giant-Cell Arteritis. *N Engl J Med* 2017; 377: 1494-95.
- 126) 全薬工業株式会社 リツキサン点滴静注 100mg / リツキサン点滴静注 500mg 添付文書. 2021年12月改訂. https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/4291407A1035_1_10/
- 127) Sircar G, Goswami RP, Sircar D, et al. Intravenous cyclophosphamide vs rituximab for the treatment of early diffuse scleroderma lung disease: open label, randomized, controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 2106-13.
- 128) Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019; 78: 979-87.
- 129) Ebata S, Yoshizaki A, Oba K, et al. Safety and efficacy of rituximab in systemic sclerosis (DESIREs): a double-blind, investigator-initiated, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e489-97
- 130) Goswami RP, Ray A, Chatterjee M, et al. Rituximab in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 557-67.
- 131) Hoffmann-Vold A, Brunborg C, Tirelli F, et al. The impact and outcome of COVID-19 on systemic sclerosis registered in the European Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR). 7th Systemic Sclerosis World Congress, OC48.
- 132) Andersen KM, Bates BA, Rashidi ES, et al. Long-term use of immunosuppressive medicines and in-hospital COVID-19 outcomes: a retrospective cohort study using data from the National COVID Cohort Collaborative. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e33-41.
- 133) Spiera R, Jinich S, Jannat-Khah D. Rituximab, but not other antirheumatic therapies, is associated with impaired serological response to SARS-CoV-2 vaccination in patients with rheumatic diseases. *Ann Rheum Dis* 2021; 80: 1357-9.

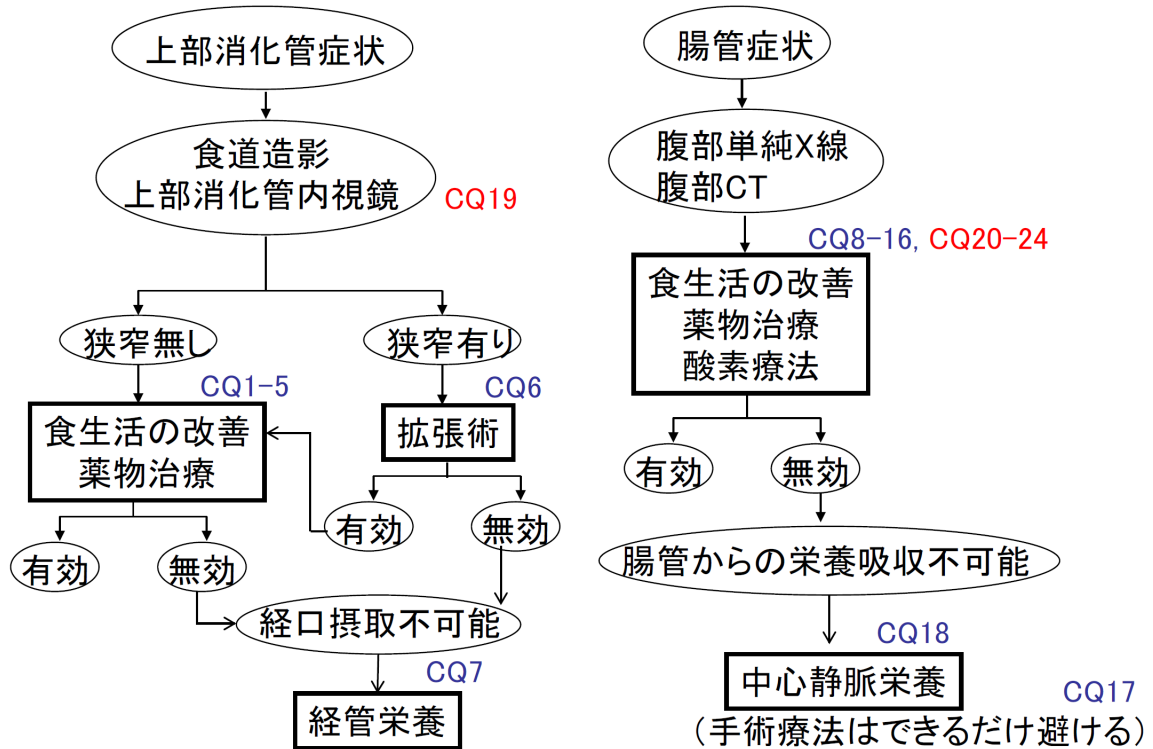
- 134) 日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社 オフェブカプセル 100mg / オフェブカプセル 150mg 添付文書. 2020 年 8 月改訂.
https://www.info.pmda.go.jp/go/pack/3999039M1022_1_10/
- 135) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2014; 370: 2071-82.
- 136) Distler O, Highland KB, Gahlemann M, et al. Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518-28.
- 137) Seibold JR, Maher TM, Highland KB, et al. Safety and tolerability of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: data from the SENSICIS trial. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1478-84.
- 138) Highland KB, Distler O, Kuwana M, et al. Efficacy and safety of nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease treated with mycophenolate: a subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 96-106.
- 139) Kuwana M, Ogura T, Makino S, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: A Japanese population analysis of the SENSICIS trial. *Mod Rheumatol* 2021; 31: 141-50.
- 140) Azuma A, Chung L, Behera D, et al. Efficacy and safety of nintedanib in Asian patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: Subgroup analysis of the SENSICIS trial. *Respir Investig* 2021; 59: 252-9.
- 141) Maher TM, Mayes MD, Kreuter M, et al. Effect of Nintedanib on Lung Function in Patients With Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease: Further Analyses of a Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 671-6.
- 142) Kuwana M, Allanore Y, Denton CP, et al. Nintedanib in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: subgroup analyses by autoantibody status and skin score. *Arthritis Rheumatol* 2022; 74: 518-26.
- 143) Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 205-12.
- 144) 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. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 1009-15.
- 145) Clements PJ, Lachenbruch PA, Sterz M, et al. Cyclosporine in systemic sclerosis. Results of a forty-eight-week open safety study in ten patients. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 75-83.
- 146) Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, et al. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis* 2009; 12: 239-42.
- 147) Herrick AL, Griffiths-Jones DJ, Ryder WD, et al. Clinical trial protocol: PRednisolone in early diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (PRedSS). *J Scleroderma Relat Disord* 2021; 6: 146-153.
- 148) Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma associated joint disease. *J Rheumatol* 2007; 34: 1636-37.
- 149) Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1433-39.
- 150) de Paoli FV, Nielsen BD, Rasmussen F, et al. Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43: 342-5.
- 151) Khanna D, Spino C, Johnson S, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72: 125-36.
- 152) Khanna D, Albera C, Fischer A, et al. An open-label, phase II study of the safety and tolerability of pirfenidone in patients with scleroderma-associated interstitial lung disease: the LOTUSS Trial. *J Rheumatol* 2016; 43: 1672-9.
- 153) Acharya N, Sharma SK, Mishra D, et al. Efficacy and safety of pirfenidone in systemic sclerosis-related interstitial lung disease—a randomised controlled trial. *Rheumatol Int* 2020; 40: 703-10.

- 154) Beyer C, Reich N, Schindler SC, et al. Stimulation of soluble guanylate cyclase reduces experimental dermal fibrosis. *Ann Rheum Dis* 2012; 71: 1019-26.
- 155) 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: 618-25.
- 156) Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al: Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2010; 62: 2101-8.
- 157) Furuya Y, Kuwana M: Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol* 2011; 38: 2186-92.
- 158) Raghu G, Behr J, Brown KK, et al: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158: 641-49.
- 159) Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al: Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42: 1622-32.
- 160) Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al: Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1967-78.
- 161) Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al: Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70: 1003-9.
- 162) Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, et al: A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 3540-46.
- 163) Bournia VK, Evangelou K, Sfikakis PP: Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: a review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42: 377-90.
- 164) Guo L, Chen XX, Gu YY, et al: Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31: 1395-1400.
- 165) Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al: Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R144.
- 166) Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, et al: A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 49-52.
- 167) Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378: 498-506.
- 168) van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311: 2490-8.
- 169) Sullivan KM, Goldmuntz EA, Keyes-Elstein L, et al. Myeloablative Autologous Stem-Cell Transplantation for Severe Scleroderma. *N Engl J Med* 2018; 378: 35-47.
- 170) Tsukamoto H, Nagafuji K, Horiuchi T, et al. A phase I-II trial of autologous peripheral blood stem cell transplantation in the treatment of refractory autoimmune disease. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 508-14.
- 171) Nakamura H, Odani T, Yasuda S, et al. Autologous haematopoietic stem cell transplantation for Japanese patients with systemic sclerosis: Long-term follow-up on a phase II trial and treatment-related fatal cardiomyopathy. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 879-84.
- 172) Voog E, Morschhauser F, Solal-Celigny P. Neutropenia in patients treated with rituximab. *N Engl J Med* 2003; 348: 2691-4

- 173) Tesfa D, Ajeganova S, Hagglund H, et al. Late-onset neutropenia following rituximab therapy in rheumatic diseases: association with B lymphocyte depletion and infections. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2209–14.
- 174) Chung SA, Langford CA, Maz M, et al. 2021 American College of Rheumatology/Vasculitis Foundation Guideline for the Management of Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73: 1088-105.
- 175) Boleto G, Kanagaratnam L, Dramé M, et al. Safety of combination therapy with two bDMARDs in patients with rheumatoid arthritis: A systematic review and meta-analysis. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 35-42.
- 176) Leard LE, Holm AM, Valapour M, et al. Consensus document for the selection of lung transplant candidates: An update from the International Society for Heart and Lung Transplantation. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1349-79.
- 177) Schachna L, Medsger TA Jr, Dauber JH et al. Lung transplantation in scleroderma compared with idiopathic pulmonary fibrosis and idiopathic pulmonary arterial hypertension. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3954-61.
- 178) Fernández-Codina A, Berastegui C, Pinal-Fernández I, et al. Lung transplantation in systemic sclerosis: a single center cohort study. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 79–84.
- 179) Pradère P, Tudorache I, Magnusson J, et al. An international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 903-11.
- 180) Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 569-77.
- 181) Apte RS, Chen DS, Ferrara N. VEGF in signaling and disease: Beyond discovery and development. *Cell* 2019; 176: 1248–64.
- 182) Abe K, Toba M, Alzoubi A, et al. Formation of plexiform lesions in experimental severe pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2010; 121: 2747–54.

3. 消化管

消化管病変の診療アルゴリズム



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^{1,2,3}。

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^{4,5}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⁶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⁷。

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⁶。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) と晚期 (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 でのみ改善をみとめたとしている⁸。

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⁹⁻¹¹。

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¹²⁻¹⁴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¹⁵⁻¹⁹。さらに、オクトレオチド¹⁹⁻²¹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^{22,23}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^{24,25}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²⁶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²⁷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²⁸。

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^{29,30}。

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^{30,31}、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³²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³³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³⁴、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^{35,36}、そこから腺癌が発症することがある³¹。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^{7,37}。

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^{17,38-40}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⁴¹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⁴²。ただし、食道切除術は死亡率を上昇させたとの報告が有り、適応を十分に検討すべきである⁴³。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^{42,43}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^{44,45}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⁴⁶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あ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^{47,48}がある。

QC7. 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⁴⁹。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⁵⁰もある。

QC8. 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⁵¹。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²⁴。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^{24,52,53}。

Marie I.らは、SScのSIBO患者21名にニューキノロン系のノル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⁵⁴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⁵⁵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^{52,56}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⁵⁷⁻⁵⁹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^{60,61}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⁶²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^{53,63}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⁵³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。

QC9. 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^{53,64}、高繊維成分の食品を避けること³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

⁵³である。また、下痢症状が続く場合には、ラクトース（乳糖）⁶⁵やフルクトース（果糖）⁶⁶の摂取を避けることも有用な場合がある⁵³。

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⁵³。

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^{67,68}やモチリン作用を有するエリスロマイシン⁶⁹は偽性腸閉塞に有用で、メトクロプラミド⁷⁰⁻⁷²やモサプリド⁹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-HT₄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^{10,73}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^{20,74,75}。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¹⁹。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、通常便秘症状^{76,77}に加えて、腹部手術後⁷⁸⁻⁸⁰や脳卒中後^{81,82}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⁸³⁻⁸⁵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^{86,87}。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⁸⁸。

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、ほとんどは腸管嚢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⁸⁹。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⁹⁰。

CQ15 腸管嚢腫様気腫症に対して酸素療法は有用か？

推奨文：腸管嚢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における腸管嚢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。難治性の腸管嚢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⁹¹⁻⁹³。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⁹⁴ およびレビュー⁹⁵ の中の記述を認めた。31例のSSc患者に少なくとも4週間ピロ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⁹⁶。コリン類似薬の塩化ベ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ベ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⁹⁷。

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¹¹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⁹⁸。手術療法は治療抵抗性の偽性腸管閉塞、腸管嚢腫様気腫症による消化管穿孔の場合に限られ^{70,99}、回盲弁を温存することが望ましいと報告されている¹⁰⁰。

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¹⁰⁰。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¹⁰¹⁻¹⁰⁵。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¹⁰¹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¹⁰¹。

QC19 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¹⁰⁶。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¹⁰⁷。

QC20 腸の蠕動運動低下に対してエロピ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ピ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]

解説文：エロピ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ピ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 相試験ではエロピキシバット 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¹⁰⁸ ほか、多くの臨床試験の結果がある。

QC21 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]

解説文：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¹⁰⁹。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¹¹⁰。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]

解説文：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、システマ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マティックレビューが報告されている¹¹¹ 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¹¹²。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¹¹³。

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]

解説文：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¹¹⁴。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]

解説文：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^{115,116}、便秘型過敏性腸炎^{117,118}、オピオイド誘発便秘¹¹⁹に対する臨床試験が多数行われ、システマ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, Branesu 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 gastrointestinal 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, 鍬塚 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. 臨皮 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 cecocolic 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. Alsalimy 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.

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

[合意度 8.8]

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

[合意度 8.8]

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、新規の貧血や血小板減少、心嚢液貯留、うっ血性心不全を伴う心イベント、腱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提案する。

推奨度 3 エビデンスレベル B

[合意度 8.8]

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

[合意度 8.9]

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

[合意度 8.5]

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用いる。

推奨度 1 エビデンスレベル A

[合意度 8.8]

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る。

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

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： $(104 \times \text{Cys-C} - 1.019 \times 0.996 \text{ 年齢(歳)}) - 8$

女性： $(104 \times \text{Cys-C} - 1.019 \times 0.996 \text{ 年齢(歳)}) \times 0.929 - 8$

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

[合意度 9.0]

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、生命予後改善に参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

[合意度 8.7]

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 8.3]

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管理を行うことを推奨する。

推奨度 1 エビデンスレベル A

[合意度 8.8]

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 後に透析管理となった患者に対して、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

[合意度 8.2]

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たが、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, Franssen 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. Chrabaszcz 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.

5. 心臓

心臓病変の診療アルゴリズム

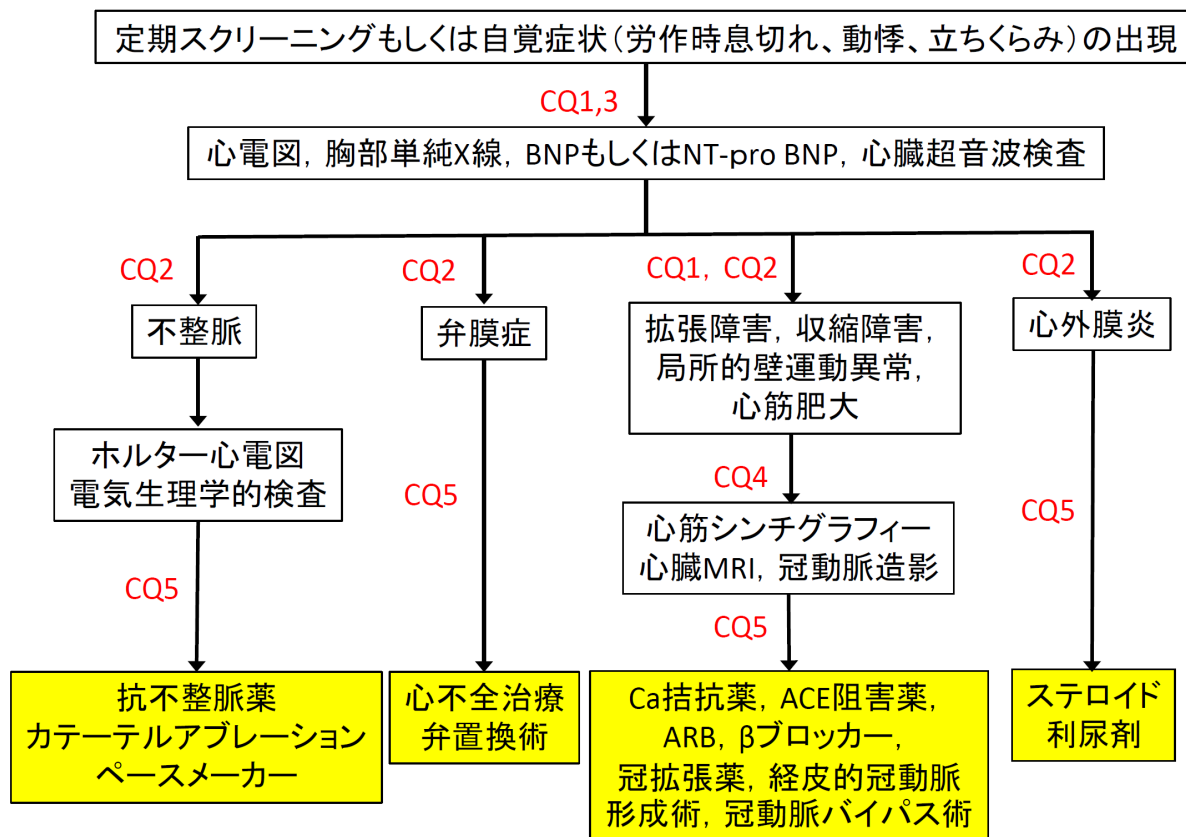


表 2. 心臓病変の重症度分類

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

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

CQ1. SScにおける心臓の拡張障害の頻度はどの程度か？

推奨文：拡張障害はSScに合併する心臓病変として最も頻度が多く、約20%のSSc患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度：1C

[合意度 8.8]

解説：Gooteらは、570人のSSc患者からなるフランスのコホートから、左室弛緩遅延($E/A \leq 1$ 及び左室流入血流減速時間($DcT > 240ms$))、もしくは拘束型左室流入血波形($E/A > 2$ 、もしくは $E/A > 1$ かつ $DcT \leq 140ms$)により定義した拡張障害を17.7%に認めたことを報告している¹⁾。また、Hinchcliffらは153名のSSc患者の心エコーを解析したところ、「側壁の僧帽弁輪速度($e' < 10cm/s$ (55歳未満の場合)、 $e' < 9cm/s$ (55-65歳の場合)、 $e' < 8cm/s$ (65歳を超える場合))」により定義した拡張障害を23%に認めたことを報告している²⁾。一方、Meuneらは100名のSSc患者の解析を行い、拡張障害を $e' < 10cm/s$ と定義した場合にその頻度を30%としている³⁾。しかし、この報告の対象患者の平均年齢は 54 ± 14 歳であることから、対象患者の中には55歳以上の者も多く含まれ、Meuneらの定義した拡張障害を有する患者の一部はHinchcliffらの拡張障害の定義を満たさないと考えられる。近年では、拡張障害の評価法としては、前負荷に依存する E/A よりもこれに依存しない E/e' の方が好ましいとされ、 $E/e' > 15$ を拡張障害と定義することが一般的である。Leeらは、SSc患者においても E/A よりも E/e' の方が拡張障害を鋭敏に反映することを報告するとともに、 $E/e' > 15$ で定義したSSc患者における拡張障害の頻度を17.1%(6/35)と報告している⁴⁾。その後の報告では拡張障害の頻度は17-44%と幅があるが⁵⁾⁻⁸⁾、Systematic Reviewではその頻度は16%とされ⁹⁾、拡張障害をどのように定義するかによりその頻度は若干異なるが、SSc患者の約20%に拡張障害を認めると考えられる。

CQ2.SScに伴う心臓病変にはその他にどのようなものがあるか？

推奨文：SScに合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症(大動脈弁、僧帽弁)などがあり、その検索を行うことを推奨する。

推奨度：1C

[合意度 8.7]

解説：SScに合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症(大動脈弁、僧帽弁)などがあり、その合併頻度はびまん皮膚硬化型全身性強皮症(diffuse cutaneous SSc: dcSSc)で10~32%、限局皮膚硬化型全身性強皮症(limited cutaneous SSc: lcSSc)で12~23%とされている¹⁰⁾。自覚症状のないものも含めればほとんどの症例に存在するとも言われる。心機能が正常であっても、ほとんどの症例でびまん性の心筋線維化を認める。進行すると収縮不全を呈することもあるが、収縮能が正常な症例であっても、多くの場合拡張障害を認める(CQ1参照)。また、冠動脈疾患の合併率も高く、Ungprasertらが行ったメタ解析によれば、SSc患者における合併率は年齢や性別を合わせた対照群の1.82倍にもなるため¹¹⁾、問診などから冠動脈疾患の合併を疑った場合には運動負荷試験や冠動脈CTなどの精査を考慮する。さらに、洞房結節、房室結節の繊維化により、洞不全、I°房室ブロック、心房細動、上室性・心室性期外収縮、上室性頻拍、心室頻拍などの様々な不整脈が認められる¹²⁾。40%以上の症例に心嚢液貯留を認めたとの報告もあるが、多くの場合臨床的には問題とはならない¹³⁾。SSc患者の18%に大動脈弁閉鎖不全症(AR)を、48%に僧帽弁閉鎖不全症(MR)を認めたとの報告があるが、多くは軽症である¹⁴⁾。年齢と相関があるとされているが、SSc患者においてAR及びMRが多い原因は分かっていない。大動脈弁狭窄症(AS)なども含め、SScの患者において弁膜症を有する割合は、対照群に比して4~5倍に上ると報告されている¹⁵⁾、¹⁶⁾。また、dcSScの方がlcSScよりも心臓病変が早く発現しやすいことが報告されている¹⁷⁾。

CQ3. SScに伴う心臓病変の血清学的指標にはどのようなものがあるか？

推奨文：心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーのBNP及びNT-proBNPの測定を提案する。

推奨度：2C

[合意度 8.7]

解説：BNP及びNT-proBNPはSSc-PAH患者においてその重症度に相関して上昇するため、肺高血圧症(PH)の血清学的マーカーとして重要であるが、PHがなくても何らかの心筋障害があ

れば上昇するため、広く心臓病変全体の血清学的マーカーとして重要である。Ivanovic らは、50 人の SSc 患者を年齢を合わせた対照群と比較したところ、BNP は左室拡張障害の予測因子となることを報告している¹⁸⁾。また、Sugiyama らは、心臓 MRI で遅延造影陽性であった SSc の患者では、陰性であった患者に比べて有意に BNP が高値であったことを報告している¹⁹⁾。さらに、Allanore らが 69 人の SSc 患者について検討したところ、左室もしくは右室の収縮障害を有している患者では、有していない患者に比して有意に NT-proBNP が高値であったことを報告しており、125pg/mL をカットオフとすると感度 92%、特異度 71%で収縮障害を予測できるとしている²⁰⁾。また、BNP は心房細動発症の予測因子になるとの報告もあり²¹⁾、NT-proBNP は SSc 患者の有意な予後予測因子になることが報告されている²²⁾。近年ではトロポニン T やトロポニン I が血清学的指標として有用であるとの報告もあるが²³⁾⁻²⁶⁾、BNP/NT-pro BNP 及びトロポニン T の心筋病変の血清学的指標としての有用性については、更なる検討が必要とのメタ解析からの報告もある²⁷⁾。

CQ4. SSc に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？

推奨文：SSc に伴う心臓病変の検出には心エコーを行うことを推奨する。また、心臓 MRI 及び心筋シンチグラフィを行うことを提案する。

推奨度：

心エコー：1C

[合意度 8.8]

心臓 MRI 及び心筋シンチグラフィ：2C

[合意度 8.3]

解説：SSc に伴う心臓病変を検出するための検査として最も広く用いられているのは心エコーである²⁷⁾。心エコーでは収縮能、拡張能、弁膜症など多くの心臓病変を検出することが出来る。また、近年心エコーにおけるスペックルトラッキング法が、初期の心臓病変検出に有用であることが報告されている²⁸⁾⁻³²⁾。心筋の線維化を評価するに当たっては心臓MRIが有用である。遅延造影MRIによりSSc患者の約2/3に心筋の線維化を認めたとの報告もある³³⁾⁻³⁵⁾。また、長期間(15年以上)Raynaud現象を認める症例ほど線維化の領域が大きいとも言われる³³⁾。実際、剖検例では冠動脈の支配領域に一致しない心筋の斑状の線維化、収縮帯の壊死が両心室に認められ、病理組織で微小冠動脈の内膜肥厚を認めることから、微小冠血管攣縮(cardiac Raynaud's phenomenon)が心筋線維化に関与していると考えられている。心臓MRIにおいてnative T1値は線維化や浮腫を反映して高値となり、細胞外腔容積(Extracellular Volume Fraction: ECV)も浮腫を反映して高値となるが、SSc患者におけるnative T1値やECVは対照群に比して有意に高値となることが報告されており、心エコーによるスペックルトラッキング法と同様に初期の心臓病変検出に有用である可能性がある³⁶⁾³⁷⁾。また、SSc患者では、冠動脈造影で有意狭窄を認めない場合でも心筋血流シンチグラフィで集積低下を認める場合があり³⁸⁾、心筋シンチグラフィも心臓病変の検出に有用である。Papagorasらは、無症状のSSc患者の60%(12/35)において負荷心筋血流シンチグラフィで血流低下を認めたことを報告しており³⁹⁾、SScによる心筋障害の早期診断に有用と考えられる。MRIや心筋血流シンチグラフィが実施できる施設は限られているが、可能な施設においては施行することを提案する。

CQ5. SSc に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？

推奨文：Ca拮抗薬、ACE阻害薬、ARBはSScに伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。その他にSScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。また、SScに伴う心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

推奨度：2C(ただし、免疫抑制療法については推奨度なし)

[合意度 8.6]

解説：Allanore らは、EULAR Scleroderma Trial and Research group のデータベースから 129 人の左室駆出率(LVEF)の低下した(<55%)SSc 患者と 256 人の LVEF の正常な SSc 患者の背景を比較したところ、Ca拮抗薬の投与は LVEF 保持の独立した予測因子となることを報告しており⁴⁰⁾、Ca拮抗薬はSScに伴う心臓病変に対して有用である可能性がある。この報告ではCa拮抗薬の種類については触れられていないが、Vignaux らは心不全兆候や肺高血圧症のない 18 人の

SSc 患者に対して 14 日間ニフェジピン投与を行い、その前後で MRI 及び心エコーで評価を行ったところ、心筋還流及び心機能が有意に改善したことを報告している⁴¹⁾。また、Kahan らは、20 人の SSc 患者にニカルジピン 40mg を経口で単回投与したところ、LVEF が有意に増加したこと報告している⁴²⁾。また、Kahan らは、12 人の SSc 患者に対してカプトプリル投与を行ったところ、タリウム心筋シンチグラムにおける血流が改善したことを報告している⁴³⁾。また、Lee らは 35 人の SSc 患者のうち、ACE 阻害薬もしくは ARB 投与を受けていた患者(12 人)の方が、受けていない患者(23 人)よりも有意に拡張能が良かったことを報告している⁴⁾。その他に SSc に伴う心臓病変に特異的な治療薬はないため、原因疾患に応じた治療を行うのが原則となる。具体的には、収縮不全に対しては ACE もしくは ARB、及び β ブロッカー投与を、冠動脈疾患に対しては冠拡張薬投与、及び必要に応じてカテーテル治療もしくは冠動脈バイパス術を、不整脈に対しては抗不整脈薬、カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーを、弁膜症に対しては弁形成もしくは置換術を考慮する。SSc に限らず、拡張障害に対してエビデンスのある治療薬は現時点では存在しない。ボセンタンが心筋血流及び心機能を改善したとの報告もあるが⁴⁴⁾、左室収縮不全の患者を対象とした二重盲検試験ではボセンタンは有効性を示すことができなかつたため⁴⁵⁾、左室収縮不全の患者に対するボセンタンの投与は慎重に検討する。なお、SSc に伴う重症の心外膜炎に対して中等量のステロイド療法が有効であったとの症例報告があるのみで⁴⁶⁾、その他の心臓病変に対して免疫抑制療法が有用であったとの報告はなく、むしろ無効であったとの報告もあるため⁴⁷⁾、心外膜炎以外の心臓病変に対する免疫抑制療法は慎重に検討する。非ウイルス性心筋炎においても、SSc 関連心筋炎患者の患者では、免疫抑制療法を行っても他の膠原病関連心筋炎や孤発性心筋炎に比して有意に予後が悪いことが報告されており、免疫抑制療法の有効性は明らかではない⁴⁸⁾。

<文 献>

1. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 31-36.(レベルIVa)
2. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, et al. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 ; 30(2 Suppl 71): S30-S37. (レベルIII)
3. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 :1803-9. (レベルIII)
4. Lee SW, Choi EY, Jung SY, et al. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 58):S12-S17. (レベルIII)
5. Vemulapalli S, Cohen L, Hsu V. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in a scleroderma cohort. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46: 281-287.
6. Tennøe AH, Murbræch K, Andreassen JC, et al. Left Ventricular Diastolic Dysfunction Predicts Mortality in Patients With Systemic Sclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72: 1804-13.
7. Hui M, Zhou J, Zhang L, et al. Prevalence and risk factors for left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis: a multi-center study of CRDC cohort in China. *Clin Rheumatol*. 2021; 40: 4589-96.
8. Hinze AM, Perin J, Woods A, Hummers LK, Wigley FM, Mukherjee M, Shah AA. Diastolic Dysfunction in Systemic Sclerosis: Risk Factors and Impact on Mortality. *Arthritis Rheumatol*. 2021. (In press)
9. Muangchan C, et al. [The 15% rule in scleroderma: the frequency of severe organ complications in systemic sclerosis. A systematic review.](#) *J Rheumatol*. 2013; 40: 1545-56.
10. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360(19):1989-2003. (レベルI)

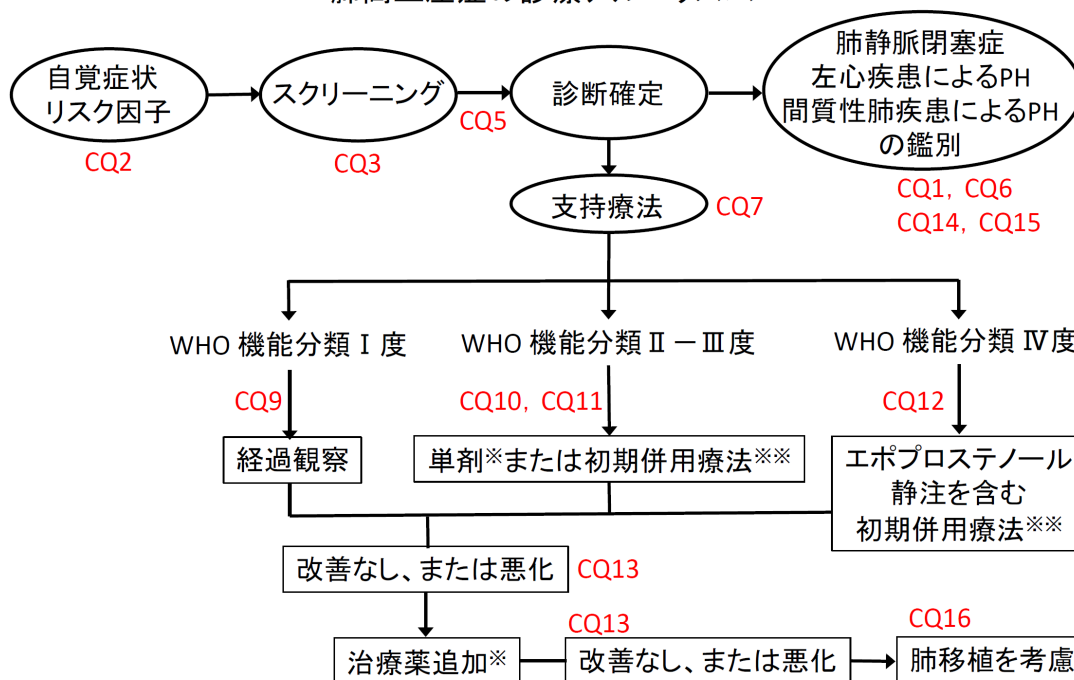
11. Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P, et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014; 33 :1099-104. (レベルI)
12. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2014;53:1172_1177. (レベルI)
13. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:721-7. (レベルIVb)
14. Allanore Y, Meune C, Kahan A. [Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis](#). *Rheumatology*. 2008 ;47 Suppl 5:v51-3. (レベルIVb)
15. Narváez J, LLuch J, Ruiz-Majoral A, et al. Increased Prevalence of Moderate to Severe Mitral and Aortic Valve Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Case-control Study. *J Rheumatol*. 2021; 48: 394-401.
16. Kurmann RD, El-Am EA, Radwan YA, et al. Increased Risk of Valvular Heart Disease in Systemic Sclerosis: An Underrecognized Cardiac Complication. *J Rheumatol*. 2021; 48: 1047-1052.
17. Fernández-Codina A, Simeón-Aznar CP, Pinal-Fernandez I, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis: differences between clinical subsets and influence on survival. *Rheumatol Int*. 2017; 37: 75-84.
18. Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic MM, et al. Which factors impact myocardial function in systemic sclerosis? *Echocardiography*. 2012; 29: 307-17. (レベルIII)
19. Sugiyama K, Kobayashi H, Kobayashi Y, et al. Association of cardiac magnetic resonance-detected myocardial abnormalities with disease characteristics and brain natriuretic peptide levels in systemic sclerosis without cardiac symptoms. *Int J Rheum Dis*. 2019; 22: 1016-1022.
20. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 :1885-9. (レベルIII)
21. Giallafos I, Triposkiadis F, Oikonomou E, et al. Incident atrial fibrillation in systemic sclerosis: the predictive role of B-type natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 313-321.(レベルIII)
22. Allanore Y, Komocsi A, Vettori S, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide is a strong predictor of mortality in systemic sclerosis. *Int J Cardiol*. 2016; 223: 385-389.
23. Nordin A, Svenungsson E, Björnådal L, et al. Troponin I and echocardiography in patients with systemic sclerosis and matched population controls. *Scand J Rheumatol*. 2017; 46: 226-235.
24. Bissell LA, Dumitru RB, Erhayiem B, et al. Incidental significant arrhythmia in scleroderma associates with cardiac magnetic resonance measure of fibrosis and hs-TnI and NT-proBNP. *Rheumatology (Oxford)*. 2019; 58: 1221-1226.
25. Bosello S, De Luca G, Berardi G, et al. Cardiac troponin T and NT-proBNP as diagnostic and prognostic biomarkers of primary cardiac involvement and disease severity in systemic sclerosis: A prospective study. *Eur J Intern Med*. 2019; 60: 46-53.
26. Ross L, Moxey J, Nikpour M. Are troponin and B-type natriuretic peptides useful biomarkers for the diagnosis of systemic sclerosis heart involvement? A systematic literature review. *Semin Arthritis Rheum*. 2021; 51: 299-309.
27. Bissell LA, Anderson M, Burgess M, et al. Consensus best practice pathway of the UK Systemic Sclerosis Study group: management of cardiac disease in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2017 ; 56: 912-921.
28. Guerra F, Stronati G, Fischietti C, et al. Global longitudinal strain measured by speckle tracking identifies subclinical heart involvement in patients with systemic sclerosis. *Eur J Prev Cardiol*. 2018; 25: 1598-1606.

29. van Wijngaarden SE, Ben Said-Bouyeri S, Ninaber MK, et al. Progression of Left Ventricular Myocardial Dysfunction in Systemic Sclerosis: A Speckle-tracking Strain Echocardiography Study. *Rheumatol*. 2019; 46: 405-415.
30. Karadag DT, Sahin T, Tekeoglu S, et al. Evaluation of left and right ventricle by two-dimensional speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis patients without overt cardiac disease. *Clin Rheumatol*. 2020; 39: 37-48.
31. Civieri G, Castaldi B, Martini G, et al. Early detection of ventricular dysfunction in juvenile systemic sclerosis by speckle tracking echocardiography. *Rheumatology (Oxford)*. 2021; 60: 103-107.
32. Zairi I, Mzoughi K, Jnifene Z, et al. Speckle tracking echocardiography in systemic sclerosis: A useful method for detection of myocardial involvement. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2019 ; 68: 226-231.
33. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cross-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 ;68:1878-84. (レベルIVb)
34. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano I, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 106–12. (レベルIVb)
35. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827–36. (レベルIVb)
36. Poindron V, Chatelus E, Canuet M, et al. T1 mapping cardiac magnetic resonance imaging frequently detects subclinical diffuse myocardial fibrosis in systemic sclerosis patients. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50: 128-134.
37. Bordonaro V, Bivort D, Dresselaers T, et al. Myocardial T1 mapping and extracellular volume quantification as novel biomarkers in risk stratification of patients with systemic sclerosis. *Clin Radiol*. 2021; 76:162.e1-162.e8.
38. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*. 1984; 310: 142-8. (レベルIVb)
39. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol*. 2014 Aug;33(8):1105-11. (レベルIII)
40. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 218-221. (レベルIVa)
41. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1268-1273. (レベルIVb)
42. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function in systemic sclerosis. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 249-253. (レベルIVb)
43. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:483-489. (レベルIVb)
44. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, et al. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. *J Rheumatol* 2006; 33: 2464-2469 (レベルIII)
45. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. *J Card Fail*. 2005;11 :12-20. (レベルII)

46. Sato T, Oominami SY, Souma T, et al. A case of systemic sclerosis and Sjogren`s syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis. *Jpn J Allergol* 2006; 55: 827-31. (レベルV)
47. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol.* 2002; 29: 1767-73. (レベルV)
48. De Luca G, Campochiaro C, De Santis M, et al. Systemic sclerosis myocarditis has unique clinical, histological and prognostic features: a comparative histological analysis. *Rheumatology (Oxford)*. 2020; 59: 2523-2533.

6. 肺高血圧症

肺高血圧症の診療アルゴリズム



※ プロスタサイクリン誘導体（ベラプロスト、セレキシバグ、エポプロステノール、トレプロステニル）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン）、ホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルденаフィル、タダラフィル）、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）

※※ プロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ5阻害薬ないし可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の中から、作用機序の異なる2つ以上の薬剤を併用

肺高血圧症の重症度分類

0 (normal)	肺高血圧症(PH)なし
1 (mild)	PHあり、かつWHOクラス I
2 (moderate)	PHあり、かつWHOクラス II
3 (severe)	PHあり、かつWHOクラス III
4 (very severe)	PHあり、かつWHOクラス IV

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

CQ1. SSc における肺高血圧症 (PH) の成因と頻度はどのようになっているか？

推奨文:SSc に合併する PH には肺動脈性肺高血圧症(PAH)、左心疾患による PH(PVH)、間質性肺疾患による PH(ILD-PH)がある。PAH は SSc 患者の約 10%に合併し、SSc-PAH, PVH, ILD-PH の比は 10:10:2.5~3 程度である。

推奨度:なし

解説:9804 人の SSc 患者を解析したメタ解析では、SSc 患者における PAH の有病率は 6.4%であり、観察人年 1000 人当たりの発症頻度は 18.2 との結果であった¹⁾。SSc に患者における PAH の有病率の報告は複数あるが、いずれも有病率は 6-12%と報告しており²⁾⁻⁷⁾、PAH は SSc 患者の約 10%に合併するものと考えられる。一方、フランスの多施設前向き調査では 384 例の SSc 患者を 3 年間追跡し、その間の PH 発症率は 100 人・年あたり 1.37 例、PAH が 0.61 例、PVH が 0.61 例、ILD-PH が 0.15 例と報告されている⁸⁾。これによれば PAH と ILD-PH の比は 4:1 程度ということになるが、北米のレジストリー(PHAROS)(49:15)⁹⁾やイギリスのコホート(343:86、ただし、SSc 以外の膠原病も含む)¹⁰⁾でもほぼ同様の数字を報告しており、PAH と ILD-PH の発症頻度は概ね 10:2.5:3 と考えてよい。ただし、PAH よりも ILD-PH の方が頻度が高かった(3.7% vs 5.0%)との報告もある¹¹⁾。一方、PAH と PVH の発症頻度は先の報告によれば 1:1 となるが、PHAROS レジストリーにおける PAH と PVH の発症頻度は 49:7 と大きく異なる。ただし、PHAROS レジストリーは PAH のハイリスク患者を対象としたものであることに注意が必要である。実際、FOX にも PAH と PVH の有病率を 29:24 と報告しており¹²⁾、SSc 患者における PAH と PVH の有病率はほぼ等しいと考えられる。

CQ2 SSc による肺動脈性肺高血圧症 (SSc-PAH) をきたすリスク因子にはどのようなものがあるか？

推奨文:lcSSc、毛細血管拡張、抗セントロメア抗体、抗U1RNP 抗体がPAH のリスク因子となるが、すべてのSSc 患者で年1 回の定期的なスクリーニングを推奨する。

推奨度:1C

[合意度 8.7]

解説:米国やイギリスでは、間質性肺疾患(ILD)を伴わないPH(isolated PH; 臨床分類上はPAH に相当する)は罹病期間の長いlcSSc にみられることが多い¹³⁾¹⁴⁾。PAHのハイリスクであることを示唆する身体所見としては毛細血管拡張が¹⁵⁾、自己抗体としては抗セントロメア抗体陽性が報告されている¹⁴⁾。抗セントロメア抗体陽性のSScはほとんどがlcSScであるが、SSc-PAHの頻度は抗セントロメア抗体陽性、陰性lcSSc の間で差がない¹⁶⁾。その後の報告で、抗セントロメア抗体陽性lcSSc と抗Th/To 抗体陽性lcSSc におけるILD を伴わないPH の頻度が同等なこと¹⁷⁾、dcSSc でILD を伴わないPH と関連する自己抗体として抗U3RNP 抗体が報告された¹⁸⁾。一方、我が国では、抗U1RNP 抗体陽性の重複症状をもつSSc にILD を伴わないPH が多い¹⁹⁾。PAH を有するSSc78 例を後向きに検討したフランスからの報告では、SSc 発症5 年以内に診断されたPAH 早期発症例が55% であり、そのうち16% はdcSSc であった²⁰⁾。また、PAH 早期発症例とSSc 診断5 年以降にPAH を発症した例との間に病型や自己抗体の分布に差がなかった。このように、PAH のリスク因子には民族差があり、必ずしも再現性が得られない。そのため、SSc 患者のすべてがPAH のハイリスク集団とみなして年1 回の定期的なスクリーニングが推奨される。

CQ3. SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？

推奨文:身体所見(毛細血管拡張)、血清学的検査(血清 BNP もしくは NT-proBNP 高値、血清尿酸値高値)、心電図(右軸偏位)、呼吸機能検査(%FVC/%DLCO 高値)、心エコーが有用であり、その施行を推奨する。

推奨度:1C

[合意度 8.8]

解説:心エコーについては CQ5 を参照。北米及び欧州を中心として行われた多施設共同研究(DETECT study)によれば、多くの非侵襲的検査の中から SSc-PAH のスクリーニングに有用なものとして、呼吸機能検査における%FVC/%DLCO 高値、現在もしくは過去の毛細血管拡張、抗セントロメア抗体陽性、血清 NT-proBNP 高値、血清尿酸値高値、心電図上の右軸偏位をあげている²¹⁾。呼吸機能検査では%DLCO の低下が重要で²²⁾、DETECT study のエントリー基準も罹病期間(3 年以上)とともに%DLCO<60%としている。Mukerjee らは SSc-PAH の患者で%DLCO が 60%を超えるのは 1/6 に満たないと報告しており²³⁾、PHAROS レジストリーで

は、PHのハイリスク群として、%DLCO<55%もしくは%FVC/%DLCO \geq 1.6をエントリー基準としている⁹⁾。血清学的検査ではBNP、NT-proBNPのいずれもスクリーニングに有用であり²²⁾²⁴⁾、CavagnaらはBNP>64pg/mLなら特異度87%、NT-proBNP>239.4pg/mLなら特異度80%でSSc-PAHの存在を予測できるとしている²⁵⁾。また、同じ報告では、BNPとNT-proBNPを比較すると、若干BNPの方がスクリーニングとして優れているとしている。血清尿酸値はSSc-PAHのみならず種々の原因のPAH患者において上昇していることが報告されており、やはりスクリーニングとして有用である²⁶⁾⁻²⁸⁾。以上より、エビデンスレベルの高い文献はないが、その重要性から当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を1Cとした。

CQ4. SSc-PAHの予後を規定する因子にはどのようなものがあるか？

推奨文：性別(男性)、心係数(もしくは心拍出量)、6分間歩行距離、BNP/NT-proBNPがSSc-PAHの予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。WHOFC、%DLCO、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。

推奨度：

性別(男性)、心係数(もしくは心拍出量)、6分間歩行距離、BNP/NT-proBNP=1C [合意度 8.8]
WHOFC、%DLCO 肺血管抵抗=2C [合意度 8.6]

解説：フランスのレジストリーのデータでは、単変量解析では年齢及び心係数がSSc-PAHの予後規定因子であり、性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるとの結果であった。多変量解析では性別(男性)のみが有意な予後不良の規定因子であった²⁹⁾。フランスのレジストリーからは後に、ベースラインにおいては6分間歩行距離のみが予後規定因子となることが報告されている³⁰⁾。一方、PHAROSレジストリーの多変量解析では、びまん皮膚硬化型、男性、6分間歩行距離、平均肺動脈圧、%DLCOが予後規定因子となるという結果であり³¹⁾、このレジストリーにおいても、単変量解析ではWHOFC、心拍出量、肺血管抵抗が予後規定因子となっていた。Humbertらは、症状が出現してから診断されたSSc-PAHでは90%近くがWHOFCⅢ度ないしⅣ度なのに対し、心エコーによる積極的なスクリーニングを行うと半数がⅠ度ないしⅡ度で診断することができ、その予後も良好なことを報告しており³²⁾、WHOFCは予後を規定する因子であると考えられる。ただし、HachullaらはSSc-PAHの患者は診断時WHOFCⅡ度であってもその後しばしば重症化して予後不良であることを報告しており³³⁾、FCⅡ度は必ずしも予後良好であることを意味しないことに注意が必要である。血行動態については、Campoらは一回拍出係数(SVD)(CIを心拍数で割ったもの)及び肺血管抵抗がSSc-PAHの予後規定因子となることを報告し、SVI 30mL、PVR 7.22 wood単位をカットオフ値としており³⁴⁾、Claphamらは右室一回拍出係数(RVSWI)がSSc-PAHを含む膠原病性PAHの予後規定因子となることを報告している³⁵⁾。特発性/遺伝性PAHにおいてはBNP及びNT-proBNPが予後規定因子となることが広く知られており、SSc-PAHにおいても予後規定因子になると考えられている³⁶⁾³⁷⁾。以上より、性別(男性)、心係数(もしくは心拍出量)、6分間歩行距離及びBNP/NT-proBNPはSSc-PAHの予後規定因子であるといえ、WHOFC、%DLCO、肺血管抵抗も予後を規定する可能性がある。

CQ5. 右心カテーテルを施行する基準は何か？

推奨文：心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)が3.4m/sを超える場合(=TRPG>46mmHg)にはPHである可能性が高いため、右心カテーテルを行うことを提案する。TRV \leq 3.4m/sの場合には、その他にPHを疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。

推奨度：

TRV>3.4m/s(=TRPG>46mmHg)の場合=2A [合意度 8.6]
TRV \leq 3.4m/sの場合=2B [合意度 8.6]

解説：ESC/ERSの合同ガイドラインによれば、心エコー上TRV>3.4m/s(=TRPG>46mmHg)の場合にはPHである可能性が高いため、確定診断のために右心カテーテルを行うことを提案する。また、TRV \leq 3.4m/s(=TRPG \leq 46mmHg)の場合であっても、肺動脈弁逆流の流速上昇、右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮、右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁肥大、肺動脈主幹部の拡大といった所見を認める場合にはPHである可能性がある³⁶⁾。特に、CQ3で述べたDETECT study

ではTRV以外に重要な心エコーのパラメーターとして右心房の拡大をあげている。また、DETECTのアルゴリズムが適用されるのは%DLCO<60%の症例であるが、このアルゴリズムは%DLCO \geq 60%の患者であっても有用であることが報告されている³⁸⁾。実際、SSc患者においても後ろ向きではあるが、連続197名の患者に対して心エコーによるスクリーニングを行ったところ、TRPG \geq 40mmHgであった36名のうち、右心カテーテルを施行できた32名全例にPHを認めたことが報告されており³⁹⁾、上記のカットオフ値は妥当と考えられる。これらの報告は肺高血圧の診断基準が平均肺動脈圧(mPAP) \geq 25mmHgであったときのものであるが、2018年に開かれた第6回肺高血圧シンポジウムにおいて、肺高血圧の診断基準をmPAP>20mmHgとすることが提案された。しかし、Jaafarらは、mPAP>20mmHgという新しい診断基準を用いた場合でも、スクリーニングの結果に大きな違いはなかったことを報告しており⁴⁰⁾、新たな診断基準においても右心カテーテルを施行する基準は同様で良いものと考えられる。一方、MukerjeeらはSSc患者137例を対象として心エコーによる肺動脈収縮期圧と右心カテーテルで測定した平均肺動脈圧を比較したところ、両者は正の相関を示したが($r^2=0.44$)、偽陽性のみならず、PHがあるにもかかわらずドプラエコーでTRPG 31 mmHgを越えない偽陰性となる例が10%程度存在することを報告している⁵⁾。このため、TRV \leq 3.4m/s(= TRPG \leq 46mmHg)の場合であっても、上述したPHを疑うエコー所見や、その他PHを疑う自覚症状、身体所見がある場合には右心カテーテルを行うことを考慮する。

CQ6 PHの鑑別に生食負荷試験は有用か？

推奨文:SSc患者への生食負荷試験は潜在的左室拡張障害の検出に有用な可能性がある。

推奨度:2C

[合意度 8.4]

解説:SSc患者は心筋内の微小血管障害や線維化により両心室における拡張障害を合併しやすいことが知られている。そのためSSc-PHはPAHのみならず、左心疾患に起因するpost capillary PHを合併している可能性がある。右心カテーテル検査でPAWP 15mmHgがPAHを含むprecapillary PHとpostcapillary PHを区別するcut-off値とされているが、変動があり安静時1回きりの測定で左心系の問題を否定することは困難である。すなわちmPAP \geq 25mmHgかつPAWP \leq 15 mmHgをもってPAHと診断することは、潜在的な左室拡張障害の存在を見落とす可能性があり、何らかの負荷を加えることでPAWPの上昇が見られるかを確認することがpost-capillary PHの検出に有用である可能性がある。負荷の方法として運動負荷と生理食塩水(生食)負荷がよく用いられるが、右心カテーテル時に運動負荷を行うことができる施設は限られている。一方で生食負荷は汎用性が高く、右心カテーテル時に簡便かつ安全に施行できる。負荷する生理食塩水の量は500mlまたは7ml/kgを5-10分かけて投与するプロトコールが一般的である⁴¹⁻⁴⁴⁾。PAHへの生食負荷の実例として、Robbinsらは右心カテーテルで診断された207例のPAH患者に生食負荷を施行し、うち46例(22%)が生食負荷によりPAWP>15mmHgに上昇し、潜在的肺静脈性肺高血圧症(OPVH: occult pulmonary venous hypertension)と再診断したと報告している⁴¹⁾。さらにOPVHではPAHと比較して、生食負荷によるPAWPの上昇がより顕著であったとし{OPVH:12 \pm 2 (pre) \rightarrow 19 \pm 3 mmHg (post) vs PAH: 9 \pm 3 (pre) \rightarrow 11 \pm 4 mmHg (post)}、生食負荷によるPAWP上昇度がpost capillary PHの検出に有用であると提唱している。BenjaminらはPHが疑われた107例のSSc患者に両心カテーテル検査ならびに生食負荷試験を施行し、53例でPHを合併し、そのうち29例がPAHであり24例がPVHであったと報告した⁴²⁾。さらに生食負荷により負荷前PAHと診断された29例中11例がOPVHであったと報告している。PHのないSSc患者25例を対象に生食負荷試験を行い、負荷前後の血行動態変化をコントロール患者25例との間で比較した研究の結果、SSc患者ではコントロール患者と比較して、生食負荷後のPAWPの上昇が有意に大きく(5 \pm 2 mmHg vs 3 \pm 1 mmHg, p<0.001)、逆に心拍出量増加は有意に小さかったと報告された⁴³⁾。本研究の結果はPHのないSSc患者においても潜在的な左室拡張障害を有する例が多いことを示唆するが、小規模の試験であることからより大規模試験での検証が必要であると考えられる。SSc患者において通常の右心カテーテル検査に加えて、生食負荷試験を施行することで潜在的左室拡張障害の検出し、PAH治療薬使用時の肺静脈圧上昇を事前に予測できる可能性がある。

CQ7 SSc-PAH に対して支持療法は必要か？

推奨文: 右心不全に対する利尿剤投与, PaO₂ 60mmHg を維持するための酸素療法を行うことを提案する. 標準化された運動療法は運動耐容能や血行動態改善に有用である可能性がある。

推奨度: 2C

[合意度 8.6]

解説: PAH に右心不全徴候を伴う場合は, ナトリウムおよび水制限の指導とともに利尿薬の使用が自覚症状の改善をもたらすことは経験的に有用だが, 利尿剤の使用が PAH の予後に与える影響を検討した試験は実施されていない. 低酸素が肺血管の収縮要因であることから酸素療法が広く行われているが, その効果を確認するための比較試験は実施されていない. PAH における酸素投与の基準は COPD でのエビデンスに準じて, 動脈血酸素分圧 60 mmHg 以上 (SpO₂ 91%以上) を維持するように在宅酸素療法を導入することが推奨されている⁴⁵⁾ また, 運動時の症候性酸素飽和度低下が酸素投与により改善が期待できるならば歩行時の酸素投与を考慮してもよい⁴⁶⁾. Farber らは REVEAL 試験に組み入れられた PAH 患者 3046 人を対象に PAH に対する酸素投与の有用性を後ろ向きに検証した. 結果, DLCO 高度低下した群 (%DLCO < 40%) での酸素投与は非投与群と比べて予後改善に寄与していた (HR=0.56, 95% CI 0.39-0.83; P= 0.0033) と報告している⁴⁷⁾.

その他の支持療法としては, ジギタリス製剤の静脈投与が一時的に心拍出量を増やすことが報告されているが⁴⁸⁾, 経口薬の継続投与が長期的な効果を示す成績はない. ジギタリス製剤は上室性頻脈の脈拍数コントロールを目的として使用することもある. 低心拍出で左心不全徴候を有する症例や上室性頻脈で使用を考慮する.

PAH の病態形成には微小血栓形成の関与が想定され, 古くからワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた. これまで IPAH/HPAH を対象とした前向き試験が 1 件, 後ろ向き解析が 6 件報告されているが, 5 試験で抗凝固療法の有用性が示されている一方で, 2 試験では否定されるなど一致した見解は得られていない⁴⁹⁾. SSc-PAH 患者に対する有用性を検討した 2 試験の結果をみても, Johnson らの報告では, SSc-PAH 及び IPAH の cohort に対する後ろ向き解析で, SSc-PAH 患者の 28% および IPAH 患者の 59% がワルファリンの投与を受け, いずれの群もワルファリン投与による予後改善効果は認められなかったとされている⁵⁰⁾. 一方で, CTD-PAH 患者 117 名 (SSc-PAH 患者 104 名を含む) の予後を解析した Ngian らの報告では, PAH 治療薬の併用療法及びワルファリンの投与が予後を改善させる効果があったとされている⁵¹⁾. これらの試験では, 抗凝固療法の使用が無作為に割り付けられておらず治療バイアスがある. また PAH 治療薬とワルファリンの相互作用に注意が必要であり, 特にエポプロステノールとワルファリンの併用は出血リスクが増大し, 実際併用した 31 例中 9 例 (29%) で肺胞出血を認めたことが報告されている⁵²⁾. ESC, ERS, ISHLT の合同ガイドラインでは, エポプロステノール持続静注など静脈内留置カテーテルを要する PAH 症例でカテーテル血栓予防として抗凝固療法が併用されることが一般的であるとしている. 膠原病性 PAH への抗凝固療法は個々の症例の状況に応じて検討されるべきとされ, 特に抗リン脂質抗体症候群や長期臥床などの血栓症リスク保持者への導入は検討してよい⁴⁶⁾.

鉄欠乏状態は SSc-PAH を含む PAH 全体でしばしば認められる. 鉄欠乏は貧血の重症度とは独立して, PAH 患者の運動耐容能低下や死亡率上昇に寄与している疑いがあるため, SSc-PAH 患者においては鉄動態の定期的なモニタリングと必要に応じて補正を考慮する⁵³⁻⁵⁴⁾.

PH 患者へのリハビリテーションは運動耐容能や予後改善に有用な可能性があり, いくつかの文献で検証されている. Ehlken らは 87 名の PAH あるいは CTEPH 患者を対象に通常薬物療法に運動療法を追加した効果について非運動群を対照群として無作為に割り付け, 前向きに検証した. 結果, 運動療法施行群では 15 週後の運動耐容能の有意な改善 (peak VO₂: +3.1 ± 2.7 mL/min/kg, +24.3% vs. コントロール群: -0.2 ± 2.3 mL/min/kg +0.9%, p < 0.001) が認められただけでなく, 右心カテーテル検査による血行動態パラメーターも有意に改善したと報告している⁵⁵⁾. ヨーロッパ 10 か国 11 施設で行われた他施設共同大規模 RCT が行われ, 116 名の PAH/CTEPH 患者に対して標準化されたリハビリテーションと標準ケアとに 1:1 に割り付け効果を検証された. プライマリーエンドポイントは 6 分間歩行距離, セカンダリーエンドポイントは QOL の変化, WHO-Fc の変化, peak VO₂ の変化とされたが, いずれのパラメーターも標準化リハビリテーション施行群で有意に改善したと報告されている⁵⁶⁾. このように標準化された適切な運動療法は PAH 患者の運動耐容能や血行動態の改善に有用である可能性があるが, 中期的な評価が多く, 長期的な予後改善に寄与するかどうかは今後の課題である。

CQ8 SScに伴うPHに免疫抑制療法は有用か？

推奨文:SSc-PAHに対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。

推奨度:3C

[合意度 8.3]

解説: Sanchez らによれば, SSc-PAH 8 名を含む 28 名の CTD-PAH 患者に対してシクロフォスファミド(CYC)600 mg/m² の 1 カ月間の間欠的静注と中等量以上のステロイドの併用(22 例)または CYC 単独(6 例)による治療を行ったところ, 全身性エリテマトーデスもしくは混合性結合組織病では 20 例中 8 例で長期に渡って PAH の進行が抑制されたのに対し, SSc-PAH ではレスポナーは 1 例もいなかった⁵⁸⁾. この結果を受けて SSc-PAH に対して免疫抑制療法は無効であると理解されており, その後その有用性を検討する試験はほとんど行われていない. Miyamichi-Yamamoto らが 13 名の CTD-PAH の患者に対して積極的免疫抑制療法の効果を検討した報告の中に 1 例 SSc-PAH が含まれていたが, その結果はやはりノンレスポナーであった⁵⁹⁾. 以上より SSc-PAH に対して原則免疫抑制療法は推奨されない。

CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21~24 mmHg),あるいはWHO機能分類I度の症例に対して薬剤介入すべきか？

推奨文:肺病変、左心病変の合併のない WHO 機能分類 I 度の症例に対してベラプロスト、セレキシパグ、エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)アンブリセンタン、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト)の使用することを提案する。

推奨度:ベラプロスト、セレキシパグ、ERA(アンブリセンタン)、リオシグアト= 2C

[合意度 8.3]

解説:肺高血圧症治療ガイドライン(JCS2017/JPCPHS 2017)によると SSc-PAH を含む CTD-PAH に対する肺血管拡張薬治療の推奨度は I/HPAH における重症度別推奨度に従うこととされている(Class 1C)³⁷⁾. これまで国内外の PAH ガイドラインともに肺動脈圧が境界域高値(21~24 mmHg),あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入については, エビデンスとなるデータ不足のためほとんど触れられてこなかったが, 本ガイドライン 2017 年改訂版では WHO I 度に関しても経口薬(ベラプロスト, アンブリセンタン等 ERA, リオシグアト, セレキシパグ)については Class IIbC で推奨された. 数少ないエビデンスについて紹介すると, 本邦で行われたベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では 44 例中 6 例が FC I 度の症例であり, クラス別のサブ解析は実施されていないが, SSc を含む膠原病症例では 12 週間後の 6 分間歩行距離が有意に改善した⁵⁹⁾. 安静時には PH を認めなくても, 運動時にのみ PH を認めるような SSc の患者はその後 19%で PH を発症し, 発症した症例のうち半数は 5 年以内に死亡しているとの報告もある⁶⁰⁾. Kovacs らは, mPAP が正常上限程度(15.5±3.2 mmHg)であった SSc 患者 10 名につき, 12 カ月間無治療で経過観察し, その後 6 カ月間ボセンタン投与を行ったところ, 12 カ月後には 18.0±3.2 mmHg と有意な mPAP の上昇を認めたが, ボセンタン投与により 15.5±3.1 mmHg と低下を認めたことを報告している⁶¹⁾. Pan らは, 右心カテーテル検査で mPAP21-24mmHg かつまたは運動負荷で mPAP>30mmHg を満たす SSc 患者 38 名を対象とし, アンブリセンタン 5-10mg 治療群とプラセボ群に 1:1 に無作為に割り付けた試験の結果を報告した. 1 次エンドポイントである 6 か月後の mPAP の変化はアンブリセンタン群とプラセボ群で有意な差は見られなかったが(mPAP - 1 ± 6.4 mmHg vs. placebo - 0.73 ± 3.59 mmHg at rest, p = 0.884), プラセボ群の 3 例が 6 か月後に mPAP ≥ 25mmHg に進展したのに対し, アンブリセンタン群では肺高血圧症への進展は見られなかった. 二次エンドポイントである安静時および運動時の CI および PVR はアンブリセンタン群で有意に改善を認めている⁶²⁾. このように SSc-PAH は進行性の病態と考えられることから, より早期に治療介入を行うことは血行動態や病状進展を抑制できる可能性があるが, 検証した試験の数が少なくかつ小規模であり, 有用性と安全性の評価のためには大規模試験での検証が必要であると考えられる。

CQ10 WHO 機能分類(FC)II度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？

推奨文: エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)(ボセンタン, アンブリセンタン, マシテンタン), ホスホジエステラーゼ(PDE)5 阻害薬(シルデナフィル, タダラフィル), 可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト), セレキシパグを WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する. また, ベラプロスト及びその徐放剤を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用する。

ることを提案する。ERA+PDE5 阻害薬の初期併用療法を WHOFC II 度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。

推奨度:

ERA, PDE5 阻害薬, sGC 刺激薬, セレキシパグ=1B [合意度 8.7]
ベラプロスト=2C [合意度 8.6]
ERA+PDE5 阻害薬の初期併用療法=2B [合意度 8.5]

解説: ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン, シルデナフィル, タダラフィル, リオシグアト, セレキシパグはいずれも WHOFC II 度の患者を含む RCT で有用性が示されている^{62)~68)}。ただし, WHOFC II 度の患者に限定した RCT が行われたのはボセンタンのみである (EARLY 試験)⁶²⁾。この試験における主要評価項目は 6 カ月後の肺血管抵抗及び 6 分間歩行距離の変化であり, 6 分間歩行距離についてはプラセボ群に比し延長する傾向にとどまったが (+11.2 m vs -7.9 m, p=0.07), 肺血管抵抗はボセンタン群で有意な改善を認めた (-16.8% vs +7.5%, p<0.0001)。その他の薬剤においては FC II 度以外の重症度の患者も含まれていたが, いずれの薬剤も主要評価項目においてプラセボ群と比して有意な改善を認めている。ボセンタン及びマシテンタン以外の試験における主要評価項目は 6 分間歩行距離の変化であり, いずれもプラセボ群と比較して 12 ないし 16 週後の 6 分間歩行距離を有意に延長させることが示されている^{63)65)~67)}。また, マシテンタンについては主要評価項目が臨床的悪化発生までの期間であり, プラセボ群と比して有意に臨床的悪化発生までの期間を延長することが示されている⁶⁴⁾。ただし, いずれも SSc-PAH の患者に限定した試験ではないが, シルデナフィルについては SSc-PAH の患者を 45%含む CTD-PAH 患者におけるサブ解析が行われ, プラセボ群と比して 12 週後の 6 分間歩行距離を 55 m 延長させ, 血行動態も有意に改善した⁶⁹⁾。一方, ボセンタン, シタクセンタン (エンドセリン受容体 A 及び B の両者を阻害する ERA。肝障害のため現在は開発が中止されている) 及びシルデナフィルの運動耐容能への有用性を検討したメタ解析では, 大部分が SSc-PAH 患者からなる CTD-PAH においては有意な運動耐容能の改善は認められなかった⁷⁰⁾。以上のことから PDE5 阻害薬 (シルデナフィル) を WHOFC II 度及び III 度の SSc-PAH 患者における第一選択薬としている文献もあるが⁷¹⁾, 各薬剤の直接比較を行った試験は存在しないため, 実際の薬剤選択は認容性や安全性などを総合的に勘案して行うべきである。ベラプロストについては欧州, 米国のそれぞれで行われた 2 つの RCT において, その有用性はいずれも 3~6 カ月間という短期の運動耐容能の改善にとどまり, それ以上長期の有用性を示せず, また血行動態の改善も認めなかったことから推奨度は低い⁷²⁾⁷³⁾。しかし, その後徐放剤が使用可能となり, この徐放剤の有用性を検討した国内試験では, 投与開始前と比して投与 12 週後に有意な運動耐容能及び血行動態の改善を認めた⁵⁹⁾。本試験はオープンラベル試験のためエビデンスレベルは弱い, 44 例中 28 例 (63.6%) が FC II 度の患者であり, ベラプロスト (徐放剤) は FC II 度の患者にも有用である可能性がある。

新規経口プロスタグランジン誘導体であるセレキシパグの効果を検証した GRIPHON 試験の結果が報告された。本試験では WHOFC II/III 度の PAH1156 名を対象としており, セレキシパグはプラセボと比較して全死亡と PAH による合併症から成る複合エンドポイントを有意に抑制した (HR= 0.60, 95%CI 0.46-0.78; P<0.001)。CTD-PAH 患者 334 例 (SSc-PAH170 例が含まれる) に関するサブ解析も行われ, 結果は CTD-PAH でも本試験と同様であり (HR=0.59, 95%CI 0.41-0.85), SSc-PAH に限定しても有意に死亡や合併症によるイベントを抑制することが示されている (HR=0.56, 95%CI 0.34-0.91)⁶⁸⁾⁷⁴⁾。

WHOFC II/III 度の PAH 患者を対象にアンプリセンタンとタダラフィルによる初期併用療法と, それぞれの単剤治療を比較した AMBITION 試験の結果, 単剤治療よりも初期併用療法の予後に対する有用性が示された⁷⁵⁾。本試験には 187 名の CTD-PAH を含み (WHOFC II/III 48 名/139 名), うち 118 名が SSc-PAH (WHOFC II/III 27 名/91 名) であった。これら CTD-PAH の症例を対象としたサブ解析の結果においても, 初期併用療法の優位性が示されており, さらに SSc-PAH に限定しても同様の結果であった⁷⁶⁾。これらの結果から, ERA+PDE5 阻害薬の初期併用療法は WHOFC II° の SSc-PAH に対しても有効である可能性が示唆される。本邦の肺高血圧症治療ガイドラインでは WHOFC II 度の PAH に対する初期併用療法を推奨するには至っていないが³⁷⁾, ESC/ERS のガイドラインではアンプリセンタンとタダラフィルによる初期併用療法を Class IB, 他の ERA と PDE5 阻害薬による初期併用療法を Class IIaC でそれぞれ推奨している⁴⁶⁾。

CQ11 WHO 機能分類 III 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文: ERA (ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, セレキシパグ, エポプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入を WHOFC III 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する. ベラプロスト, トレプロステニル静注を WHOFC III 度の SSc-PAH に対して使用することを提案する. また, これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する.

推奨度:

ERA, PDE5 阻害薬, リオシグアト, エポプロステノール静注, トレプロステニル皮下注, イロプロスト吸入 = 1B [合意度 8.8]
初期併用療法, トレプロステニル静注 = 2A [合意度 8.8]
ベラプロスト = 2C [合意度 8.6]

解説: WHOFC II 度の SSc-PAH の治療にも用いる薬剤および初期併用療法については CQ10 を参照. ボセンタンについては EARLY 試験よりも前に WHOFC III 度及び IV 度の患者を対象とした RCT が行われ, 16 週後にプラセボ群に比し有意に 6 分間歩行距離を延長させることが示されている⁷⁷⁾. SSc-PAH 患者に限定すると有意差は認められなかったが, サブ解析のため患者数が少数であり (実薬群 33 名, プラセボ群 14 名), その解釈には注意が必要である. エポプロステノールは WHOFC III ないし IV 度の PAH 患者に対して 3 つの RCT で有用性が示されており^{78)~80)}, うち一つは CTD-PAH の患者を対象としたものである. これは SSc-PAH 患者 78 名, WHOFC III 度 87 名を含む CTD-PAH 患者 111 名に対して基礎治療にエポプロステノール静注を追加することの有用性を検討したオープンラベルの RCT であり, エポプロステノール静注追加は基礎治療のみの群に比し 12 週後の運動耐容能及び血行動態を有意に改善することが示されている⁸⁰⁾. ベラプロストについては CQ10 を参照のこと. トレプロステニル皮下注については CTD-PAH 90 名 (19%), WHOFC III 度 396 名 (84%), IV 度 34 名 (7%) を含む 469 名が参加した RCT が行われ, プラセボ群と比し 12 週後の 6 分間歩行距離を有意に延長させることが示されている. また, その改善度は用量依存性に大きくなることも報告されている⁸¹⁾. トレプロステニル静注についても同様に RCT が行われ, 12 週後の 6 分間歩行距離をプラセボ群と比し有意に延長させたが, 死亡を含む重大な有害事象が多く発生したため試験は早期中止となった⁸²⁾. このため, トレプロステニル静注は安全性に十分に注意して行うことを提案する. イロプロスト吸入については, WHOFC III ないし IV 度の PAH 及び慢性血栓性肺高血圧症の患者を対象とした RCT が行われ, 12 週後の WHO 機能分類の改善及び 6 分間歩行距離の 10% 以上の延長により定義した主要評価項目において, イロプロストはプラセボ群に比して有意な改善効果を認めた⁸³⁾. 最新の PAH の治療アルゴリズムでは WHOFC を含めた重症度リスクに応じて初期治療を選択し, 3~6 カ月ごとに治療経過を評価してリスク低減が不十分なら薬剤治療を強化することが推奨されている³⁷⁾⁸⁴⁾. 初期治療から複数の薬剤を投与する, 初期併用療法の有用性が報告されており⁷⁵⁾⁸⁵⁾, WHOFC III 度の SSc-PAH に対しては初期併用療法を行うこともあわせて提案する. これまで PAH 治療薬同士の効果の違いを比較した試験はなく, 従って薬剤を変更することの効果に関する知見は乏しく, その意義は不明であった. RESPITE 試験では PDE5 阻害薬で治療効果が不十分な WHOFC III 度の PAH 61 名に対して, PDE5 阻害薬 (シルデナフィルもしくはタダラフィル) をリオシグアトに切り替えることの有用性と安全性について検証した. 61 名中 51 名が 24 週後の評価に到達し, リオシグアトへの変更により 6 分間歩行距離 (+31m, 95%CI +13~+49m; P=0.001), NT-proBNP (22%低下, 95%CI 5-37%; P=0.017), WHOFC (52%が II 度へ, 2%が I 度へ; P<0.0001) の改善が得られたと報告されている⁸⁶⁾. PDE5 阻害薬と sGC 刺激薬は同じ系列の薬剤として二者択一であるが, PDE5 阻害薬で改善が乏しい症例では, sGC 刺激薬への変更が功を奏する可能性を指摘した試験であり, その後の REPLACE 試験でも PDE5 阻害薬からリオシグアトへ変更した群では, PDE5 阻害薬を継続した群よりも 6 分間歩行距離, NT-proBNP 値および WHOFC により構成される複合エンドポイントを有意に改善したことが示されている⁸⁷⁾.

CQ12 WHO 機能分類 IV 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文: WHOFC IV 度の SSc-PAH に対してはエポプロステノール静注を推奨する. ERA (ボセンタン, アンプリセンタン, マシテンタン), PDE5 阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), リオシグアト, トレプロステニル皮下注及び静注, イロプロスト吸入, これらの薬剤の初期併用療法を

行うことも提案する。

推奨度: エポプロステノール静注=1A [合意度 8.8]
エポプロステノールを含む初期併用療法=2A [合意度 8.7]
エポプロステノール以外の薬剤による初期併用療法=2C [合意度 8.5]

解説:各薬剤のエビデンスについては CQ10 及び 11 を参照。初期併用療法についてはその有用性を示した RCT がいないためエビデンスレベルは低いが、少数例の報告や後ろ向きの解析からはその有用性が示唆される。Sitbon らは、19 名(FC III 度 8 名, IV 度 11 名)に対してエポプロステノール静注、ボセンタン、シルデナフィルによる初期併用療法を行い、4 カ月後には平均肺動脈圧が 65.8 ± 13.7 から 45.7 ± 14.0 まで低下 ($p < 0.01$)し、その効果は 32 \pm 19 カ月間のフォローアップ期間中維持されたことを報告している⁸⁸⁾。また、最終フォローアップ時には全例 WHOFC II 度以下となっており、3 年生存率は 100%であった。また、Bergot らは、後ろ向きの解析ではあるが、French PH registry に登録されている特発性/遺伝性/やせ薬誘発性 PAH 患者でエポプロステノール静注を行われた 78 名について解析したところ、エポプロステノールを含む初期併用療法を行われた群が最も予後が良かった(1 年生存率 92%, 3 年生存率 88%)ことを報告している⁸⁹⁾。これらの解析に SSc-PAH の患者は含まれていないが、WHOFC III 度及び IV 度の患者が極めて予後不良であることから、SSc-PAH の患者においても重症例に対しては初期併用療法を考慮するべきである。

CQ13. SSc-PAH の治療目標は何か?

推奨文: WHOFC I 度ないし II 度、6 分間歩行距離 >440 m、BNP <50 ng/L もしくは NT-proBNP <300 ng/L、右心カテーテルにて右房圧 <8 mmHg 及び心係数 ≥ 2.5 L/min/m² を目標とすることを推奨する。

推奨度: 1C [合意度 8.7]

解説:日本循環器学会の肺高血圧症治療ガイドライン(2017 年改訂版)における特発性/遺伝性 PAH の治療指針から、治療目標とされているパラメーターを掲げた³⁶⁾³⁷⁾。SSc-PAH 独自の治療目標を明確に定めた指針はないことから、SSc-PAH の治療目標も本ガイドラインに従うことになるが、SSc は全身疾患であることから WHOFC や 6 分間歩行距離、BNP などは純粋に PAH の重症度を反映しているものではないことに注意が必要である。実際、CQ4 で述べたように SSc-PAH の患者は診断時 WHOFC II 度であってもその後しばしば重症化して予後不良であるし³³⁾、Mathai らは血行動態が同程度の重症度であっても、SSc-PAH の患者の方が IPAH の患者よりも有意に NT-proBNP が高いことを報告している⁹⁰⁾。Mathai らは別の報告で、臨床的に意味のある最小限の 6 分間歩行距離の改善度を 33m と報告していることから⁹¹⁾、運動耐容能の観点からは 6 分間歩行距離を概ね 30m 以上延長させることが目標となる。また、Mauritz らは、PAH 患者に対して NT-proBNP を 1 年当たり 15%以上改善させると予後が改善することを報告しており、NT-proBNP についてはこれ为目标とするのが良い⁹²⁾。心エコー上は右心室のサイズ及び収縮能の正常化が目標となるが、三尖弁輪部収縮期移動距離(TAPSE)が右心機能の簡便な指標として有用であり、SSc-PAH においても TAPSE ≤ 1.7 cm が予後不良の予測因子と報告されているため⁹³⁾、TAPSE >1.7cm とすることが心エコー上の治療目標の一つとなる。

CQ14. Group 2 PH に対して肺血管拡張薬は有用か?

推奨文: Group 2 PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

推奨度: 3C [合意度 8.3]

解説: PAH 治療薬の左心不全患者を対象とした臨床試験としては、エポプロステノールによる FIRST 試験⁹⁴⁾ やボセンタンによる ENABLE 試験⁹⁵⁾があるが、いずれも予後改善効果は確認できなかった。また、マシテンタンの左心不全に合併する肺高血圧(PH-LHD)を対象とした試験(MELODY-1 試験)では、マシテンタンは対照群と比して有意な血行動態の改善や NT-proBNP の低下を示すことができず、体液貯留に関連した有害事象がマシテンタン群で有意に多かった⁹⁶⁾。一方、シルデナフィルについては肺動脈収縮期圧 40 mmHg 以上の収縮力の保たれた左心不全(HFpEF)患者を対象とした試験において、血行動態及び左室拡張機能を改善したと報告されたが⁹⁷⁾、その後行われたプラセボ対照ランダム化比較試験では否定的な結果に終

わっている⁹⁸⁾⁹⁹⁾。リオシグアトについても LVEF \leq 40%の PH-LHD 患者を対象とした国際共同第 II b 相試験が行われたが(LEPHT study)、一次エンドポイント(16 週間後の mPAP の変化)においてプラセボ群との間に有意差は認めなかった¹⁰⁰⁾。以上より、PH-LHD 患者に対する明確な有効性を示した報告はないため、Group 2 PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

CQ15. 間質性肺疾患に伴う PH(ILD-PH)に対して肺血管拡張薬を使用すべきか？

推奨文:ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

推奨度:3C

[合意度 8.5]

解説:Mathai らはSSc に伴うPAH 39 例とILD に伴うPH 20 例を後向きに比較し、ILD に伴う PH の生命予後が悪く(P<0.01)、死亡リスクが5 倍高いことを報告した¹⁰¹⁾。SSc-PAH 62例とSScに伴うILD-PH(SSc-PH-ILD) 66例を前向きに比較した報告では、PAH特異的治療薬投与による血行動態改善の程度において両群に差はなかったものの、両群とも6分間歩行距離の改善はなく、WHOFcが改善した患者の割合はSSc-PH-ILD群で有意に少ないという結果であった(13.6% versus 33.3%; P = 0.02)¹⁰²⁾。ILD に対する治療を行うとともに、利尿剤や酸素療法などの基礎療法を行うことが推奨されるが¹⁰³⁾、その有用性を示す成績はない。一方で、ILD に伴うPH に対するPGI₂ 製剤、ボセンタン、シルデナフィルの有効性に関する十分なデータは現時点でない。Minai らはSSc 4 例を含む中等度以上のILD に伴うPH 19 例にエポプロステノール(n=10)またはボセンタン(n=9)を投与し、そのうち15 例で6 分間歩行距離が50 m 以上延長したことを報告している¹⁰⁴⁾。Ghofrani らはSSc5 例を含む中等度以上のILD とmPAP が35 mmHg 以上のPH を有する16 例をランダムに2 群に分け、それぞれにエポプロステノール、シルデナフィルを投与したところ、シルデナフィル群のみガス交換の効率が向上した¹⁰⁵⁾。一方、エポプロステノール群ではシャント血流量増加から換気血流ミスマッチが増大し、酸素飽和度が低下した。同様のガス交換効率の悪化はボセンタンでも報告されており¹⁰⁶⁾、PAH 治療薬が酸素化を悪化させる可能性がある。したがって、中等度以上のILD を有する例へのPAH 治療薬の使用は慎重に行う必要がある。実際、Le Pavecらは、PAH治療薬の投与を行ったSSc-PH-ILDの患者において、酸素化の悪化した群では悪化しなかった群よりも有意に予後が不良であったことを報告している¹⁰⁷⁾。さらに、特発性肺線維症(IPF)患者を対象としたアンブリセンタンの二重盲検試験では、プラセボ群に比して実薬群で有意に呼吸不全に関連する入院が多く、死亡も多い傾向があったため、試験は早期に中止となった¹⁰⁸⁾。このため、中等度以上のILDを有する患者へのアンブリセンタン投与は慎重に判断する。リオシグアトについても、ILD-PHの患者を対象とした国際共同第 II 相試験が行われたが、リオシグアト群で重篤な有害事象が多かったため、試験は早期中止となった¹⁰⁹⁾。一方、同様にIPF患者を対象としたシルデナフィルのランダム化二重盲検試験では、12 週間後の動脈酸素分圧や呼吸苦の自覚症状はシルデナフィル群で偽薬群に比べて有意に良好で、シルデナフィルが換気血流ミスマッチを改善することが示された¹¹⁰⁾。実臨床においては、アメリカのコホートではSSc-PH-ILD患者にPAH特異的治療薬の投与が行われ、3年生存率は91%と良好であったことが報告されている¹¹¹⁾。わが国のレジストリーにおいても、呼吸機能の障害が軽度なILD-PHにおいては、初期からPAH特異的治療を受けた群の方がそうでない群よりも予後が良好であったことが報告されている(3年生存率 70.6% vs. 34.2%; P=0.01)¹¹²⁾。このように、ILD-PHに対しては肺血管拡張薬の有効性を示唆する報告も散見されるものの、前向き介入試験でその有効性を示したものはないため、ILD に伴うPH に対するPAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

CQ16. SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？

推奨文:難治性 SSc-PAH や ILD に対しては肺移植の適応を評価することを提案する。

推奨度:2B

[合意度 8.6]

解説:SSc の患者は逆流性食道炎を合併していることが多く、移植後の誤嚥性肺炎のハイリスクとなる。また、腎障害を有していることも多く、腎毒性の強い免疫抑制剤使用の障害となる。このため、SSc を基礎疾患に有する患者は PAH にしても ILD にしても移植が困難なケースが多い。しかし、SSc-PAH や SSc-ID のために肺移植を受けた患者の予後は、30 日で 69-91%、1 年で 59-93%、3 年で 46-83%と、

報告によって数字に差はあるものの、それぞれの報告においては SSc 以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者の成績とほとんど差がないことが近年明らかとなっており¹¹³⁾⁻¹¹⁵⁾、肺移植レシピエント登録が可能な年齢(両肺移植ならば 55 歳未満、片肺移植ならば 60 歳未満)の患者では、肺移植の適応を評価することを提案する。なお、女性及び PAH が予後不良の予測因子として報告されている¹¹⁴⁾。

CQ17. SSc-PAH に対してバルドソロンメチルは有用か？

推奨文:SSc-PAH に対するバルドソロンメチルの有用性は明らかでない。

推奨度:なし

解説:バルドソロンメチルは SSc-PAH を含む膠原病性 PAH に対する国際共同治験が行われたが、現在結果は未発表であり、現時点でその有用性は明らかでない¹¹⁶⁾。

<文 献>

1. Rubio-Rivas M, Homs NA, Cuartero D, Corbella X. The prevalence and incidence rate of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: Systematic review and meta-analysis. *Autoimmun Rev.* 2021; 20: 102713.
2. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. *J Rheumatol.* 2010; 37(11): 2290- 2298. (レベルI)
3. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. *Rheumatology (Oxford).* 2004; 43 (5): 596 - 602. (レベルIVb)
4. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am.* 2003; 29 (2): 239 - 254. (レベルI)
5. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French Nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792–3800. (レベルIVa)
6. 吉田俊治, 深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成15年度総括・分担研究報告書 2004: 40-43.(レベルIVa)
7. Morrisroe K, Stevens W, Sahhar J, et al. Epidemiology and disease characteristics of systemic sclerosis-related pulmonary arterial hypertension: results from a real-life screening programme. *Arthritis Res Ther.* 2017; 19: 42.
8. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al., Itine r AIR Scle' rodermie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1831–1839. (レベルIVb)
9. Hinchcliff M, Fischer A, Schioppa E, et al. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol.* 2011 ;38:2172-9. (レベルIVa)
10. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 ;179:151-7. (レベルIVa)
11. Mecoli CA, Shah AA, Boin F, et al. Vascular complications in systemic sclerosis: a prospective cohort study. *Clin Rheumatol.* 2018; 37: 2429-2437.
12. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2013 ;42:1083-91. (レベルIVb)
13. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 515–24. (レベルIVb)
14. Jiang Y, Turk MA, Pope JE. Factors associated with pulmonary arterial hypertension (PAH) in systemic sclerosis (SSc). *Autoimmun Rev.* 2020; 19: 102602.

15. Xia Z, Wang G, Xiao H, et al. Diagnostic value of nailfold videocapillaroscopy in systemic sclerosis secondary pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis. *Intern Med J.* 2018; 48: 1355-1359.
16. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 196–203. (レベルIVb)
17. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al: A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum*, 2003; 48: 203—209. (レベル IVb)
18. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, et al: Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol*, 1996; 23: 639—642. (レベル IVb)
19. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al: Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1994; 37: 75—83. (レベル IVb)
20. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al: Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest*, 2009; 136: 1211—1219. (レベル IVb)
21. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis.* 2014 ;73:1340-9. (レベルIVa)
22. Semalulu T, Rudski L, Huynh T, et al. An evidence-based strategy to screen for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum.* 2020; 50 :1421-1427.
23. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology.* 2004, 43: 461–6. (レベルIVa)
24. Chung L, Fairchild RM, Furst DE, et al. Utility of B-type natriuretic peptides in the assessment of patients with systemic sclerosis-associated pulmonary hypertension in the PHAROS registry. *Clin Exp Rheumatol.* 2017; 35 Suppl 106(4):106-113
25. Cavagna L , Caporali R , Klersy C , et al . Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis . *J Rheumatol* . 2010 ; 37 (10): 2064 - 2070 . (レベルIVa)
26. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int.* 2011 ;31:263-7. (レベルIVa)
27. Zhang CY, Ma LL, Wang LX. Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Exp Clin Cardiol.* 2013 ;18:e37-9. (レベル III)
28. Kim KJ, Baek IW, Park YJ, et al. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis.* 2014 . doi: 10.1111/1756-185X.12262. [Epub ahead of print] (レベルIVa)
29. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis.* 2013; 72: 1940–1946. (レベルIVa)
30. Weatherald J, Boucly A, Launay D, et al. Haemodynamics and serial risk assessment in systemic sclerosis associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J.* 2018; 52: 1800678.
31. Kolstad KD, Li S, Steen V, Chung L; PHAROS Investigators. Long-Term Outcomes in Systemic Sclerosis-Associated Pulmonary Arterial Hypertension from the Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma Registry (PHAROS). *Chest.* 2018; 154: 862-871.
32. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum.* 2011 ;63:3522-30. (レベルIVa)
33. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford).* 2010 ;49:940-4. (レベルIVb)

34. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 ;182:252-60. (レベルIVa)
35. Clapham KR, Highland KB, Rao Y, Fares WH. Reduced RVSWI is Associated with Increased Mortality in Connective Tissue Disease Associated Pulmonary Arterial Hypertension. *Front Cardiovasc Med.* 2020; 7: 77.
36. Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J* 2016; 37: 67 – 119.
37. Fukuda K, Date H, Doi S, et al. Guidelines for the Treatment of Pulmonary Hypertension (JCS 2017/JPCPHS 2017). *Circ J.* 2019; 83: 842-945.
38. Young A, Moles VM, Jaafar S, et al. Performance of the DETECT Algorithm for Pulmonary Hypertension Screening in a Systemic Sclerosis Cohort. *Arthritis Rheumatol.* 2021; 73:1731-1737.
39. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005-1011. (レベルIVb)
40. Jaafar S, Visovatti S, Young A, et al. Impact of the revised haemodynamic definition on the diagnosis of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis. *Eur Respir J.* 2019; 54: 1900586.
41. Robbins IM, Hemnes AR, Pugh ME et al: High prevalence of occult pulmonary venous hypertension revealed by fluid challenge in pulmonary hypertension. *Circ Heart Fail.* 2014; 7: 116-122
42. Benjamin DF, Shimony A, David L et al: High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J,* 2013; 42: 1083-1091
43. D’Alto M, Romeo E, Paora A, et al: Hemodynamic changed after acute fluid loading in patients with systemic sclerosis without pulmonary hypertension. *Pulmonary Circulation,* 2018;9:1-6
44. D’Alto M, Badesch D, Bossone E et al: A fluid challenge test for the diagnosis of occult heart failure. *Chest,* 2021;159:791-797
45. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al: Updated treatment algorithm of pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol,* 2013; 62 (Suppl): D60—72 (. レベル I)
46. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: ESC/ERS guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J,* 2015;46:903-975
47. Farber HW, Badesch DB, Benza RL, et al. Use of supplemental oxygen in patients with pulmonary arterial hypertension in REVEAL. *J Heart Lung Transplant,* 2018;37:948-955
48. Rich S, Seidlitz M, Dodin E, et al: The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest,* 1998; 114: 787—792.(レベル III)
49. Johnson SR, Mehta S, Granton JT: Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J,* 2006; 28: 999—1004(. レベル I)
50. Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA, et al: Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease. *J Rheumatol,*2012; 39: 276—285(. レベル I)
51. Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al: Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther,* 2012; 14: R213(. レベル IVa)
52. Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, et al: Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension-anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J,*2005; 69: 216—220(. レベル IVb)
53. Rhodes CJ, Howard LS, Busbrigde M, et al: Iron deficiency and raised hepcidin in idiopathic pulmonary arterial hypertension clinical prevalence, outcome, and mechanistic insights. *J am Coll Cardiol* 2011; 58: 300-309
54. Van De Bruaene A, Delcroix M, Pasquet A et al: Iron deficiency is associated with adverse outcome

- in Eisenmenger patients. *Eur Heart J* 2011;32: 2790-2799
55. Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al: Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*, 2015;37:35-44
 56. Grunig E, MacKenzie A, Peacock AJ, et al: Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*,2021;42:2284-2295
 57. Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al: Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*, 2006; 130: 182—189(. レベル IVb)
 58. Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al: Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*, 2011; 75: 2668—2674(. レベル V).
 59. Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al: Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*, 2009; 50: 513—529(. レベル III)
 60. Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al: Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum*, 2012; 64: 1257—1262(. レベル IVa)
 61. Pan Z, Marra AM, Benjamin N, et al: Early treatment with ambrisentan of mildly elevated mean pulmonary arterial pressure associated with systemic sclerosis: a randomized, controlled, double-blind, parallel group study (EDITA study).
 62. Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al: Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLYstudy): a double-blind, randomized controlled trial. *Lancet*, 2008; 371: 2093—2100(. レベル II)
 63. Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al: Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation*, 2008; 117: 3010—3019(. レベル II)
 64. Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al: Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 809—818(. レベル II)
 65. Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al: Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2005; 353: 2148—2157(. レベル II)
 66. Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al: Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation*, 2009; 119: 2894—2903(. レベル II)
 67. Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al: Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2013; 369: 330—340(. レベル II)
 68. Sitbon O, Channick R, Kelly M, et al: Selexipag for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2015; 373: 2522-33
 69. Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al; SUPER Study Group: Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*, 2007; 34: 2417—2422(. レベル II)
 70. Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y: Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*, 2008; 67: 808—814(. レベル I)
 71. Chaisson NF, Hassoun PM: Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *CHEST*, 2013; 144: 1346—1356(. レベル I)
 72. Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol*, 2002; 39: 1496—1502(. レベル II)

73. Barst RJ, McGoon M, Mc Laughlin VV, et al: Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol*, 2003; 41: 2125 (. レベル II)
74. Gaine S, Chin K, Coghlan G, et al. Selexipag for the treatment of connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2017; 50: 1602493
75. Galie N, Barbera JA, Frost AE, et al: Initial use of ambrisentan plus tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2015; 373:834-844
76. Coghlan JG, Galiè N, Barbera JA, et al: Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis*, 2017; 76: 1219-1227
77. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al: Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, 2002;346: 896—903 (. レベル II)
78. Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al: Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol) . Results of a randomized trial. *Ann Intern Med*, 1990; 112: 485—491.(レベル II)
79. Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al; Primary Pulmonary Hypertension Study Group: A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 1996; 334: 296—302 (. レベル II)
80. Badesch DB, Tanson VF, McGoon MD, et al: Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med*, 2000; 132: 425—434 (. レベル II)
81. Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al: Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002; 165: 800—804 (. レベル II)
82. Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al: Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant*, 2010; 29: 137—149 (. レベル II)
83. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al: Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension. *N Engl J Med*, 2002; 347: 322—329 (. レベル II)
84. Galie N, ChannickRN, Franz RP et al. Risk stratification and medical therapy of pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J* 2019; 53: 1801889
85. Sitbon O, Cottin V, Canuet M et al. Initial combination therapy of macitentan and tadalafil in pulmonary arterial hypertension. *Eur Respir J*, 2020; 56: 200673
86. Hoeper MM, Simonneau G, Corris PA, et al: RESPITE: switching to riociguat in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to phosphodiesterase-5 inhibitors. *Eur Respir J*, 2017; 50: 1602425
87. Hoeper MM, Al-Hiti H, Benza RL et al: Switching to riociguat versus maintenance therapy with phosphodiesterase-5 inhibitors in patients with pulmonary arterial hypertension (REPLACE): a multicentre, open-label, randomized controlled trial
88. Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al: Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. *Eur Respir J*, 2014; 43: 1691—1697 (. レベル V)
89. Bergot E, Sitbon O, Cottin V: Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. *Int J Cardiol*, 2014; 172: 561—567 (. レベル IVa)
90. Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2010;35:95–104. (レベルIVa)
91. Mathai SC, Puhon MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension . *Am J Respir Crit Care Med* .2012 ; 186 (5) : 428 - 433 .(レベルII)
92. Mauritz GJ , Rizopoulos D , Groepenhoff H , et al . Usefulness of serial N-terminal pro-B-type

- natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension. *Am J Cardiol*. 2011; 108 (11):1645 - 1650. (レベルIVb)
93. Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *J Rheumatol* 2011;38:2410–8. (レベルIVb)
 94. Califf RM, Adams KF, McKenna WJ, et al. A randomized controlled trial of epoprostenol therapy for severe congestive heart failure: The Flolan International Randomized Survival Trial (FIRST). *Am Heart J* 1997; 134: 44–54.
 95. Kalra PR, Moon JC, Coats AJ. Do results of the ENABLE (Endothelin Antagonist Bosentan for Lowering Cardiac Events in Heart Failure) study spell the end for non-selective endothelin antagonism in heart failure? *Int J Cardiol* 2002; 85: 195–197.
 96. Vachiéry JL, Delcroix M, Al-Hiti H, et al. Macitentan in pulmonary hypertension due to left ventricular dysfunction. *Eur Respir J*. 2018; 51: 1701886.
 97. Guazzi M, Vicenzi M, Arena R, et al. Pulmonary hypertension in heart failure with preserved ejection fraction: a target of phosphodiesterase-5 inhibition in a 1-year study. *Circulation* 2011; 124: 164–174.
 98. Redfield MM, Chen HH, Borlaug BA, et al. RELAX Trial. Effect of phosphodiesterase-5 inhibition on exercise capacity and clinical status in heart failure with preserved ejection fraction: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 309: 1268–1277.
 99. Hoendermis ES, Liu LC, Hummel YM, et al. Effects of sildenafil on invasive haemodynamics and exercise capacity in heart failure patients with preserved ejection fraction and pulmonary hypertension: a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2015; 36: 2565-2573.
 100. Bonderman D, Ghio S, Felix SB, et al. Riociguat for patients with pulmonary hypertension caused by systolic left ventricular dysfunction: a phase IIb double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-ranging hemodynamic study. *Circulation*. 2013; 128: 502-11.
 101. Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 569–77. (レベルIVb)
 102. Chauvelot L, Gamondes D, Berthiller J, et al. Hemodynamic Response to Treatment and Outcomes in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease Versus Pulmonary Arterial Hypertension in Systemic Sclerosis: Data From a Study Identifying Prognostic Factors in Pulmonary Hypertension Associated With Interstitial Lung Disease. *Arthritis Rheumatol*. 2021; 73: 295-304.
 103. Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 54 (1 Suppl): S85–96. (レベルI)
 104. Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. *Respir Med* 2008, 102: 1015–20. (レベルIVa)
 105. Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. *Lancet* 2002, 360: 895–900. (レベルII)
 106. Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. *Eur Respir J* 2008, 32: 619–28. (レベルII)
 107. Le Pavec J, Girgis RE, Lechtzin N, et al. Systemic sclerosis-related pulmonary hypertension associated with interstitial lung disease: impact of pulmonary arterial hypertension therapies. *Arthritis Rheum*. 2011; 63: 2456-64.
 108. Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. (レベルII)
 109. Nathan SD, Behr J, Collard HR, et al. Riociguat for idiopathic interstitial pneumonia-associated pulmonary hypertension (RISE-IIP): a randomised, placebo-controlled phase 2b study. *Lancet Respir Med*. 2019; 7: 780-790.

110. Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010, 363: 620–8. (レベルII)
111. Young A, Vummidi D, Visovatti S, Homer K, Wilhalme H, White ES, Flaherty K, McLaughlin V, Khanna D. Prevalence, Treatment, and Outcomes of Coexistent Pulmonary Hypertension and Interstitial Lung Disease in Systemic Sclerosis. *Arthritis Rheumatol.* 2019; 71: 1339-1349.
112. Tanabe N, Kumamaru H, Tamura Y, et al. Multi-Institutional Prospective Cohort Study of Patients With Pulmonary Hypertension Associated With Respiratory Diseases. *Circ J.* 2021; 85: 333-342.
113. Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med.* 2013 ;107(12):2081-7. (レベルI)
114. Pradere P, Tudorache I, Magnusson J, et al, Lung transplantation for scleroderma lung disease: an international, multicenter, observational cohort study. *J Heart Transplant,* 2018; 37: 903-911
115. Jablonski R, Dematte J, Borhade S. Lung transplantation in scleroderma: recent advances and lessons. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30: 562-569.
116. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT02657356>

7. 血管

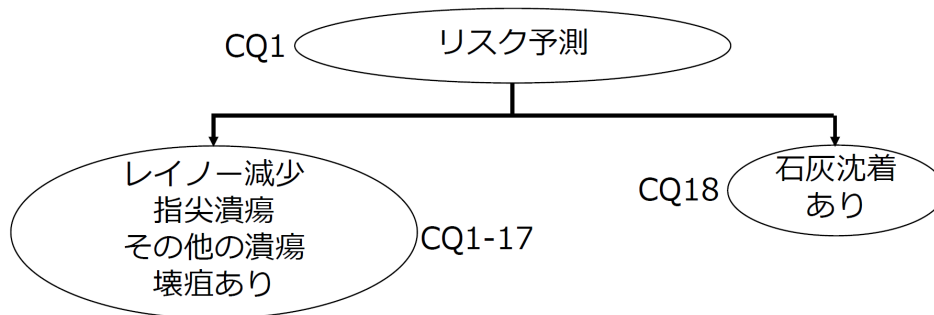
重症度分類

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



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

[合意度 8.6]

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¹。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、びまん性皮膚硬化（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²。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³。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⁴。

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⁵。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⁵。

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⁶。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⁷、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⁸。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⁹。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)¹⁰。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¹¹。Hughes らは SSc 患者 138 名を対象にサーモグラフィ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)¹²。

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

[合意度 8.8]

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¹³。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¹⁴。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¹⁵。

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ー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^{15,16}。

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¹⁷。

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。

CO3 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

[合意度 8.6]

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¹⁸、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¹⁹。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²⁰。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²⁰。

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²¹。

なお、カルシウム拮抗薬の使用に際しては、過度の血圧低下や起立性低血圧、および下部食道括約筋弛緩作用による胃食道逆流症の悪化などの副作用に注意が必要である。

CO4 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。

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(60 mg 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²²。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²³。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²⁴。

塩酸サルボグレラ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²⁵。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²⁶。

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カ月後にはレイノースコアが有意に改善したと報告している²⁷。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週間後のレイノースコアの改善が認められたと報告されている²⁸。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²⁹。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。

なお、ベラプロストナトリウムとシロスタゾールに共通する副作用として、頭痛や顔面潮紅などが挙げられる。

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

[合意度 8.7]

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³⁰。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³¹。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・静注プロスタサイクリン誘導体については、Popeらが7編のランダム化比較対照試験(静注イロprost 5編、経口イロprost 1編、経口シサprost 1編)のメタアナリシスを行い、静注あるいは経口イロprostはレイノー現象の頻度と重症度を有意に改善させること、経口製剤では静注製剤よりも効果がやや劣ることを示した³²。一方、Tingeyらは静注イロprost 2編、経口イロprost 1編、経口トレprostチニル1編のランダム化比較対照試験(静注イロprost 2編はPopeらのメタアナリシスにも含まれている)についてメタアナリシスを行い、指尖潰瘍の治癒を促す傾向はみられたが、指尖潰瘍の新規発症を抑制する効果はなかったと報告している³³。なお、Tingeyらは、症例数は少ない(実薬18名、プラセボ17名)

が静注イロプロストが新規指尖潰瘍の発症を有意に抑制することを示したランダム化比較対照試験が1編あることに言及している³³。これらの報告を踏まえ、2017年に発表された EULAR recommendations においては、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²¹。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。

なお、プロスタグランジン静注製剤を使用する際には、血管痛、注射部発赤、頭痛などの副作用が生じる場合があるので、忍容性に留意しながら投与速度や投与量を調節する必要がある。

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

[合意度 8.6]

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬；3 エビデンスレベル C

[合意度 8.5]

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³⁴。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³⁵。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、Dziadzio 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³⁶。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³⁷。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³⁸、Bütikofer らによっても同様の結果が報告された³⁹。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 3C）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

[合意度 8.5]

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⁴⁰⁻⁴²。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⁴⁰。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⁴²。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。

CO8 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。アンブリセタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして提案するが、使用を慎重に考慮する必要がある。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

[合意度 8.8]

その他は2 エビデンスレベル C

[合意度 8.3]

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⁴³。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⁴⁴。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⁴⁵。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⁴⁶。Meijsらは健康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⁴⁷。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⁴⁸。

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⁴⁵。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⁴⁹、メタアナリシスでも予防効果が確認されている³³。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⁵⁰⁻⁵³、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⁵⁴。

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⁵⁵。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⁵⁶。

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⁵⁷。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^{58,59}、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^{60,61}。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²¹。

CO9 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、使用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 [合意度 8.5]

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 [合意度 8.3]

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⁶²。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⁶³。Andrigueti 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⁶⁴。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⁶⁵。

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⁶⁵。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い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⁶⁶。

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³³。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²¹。

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⁶⁷。

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使用を慎重に考慮する必要がある。

CO10. 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が、使用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 C

[合意度 8.2]

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⁶⁸。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⁶⁹。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^{70,71}。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他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

[合意度 8.3]

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、使用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

[合意度 8.6]

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⁷²。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⁷³。

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($p = 0.032$)⁷⁴。

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他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使用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

[合意度 8.3]

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 4 エビデンスレベル D

[合意度 8.6]

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^{75,76}。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⁷⁷。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⁷⁸。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⁷⁹。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使用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。

QC13. 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、使用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

[合意度 8.2]

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⁸⁰。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⁸¹。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⁷²。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⁷⁸。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⁸²、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⁸³。

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⁸⁴。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⁸⁵。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使用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

[合意度 8.0]

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、使用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

[合意度 8.3]

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⁸⁶⁻⁸⁸。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、 α 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⁸⁹。

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⁹⁰、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⁹¹。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⁹²。

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⁹³。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⁷²。

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⁸⁵。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使用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、使用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

[合意度 8.2]

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⁹⁴。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⁹⁵。

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使用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

[合意度 8.6]

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⁹⁶⁻⁹⁸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 E₁ 軟膏を皮膚潰瘍に用いた症例報告は散見されるものの^{99,100}、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¹⁰¹。

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^{102,103}、SSc の難治性皮膚潰瘍を上皮下化す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。

QC17. 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、使用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

[合意度 8.3]

その他；2 エビデンスレベル D

[合意度 8.2]

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^{85,104-107}。

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¹⁰⁸。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^{85,106,107}。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使用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¹⁰⁹⁻¹¹¹。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¹¹²。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¹¹³。

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¹¹⁴。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¹¹⁵。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¹¹⁶。

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^{117,118}。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¹¹⁸。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^{119,120}。

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。

CO18.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

[合意度 7.9]

その他；2 エビデンスレベル D

[合意度 7.8]

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

[合意度 8.1]

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 γ -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¹²¹。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¹²²。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 γ -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¹²³。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¹²⁴。以上より最近出現した石灰沈着病変で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¹²⁵。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¹²⁶。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¹²⁵。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¹²⁷。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¹²⁸。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¹²⁹。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¹³⁰。しかし無効例も報告されている¹³¹。

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¹³²。しかし、やはり無効例も存在する¹³¹。

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¹³³。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¹³⁴。

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¹³⁵。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¹³¹。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¹³⁶⁻¹³⁹。しかし無効であった症例報告も存在する¹⁴⁰。

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、副作用も生じう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¹⁴¹。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⁸⁵。

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¹⁴²。

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**: 807-13.
- 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**: 835-43.
- 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**: 46-9.
- 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**: 103-9.
- 5 Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk

- factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev* 2015; **14**: 140-52.
- 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**: 688-94.
- 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**: 115-7.
- 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.
- 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.
- 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**: 735-42.
- 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**: 543-51.
- 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**: 1519-22.
- 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**: 3312-6.
- 14 Hudson M, Lo E, Lu Y *et al.* Cigarette smoking in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011; **63**: 230-8.
- 15 Hughes M, Herrick AL. Raynaud's phenomenon. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; **30**: 112-32.
- 16 Stringer T, Femia AN. Raynaud's phenomenon: Current concepts. *Clin Dermatol* 2018; **36**: 498-507.
- 17 Foerster J, Fleischanderl S, Wittstock S *et al.* Infrared-mediated hyperthermia is effective in the treatment of scleroderma-associated Raynaud's phenomenon. In: *J Invest Dermatol*, Vol. 125. United States. 2005; 1313-6.
- 18 Finch MB, Dawson J, Johnston GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986; **5**: 493-8.
- 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**: 237-41.
- 20 Thompson AE, Shea B, Welch V *et al.* Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; **44**: 1841-7.
- 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**: 1327-39.
- 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**: 2173-8.

- 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**: 536-40.
- 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, 鎌塚 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**: 1310-5.
- 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**: 137-43.
- 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**: 786-94.
- 32 Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Iloprost and cisaprost for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (2):Cd000953.
- 33 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**: 1460-71.
- 34 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**: 3837-46.
- 35 Guiducci S, Cerinic MM. Lack of efficacy of quinapril on vascular damage in limited cutaneous systemic sclerosis. *Nat Clin Pract Rheumatol* 2008; **4**: 288-9.
- 36 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**: 2646-55.
- 37 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**: 666-72.
- 38 Gordon SM, Hughes JB, Nee R *et al.* Systemic sclerosis medications and risk of scleroderma renal crisis. *BMC Nephrol* 2019; **20**: 279.
- 39 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.
- 40 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.
- 41 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.
- 42 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ビン剤 (Argatroban)の臨床的検討. *皮膚科紀要* 1995; **90**: 415-423.
- 43 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**: 1185-94.
- 44 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**: 286-91.

- 45 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**: 3985-93.
- 46 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**: 583-7.
- 47 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**: 262-9.
- 48 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**: 2531-9.
- 49 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**: 32-8.
- 50 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**: 464-6.
- 51 Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology (Oxford)* 2003; **42**: 191-3.
- 52 Tillon J, Hervé F, Chevallier D *et al.* Successful treatment of systemic sclerosis-related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. In: *Br J Dermatol*, Vol. 154. England. 2006; 1000-2.
- 53 Chamailard M, Heliot-Hosten I, Constans J *et al.* Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. In: *Arch Dermatol*, Vol. 143. United States. 2007; 125-6.
- 54 Taniguchi T, Asano Y, Hatano M *et al.* Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2012; **166**: 417-21.
- 55 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**: 881-6.
- 56 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**: 2033-41.
- 57 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**: 1975-88.
- 58 Giner Serret E. Swift and Complete Healing of Digital Ulcers after Macitentan Treatment. *Case Rep Rheumatol* 2016; **2016**: 1718309.
- 59 Gonçalves T, Santos L. Macitentan in the treatment of severe digital ulcers. *BMJ Case Rep* 2019; **12**.
- 60 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. In: *Rheumatology (Oxford)*, Vol. 52. England. 2013; 1142-4.
- 61 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**: 400-1.
- 62 Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H *et al.* Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005; **112**: 2980-5.

- 63 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**: 775-82.
- 64 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**: 151-8.
- 65 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**: 1009-15.
- 66 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**: 2420-8.
- 67 Caglayan E, Axmann S, Hellmich M *et al.* Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. In: *Arch Intern Med*, Vol. 172. United States. 2012; 1182-4.
- 68 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**: 1061-9.
- 69 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.
- 70 Distler O, Pope J, Denton C *et al.* RISE-SSc: Riociguat in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Respir Med* 2017; **122 Suppl 1**: S14-S7.
- 71 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**: 618-25.
- 72 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.
- 73 Mirasoglu B, Bagli BS, Aktas S. Hyperbaric oxygen therapy for chronic ulcers in systemic sclerosis - case series. *Int J Dermatol* 2017; **56**: 636-40.
- 74 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**: 210-6.
- 75 Hafner J, Kohler A,ENZLER M *et al.* Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa* 1997; **26**: 302-4.
- 76 Gahhos F, Ariyan S, Frazier WH *et al.* Management of sclerodermal finger ulcers. *J Hand Surg Am* 1984; **9**: 320-7.
- 77 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**: 359-70.
- 78 Shammas 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**: 823-6.
- 79 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**: 918-23.
- 80 Hartzell TL, Makhni EC, Sampson C. Long-term results of periarterial sympathectomy. *J Hand Surg Am* 2009; **34**: 1454-60.
- 81 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**: 441-6.
- 82 Stratton R, Howell K, Goddard N *et al.* Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma.

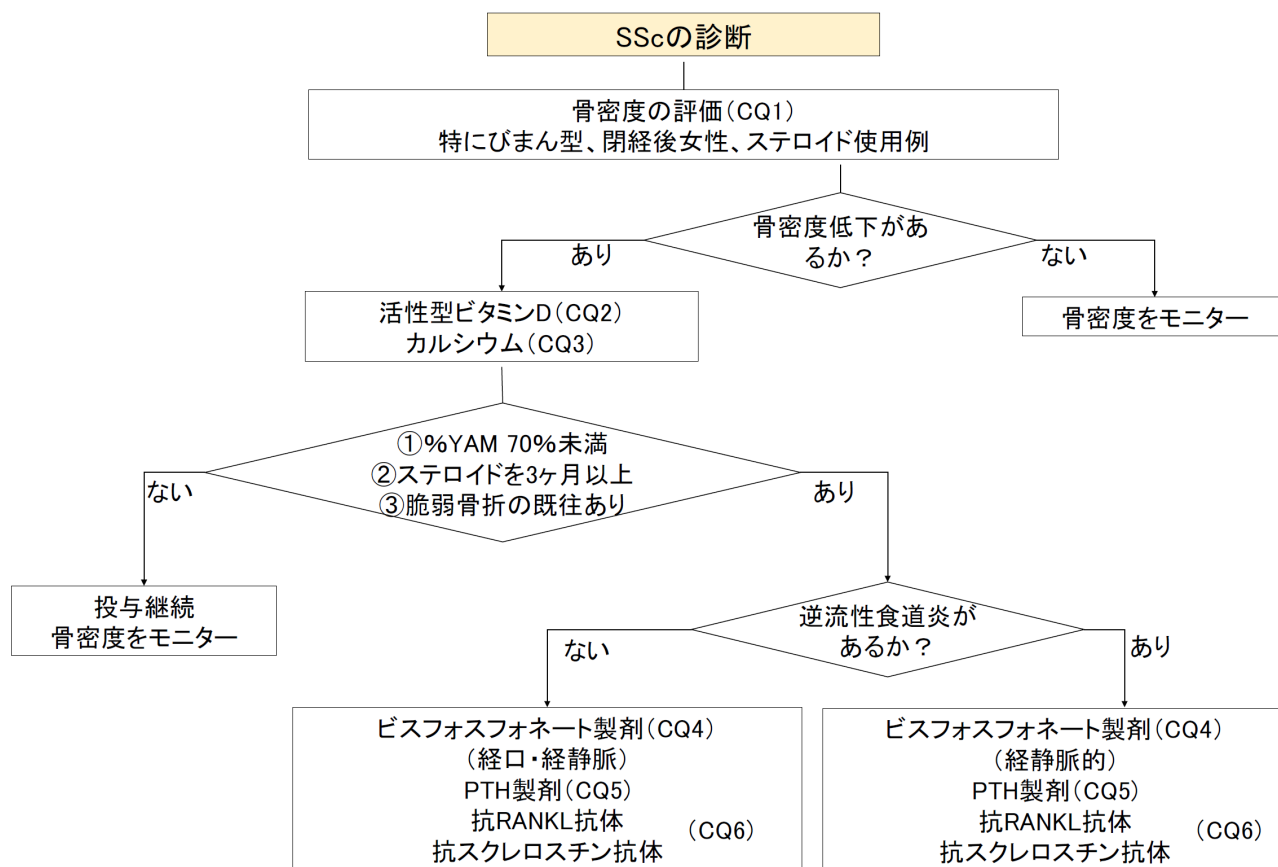
- Br J Rheumatol* 1997; **36**: 1338-9.
- 83 Kotsis SV, Chung KC. A systematic review of the outcomes of digital sympathectomy for treatment of chronic digital ischemia. *J Rheumatol* 2003; **30**: 1788-92.
- 84 Chiou G, Crowe C, Suarez P *et al.* Digital Sympathectomy in Patients With Scleroderma: An Overview of the Practice and Referral Patterns and Perceptions of Rheumatologists. *Ann Plast Surg* 2015; **75**: 637-43.
- 85 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**: 1401-24.
- 86 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.
- 87 Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB *et al.* Ulnar artery involvement in systemic sclerosis (scleroderma). *J Rheumatol* 2002; **29**: 102-6.
- 88 Soberon JR, Jr., Truxillo TM, Gethers CC *et al.* Axillary Block-Induced Chemical Sympathectomy in the Setting of Digital Ischemia. *Ochsner J* 2016; **16**: 450-6.
- 89 Pope J, Fenlon D, Thompson A *et al.* Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000: CD000956.
- 90 Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud's phenomenon: a review. *Semin Arthritis Rheum* 2012; **41**: 599-603.
- 91 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.
- 92 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**: 1661-9.
- 93 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**: 843-50.
- 94 Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008; **35**: 1801-8.
- 95 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**: 1505-6.
- 96 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.
- 97 Yamanaka K, Inaba T, Nomura E *et al.* Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis* 2005; **76**: 373-6.
- 98 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.
- 99 鉄塚 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.
- 100 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.
- 101 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.
- 102 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.

- 103 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.
- 104 Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013; **15**: 303.
- 105 Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *J Wound Care* 2014; **23**: 510-6.
- 106 Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J *et al.* Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2017; **76**: 1327-39.
- 107 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.
- 108 Coleiro B, Marshall SE, Denton CP *et al.* Treatment of Raynaud's phenomenon with the selective serotonin reuptake inhibitor fluoxetine. *Rheumatology (Oxford)* 2001; **40**: 1038-43.
- 109 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**: 420-2.
- 110 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.
- 111 Patel RM, Nagle DJ. Nonoperative management of scleroderma of the hand with tadalafil and subatmospheric pressure wound therapy: case report. *J Hand Surg Am* 2012; **37**: 803-6.
- 112 Pfizenmaier DH, 2nd, Kavros SJ, Liedl DA *et al.* Use of intermittent pneumatic compression for treatment of upper extremity vascular ulcers. *Angiology* 2005; **56**: 417-22.
- 113 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**: 660-1.
- 114 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**: 870-7.
- 115 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.
- 116 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**: 32-6.
- 117 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**: 263-72.
- 118 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**: 854-9.
- 119 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.
- 120 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**: 322-9.
- 121 Gallop PM, Lian JB, Hauschka PV. Carboxylated calcium-binding proteins and vitamin K. *N Engl J Med* 1980; **302**: 1460-6.
- 122 Berger RG, Featherstone GL, Raasch RH *et al.* Treatment of calcinosis universalis with low-

- dose warfarin. *Am J Med* 1987; **83**: 72-6.
- 123 Lassoued K, Saiag P, Anglade MC *et al.* Failure of warfarin in treatment of calcinosis universalis. *Am J Med* 1988; **84**: 795-6.
- 124 Cukierman T, Elinav E, Korem M *et al.* Low dose warfarin treatment for calcinosis in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2004; **63**: 1341-3.
- 125 Dolan AL, Kassimos D, Gibson T *et al.* Diltiazem induces remission of calcinosis in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1995; **34**: 576-8.
- 126 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**: 1287-93.
- 127 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**: 252-4.
- 128 Palmieri GM, Sebes JI, Aelion JA *et al.* Treatment of calcinosis with diltiazem. *Arthritis Rheum* 1995; **38**: 1646-54.
- 129 Robertson LP, Marshall RW, Hickling P. Treatment of cutaneous calcinosis in limited systemic sclerosis with minocycline. *Ann Rheum Dis* 2003; **62**: 267-9.
- 130 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.
- 131 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.
- 132 Rabens SF, Bethune JE. Disodium etidronate therapy for dystrophic cutaneous calcification. *Arch Dermatol*. 1975; **111**: 357-61.
- 133 Baumgartner-Nielsen J, Olesen AB. Treatment of skin calcifications with intra-lesional injection of sodium thiosulphate: a case series. *Acta Derm Venereol* 2016; **96**: 257-8.
- 134 Trysberg E, Werna S, Sakiniene E. Effect of sodium thiosulfate on calcinosis cutis associated with connective tissue disease. *Ann Rheum Dis* 2014; **73**: 1009-10.
- 135 Hazen PG, Walker AE, Carney JF *et al.* Cutaneous calcinosis of scleroderma. Successful treatment with intralesional adrenal steroids. *Arch Dermatol* 1982; **118**: 366-7.
- 136 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**: 519-20.
- 137 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**: 1072-8.
- 138 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**: 262-9.
- 139 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**: 317-25.
- 140 Poormoghim H, Andalib E, Almasi AR *et al.* Systemic sclerosis and calcinosis cutis: response to rituximab. *J Clin Pharm Ther* 2016; **41**: 94-6.
- 141 Bogoch ER, Gross DK. Surgery of the hand in patients with systemic sclerosis: outcomes and considerations. *J Rheumatol* 2005; **32**: 642-8.
- 142 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**: 177-80.

8. 骨関節

<骨病変>



CQ1：SSc患者に骨密度評価は有用か？

推奨文：SSc患者の診療においては骨密度評価を行うことを考慮する。特に女性（閉経の有無に関わらず）、びまん皮膚硬化型、ステロイド使用例では骨量減少のリスクが高く、定期的に骨密度評価を行うことを推奨する。（推奨度1、エビデンスレベルA） [合意度8.8]

全身性強皮症（SSc）特有の病態が骨代謝に及ぼす影響は詳細には明らかにされていないが、SScの膠原病としての慢性炎症、皮膚硬化・関節病変による活動性の低下、消化管病変による吸収不良（ビタミンDなど）・低栄養状態、早期閉経、グルココルチコイド（GC）使用などは一般的に骨量減少・骨粗鬆症（OP）のリスクであり、SScではOP・骨折リスク増加が予測される¹。実際、標準的な骨密度（BMD）評価法であるDXA法で測定されたSSc患者の骨量状態は、健常人に比較し低下していることが明らかにされている²。18件の報告（1996/1月～2018/12月）のメタ解析において、pooled weighted mean difference（WMD：各骨密度をg/cm²で表示、その差を加重）で評価すると、SScは対照に比べ有意にWMDがいずれの部位（全身、腰椎、大腿骨頸部、股、転子部）でも低く、腰椎BMDはWMD -0.08、大腿骨頸部は-0.28、股は-0.08、転子部-0.06、全身-0.06であった。また、2012年までのSScにおける骨量評価の報告を対象にしたシステマティックレビューでは、DXA法でのTスコア -1.1から-2.5を骨量減少、-2.5未満を骨粗鬆症と定義した場合、骨量減少は27%～53.3%、骨粗鬆症は3%～51.1%、2件を除き10件でSScにおける低骨密度を報告している³⁻¹⁰。ただし、有病率や後述するリスク因子のばらつきに関しては、Yuenらの報告を除いてSScのサンプル数が100例以下と小さく、SScの病型・罹患臓器などが一定していないこと、閉経の有無などが要因として指摘されている。その後、タイからSSc 205例を対象にした骨粗鬆症有病率が報告されたが腰椎では28.3%（女性26.3%、男性10%）、大腿骨頸部では8.8%（女性11%、男性2.1%）と報告された¹¹。SScにおいて骨量減少・骨粗鬆症の頻度が高いことから、脊椎骨折などの骨粗鬆症性骨折の発生が増加していることが予測され、実際、台湾の健康保険データベースを使ったSScコホート研究において骨折リスクの増加が確認されている。SSc 1722例（女性77.8%、平均年齢50.3歳）において、平均観察期間5.2年でみると骨折の罹患率（/1000患者年）は腰椎6.99、股2.18、対照比較での罹患率比（IRR）は全体で1.69倍、腰椎1.78倍、股1.89倍であった。ただし、性別で評価すると女性1.74倍、男性1.06倍と女性で有意であった¹²。一方、システマティックレビューでは、骨折はSScで0～38%³、メタ解析では脊椎以外の骨折のORが2.24、脊椎骨折のORが10.38、とさらに高く報告され²、いずれにしてもSScにおける骨折リスクが増加していると考えられる。

これらを勘案すると、SScの診療において骨密度を定期的に行い、骨量減少・骨粗鬆症を早期に評価し、適切な治療介入を選択する必要があると考えられる。また、SScの病態・背景因子の多様性を考慮すると、骨量減少のリスクが高い症例を特に厳密にモニターすることが効率的と考えられ、リスク因子の同定が試みられている。SScの低骨密度との関連性が検討されている因子としては、骨粗鬆症の家族歴、年齢、閉経、低体重・低BMI（body mass index）、皮膚硬化のタイプ（びまん皮膚硬化型）、臓器障害、低ビタミンD血症、カルシノーシス、GC使用などがあるが、結果は一致しないことも多い。びまん皮膚硬化型SSc（dcSSc）と限局皮膚硬化型SSc（lcSSc）の比較では、dcSScにおいて腰椎・大腿骨頸部ともにWMDが低い（-0.06、-0.09）ことがメタ解析で示されている²。Chuealeeらは、低BMI（18.5 kg/m²未満）が腰椎・大腿骨頸部の骨量減少（それぞれOR 7.78、4.54）に与える影響が高いことを報告し¹¹。Mokらも低BMIが股・大腿骨頸部の骨量減少と相関することを示したが、腰椎BMDとは関連せず、またGC使用歴や罹病期間、重症度も骨量減少には影響しなかった¹³。ただし、GC使用が骨量に影響しなかった理由としては使用率が低く、使用期間が短いことが影響したことが示唆されている。骨折をアウトカムとしたコホート研究での多変量解析では、高齢（HR 1.09）、女性（HR 4.88）、PSL 7.5 mgを越えた使用（HR 4.75）、経静脈的メトクロプラミド使用を要する腸管の運動低下（HR 1.63）がリスク因子として抽出されている¹²。SScの診療においては、閉経、GC使用などの一般的な骨粗鬆症のリスクの存在に加え、閉経前の女性や、dcSScにおいては特に慎重な骨量のモニタリング施行が望ましい。

QC2 : SSc に伴う骨粗鬆症に対して活性型ビタミン D (VD) 製剤は有用か？

推奨文 : SSc の骨粗鬆症の予防・治療のために活性型 VD 製剤を併用することを推奨する。(推奨度 1、エビデンスレベル B) [合意度 8.5]

SSc に伴う骨粗鬆症 (OP) に特化して活性型ビタミン D (VD) 製剤を用いた臨床試験は存在しないが、以前から SSc では骨量と関連して、低 VD 血症を高頻度に合併することが報告されてきた。Dovio ら (2008) は SSc 60 例 (中央値 58 歳) において、コントロールに比較し、血中 25 ヒドロキシビタミン D (25OHD) が有意に低く、VD 欠乏 (20 ng/mL 未満) 35.0%、VD 不足 (30 ng/mL 未満) 28.3% と報告した⁸。その後も、平均 25OHD レベルは、Yacooub ら (2012) は SSc 群 10.88 ng/mL、コントロール 57.41 ng/mL¹⁴、Corrado ら (2015) は dcSSc 群 11.53 ng/mL、コントロール 22.93 ng/mL¹⁵、Sampaio-Barros ら (2016) は 20.66 ng/mL¹⁶ と SSc での低下が報告された。Horvath ら (2019) らも VD 欠乏はコントロール 39.3% に対し、SSc で 60% と指摘した¹⁷。また、Avouac ら (2012) は SSc における骨折のリスク因子として年齢と低 VD 血症を抽出し¹⁸、Kilic G ら (2016) は平均 25OHD は 23.1 ng/mL、VD 不足は 25.6% であり、関節リウマチ患者 (34.5 ng/mL, 15.8%) よりも VD 低下状態が目立つことを指摘した¹⁹。ただし、低 25OHD 状態を VD の補充により改善することが骨量維持、あるいは骨量上昇につながるかどうかに関しては臨床試験が行われておらず、明らかではない。実際、Rios-Fernandez ら (2010) も全例女性の SSc 48 例において、約 6 割が cholecalciferol 800 IU/日を服用していたにも関わらず、VD 不足が 81%、欠乏 (10ng/mL 未満) が 9.5% にみられたが、BMD との相関がみられなかったことを報告している²⁰。一方、Neumann ら (2000) は SSc30 例中 1 例しか OP を認めず、予想よりも少ないとの報告をしているが、その理由の 1 つとして VD を含む骨粗鬆症の薬物療法併用をあげている²¹。なお、SSc における低 VD 血症の原因としては、消化管病変による脂溶性ビタミンである VD の吸収障害や、皮膚硬化の影響¹⁵ が推定されている。

今のところ、活性型 VD が SSc 選択的に骨粗鬆症の治療手段として有用であるかどうかは証明されていないが、①SSc において血中 25OHD レベルの低値が報告されていること、②SSc において骨粗鬆症の薬物療法を併用した群で骨粗鬆症の有病率が低かったこと、③ビスフォスフォネートなどの骨吸収抑制薬の臨床試験では活性型 VD が基礎薬として併用され、有用性を示す臨床成績が多数あり、高カルシウム血症に留意しながらも骨粗鬆症対策として使用が望ましいと考えられる²²。

QC3 : SSc に伴う骨粗鬆症に対してカルシウム投与は有用か？

推奨文 : SSc の骨粗鬆症の予防・治療のためにカルシウムを併用することを推奨する。(推奨度 1、エビデンスレベル B) [合意度 8.4]

SSc に伴う骨粗鬆症 (OP) に特化してカルシウムを用いた臨床試験は存在せず、有用性は明らかではない。しかし、通常の骨粗鬆症においては骨密度の軽度の増加効果、椎体骨折・大腿骨近位部骨折抑制効果に関して報告があり²²、また、多くの骨粗鬆症に対する臨床試験においてカルシウムと天然型ビタミン D が基礎薬として使用されており、SSc においても骨粗鬆症に対する予防効果は明らかではないが、治療においては有用であると考えられる。カルシウムのサプリメントとしての使用において 1 回 500 mg 以上の投与で心血管障害リスクが高まったとの報告があり²³、カルシウムの 1 回投与量は 500 mg を越えないよう配慮したほうがよい。

QC4 : SSc に伴う骨粗鬆症に対してビスフォスフォネート製剤は有用か？

推奨文 : SSc に伴う骨粗鬆症に対してビスフォスフォネート製剤の使用を提案する。ただし、上部消化管運動障害を有する場合の使用には注意が必要である。(推奨度 2、エビデンスレベル C) [合意度 8.6]

SSc に伴う骨粗鬆症 (OP) に特化してビスフォスフォネート (BP) 製剤を用いた臨床試験は存在せず、SSc に伴う OP に対する BP の有用性は証明されていない。しかし、SSc では健常人に比べ骨量減少・OP の有病率が高く (Q1 参照)、OP のリスク因子である GC 使用率が高いこと、また OP に対する BP 製剤の有用性は広く認識され、本邦含め各国の OP の予防・治療ガイドライン²²、あるいはステロイド性 OP の管理・治療ガイドラインにおいて使用が勧奨されている

ことから、SScに伴うOPにおいてBP製剤は有用であると考えられる²⁴。ただし、SScは2型糖尿病、慢性腎臓病、慢性閉塞性肺疾患のようにBMDとは独立した骨折リスクを有する疾患とは認定されておらず、治療介入の時期に関しては、骨密度を定期的にモニターし(Q1参照)、原発性骨粗鬆症の薬物開始基準、ないしはステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインに準じるのが適当と思われる。すなわち、前者では①脆弱性骨折(大腿骨近位部骨折または椎体骨折)があるか、上記以外の脆弱性骨折+BMD %YAMが80%未満の場合、②脆弱性骨折がない場合は1) BMD %YAMが70%以下または-2.5SD以下、2) BMD %YAMが70~80%でFRAX[®]での骨折確率が15%以上、ないしは大腿骨近位部骨折の家族歴ありの場合、が該当する。また、後者では、経口ステロイドを3ヶ月以上使用中あるいは使用予定であり、骨折危険因子(既存骨折、年齢、ステロイド投与量、骨密度)をスコアで評価し、3以上の場合、第一選択薬としてBP製剤(アレンドロネート・リセドロネート)使用が勧められる。ちなみに、65歳以上、プレドニゾロン(PSL)7.5 mg/日以上、腰椎%YAM 70%未満ではスコア4となるので、これら因子が1つでもあれば、ステロイド使用下では治療適応となる。ただし、BP製剤の副作用として上部消化管障害、特に食道炎・食道潰瘍が報告されており、SScでの使用に際しては、消化管運動障害、特に胃食道逆流症の有無に関しては十分な注意を払う必要がある。リスクが懸念される場合には経静脈的に投与できるBP製剤や、ほかの薬剤に変更することも選択肢である^{25,26}。

QC5 : SScに伴う骨粗鬆症に対してPTH製剤は有用か？

推奨文 : SScに伴う骨粗鬆症に対してPTH製剤の使用を提案する。(推奨度2、エビデンスレベルC) [合意度8.4]

SScに伴う骨粗鬆症(OP)に特化してPTH製剤を用いた臨床試験は存在せず、文献上はSSc1例を含むリウマチ性疾患のBP製剤不応ステロイド性骨粗鬆症(GIOP)における観察研究があるのみである²⁷。12例のGIOPに対し週1回のPTH製剤であるteriparatide(TPTD)を使用し、投与前18ヶ月に7例8件の骨折があったが、投与後、新規骨折は1例のみであり、腰椎%YAMも8.27%上昇を呈した。SScに伴うOPに対する選択的なPTH製剤の有用性は証明されていないが、PTH製剤はステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインではBP製剤の代替治療薬と位置付けられ²⁴、本邦の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでも骨密度・椎体骨折に対してはグレードA(上昇効果がある・骨折発生を抑制する)と評価されており²²、SSc以外の疾患におけるOPと同様、有効であると考えられる²⁸。治療適応に関しては、Q4を参照。なお、TPTD使用でSScと皮膚筋炎各1例において皮膚石灰沈着症の悪化が報告されており、今後、使用例の増加が予測されることから慎重な観察が望まれる²⁹。

QC6 : SScに伴う骨粗鬆症に対して抗RANKL抗体、抗スクレロスチン抗体は有用か？

推奨文 : SScに伴う骨粗鬆症に対して生物学的製剤、特に抗RANKL抗体の投与を提案する。抗スクレロスチン抗体に関しても有用性が期待される。(推奨度2、エビデンスレベルC)

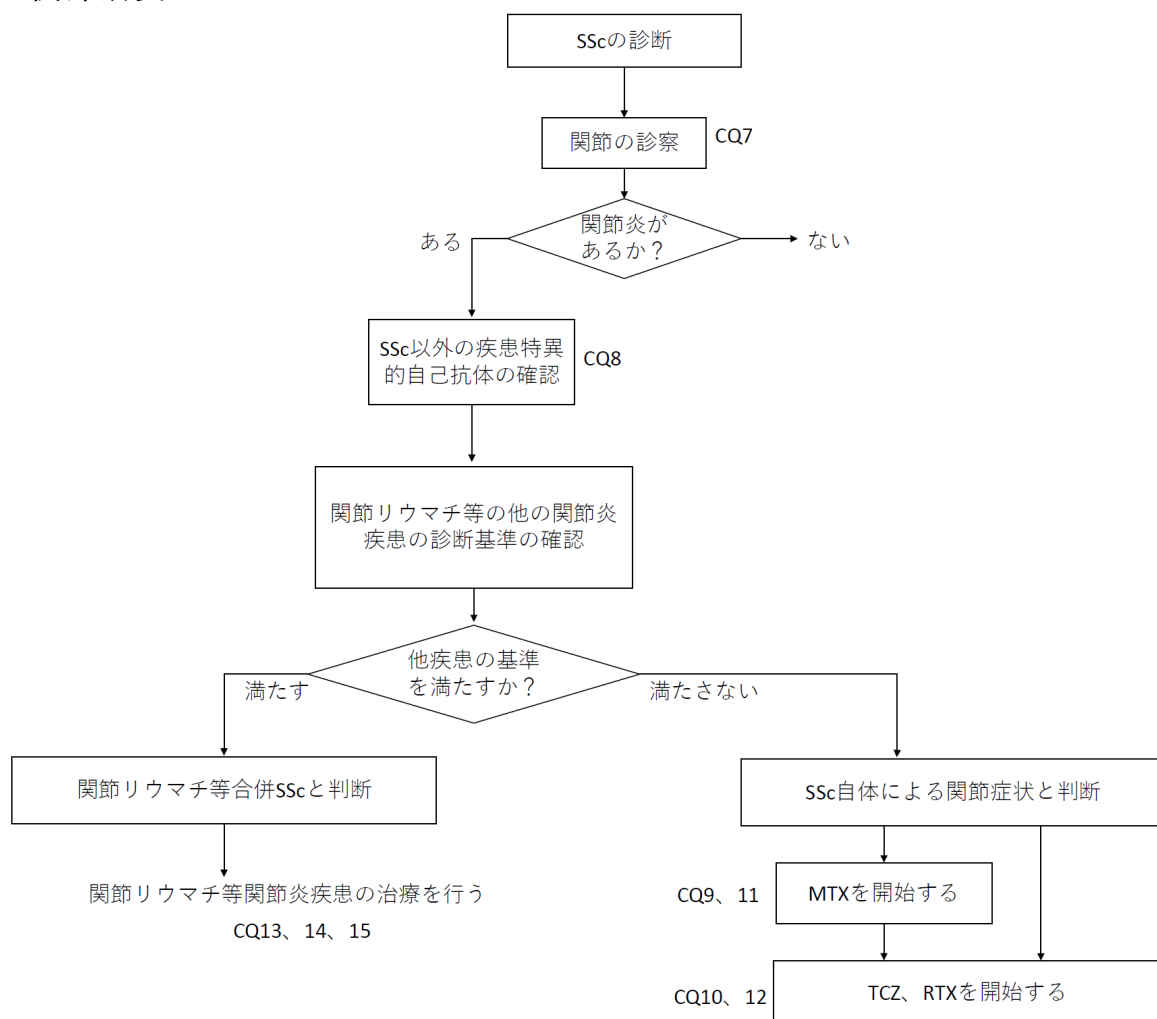
[合意度8.4]

SScに伴う骨粗鬆症(OP)に特化して抗RANKL抗体(denosmab: DNS)、あるいは抗スクレロスチン抗体(romozosumab: RMZ)を用いた臨床試験は存在せず、SScに伴うOPに対するDNS・RMZの有用性は証明されていない。しかし、抗RANKL抗体であるDNSは本邦の骨粗鬆症の予防と治療ガイドラインでは骨密度に関してグレードA(上昇効果がある)、椎体骨折・非椎体骨折・大腿骨近位部骨折に対してグレードA(骨折発生を抑制する)と評価されており²²、すでに原発性骨粗鬆症に対して頻用されており、SSc以外の疾患におけるOPと同様、有効であると考えられる。一方、2014年に発行された本邦のステロイド性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインでは、DNSはまだGIOPに関するデータが不足しているとして推奨度Cであった²⁴。その後、DNSのGIOPに関する成績は増加しているが、SScに関するデータは皆無に近い。Saagら(2018)はプレドニゾロン(PSL)7.5 mg/日以上を3ヶ月以上服用継続(継続群)、ないしは開始(開始群)した患者(RA 77.4%、リウマチ性多発筋痛症 17.9%など、SScは記載なし)をDNS群とリセドロネート(RIS)群にランダム化した多施設共同ランダム化比較試験(RCT)

を施行した³⁰。主要評価項目である12ヶ月時点の腰椎BMDにおいて、DNS群では継続群・開始群ともに4.4%・3.8%と有意な上昇（RIS群2.3%・0.8%）を示し、優越性が確認された。ただし、12ヶ月時点では骨粗鬆性骨折の発生頻度には差がみられなかった。また、米国リウマチ学会のGIOPに対するガイドライン2017では、DNSの選択順位がBP製剤、PTH製剤につぐ3番目にされている³¹。その理由として免疫抑制薬使用例での安全性データがないことが指摘されていたが、前述のSaagらの約800例を対象にしたRCTでは重篤感染症を含む有害事象はRIS群と差がないと報告されており、今後、GIOPにおけるDNSの位置付けの再検討が予測される。本邦では重複症候群としてSSc1例を含むリウマチ性疾患66例のGIOP（PSL使用量は平均5.92mg/日、投与期間は11.6年）を対象としたDNSの成績が報告されている³²。腰椎BMDは12ヶ月で平均4.4%増加し、3%を超える増加は68.2%でみられた。また、重篤な有害事象はなく、新規の脊椎骨折は発生しなかったが、骨盤の脆弱骨折が2例で報告された。現在、GIOPを含むOPに対する第一選択薬はBP製剤とされているが、SScに高率に合併する上部消化管障害を考慮した場合、BP製剤の使用が躊躇されることもある。日常診療において、OPに対するDNSの使用経験が蓄積され安全性が確認されつつあり、DNSもSScのOPに対する早期使用も選択肢の1つと考えられる。

SScではWnt/ β catenin系の阻害因子であるDKK-1・スクレロスチンの血清レベルの増加が報告されており³³、抗スクレロスチン抗体であるRMZの有効性が期待される³⁴。しかし、リウマチ性疾患、あるいはGIOPに対する使用報告は学会報告などに限定されており、SScのGIOPへの有効性は今後の報告を待つ必要がある。

< 関節病変 >



CQ7 「SScの関節症状にはどのようなものがあるか？」

推奨文：全身性強皮症には関節痛、関節炎、腱鞘滑膜炎、関節症性変化/骨増殖性変化、末節骨骨吸収、拘縮、tendon friction rubなどの関節症状がみられる。

推奨度：推奨度なし

関節や関節に関連した症状は全身性強皮症（SSc）の諸症状の中でも頻度が高く、もっとも一般的な症状である。全経過を通して38～97%の患者が経験するとされている³⁵。

関節症状は比較的発症早期から認められ、レイノー現象に先行することもある。

SScで認められる関節症状は狭義の関節を形成する骨・軟骨面のみではなく、滑膜、腱、靭帯、皮下組織といった様々な解剖学的構造物が関わる。

SScでの関節症状は大きく分けて以下のようなものがある。（表 7-1）

表：7-1

関節痛
関節炎
腱鞘滑膜炎
関節症性変化/骨増殖性変化
末節骨骨吸収
拘縮
tendon friction rub

関節痛はこわばりを伴い通常少数～多関節痛の形をとる。全身に生じうるが手指（MP、PIP、DIP）、手関節、足関節等に多い。ここでいう関節痛は必ずしも炎症性の滑膜炎や腱鞘滑膜炎に由来するものではなく、比較的症状が軽度で寛解・再燃を繰り返し緩徐に進行するものも多く含まれる。

SScにおける関節炎、滑膜炎の頻度は報告によって実に様々である。関節炎をどのように定義するか、オーバーラップ症例の取扱いの違い、画像的評価や血清学的評価の検出力の差が要因であると考えられる。7286例からなるEUSTARのレジストリでは、関節炎（腫脹・圧痛を認めるもの）を16%に、腱鞘滑膜炎を11%に認めたとしている³⁶。一方5つの研究を含めたメタアナリシスでは臨床明らかな滑膜炎の頻度は23%であった³⁷。

関節炎の定義とオーバーラップ症例の取り扱いについて、関節症状を有するSSc患者においては他の自己免疫疾患、特に関節リウマチの合併の可能性を考察する必要がある（CQ8参照）。すなわち、SScの関節症状には関節リウマチのオーバーラップ、SSc自身による関節炎、SScによる関節周囲の障害の複数のパターンが存在すると考えられる。La MontagnaらはSScの関節症状を「炎症性関節パターン」、「変性関節パターン」、「関節周囲線維化パターン」の3種に分類することを提唱した³⁸。炎症性関節パターンは指・趾の屈曲有無に関わらず関節近傍の骨吸収、PIPや手根骨の裂隙狭小化、骨びらんがあるもの、変性関節パターンはPIP関節やDIP関節の裂隙狭小化、軟骨下骨硬化、骨棘形成を認めるもの、関節周囲線維化パターンは指・趾の屈曲、軟骨下骨硬化の有無に関わらず裂隙狭小化（とくにDIP）を認めるものと定義している。後にErreらはこれに画像検査上異常がないもしくはほとんどない「正常/minimal changeパターン」を追加し、41例の規模での解析で関節周囲線維化パターンが34.1%、変性関節パターンが22.0%、正常/minimal changeパターンと炎症性関節パターンがともに19.5%であったと報告している³⁹。変性関節パターンについて、SScが中年以降の女性に発症することが多いことから、一般的な手の変形性関節症をみている可能性もあるが、年齢・性別をマッチさせた健康人を対照においたコホートでは、DIPの骨びらんと関節裂隙狭小化はSScでそれぞれ15%、21%にみられたのに対し、対照群ではそれぞれ0%、5%だったと報告されている⁴⁰。線維化による関節包や腱の牽引などSScに特異的な病態との関連が示唆されている⁴¹。

画像的評価の検出力の差について、近年はMRIやより簡便な超音波装置など関節・腱に関わる画像診断技術がより向上している。超音波装置を用いた観察では、診察による理学的所見と比較して滑膜炎の検出頻度が15%から46%に、腱鞘滑膜炎の検出頻度が6%から27%に上昇したとする報告がある⁴²。Cuomoらも同様に滑膜炎の頻度が理学的所見のみでは33%であったのに対し、超音波装置を用いた場合は58%であったと報告している⁴³。これらは関節症状の病態を把握するための有用なモダリティであるといえる。

Tendon friction rub（TFR）は手指、肘、膝などの伸側の腱において関節屈曲時に触知される軋みである。頻度は不明であるが、TFRは血管、筋肉、腎などより重篤な臓器病変との関連が知られおり生存率の低下と関連する。近年TFRは手指潰瘍、筋力低下、肺線維症、蛋白尿の独立した予測因子であるとも報告されている⁴⁴。特に早期のdcSScにおいてTFRは予後不良因子として注目すべき所見である。その他、腱に関連した症状としては、SScに特異的ではないが手根管症候群を呈することが知られている。

末節骨の骨吸収は進行すると手指、足趾の短縮につながる。レイノー現象との関連が認められており、末梢循環不全による組織中低酸素が重要な役割をもつと考えられている^{45,46}。

手指の屈曲拘縮はおよそ3分の1の患者に認めるといわれ^{36,40}、手の機能障害の主要因となる。病型別ではdcSScでより頻度が高い傾向がある。拘縮には皮膚や皮下組織の硬化、靭帯の硬化、軟部組織への石灰沈着に加え、上述の関節症状などの様々な病態が関連している。拘縮はしばしば進行性の経過をとる。

このように、SScでは関節に関連した実に多種多様な症状がみられる。関節症状はレイノー現象と並んでSSc発症早期から見られ、経過を通して長期間にわたって患者のQOLに少なからぬ影響を与えることになる。詳細な診察はもちろん、血液検査や画像診断技術を用いて的確に関節症状の病態を把握することが推奨される。

QC8 「関節炎を示す SSc 患者に対して SSc 特異的抗体以外の自己抗体の測定は有用か？」

推奨文：関節炎を示す SSc 患者に対して SSc 特異的抗体以外の自己抗体を測定することを推奨する。(推奨度 1、エビデンスレベル B) [合意度 8.7]

QC7 に記したように SSc では高頻度に関節症状が観察されるが、その一方で SSc ではしばしば他の自己免疫疾患を合併する。英国における 1,700 人の規模のコホートスタディーにおいて、20%に他の自己免疫疾患の合併があったとの報告がある⁴⁷。この内訳として筋炎 (42.8%)、関節リウマチ (32%)、シェーグレン症候群 (16.8%)、全身性エリテマトーデス (8.4%) としている。関節リウマチはもちろんのこと、皮膚筋炎/多発性筋炎、全身性エリテマトーデスは関節炎の存在が診断基準項目にあり、シェーグレン症候群の疾患活動性基準である ESSDAI には関節炎が含まれていることから、関節炎を示す SSc 患者に遭遇した場合このような疾患の合併がないかどうかの確認はその後の治療を考慮すると必要である。したがって、抗 DNA 抗体、抗 SS-A 抗体、抗 SS-B 抗体等の疾患特異的自己抗体の確認が推奨される。

抗 CCP 抗体はシトルリン化された自己タンパクに対する抗体であり、関節リウマチにおいて高頻度に検出されることが知られている。SSc における抗 CCP 抗体の陽性率と臨床症状との相関をみた 2017 年のメタ解析の結果においては、13 報の観察研究において抗 CCP 抗体の平均陽性率は 9.2%であった⁴⁸。抗 CCP 抗体陽性と関節炎の存在とはオッズ比 22.48、レントゲン像での関節びらんとの関係はオッズ比 14.79 であり、抗 CCP 抗体の存在と関節炎とは有意に関連があると判断された。

ここで、関節炎があり関節リウマチを疑わせる病状の場合、関節リウマチとのオーバーラップであるのか、あるいは SSc 固有の関節症状があるかどうかは明確な線引きは出来ていない。SSc も関節リウマチも診断基準をもって診断されていることから、各々の診断基準を満たしている場合はオーバーラップと考え得る。

本邦では森田らが 159 名の規模のコホートで、アメリカリウマチ協会の 1980 年 SSc 診断基準を満たす症例、1987 年関節リウマチの診断基準の両方を満たす症例をオーバーラップ群と定義している。彼らは SSc の基準しか満たさなかった群の 18%で MMP-3 上昇を認めたが、抗 CCP 抗体の力価はオーバーラップ群の方が SSc 単独の基準しか満たさなかった群よりも高値になると報告している⁴⁹。

抗 CCP 抗体力価が高値であり、臨床症状として関節リウマチとのオーバーラップと判断される場合は関節リウマチに対する治療を実施すべきと考えられ、本抗体の測定は臨床的意義があると考えられる。

QC9 「SSc の関節炎に対してメトトレキサート(MTX)は有用か？」

推奨文：SSc 自体の関節炎に対して、MTX を投与することを推奨する。(推奨度 1、エビデンスレベル B) [合意度 8.3]

SSc の関節炎に対する MTX の効果を実証した RCT 結果はないが、多くのエキスパートが MTX 投与に同意している。Fernandez-Codina らは Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) と Canadian Scleroderma Research Group (CSRG)との 170 名の専門家に対する調査結果として、炎症性関節炎に対する第一選択薬に 59%のエキスパートが MTX を挙げている(第二選択薬に低用量グルココルチコイド、第三にヒドロキシクロロキン、第四にトシリズマブもしくはリツキシマブを挙げている)⁵⁰。

SSc 患者には肺線維症を有していることが少なくなく、MTX を使用することでの肺病変の悪化がないか懸念が生じる。関節リウマチに対して MTX を使用した場合、総計 8,584 人の関節リウマチ患者が含まれた 22 の RCT データを用いたメタ解析において、MTX の服薬が全呼吸器有害事象のリスクの増加と関連しているとの結果が示されている。ただし、この呼吸器有害事象の増加は感染性の事象であり、いわゆる MTX に由来する間質性肺炎というものには相当していない⁵¹。一方、1083 人の規模のケースコントロールスタディーの報告によると MTX 使用者での間質性病変出現のリスクは上昇しなかったとしている⁵²。これらはいずれも関節リウマチ患者に対する MTX 使用時のデータであり、SSc に対する MTX 投与もリスクが同様であるということにはならない。しかしながら、2020 年に報告された EUSTAR の 497 例の調査では

53%の患者が様々な目的で MTX の投与を受けていたとされており、これはサイクロフォスファミド 26%やミコフェノール酸 12%よりも多かった。SSc 診療において MTX の使用は比較的寛容されていると考えられる (CQ13 参照)。2021 年現在、本邦では SSc の関節炎に対する MTX の投与は未承認である。

CQ10 「SSc の関節炎に対して生物学的製剤は有用か？」

推奨文：SSc の関節炎に対してトシリズマブ、もしくはリツキシマブの使用を提案する。(推奨度 2、エビデンスレベル B) [合意度 7.9]

Fernandez-Codina らは Scleroderma Clinical Trials Consortium (SCTC) と Canadian Scleroderma Research Group (CSRG) との 170 名の専門家に対する調査結果として、SSc の ”inflammatory arthritis” に対する生物学的製剤としてトシリズマブもしくはリツキシマブが使用されると回答されている (CQ9 参照) ⁵⁰。

European Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) のデータベースに登録された多発関節炎を示す SSc 患者にトシリズマブやアバタセプトを投与した調査では、トシリズマブが投与された結果 DAS28 の有意な低下があり、EULAR 改善基準では 67% が good response、27% が moderate response であったとしている。また、アバタセプトを投与された患者では DAS28 の有意な低下があり、EULAR 改善基準では 55% が good response、18% が moderate response であったとしている ⁵³。一方で、アバタセプトは SSc の皮膚病変に対する第 II 相二重盲検試験が 88 人の規模で実施されており、本試験では腫脹関節数、疼痛関節数の変化は偽薬群と有意差が観察されなかったとなっている ⁵⁴。EUSTAR データベースを用いたリツキシマブを使用した患者の調査では、254 例の SSc 患者が皮膚病変や肺病変の悪化に対して使用されており、これらの患者において腫脹関節数、疼痛関節数、朝のこわばり、DAS28 の低下があったとしている ⁵⁵。本邦ではトシリズマブとアバタセプトは関節リウマチに承認されており、またトシリズマブは米国では SSc の肺病変に承認されている。リツキシマブは 2021 年現在本邦では SSc に、米国では関節リウマチに承認されている。

抗 TNF- α 製剤については、Lam らは、エタネルセプトの後ろ向きコホート研究を報告している。抗 CCP 抗体陽性が判明している 3 名を含む 18 名の SSc 患者にエタネルセプトを投与し、HAQ-DI が 1.08 から 0.74 に低下したとしている ⁵⁶。インフリキシマブについては 16 例の dcSSc を対象にしたオープンラベル試験が実施されており、26 週の観察で mRSS の変化はなく、8 例 (50%) は中途脱落したとなっている。5 例で抗インフリキシマブ抗体が観察されているが、この期間でこの頻度は関節リウマチで使用する場合より高頻度となる可能性が懸念される ⁵⁷。アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴルについては情報が症例報告に限られる。抗 TNF- α 抗体製剤について、関節リウマチ患者に対して使用中に抗核抗体陽性のループス症状の出現することや、炎症性腸疾患患者に対して使用中に尋常性乾癬が出現する paradoxical 反応が報告されているが、SSc 患者に対して抗 TNF- α 抗体製剤を用いた場合のこれらの反応の有無については情報がない。

CQ11 SSc の関節炎に対して副腎皮質ステロイドは有用か？

推奨文：SSc の関節炎に対して副腎皮質ステロイド使用を行わないことを提案する。(推奨度 3、エビデンスレベル C) [合意度 8.0]

コルチコステロイドは強皮症腎発症の危険因子とされることから、その使用には議論があるが、関節炎症状への使用の功罪は明らかになっていない。2017 年より英国において、SSc の筋骨格系の症状に対するプレドニゾロンの投与が有益かどうかを検討する二重盲検の RCT が開始されたが (PRedSS 試験)、COVID-19 のパンデミックの影響でエントリー作業が中止されており、その成果は未公表である ⁵⁸。

Iudici らは単施設の前向き研究で、50 例のプレドニゾロンを開始した SSc 患者をフォローアップしたが 11 例は関節炎対策で開始されたとしている。その後の計画的な減量が行われたが、50 例中 8 例は関節炎もしくは関節痛が理由で減量が停止したと報告している。彼らの結論は関節痛・関節炎対策で副腎皮質ステロイドを使用されることも多いが、約 3 割の患者は中止出

来ないとなっている⁵⁹

CQ12 「SScの関節炎に対してJAK阻害薬は有用か？」

推奨文：SScの関節症状にJAK阻害剤の使用は明確な推奨ができない。(推奨度5、エビデンスレベルD)

JAK阻害剤はJAK-STAT経路を阻害し、炎症鎮静に働くことからSScの関節症状への効果が期待されるが、(2021年現在PhaseIIで試験中の薬剤がある)未だSScの関節炎に検証されたJAK阻害剤はない状況である。関節リウマチに対しては複数のJAK阻害剤が承認しているため、オーバーラップと判断される症例に使用することは可能であるが、関節リウマチでは一般的ではない肺病変、腎病変、消化器病変への影響がないかどうかは慎重に判断されるべきところである。

CQ13 「SScに合併する関節リウマチに対してメトトレキサート(MTX)は有用か？」

推奨文：SScに合併する関節リウマチに対してMTXの使用を推奨する。(推奨度1、エビデンスレベルA) [合意度8.7]

MTXは関節リウマチ治療のアンカーとなる薬剤であることから、本剤の使用の適否はSScの病態に対して悪影響があるか否かによる。RomaoらはMTXが関節リウマチ治療に用いられた21の前向き研究から3,463例を集計し、MTXの有害事象には消化管障害が最も多く(30.8%)、肝障害(18.5%)、皮膚障害(8.9%)、血液障害(5.5%)と報告している。SScで合併率が高い肺病変への影響については、4つの前向き研究で2.1~8%の間にあるが、他の報告には含まれておらず全体の0.43%になるとしている⁶⁰。関節リウマチ患者が長期間にMTXを服用することでの間質性肺炎の発症のリスクについては、8,584例の関節リウマチ患者が含まれた22の研究データに対するメタ解析によって、呼吸器感染症を含むすべての呼吸器事象の発生リスクは上昇するが、呼吸器事象に伴う死亡リスクの増加は無かったとしている⁶¹。したがって、SScで障害される頻度の高い消化管などの内臓病変の変化に注意しながら使用することが推奨される。

CQ14 「SScに合併する関節リウマチに対して生物学的製剤は有用か？」

推奨文：SScに合併する関節リウマチに対してトシリズマブ、もしくはアバタセプトの使用を提案する。(推奨度2、エビデンスレベルB) [合意度8.6]

現在、本邦では関節リウマチに対して抗TNF- α 抗体製剤(インフリキシマブ、アダリムマブ、ゴリムマブ、セルトリズマブペゴル)、可溶性TNF- α 受容体制剤(エタネルセプト)、抗interleukin-6受容体(IL-6R)抗体製剤(トシリズマブ、サリルマブ)、およびCTLA4-免疫グロブリン融合蛋白製剤(アバタセプト)を使用することができる。これらはいずれも関節リウマチに対しては効果が証明された薬剤であることから、これらの使用の適否はこれらの薬剤のSSc病態への影響の有無で判断される。

CQ10に記した通り、SScの関節症状以外への抗TNF- α 抗体製剤の影響については情報が乏しく判断困難である。インフリキシマブについてオープンラベルの試験が実施されているが抗インフリキシマブ抗体の出現頻度が関節リウマチ単独に使用している場合よりも高い可能性がある⁵⁷。

抗IL-6R抗体製剤のうちトシリズマブについてはグローバルでのRCTが実施され、ここでは関節症状については評価されていないが、関節リウマチ合併SScであれば関節症状への有益性が期待され、SScの病状への影響については肺病変の進行抑制効果が報告されている⁶²。

関節リウマチ合併例を含むSSc27例にアバタセプトを投与した後ろ向き研究報告があるが、12ヶ月後で疼痛関節数と腫脹関節数のベースラインよりの改善があり、肺や消化管症状などSScの他の症状の異変発生はなかったとしている⁶³。アバタセプトのSSc皮膚病変に対する第II相二重盲検試験では腫脹関節数、疼痛関節数は偽薬群と有意差が観察されない結果になっているが、アバタセプト群で3例の強皮症腎の発生が報告されている点は関連性不明であるが要注意点と思われる⁵⁴。

リツキシマブは本邦では関節リウマチの治療薬として用いられていないが米国では関節リ

ウマチに対して使用されており、関節症状を有する SSc 患者に投与された結果では関節症状の改善が報告されていることから関節リウマチ合併 SSc での効果が期待される (CQ10 参照)⁵⁵。

CQ15 「SSc に合併する関節リウマチに対して JAK 阻害剤は有用か？」

推奨文: SSc に合併する関節リウマチに対して JAK 阻害剤の使用は明確な推奨ができない。(推奨度 5、エビデンスレベル D)

SSc に合併する関節リウマチに対して JAK 阻害剤を使用することは考慮されるが、合併例での両疾患への影響について十分な検証は十分な情報がない。

CQ13 と同様に、JAK 阻害剤の中には関節リウマチで承認された薬剤があることから、関節リウマチがオーバーラップした SSc 症例で使用することが検討される。しかしながら、本剤の使用が SSc の病態に対してどのような影響があるかは情報が乏しい。

CQ16 「SSc 患者に関節可動域、関節機能の評価を行うことは有用か？」

推奨文: SSc 患者に関節可動域評価、関節機能評価を行うことが有用である。(推奨度 1、エビデンスレベル B) [合意度 8.5]

EUSTAR のレジストリでは 3 割の患者に関節拘縮があり、dcSSc 患者に限れば約半数の患者に、腱摩擦音を有する dcSSc に限れば 75% に関節拘縮が観られており³⁶、関節屈曲拘縮は頻度の高い病状である。関節可動域の低下は関節周囲の皮膚・皮下組織の硬化の程度に影響されるのみならず、ADL の低下に直結すると懸念されることから、この評価が SSc 患者に行われることが推奨される。

しかしながら、屈曲拘縮もしくは関節可動域を主評価項目とした薬物療法の RCT はまだない。薬物介入によって関節可動域の変化が見られた報告にとどまる。造血幹細胞移植を受けた 27 人の SSc 患者の開口機能や手指機能、各関節可動域を前向きに追跡した報告⁶⁴あるいは、7 人の SSc 患者に免疫グロブリンの大量投与を行い、6 か月間の手指機能の変化を追跡した報告⁶⁵がある。その他薬物治療による関節可動域の変化として、トシリズマブ投与開始後前向きに関節可動域を追跡し、可動域拡大を報告した症例報告がある⁶⁶。現在主となる関節拘縮対策は作業療法、理学療法になると考えられる。「リハビリテーション」の項目を参照)。

CQ17 「SSc の関節可動域低下に対して作業療法・理学療法は有用か？」

推奨文: SSc の関節可動域低下に対して作業療法・理学療法を行うことが有用である。(推奨度 2、エビデンスレベル B) [合意度 8.9]

45 名の SSc 患者に作業療法として各手指のストレッチ運動を連日行わせることで、罹病期間や皮膚硬化の程度に関係なく手指関節可動域の拡大が観察されたことが報告されている⁶⁷。このような SSc 患者への作業療法・理学療法の有益性を RCT で示した臨床試験結果はいずれも小規模であるが複数ある。Maddali-Bongi らは手や顔を含む全身の運動療法を 9 週間行った 10 名の SSc 患者群と医療情報提供と教育的助言のみを行った同数患者群とを比較し、運動介入群での可動域改善等の効果を報告している⁶⁸。同様に、Santos Cardozo Roque らは総数 24 名の SSc 患者を理学療法介入群と小冊子を渡すのみの群に振り分け、12 週間後の Cochin Hand Functional Scale を評価したところ、介入群で良好であったとの報告がある⁶⁹。「リハビリテーション」の項目を参照のこと)

<参考文献>

1. Loucks JP. Osteoporosis in scleroderma. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 34 : 678-682.
2. Chen J, Lei L, Pan J, et al. A meta-analysis of fracture risk and bone mineral density in patients with systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2020; 39: 1181-1189.
3. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, et al. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol* 2013; 40: 1881-1190.
4. Rios-Fernández R, Fernández-Roldán C, Callejas-Rubio JL, et al. Vitamin D deficiency in a

- cohort of patients with systemic scleroderma from the south of Spain. *J Rheumatol* 2010; 37: 1355.
5. Frediani B, Baldi F, Falsetti P, et al. Clinical determinants of bone mass and bone ultrasonometry in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2004; 22: 313-318.
 6. Neumann K, Wallace DJ, Metzger AL. Osteoporosis--less than expected in patients with scleroderma? *J Rheumatol* 2000; 27: 1822-1823.
 7. Di Munno O, Mazzantini M, Massei P, et al. Reduced bone mass and normal calcium metabolism in systemic sclerosis with and without calcinosis. *Clin Rheumatol* 1995; 14: 407-412.
 8. Dovio A, Data V, Carignola R, et al. Circulating osteoprotegerin and soluble RANK ligand in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2008; 35: 2206-2213.
 9. Sampaio-Barros PD, Costa-Paiva L, Filardi S, et al. Prognostic factors of low bone mineral density in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2005; 23: 180-184.
 10. Yuen SY, Rochweg B, Ouimet J, et al. Patients with scleroderma may have increased risk of osteoporosis. A comparison to rheumatoid arthritis and noninflammatory musculoskeletal conditions. *J Rheumatol* 2008; 35: 1073-1078.
 11. Chuealee W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, et al. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in Thai systemic sclerosis. *Sci Rep* 2021; 11: 9424.
 12. Lai C-C, Wang S-H, Chen W-S, et al. Increased risk of osteoporotic fractures in patients with systemic sclerosis: a nationwide population-based study. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1347-1352.
 13. Mok CC, Chan PT, Chan KL, et al. Prevalence and risk factors of low bone mineral density in Chinese patients with systemic sclerosis: a case-control study. *Rheumatology* 2013; 52: 296-303.
 14. Ibn Yacoub Y, Amine B, Laatiris A, et al. Bone density in Moroccan women with systemic scleroderma and its relationships with disease-related parameters and vitamin D status. *Rheumatol Int* 2012; 32: 3143-3148.
 15. Corrado A, Colia R, Mele A, et al. Relationship between body mass composition, bone mineral density, skin fibrosis and 25(OH) vitamin D serum levels in systemic sclerosis. *PLoS One* 2015; 10: e0137912.
 16. Sampaio-Barros MM, Takayama L, Sampaio-Barros PD, et al. Low vitamin D serum levels in diffuse systemic sclerosis: a correlation with worst quality of life and severe capillaroscopic findings. *Rev Bras Rheumatol* 2016; 56: 337-44.
 17. Horváth Á, Végh E, Pusztai A, et al. Complex assessment of bone mineral density, fracture risk, vitamin D status, and bone metabolism in Hungarian systemic sclerosis patients. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 274.
 18. Avouac J, Koumakis E, Toth E, et al. Increased risk of osteoporosis and fracture in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Arth Care Res* 2012; 64: 1871-1878.
 19. Kilic G, Kilic E, Akgul O, et al. Increased risk for bone loss in women with systemic sclerosis: a comparative study with rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 405-411.
 20. Rios-Fernández R, Fernández-Roldán C, Callejas-Rubio JL, et al. Vitamin D deficiency in a cohort of patients with systemic scleroderma from the south of Spain. *J Rheumatol* 2010; 37: 1355.
 21. Neumann K, Wallace DJ, Metzger AL. Osteoporosis--less than expected in patients with scleroderma? *J Rheumatol* 2000; 27: 1822-1823.
 22. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン作成委員会. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015年版.
 23. Bolland MJ, Grey A, Avenell A, et al. Calcium supplementation with or without vitamin D and risk of cardiovascular events: reanalysis of the Women's Health Initiative limited access dataset and meta-analysis. *BMJ* 2011; 342, d2040. doi: 10.1136/bmj.d2040.
 24. Suzuki Y, Nawata H, Soen S, Fujiwara S, Nakayama H, Tanaka I, Ozono K, Sagawa A,

- Takayanagi R, Tanaka H, Miki T, Masunari N, Tanaka Y. Guidelines on the management and treatment of glucocorticoid-induced osteoporosis of the Japanese Society for Bone and Mineral Research: 2014 update. 2014; 32: 337-350.
25. Omair MA, Pagnoux C, McDonald-Blumer H, Johnson R. Low bone density in systemic sclerosis. A systematic review. *J Rheumatol* 2013; 40 (11): 1881-1190.
 26. Chuealee W, Foocharoen C, Mahakkanukrauh A, Suwannaroj S, Pongchaiyakul C, Nanagara R. Prevalence and predictive factors of osteoporosis in Thai systemic sclerosis. *Sci Rep* 2021; 11 (1): 9424.
 27. Seno T, Yamamoto A, Kukida Y, et al. Once-weekly teriparatide improves glucocorticoid-induced osteoporosis in patients with inadequate response to bisphosphonates. *SpringerPlus* 2016; 5: 1056.
 28. Hauser B, Alonso N, Riches PL. Review of current real-world experience with teriparatide as treatment of osteoporosis in different patient groups. *J Clin Med* 2021; 10: 1403.
 29. Echeverri AF, Ospina FE, Cañas CA, et al. Worsening of calcinosis cutis with teriparatide treatment in two osteoporotic patients. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1049-1051.
 30. Saag KG, Wagman RB, Geusens P, et al. Denosumab versus risedronate in glucocorticoid-induced osteoporosis: a multicentre, randomised, double-blind, active-controlled, double-dummy, non-inferiority study *Lancet Diabetes Endocrinol* 2018; 6: 445-454.
 31. Buckley L, Guyatt G, Fink HA, et al. 2017 American College of Rheumatology Guideline for the Prevention and Treatment of Glucocorticoid-Induced Osteoporosis. *Arthritis Care Res* 2017; 69: 1095-1110.
 32. Iwamoto N, Okamoto M, Tsuji S, et al. Denosumab is effective toward glucocorticoid-induced osteoporosis patients complicated with rheumatic diseases regardless of prior anti-osteoporotic drugs. *J Bone Miner Metab* 2019; 37: 554-562.
 33. Taylan A, Birlik M, Kenar G, et al. Osteoprotegerin interacts with biomarkers and cytokines that have roles in osteoporosis, skin fibrosis, and vasculopathy in systemic sclerosis: A potential multifaceted relationship between OPG/RANKL/TRAIL and Wnt inhibitors. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 619-624.
 34. Taylor AD, Saag KG. Anabolics in the management of glucocorticoid-induced osteoporosis: and evidence-based review of long-term safety, efficacy and place in therapy. *Core Evidence* 2019; 14: 41-50.
 35. Avouac J, Clements PJ, Khanna D, et al. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(8):1347–1356.
 36. Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: Results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol.* 2010 Jul;37(7):1488–501.
 37. Schmeiser T, Pons-Kühnemann J, Özden F, et al. Arthritis in patients with systemic sclerosis. *Eur J Intern Med.* 2012;23(1):e25–29.
 38. La Montagna, Sodano A, Capurro V, et al. The arthropathy of systemic sclerosis: a 12 month prospective clinical and imaging study. *Skeletal Radiol* 2005;34:35–41
 39. Erre GL, Morongiu A, Fenu P, et al. The "sclerodermic hand": a radiological and clinical study. *Jt Bone Spine* 2008; 75: 426-431.
 40. Avouac J, Guerini H, Wipff J, et al. Radiological hand involvement in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006 ;65(8):1088–1092.
 41. Blocka KLN, Bassett LW, Furst DE, et al. The arthropathy of advanced progressive systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1981;24(7):874–884.
 42. Elhai M, Guerini H, Bazeli R, et al. Ultrasonographic hand features in systemic sclerosis and correlates with clinical, biologic, and radiographic findings. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012 Aug;64(8):1244–1249.
 43. Cuomo G, Zappia M, Abignano G, et al. Ultrasonographic features of the hand and wrist in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009 ;48(11):1414–1417.

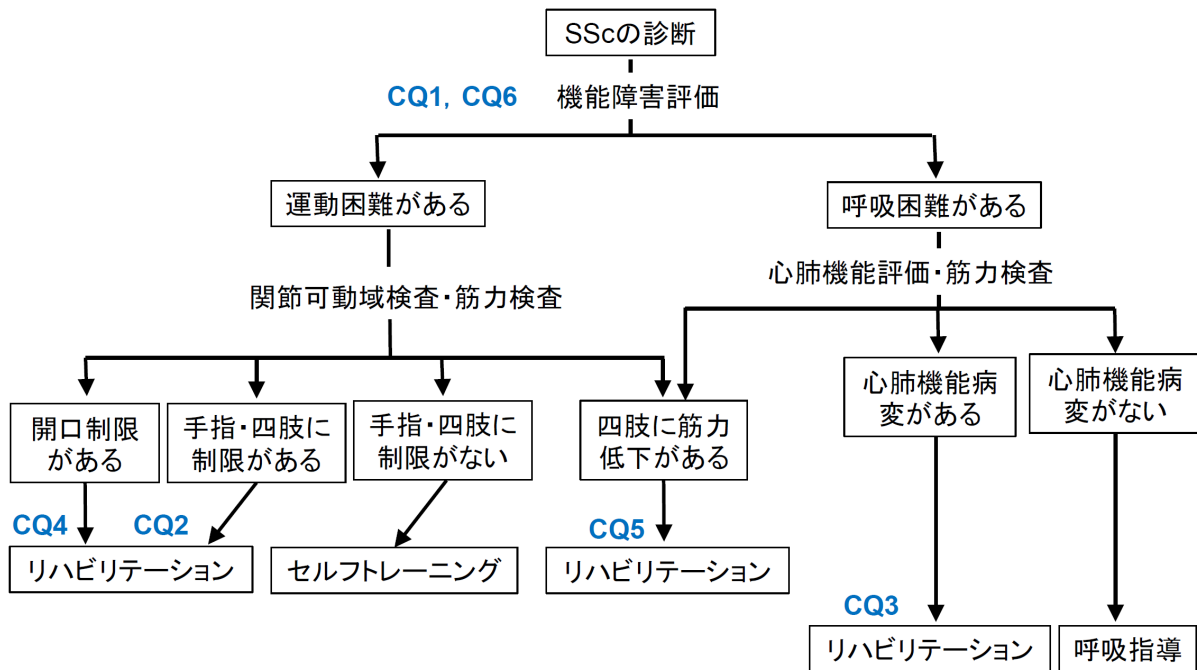
44. Khanna PP, Furst DE, Clements PJ, et al. Tendon friction rubs in early diffuse systemic sclerosis: prevalence, characteristics and longitudinal changes in a randomized controlled trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(5):955.
45. Johnstone EM, Hutchinson CE, Vail A, et al. Acro-osteolysis in systemic sclerosis is associated with digital ischaemia and severe calcinosis. *Rheumatology (Oxford)* 2012;51(12):2234–2238.
46. Siao-Pin S, Damian LO, Muntean LM, et al. Acroosteolysis in systemic sclerosis: An insight into hypoxia-related pathogenesis. *Exp Ther Med* 2016;12(5):3459–3463.
47. Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, et al. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol* 2011; 38: 2406-1409.
48. Laustriat G, Ruysse-Witrand A, Constantin A, et al. Anti-citrullinated peptides antibodies in systemic sclerosis: Meta-analysis of frequency and meaning. *Jt Bone Spine* 2018; 85: 147-153.
49. Morita Y, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008 Jul-Aug;26(4):542-547.
50. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 :1820-1828.
51. Fragoulis GE, Conway R, Nikiphorou E. Methotrexate and interstitial lung disease: controversies and questions. A narrative review of the literature. *Rheumatology (Oxford)* 2019 ;58:1900-1906.
52. Juge PA, Lee JS, Lau J, et al. Methotrexate and rheumatoid arthritis associated interstitial lung disease. *Eur Respir J* 2021;57:2000337
53. Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-associated polyarthritis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2013 Jul;72(7):1217-1220.
54. Khanna D, Spino C, Johnson S, et al. Abatacept in Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis: Results of a Phase II Investigator-Initiated, Multicenter, Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Trial. *Arthritis Rheumatol* 2020; 72:125-136.
55. Elhai M, Boubaya M, Distler O, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis treated with rituximab in contemporary practice: a prospective cohort study. *Ann Rheum Dis* 2019 Jul;78(7):979-987.
56. Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007 Jul;34(7):1636-1637.
57. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68:1433-1439.
58. Herrick AL, Griffiths-Jones DJ, Ryder WD, et al. Clinical trial protocol: PRednisolone in early diffuse cutaneous Systemic Sclerosis (PRedSS). *J Scleroderma Relat Disord* 2021; 6: 146-153.
59. Iudici M, Vettori S, Russo B, et al. Outcome of a glucocorticoid discontinuation regimen in patients with inactive systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2016; 35: 1985-1991.
60. Romao VC, Lima A, Bernardes M, et al. Three decades of low-dose methotrexate in rheumatoid arthritis: can we predict toxicity? *Immunol Res* 2014; 60:289-310.
61. Conway R, Low C, Coughlan RJ, et al. Methotrexate and lung disease in rheumatoid arthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Rheum* 2014;66(4):803-812.
62. Khanna D, Lin CJF, Furst DE, et al. Tocilizumab in systemic sclerosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 963-974.
63. Castellví I, Elhai M, Bruniet C, et al. Safety and effectiveness of abatacept in systemic sclerosis: The EUSTAR experience. *Semin Arthritis Rheum* 2020 Dec;50(6):1489-1493
64. Costa-Pereira KR, Guimarães AL, Moraes DA, et al. Hematopoietic Stem Cell Transplantation Improves Functional Outcomes of Systemic Sclerosis Patients. *J Clin Rheumatol* 2020 Oct;26(7S Suppl 2):S131-S138.
65. Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007; 66:

977-979.

66. Shima Y, Hosen N, Hirano T., et al. Expansion of range of joint motion following treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Mod Rheumatol.* 2015; 25: 134-137.
67. Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2006; 33: 1586-1592.
68. Maddali Bongi S, Del Rosso A, Galluccio F, et al. Efficacy of a tailored rehabilitation program for systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol.* 2009 May-Jun;27(3 Suppl 54):44-50.
69. Santos Cardozo Roque LC, Tenório ADS, de Aquino LT, et al. Joint mobilization and therapeutic exercises in the hands of patients with systemic sclerosis: A preliminary randomized controlled trial. *Clin Rehabil.* 2022; 36: 113-124.

9. リハビリ

診療アルゴリズム(リハビリテーション)



CQ1. SSc の機能障害や生活の質 (QOL) を示す評価尺度にはどのようなものがあるか？

推奨文：HAQ-DI は SSc の機能障害を示す評価尺度として、一般的である。呼吸機能障害の合併例においては、呼吸機能評価として、Saint George's Respiratory Questionnaire の使用が多く、また CAT も使用されている。

推奨度：5 エビデンスレベル記載不可

解説：全身性強皮症の機能障害は、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって手指を中心とした関節可動域制限や筋力低下、巧緻運動障害が生じる。そして皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の運動制限や、開口制限がみられる。さらに間質性肺疾患や肺高血圧症がみられる場合は呼吸障害が生じる。

これら全身性強皮症の機能障害の評価尺度として最も一般的なものは HAQ-DI である¹。HAQ-DI は治療効果の判定等、幅広く使用されている。健康関連 QOL 評価として SF-36 や EQ-5D の使用の報告が多い。SF-36 は一般的健康像を評価するプロフィール型の特徴があり、間隔尺度としての扱いには適していない。そのため SF-36 を全身性強皮症の治療前後の比較としての使用には、使用しないことを提案する。個々の機能障害に関して、手は Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS)²、Duruoz's Hand Index (DHI)³、Hand functional disability scale⁴、ABILHAND⁵、さらに間質性肺疾患合併の呼吸機能評価としては、Saint George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)⁶ や COPD assessment test (CAT)⁷ の使用が報告されている。どちらも日本語版がある。口腔機能障害では MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis) がある⁸が日本語版はない。

CQ2. 手指拘縮の予防や改善に対してリハビリテーションは有用か？

推奨文：手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用であり、行うことを提案する。

装具療法は末梢循環障害を考慮すると行わないことを提案する。

手指の屈曲伸展運動：推奨度 2 エビデンスレベル B

[合意度 8.9]

装具療法：推奨度 3 エビデンスレベル C

[合意度 8.4]

解説：全身性強皮症ではびまん皮膚硬化型でより手指に強く皮膚硬化がみられ、屈曲・伸展が困難なために日常生活活動が困難なケースが多く存在する。

手指の屈曲伸展運動は、温熱療法との併用として、またストレッチ単独による関節可動域 (ROM 訓練) について Poole が効果をレビューしている⁹。

パラフィン浴と手指の屈曲伸展運動の併用では、Askew らは 10 例を対象に ROM や握力の有意な改善¹⁰を報告した。Pils らは手指運動にパラフィン浴あり群となし群で各 8 例の RCT を行い、3 か月間の治療で全例の関節可動域の改善がみられたが、パラフィン浴の有無で有意差はなかった¹¹。同様に Sandqvist らは手指運動にパラフィン浴ありなしの各群 17 例の RCT を行い、1 か月間の治療にて全例で ROM は改善傾向であり、パラフィン浴ありで有意な改善であった¹²。温熱療法との併用も同様に有用であり、推奨する。ただし、皮膚潰瘍の状態によっては感染なども考慮し、パラフィンや温水を使用するよりは乾熱式のを提案する。Seeger らは 19 例に 2 週間の装具療法を実施したが効果はなく、半数以上が脱落した。また皮膚に対する持続的圧迫や伸張などを考慮すると皮膚潰瘍などの末梢循環障害のリスクも高い¹³。

CQ3. SSc に伴う間質性肺疾患や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションは有用か？

推奨文：間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションは、運動耐容能の改善に有用であり、治療の選択肢の 1 つとして提案する。

肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは、全身性強皮症に限定した報告はないが、有効な心臓リハビリテーションの方法は示されており、治療の選択肢の 1 つとして提案する。

呼吸リハビリテーション：推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.7]

心臓リハビリテーション：推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.6]

解説：間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションは、閉塞性肺疾患に対するリハビリテーションを基礎とした方法で 6 分間歩行距離の延長や QOL の改善がみられ有用とされている¹⁴。

¹⁵。しかし全身性強皮症に限定した報告は少ない。麦井らは2ヵ月間の短期¹⁶、7ヵ月間の中期にわたる呼吸リハビリテーションの介入効果を症例報告した¹⁷。Someyaらは16名の間質性肺疾患を伴う全身性強皮症に平均55日間の呼吸リハビリテーションを施行、6分間歩行距離の延長を認めた¹⁸。また在宅呼吸リハビリテーションにおいても31例で有用性が示されている¹⁹。呼吸リハビリテーションでは、間質性肺疾患の運動時の低酸素化の特徴を踏まえ、休憩を挟むインターバルトレーニングが有効である。

肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは、複数のRCTによる研究で6分間歩行距離の延長やQOLの改善がみられ有用とされている²⁰⁻²³。ヨーロッパ心臓病学会・呼吸器病学会の肺高血圧症ガイドラインにおいても心臓リハビリテーションは推奨されているが²⁴、全身性強皮症に限定した報告はなく、6分間歩行などの機能評価の報告にとどまっている。肺高血圧症を合併した全身性強皮症患者では、歩行量や運動負荷は低く抑えられており²⁵、そこに安静が加わると廃用による運動機能障害を来しやすい。そこで、肺高血圧症患者の心臓リハビリテーションとして行われている、運動時の低酸素化や心拍数、血圧をモニターしながら筋力運動や低負荷筋持久力運動を行うことや、生活指導が有用である²⁰⁻²⁴。全身性強皮症の間質性肺疾患に伴う2次性の肺高血圧症の場合には、十分な休憩を挟むインターバルトレーニングの活用が廃用予防に有用である。

CQ4. 全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？

推奨文：顔面、口腔に対しての自動ストレッチ運動は有用であり、治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.6]

解説：これまでの顔面、口腔に対してのリハビリテーションでは、Melvinが顔面の表情をつくる様々な筋肉の自動運動を16種類に分けて紹介している^{26, 27}。また、Naylorは開口運動を徒手によりストレッチすることや舌圧子による口腔内のストレッチを報告している^{28, 29}。麦井らの行った自動ストレッチ運動は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvinの紹介したプログラムを毎日継続していけるように、より簡便に絞り込み、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れた。35例を対象とした自動ストレッチ運動は1ヵ月の短期でも2年の経過でも開口幅に効果がみられた^{30, 31}。Maddali-Bongiらは週2回9週間の徒手療法と自主訓練により、開口幅、顔のスキンスコア、MHSSに改善を認めた³²。Yuenらは48例を対象に6ヵ月間のランダム化比較試験を実施、3ヵ月で開口幅は改善、6ヵ月時点では脱落者が多く改善なしという結果であった³³。

CQ5. 全身性強皮症の骨格筋の障害に対してリハビリテーションは有用か？

推奨文：骨格筋障害に対する筋力強化は筋力の改善に有用であり、日常生活動作（ADL）に影響をおよぼすような筋力低下が生じた場合には、治療の選択肢の1つとして提案する。

また運動耐容能改善に筋持久力運動も有用であり、治療の選択肢の1つとして提案する。

筋力強化：推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.7]

筋持久力運動：推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.7]

解説：全身性強皮症では、筋力低下により生活が困難となるような症状は、発症早期には認めないことが多い。しかし、経過中に様々な臨床症状が進行し、コンディション悪化や安静を余技なくされることで筋力低下を来し、立ち上がりや歩行などの活動が困難となり、自立した自宅生活が送れなくなる場合がある。リハビリテーションも早期介入のみでなく、疾患の進行により生じる筋力低下などの障害についても対応していくことが重要である。筋力低下の改善はADL改善につながるためリハビリテーションでは重要な課題である。

最大筋力改善を目的とした抵抗運動による筋力強化訓練は、少数ながら効果が示されている^{34, 35}。また、筋持久力に対する効果も期待できる^{34, 36}。ただし、報告の多くで間質性肺疾患の合併例は除外されている。また筋力強化訓練は、ホームプログラムとしても有用性が報告されている³⁷。

CQ6. 生活指導は有用か？

推奨文：生活指導は、患者が日常生活の中で疾患を自己管理する方法を身につける有用な手段であり、治療の選択肢の1つとして提案する。

推奨度 2 エビデンスレベル C

[合意度 8.7]

解説：多彩な臨床症状を呈する全身性強皮症では生活指導が重要である。リハビリテーション分野においては、オンラインなどのツールを用いた生活指導が行われており、その内容は、疾患に対して、治療について、口腔衛生、皮膚および創傷ケアなど多方面にわたり、患者自身の自己管理能力の確立に役立っている^{38, 39}。ホームプログラムの指導に関する有用との報告が複数あり、手指機能、口腔機能、筋力改善の効果が示されている^{37, 40, 41}。

<文献>

- 1) Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire(HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch*. 1991; 4: 27-31.
- 2) Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care & Reserarch*. 2000; 6: 382-387.
- 3) Silman A, Akesson A, Newman J, et al. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol* 1998; 25: 79-83.
- 4) Sandqvist G, Eklund M, Akesson A, et al. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 102-107.
- 5) Vanthuynne M, Smith V, Arat S, et al. Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch*. 2009; 61: 695-703.
- 6) Beretta L, Santaniello A, Lemos A, et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2007; 46: 296-301.
- 7) Someya F, Nakagawa T. Application of the COPD assessment test (CAT) to patients with interstitial lung disease. *Health* 2014; 6: 2562-2569.
- 8) Mouthon L, Rannou F, Bérezné A, et al. Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1651-1655.
- 9) Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:205.
- 10) Askew LJ, Beckett VL, An K, et al. Objective evaluation of hand function in scleroderma to assess effectiveness of physical therapy. *Br J Rheumatol*. 1983; 22: 224-232.
- 11) Pils K, Graninger W, Sadil F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil*. 1991; 1: 19-21.
- 12) Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 2004; 26:981-987.
- 13) Seeger MW, Furst DE. Effects of splinting in the treatment of hand contractures in progressive systemic sclerosis. *AJOT*. 1987; 41: 118-121.
- 14) Wytrychowski K, Hans-Wytrychowska A, Piesiak P, et al. Pulmonary rehabilitation in interstitial lung diseases: A review of the literature. *Adv Clin Exp Med*. 2020; 29: 257-264.
- 15) Gomes-Neto M, Silva CM, Ezequiel D, et al. Impact of pulmonary rehabilitation on exercise tolerance and quality of life in patients with idiopathic pulmonary

- fibrosis. *Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention* 2018; 38: 273-278.
- 16) 麦井直樹, 濱口儒人, 佐藤伸一ほか. 間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション. *総合リハ*. 2002; 30: 563-566.
 - 17) Mugii N, Someya F, Hasegawa M. Reduced hypoxia risk in a systemic sclerosis patient with interstitial lung disease after long-term pulmonary rehabilitation. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2011; 4: 53-56.
 - 18) Someya F, Mugii N. Pulmonary rehabilitation outcome of exercise-induced oxygen desaturation in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Health*. 2013; 5: 1-5.
 - 19) Faverzani S, Nocera F, Crisafulli E, et al. Home-based unsupervised pulmonary rehabilitation program improves the respiratory disability in systemic sclerosis patients with dyspnea: an observational prospective study. *Monaldi Arch Chest Dis* doi:10.4081/monaldi.2021.1984.
 - 20) Ehlken N, Lichtblau M, Klose H, et al: Exercise training improves peak oxygen consumption and haemodynamics in patients with severe pulmonary arterial hypertension and inoperable chronic thrombo-embolic pulmonary hypertension: a prospective, randomized, controlled trial. *Eur Heart J*, 2015; 37: 35-44.
 - 21) Grunig E, MacKenzie A, PeacockAJ, et al: Standardized exercise training is feasible, safe, and effective in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: results from a large European multicentre randomized controlled trial. *Eur Heart J*, 2021;42:2284-2295.
 - 22) Chia KS, Faux SG, Wong PK, et al: Randomised controlled trial examining the effect of an outpatient exercise training programme on haemodynamics and cardiac MR parameters of right ventricular function in patients with pulmonary arterial hypertension: the ExPAH study protocol. *BMJ Open*, 2017;7: e014037.
 - 23) Keusch S, Turk A, Saxer S, et al. Rehabilitation in patients with pulmonary arterial hypertension. *Swiss Med Wkly*. 2017 7; 147: w14462.
 - 24) Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al: ESC/ERS guideline for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Respir J*, 2015;46:903-975.
 - 25) Mainguy V, Provencher S, Maltais F, et al. Assessment of daily life physical activities in pulmonary arterial hypertension. *PLoS One*. 2011; 6:e27993.
 - 26) Melvin JL. Systemic sclerosis. In: Melvin JL, ed. *Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation*. Philadelphia: FA Davis, 1989.
 - 27) Melvin JL: *Caring for four hands and face*, AOTA, 1994.
 - 28) Naylor WP. Oral management of the scleroderma patient. *J Am Dent Assoc*. 1982; 105: 814-817.
 - 29) Naylor WP, Douglass CW, Mix E. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. *Oral Surg*. 1984; 57: 508-511.
 - 30) 麦井直樹, 長谷川稔, 藤本学ほか: 全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み, 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 18 年度総括・分担研究報告書: 2006; 224-232.
 - 31) 麦井直樹, 長谷川稔, 藤本学ほか. 全身性強皮症の顔に対するリハビリテーション. 2010; 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 22 年度総括・分担研究報告書: 191-198.
 - 32) Maddali-Bongi S, Landi G, Matucci-Cerinic M, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. *Rheumatol Int* 2010; 18: 1382-1389.
 - 33) Yuen HK, Marlow NM, Silver RM, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil*. 2012; 34: 84-89.

- 34) Chernev I, Gustafson K, Medina-Bravo A, et al. Functional outcome in a patient with an acute quadriparesis secondary to systemic sclerosis: a case report. Arch Phys Med Rehabil 2009; 90:170-172.
- 35) Sá-Pinto AL, Oliveira NC, Lima FR, et al. Efficacy and safety of concurrent training in systemic sclerosis. J Strength Cond Res. 2011; 25:1423-8.
- 36) Alexanderson H, Bergegård J, Nordin A, et al. Intensive aerobic and muscle endurance exercise in patients with systemic sclerosis: a pilot study. BMC Res Notes. 2014;7:86.
- 37) Filippetti M, Cazzoletti L, Ferrari M, et al. Effect of a tailored home-based exercise program in patients with systemic sclerosis: A randomized controlled trial. Scand J Med Sci Sports. 2020; 30: 1675-1684.
- 38) Khanna D, Serrano J, Poole JL, et al. Randomized Controlled Trial to Evaluate an Internet-Based Self-Management Program in Systemic Sclerosis. Arthritis Care Res (Hoboken). 2019; 71: 435-447.
- 39) Poole JL, Mendelson C, Khanna D, et al. Taking charge of systemic sclerosis: a pilot study to assess the effectiveness of an internet self-management program. Arthritis Care Res (Hoboken). 2014; 66:778-82.
- 40) Poole JL, Macintyre NJ, Deboer HN. Evidence-based management of hand and mouth disability in a woman living with diffuse systemic sclerosis (scleroderma). Physiother Can. Fall 2013; 65: 317-20.
- 41) Mugii N, Hasegawa M, Takehara K, et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. J Rheumatol. 2006; 33: 1586-92.

10. 小児

QC1. 小児 SSc の診断に成人の診断基準は有用か？

推奨文：小児 SSc の診断に成人 SSc の診断基準を適応することを提案する。

推奨度：推奨度 2 エビデンスレベル D

[合意度 8.6]

解説：成人 SSc については、長年、1980 年にアメリカリウマチ学会（ACR）が作成した SSc 分類予備基準が用いられてきた（1980 分類基準）¹。本邦においても、2003 年に厚生労働省全身性強皮症調査研究班が 1980 分類基準を参考に診断基準を作成し、現在は 2010 年に改訂された診断基準（2010 厚労省診断基準）が用いられている。本邦では現在のところ小児 SSc の診断基準はなく、原則として成人を対象とした 2010 厚労省診断基準が用いられることが多い。一方、日本小児リウマチ学会は、小児 SSc では内臓病変を認めないもしくは軽微であることから、probable 例として 2003 年に作成された厚生労働省全身性強皮症調査研究班の診断基準に皮膚病理所見の項目を追加した。また、probable 例を加えることで他疾患の鑑別が診断上重要となるため項目に追加された。海外ではヨーロッパ小児リウマチ学会、ACR、ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）が合同で小児 SSc の暫定的分類基準を提案している（2007 小児分類基準）²。2007 小児分類基準では、大基準である中手指関節を超える近位皮膚硬化が必須であり、さらに小基準を 2 項目以上満たすことが必要である。小基準には、皮膚：強指症、末梢循環障害：レイノー現象、爪上皮の毛細血管異常、指尖潰瘍、消化管：嚥下障害、胃食道逆流、心臓：不整脈、心不全、呼吸器：肺線維症、肺拡散能低下、肺高血圧症、神経系：神経障害、手根管症候群、筋骨格系：腱摩擦音、関節炎、筋炎、免疫血清学検査：抗核抗体、SSc 関連自己抗体（抗セントロメア抗体、抗トポイソメラーゼ I 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ抗体、抗 U3RNP 抗体、抗 PM-Scl 抗体）が含まれる。

1980 分類基準、2010 厚労省診断基準、2007 小児分類基準のいずれも手指の皮膚硬化を有することが必須であるため、手指の皮膚硬化が明らかではない早期あるいは軽症例を診断（分類）することが出来ない。そこで、早期あるいは軽症例を診断するため、2013 年に ACR と EULAR が合同で成人 SSc の分類基準を作成した（2013ACR/EULAR 新分類基準）^{3,4}。2013ACR/EULAR 新分類基準はポイント制の分類基準であり、皮膚硬化がない早期あるいは軽症例も SSc に分類することができる。2013ACR/EULAR 新分類基準では爪郭部にみられる毛細血管異常（キャピラリー異常）が重要な所見に位置づけられている。小児 SSc の診断に成人 SSc の診断基準が有用かを検討した報告は限られるが、Zulian らは 2011 年以降に新規に診断された小児 SSc 25 例について検討し、25 例中 17 例（68%）が 2007 小児分類基準、21 例（84%）が 2013ACR/EULAR 新分類基準を満たしたことを報告している⁵。したがって、小児 SSc の診断に成人 SSc の診断基準は有用であると考えられる。また、小児 SSc においても早期あるいは軽症例は皮膚硬化を有さないことがあり、このような症例に対して 2013ACR/EULAR 新分類基準は有用と考えられる。しかし、小児における爪郭部毛細血管異常の重要性は検討されておらず、今後の検討課題である。

QC2. 小児 SSc の頻度はどのくらいか？

推奨文：小児 SSc は SSc 全体の 1～9%程度と考えられる

推奨度：なし

解説：本邦では小児 SSc は小児リウマチ性疾患の 0.9%だった⁶。本邦における小児 SSc の罹患率、有病率に関する検討はほとんどないが、海外からの報告では、小児 SSc の罹患率は 100 万人の小児あたり 0.27～0.5 人/年^{7,8}、有病率は 3 人/年だった^{9,10}。

SSc 全体における小児 SSc の割合について、本邦での検討では SSc 321 例のうち 11 例（3.4%）が 16 歳以下の発症だった¹¹。海外からの報告では、727 例の SSc のうち 11 例（1.5%）が 0～9 歳発症、52 例（7.2%）が 10～19 歳発症だったとする報告¹²、2670 例の SSc のうち 111 例（4.2%）が 15 歳未満発症だったとする報告¹³、802 例の SSc のうち 9 例（1.1%）が小児期の発症だったとする報告¹⁴がある。以上より、SSc の 1～9%程度が小児期の発症と考えられるが、検討した報告は限られており、詳細な調査が必要である。令和 2 年度～4 年度の厚生労働

科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）の強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究において、小児 SSc の頻度について調査中である。

CQ3. 小児 SSc に特徴的な病態は何か？

推奨文：小児 SSc は成人 SSc と比較し、男児が多い、びまん皮膚硬化型が多い、抗トポイソメラーゼ I 抗体が高頻度、抗セントロメア抗体が低頻度、血管障害が強い、などの特徴がある。

推奨度：なし

解説：本邦における小児 SSc 患者の臨床的特徴について、Hatta らは 11 例¹¹、Aoyama らは 61 例¹⁵をまとめて報告している。海外における検討では、135 例をまとめたヨーロッパからの報告¹⁶と 111 例をまとめた米国からの報告¹³がある。

発症年齢は、Hatta らは 9±5 歳¹¹、Aoyama らは 8.3 歳、Foeldvari らは 9±3 歳¹⁶と報告しており、小児 SSc は 9 歳前後が好発年齢と考えられる。

男女比は、Hatta らは 55%（11 例中 6 例）¹¹、Aoyama らは 26%（50 例中 16 例）¹⁵、Foeldvari らは 26%（135 例中 35 例）¹⁶、Scalapino らは 17%（111 例中 19 例）¹³が男児と報告している。成人 SSc では 90%以上が女性であり、小児 SSc では男児の割合が高いと考えられる。

びまん型の割合は、Hatta らは 73%（11 例中 8 例）¹¹、Aoyama らは 92%（52 例中 48 例）¹⁵、Scalapino らは 56%（111 例中 62 例）と報告している¹³。成人でのびまん型の割合は 40%前後であるため、小児 SSc では、特に本邦においてびまん型の割合が成人 SSc より高いと考えられる。小児 SSc では 30%～50%の患者がオーバーラップ症候群と診断されており、合併する膠原病は筋炎が最も高頻度で、次いで全身性エリテマトーデスである^{13,16,17}。

自己抗体についての検討では、Hatta らは 11 例中 10 例(91%)¹¹、Aoyama らは 35 例中 21 例(60%)¹⁵で抗トポイソメラーゼ I 抗体が陽性だった。本邦では成人 SSc では抗トポイソメラーゼ I 抗体が約 30～40%で陽性になる^{18,19}。したがって、本邦では小児 SSc では成人 SSc より抗トポイソメラーゼ I 抗体が高頻度と考えられる。一方、海外の検討では、Scalapino らは抗トポイソメラーゼ I 抗体が 102 例中 20 例(20%)で陽性であり¹³、小児 SSc と成人 SSc 成人で抗トポイソメラーゼ I 抗体の陽性率に差はみられなかったと報告している¹³。また、複数の臨床研究をまとめた報告でも、小児 SSc と成人 SSc との間に抗トポイソメラーゼ I 抗体の頻度に差はなかった²⁰。したがって、小児 SSc において抗トポイソメラーゼ I 抗体の陽性率に人種差がある可能性がある。抗セントロメア抗体については、Hatta らと Aoyama らの報告とも抗セントロメア抗体が陽性だった症例はなく^{11,15}、Scalapino らも 8%（102 例中 8 例）と報告している。したがって、抗セントロメア抗体は人種にかかわらず小児 SSc では低頻度と考えられる。

小児 SSc でもレイノー現象は 80%以上にみられる²⁰。指尖陥凹性癬痕/指尖潰瘍の頻度について多数例を検討した海外からの報告は乏しく、本邦でも Hatta らが報告しているのみであるが、Hatta らの報告では 11 例中 10 例(91%)に指尖陥凹性癬痕/指尖潰瘍を認めた。したがって、小児 SSc では指尖陥凹性癬痕/指尖潰瘍の頻度が高い可能性がある。

間質性肺疾患は、Hatta らの報告では発症時に 11 例中 1 例(9%)しか認めなかったものの、6±3 年の経過観察期間中に 10 例中 6 例(60%)が間質性肺疾患を発症した¹¹。Aoyama らの報告では 24%で間質性肺疾患を認めた¹⁵。Foeldvari らは 50%¹⁶、Scalapino らは 55%¹³で肺病変を合併していたと報告しているが、この 2 つの報告では肺病変に肺高血圧症を含めており、間質性肺疾患のみの頻度は不明である。ブラジルの単施設における検討では、31 例の小児 SSc のうち、14±9 年の経過観察期間中に 32%で間質性肺疾患を認めた²¹。成人期に発症した SSc では間質性肺疾患の頻度は 44～64%前後である^{18-20,22}。小児 SSc では発症時に間質性肺疾患を認めていなくても経過中に発症することがあり、最終的な間質性肺疾患の合併頻度は成人期に発症した SSc と同程度の可能性がある。

心病変は、Hatta らは 11 例のいずれにも発症時には認めなかったが、6±3 年の経過観察期間中に 10 例中 2 例(20%)が心病変を発症したと報告している¹¹。Aoyama らの報告では 29%で心病変を認めた¹⁵。Foeldvari らは 44%¹⁶、Scalapino らは 17%¹³に心病変を認めたと報告している。Martini らは小児 SSc 134 例を対象にした検討で、発症時に 8.4%、9.6 年（中央値 7.6 年 [0.4-44.5 年]）の観察期間中に 24%に心病変を認めたと報告している²³。また、小児 SSc にお

ける死因として心病変は 50%を占めており、死因として最も頻度が高い^{24,25}。成人 SSc では心病変の頻度は 10~25%前後であり^{18-20,22}、小児 SSc において心病変の頻度は成人と同程度であり、予後を規定する重要な合併症と考えられる。

肺高血圧症は、Hatta らの報告では 6±3 年の経過観察期間中に 1 例も発症しなかった¹¹。一方、海外からの報告では 14±9 年の経過観察期間中に 31 例中 1 例 (3.2%) で肺高血圧症を認めた²¹。小児 SSc では肺高血圧症の頻度は低いものの、長期経過で発症することがあるため、注意深い経過観察が必要と考えられる。

腎クリーゼの頻度は本邦、欧米とも小児 SSc では低いことが報告されている^{11,13,15,16}。

小児 SSc の臨床的特徴について検討した報告は限定的であり、令和 2 年度~4 年度の厚生労働科学研究費補助金 (難治性疾患政策研究事業) の強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン・疾患レジストリに関する研究において、小児 SSc の臨床症状について調査中である。

QC4. 小児 SSc の重症度および予後は成人と異なっているか？

推奨文：小児 SSc は成人 SSc と比較し概ね予後良好であるが、一部に心病変を主体とする臓器障害が急速に進行し、発症早期に致命的な経過をたどる症例が存在する。

推奨度：なし

解説：小児 SSc の重症度と予後について成人と比較した本邦の報告は乏しく、海外での報告が中心になる。Foeldvari らは小児期に発症した SSc 135 例について検討し、5±3.3 年の観察期間中、82 例 (61%) が活動期で治療を要していたものの、36 例 (27%) が非活動期、16 例 (12%) が無治療寛解期であったこと、4 年生存率は 95%で短期的な予後は良好であったことを報告している¹⁶。一方、8 例 (6%) が死亡し、そのうち 5 例の死因が心不全であり、死亡までの罹病期間の中央値は 2 年で 8 例中 7 例が発症 5 年以内に死亡していた。

Scalapino ら¹³ は 16 歳未満発症の小児 SSc (オーバーラップ症候群、MCTD を含む) 111 例と 16~40 歳発症例、40 歳以上発症例を比較し、強皮症関連の心疾患での死亡率がそれぞれ 15%、9%、7%と小児期発症例で高いことを報告している。心病変の頻度は 14 例 (17%) で他の年齢層と大差はなかったが、このうち筋炎を合併した 9 例中 8 例が心病変で死亡しており、筋炎合併例での心筋障害には特に注意する必要がある。一方で皮膚硬化は成人例より軽症であり、腎合併症の頻度は小児期発症例で低く、これによる死亡率は 4%、7%、11%と発症年齢が高いほど高かった。

Martini らは小児期に発症した SSc 153 例 (平均観察期間 3.9 年 [0.2~18.8 年]) において、追跡できた 127 例中 15 例 (12%) が死亡し、死因は心不全が 10 例 (2 例が肺高血圧症を合併)、腎不全 (1 例が肺高血圧症を合併) と呼吸不全が 2 例ずつであり、4 例は診断から 1 年以内に、11 例は 5 年以内に死亡していたと報告している²³。Martini らは別の報告で、死亡例の特徴として、診断時に特に心臓、呼吸器、消化器病変を合併している頻度が生存例より高いこと、自己抗体や血液検査所見には差がないこと、多変量解析では X 線での間質性肺疾患、クレアチニンの上昇、心外膜炎の合併を予後不良因子として挙げている²⁵。

Zulian らは皮膚硬化のない Sine scleroderma の小児 7 例 (発症年齢 3~16 歳) のうち、6 例に心合併症があり (3 例が心筋症、3 例が肺高血圧症による心病変)、このうち 2 例が死亡し 1 例が心臓移植を受けたことを報告している²⁶。Sine scleroderma は診断に至るまでの期間が典型例より長い一方で、心合併症の頻度や致死率が高いため、注意すべき病態である。

長期予後に関して、Foeldvari らは単施設 (成人の専門施設) における小児期発症 SSc 52 例 (平均年齢 35 歳、罹病期間 21 年) と成人期発症 SSc 954 例を比較し、10 年生存率は小児期発症 SSc で 98%と成人期発症の 75%よりも高いと報告している²⁷。しかし、小児期発症 SSc の 20 年生存率は限局型で 95%と良好なもの、びまん型では 59%であり、びまん型の長期予後は決して良好ではなかった。これは、間質性肺疾患の 20 年間に於ける累積罹患率が限局型の 14%に対し、びまん型では 63%と高頻度であることと関係していると考えられる。一方、間質性肺疾患の 10 年間の累積罹患率は小児期発症が 21%、成人期発症が 22%と罹患率自体には小児期発症と成人期発症で差はなく、肺高血圧症の 10 年の累積罹患率は小児期発症が 2%であるのに対し、成人期発症では 14%であった。

Rabinovich は、小児期に発症した SSc は発症早期に心病変を主体とする臓器障害が急速に進行し数年の経過で死亡する予後不良な群と、慢性に経過し成人期発症例よりも予後良好な群の 2 群に分類できるとした²⁸。しかし、慢性に経過する群でもびまん型では長期的には間質性肺疾患の合併が予後を左右する可能性があると考えられる。

CQ5. 小児 SSc の治療に用いられる薬剤は何か

推奨文：小児の SSc の治療薬に関するエビデンスは乏しく、各臓器病変の重症度に応じて成人 SSc の推奨に準じた薬剤を使用することを提案する。

推奨度：推奨度 2

副腎皮質ステロイドと DMARD の併用 (エビデンスレベル D)	[合意度 8.2]
メトトレキサート (エビデンスレベル C)	[合意度 8.4]
ミコフェノール酸モフェチル (エビデンスレベル D)	[合意度 8.4]
シクロフォスファミド (エビデンスレベル D)	[合意度 8.3]
イロプロスト (エビデンスレベル D)	[合意度 8.3]
ボセンタン (エビデンスレベル D)	[合意度 8.3]
トシリズマブ (エビデンスレベル D)	[合意度 8.2]
リツキシマブ (エビデンスレベル D)	[合意度 8.1]
自家幹細胞移植 (エビデンスレベル D)	[合意度 7.8]

解説：小児の SSc では疾患の稀少性から治療薬の大規模な臨床試験は存在せず、成人における臨床試験から得られたエビデンスや小児 SSc のエキスパートの臨床経験に基づき、SHARE (Single Hub and Access point for pediatric Rheumatology in Europe)から小児期発症 SSc のマネジメントに関する 14 の recommendation が 2020 年に発表された²⁹。このうち 6 つがアセスメントに関連するもの、8 つが治療に関するものである。疾患活動性の評価には Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S)³⁰ (表) を用いることを提唱している。治療に関するアルゴリズム²⁹ (図) および recommendation を以下に示す。

1. 活動期の皮膚病変には副腎皮質ステロイドの全身投与と DMARD (Disease modified anti rheumatic drug) の併用を選択肢の一つとして提案する。

小児 SSc に対する副腎皮質ステロイドの有効性を検討した報告は乏しいが、特に筋炎や関節炎を合併している患者では早期に副腎皮質ステロイドを投与することが望まれる²⁹。実臨床では副腎皮質ステロイドの単独療法ではなく、メトトレキサート(メトトレキサート)との併用療法で使われることが多い³¹。小児 SSc では腎クリーゼはきわめて稀であることから、成人 SSc より副腎皮質ステロイドを使用しやすい。しかし、用量や服用期間について確立した投与法はなく、対象患者や投与量、服用期間について検討が必要である。特に小児では用量、使用期間に依存して成長障害をきたすことに留意する。

2. 診断時にメトトレキサート (保険適用外) 等の免疫抑制薬の全身投与を選択肢の一つとして提案する。

メトトレキサートについて、成人例の発症早期の皮膚病変に対するランダム化比較試験での有効性から^{32, 33} (詳細は皮膚 CQ10 参照)、欧州リウマチ学会 (European League against Rheumatic Diseases, EULAR) はメトトレキサートの使用を推奨している³⁴。小児では他のリウマチ性疾患での使用実績で安全性も確認されていることから、発症早期に使用することが推奨されている。Martini らの報告では 43.5%²³、Stevens らの報告では 42%³⁵ に使用されており、欧米の小児 SSc では使用頻度が高い。

3. メトトレキサートに不応の場合はミコフェノール酸モフェチル (保険適用外) 等の免疫抑制薬の追加を選択肢の一つとして提案する。

成人において皮膚³⁶、肺病変³⁷に対してミコフェノール酸モフェチルの有効性が報告されており、メトトレキサートが効果不十分な症例に対し (メトトレキサート開始から 6 か月以内に J4S スコアが悪化)、ミコフェノール酸モフェチルの追加、もしくはミコフェノール酸モフェチルへの変更を推奨している。

4. 心病変、肺病変にはシクロフォスファミドが選択肢の一つとなり得るが、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。

シクロフォスファミドは成人を対象とした EULAR の recommendation³⁴ で進行性の間質性肺疾患に対して推奨されているが、心病変に対しては言及されていない。小児では全身性エリテマトーデスの用法に準じて 0.5 g/m² の点滴静注を 4 週間隔で少なくとも 6 か月施行するという方法が推奨されており³⁸、総投与量を抑えて副作用を軽減する観点から経口投与より点滴静注療法が望ましいと考えられる。シクロフォスファミドの短期的な副作用として骨髄抑制、出血性膀胱炎、SIADH（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群）、悪心などがあり、長期的には性腺機能障害、悪性疾患の発症リスクが問題となる。性腺機能障害は積算量が多いほど、また投与時年齢が高いほどリスクが上昇することが報告されており³⁹、使用する際にはメリットとリスクを十分に説明する。

5. 手指の虚血性病変や潰瘍にはイロプロスト（日本では点滴製剤は未承認）が選択肢の一つとなり得るが、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。

Zulian らは SSc 6 例を含む小児膠原病 15 例にイロプロストの点滴を使用し、手指の虚血性病変や潰瘍の改善傾向、レイノー現象の軽減などの効果があったと報告している⁴⁰。

6. NYHA（New York stage）II 度の肺高血圧症、治療抵抗性の手指潰瘍にはボセンタンの投与を選択肢の一つとして提案する。

本邦において肺高血圧症の治療薬で小児適応があるのはボセンタン、シルデナフィル、エポプロステロールの 3 剤である。小児 SSc の肺高血圧症における個々の薬剤の有効性を検討した報告は乏しく、成人の SSc や小児の肺動脈性肺高血圧の治療に準じて対処する。2019 年の European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network による小児肺高血圧症の提言⁴¹ や成人を対象とした EULAR の recommendation³² では、低～中間リスク群では作用機序の異なる治療薬の併用、高リスク群、重症例ではエポプロステロールが推奨されており⁴²、小児 SSc でも重症度に応じてこれらを参考に適応を検討する⁴³。

なお、本邦ではボセンタン小児用分散錠、エポプロステロール（小児に使用される場合）は、特発性又は遺伝性肺動脈性肺高血圧症及び先天性心疾患に伴う肺動脈性肺高血圧症以外の肺動脈性肺高血圧症における有効性・安全性は確立されておらず、手指潰瘍に対する保険承認は取得していない。

7. 重症あるいは治療抵抗例では生物学的製剤、特にトシリズマブ（保険適用外）とリツキシマブを選択肢の一つとして提案する。

トシリズマブについて、Adrovic らは小児 SSc 9 例に副腎皮質ステロイド、メトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルと併用し、7 例で胸部 CT 所見と Patients global assessment が改善し、6 例で DLco が上昇、全ての患者でスキンスコアと J4S が低下したと報告している⁴⁴。リツキシマブについて、Zulian らは 8～17 歳の SSc 4 例（3 例は心病変、1 例は重度の肺病変を合併）に対し低用量の副腎皮質ステロイドとミコフェノール酸モフェチルの併用下にリツキシマブ 375 mg/m² を初回、2 週後、以降 3 か月間隔で投与し、1 年後、全ての患者で J4S の著明な改善とレイノー現象、皮膚病変の改善が得られたと報告している⁴⁵。心病変を合併した 3 例のうち、2 例は心機能が改善し（左室駆出率がそれぞれ +37%、+19% 上昇）、1 例は不整脈が消失した。肺合併症例では呼吸機能が改善し、DLco が上昇した。いずれも重度の副反応はなく、リツキシマブとミコフェノール酸モフェチルの併用は急速に臓器障害が進行する致死的な小児 SSc に対する治療選択肢になり得ると考えられる。

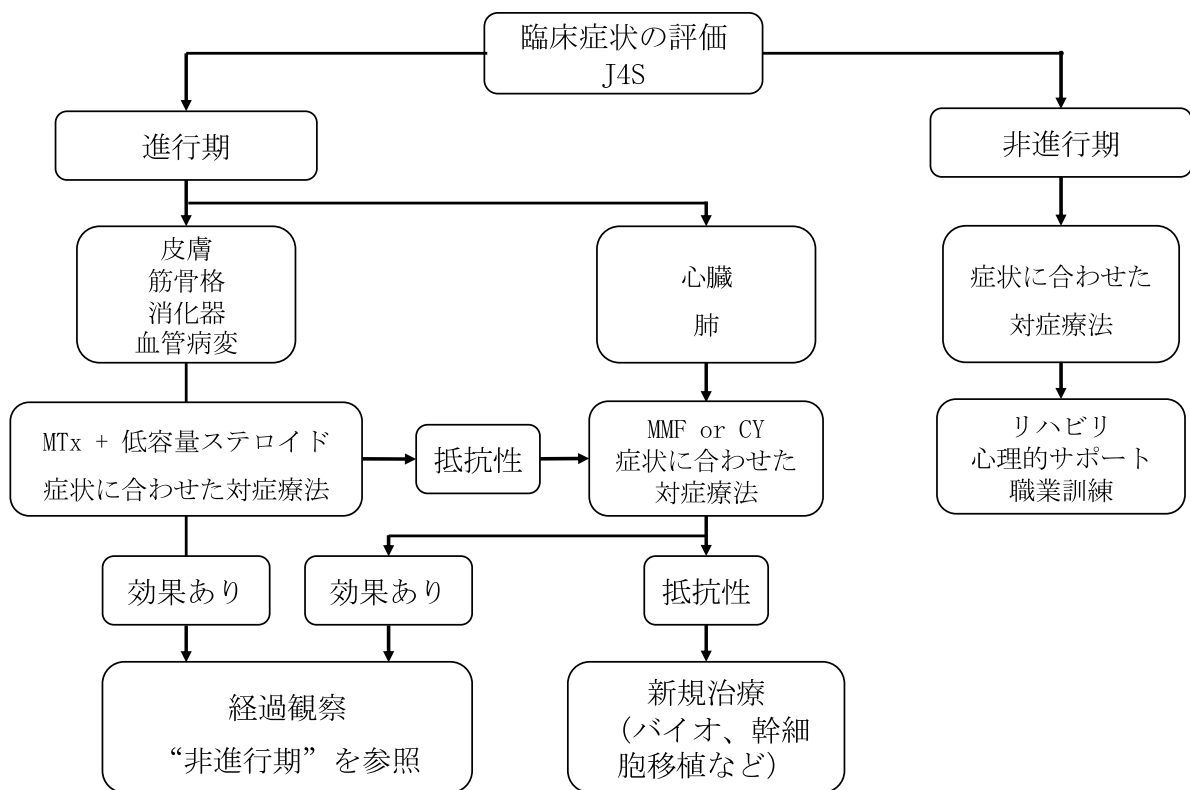
8. 免疫抑制療法に抵抗性で進行性の例では自家幹細胞移植（保険適用外）が選択肢の一つとなり得るが、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。

海外で施行された大規模な造血幹細胞移植の臨床試験には 18 歳未満の小児例は含まれていない。Farge らは欧州骨髄移植学会の 1996 年-2006 年のレジストリーにおいて、SSc 57 例中、18 歳未満の小児 5 例（4 例がびまん皮膚硬化型、1 例が限局皮膚硬化型、移植時年齢 9-17 歳、中央値 12 歳）が自家末梢血幹細胞移植を施行されたことを報告している⁴⁶。全例肺

病変があり、診断から移植までの期間は中央値 62 か月（26-85 か月）で、37.5 か月（13.5-67.6 か月）の観察期間で全例が生存し、4 例が完全寛解、1 例が部分寛解し、1 例に疾患の進行がみられた。完全寛解した 1 例は移植から 9.2 か月後に再発した。18 歳以上では移植関連死が 5 例、疾患の進行による死亡は 13 例であった。Pasquini らは北米を主体とした Center for International Blood and Marrow Transplant Research の 1996 年-2009 年のレジストリーにおいて、同種造血幹細胞移植を施行された SSc 15 例のうち、10-17 歳の小児 SSc が 4 例含まれ、11 歳と 17 歳の患者がそれぞれ臓器障害、血栓性血小板減少性紫斑病で移植後早期に死亡したことを報告している⁴⁷。

小児での自家末梢血幹細胞移植に関しては、適応、有効性、安全性、移植関連死のリスクなどのエビデンスが不十分であり、今後、更なる検討が必要である。

図. 小児期発症SScの評価と治療に関するアルゴリズム



文献29より許諾を得て引用改変

表. Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S)

	0 (normal)	1 (mild)	2 (moderate)	3 (severe)	4 (end-stage)	Max. possible score
全身状態	BMI \geq baseline Hb>11.5	BMI<1st centile Hb 10~11.4	BMI<2nd centile Hb 9~9.9	BMI<3rd centile Hb 7~8.9	BMI<4th centile Hb >7	4
血管	レイノーなし	治療が必要なレイノー	指尖陥凹性癬痕	手指潰瘍	手指壊疽	4
皮膚	MRSS 0	MRSS 1~14	MRSS 15~29	MRSS 30~39	MRSS >40	4
関節	関節病変なし		可動域制限		関節炎 and/or 腱摩擦音	2
筋肉	筋力低下なし	CMAS 39~51	CMAS 26~38	CMAS 13~25	CMAS 0~12	2
消化管	異常所見なし	食道蠕動運動低下 GERD	中等度~高度の 食道蠕動運動低下	吸収不良症候群	中心静脈栄養	4
肺	DLEo>80% FVC>80% HRCTで正常所見	DLEo 70~79% FVC 70~79% HRCTでスリガラス陰影	DLEo 50~69% FVC 50~69% HRCTで蜂巣肺	DLEo <50% FVC <50% 胸部X-pで線維化	在宅酸素療法	8
心臓	ECGは正常 LVEF >50%	ECGで伝導障害 LVEF 45~49%	不整脈 LVEF 40~44%	治療が必要な不整脈 LVEF 30~39%	うっ血性心不全 LVEF <30%	8
腎臓	GFR >90	GFR >75~89	GFR >50~74	GFR >10~49	末期腎不全	4

CMAS: Childhood Myositis Assessment Scale

文献30より許諾を得て引用改変

CO6. 移行期の小児 SSc の診療における留意点（ステロイドによる成長障害、公費負担制度、進学、就労など）は何か？

推奨文：年齢（加齢）により変化する病態や合併症に留意し、移行・転科する診療科や施設を選定する。

推奨度：なし

解説 移行期とは小児診療から成人診療へと移り変わる段階を指し、その期間になされる医療を移行期医療と呼称する。2014年、横谷らによる日本小児科学会の「小児慢性疾病患者の移行支援ワーキンググループ（現：日本小児科学会移行支援委員会）」が、「小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言」を公表し、以下の移行期医療の概念として、自己決定権の尊重、年齢（加齢）により変化する病態や合併症への対応、人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療の3骨子を示している⁴⁸。また、この提言以降、日本小児科学会が本邦の移行支援の総論的な活動を担い、各小児期発症慢性疾患領域での専門性に応じた移行支援活動推進のペースメーカーとして機能するようになったことを契機に、各疾患領域の移行支援活動が開始された。国の移行期医療支援体制整備事業として各都道府県に小児慢性疾患の移行期医療支援センターが現在整備されつつあり、行政が、①小児診療科と成人診療科間の連携支援、関係機関等との連携、研修等の実施等、②医療機関からの相談受付、③患者さんからの相談受付、④普及啓発を担うため、主要疾患について一般・行政向けの疾患別移行支援ガイドが順次作成されている。

SScの疾患別移行支援ガイドは日本小児科学会移行支援委員会、日本小児皮膚科学会小児慢性疾病対策委員会、日本小児リウマチ学会運営委員会、日本リウマチ学会の文責で作成された（掲載準備中）。

移行期においては、3骨子のひとつに挙げられている年齢（加齢）により変化する病態や合併症に留意する必要がある。成人期へと移行した小児SScはSSc全体の1~9%と把握されている（CO2参照）。小児期に発症したSSc患者の疾患活動性の経過については、①発症早期に急速に進行し、発症1~2年の経過で死亡する群（心病変が死因の25~50%を占める）と②慢性経過で成人期に発症した患者よりも予後良好である群の2群に分けられるとの報告がある

28. 予後については CQ4 で記載した通り、良好な群と早期に不良な群があり、良好な群でも長期経過での間質性肺疾患の合併に留意が必要である。

妊娠については、発症 4 年以内のびまん皮膚硬化型および副腎皮質ステロイド内服は早産のリスク因子であること、子宮内胎児発育不全が高頻度であるという報告があるため、疾患活動性の高い時期での妊娠は避けることが望ましい。挙児希望の場合、臓器予備能を確認し、重篤な腎病変、心病変、間質性肺疾患、肺高血圧症の有無を確認する。これらの臓器病変をみとめる場合には、主治医、専門医師と十分な検討を行って妊娠の可否を判断し、妊娠管理について確認する。

小児科から成人診療科への移行、転科に際しては、高度の臓器障害がある場合、その臓器に関連する診療科を主科とし、病勢が安定していれば SSc の診療に精通した医師のいる膠原病内科ないし皮膚科を第一選択とすることが望ましい。

公費負担制度については、SSc は小児慢性特定疾病の膠原病疾患群に含まれており、18 歳まで新規申請が可能である。医療費助成対象として認められれば、更新により 20 歳まで有効である。それ以降の公費負担については、指定難病の重症度分類に応じて判断される。

社会支援として、身体障害者手帳は該当すれば重症度に応じた等級が判定され、給付される。就労の際は身体障害者枠での雇用が該当する場合もある。将来的には都道府県の移行期医療支援センターによる就労支援が期待される。

<文 献>

1. Anonymous. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for Scleroderma Criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. *Arthritis Rheum* 1980; 23: 581-590.
2. Zulian F, Woo P, Athreya BH, et al. The Pediatric Rheumatology European Society/American College of Rheumatology/European League against Rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 203-212. 2007/03/03. DOI: 10.1002/art.22551.
3. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-1755. DOI: 10.1136/annrheumdis-2013-204424.
4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747. DOI: 10.1002/art.38098.
5. Zulian F, Balzarini M and Birolo C. Recent advances in the management of juvenile systemic sclerosis. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 361-369. 2016/10/04. DOI: 10.1080/1744666X.2017.1243467.
6. Fujita Y, Yamamori H, Hiyoshi K, et al. Systemic sclerosis in children: a national retrospective survey in Japan. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 263-267. 1997/04/01. DOI: 10.1111/j.1442-200x.1997.tb03596.x.
7. Pelkonen PM, Jalanko HJ, Lantto RK, et al. Incidence of systemic connective tissue diseases in children: a nationwide prospective study in Finland. *J Rheumatol* 1994; 21: 2143-2146. 1994/11/01.
8. Herrick AL, Ennis H, Bhushan M, et al. Incidence of childhood linear scleroderma and systemic sclerosis in the UK and Ireland. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 213-218. 2010/03/02. DOI: 10.1002/acr.20070.
9. Royle JG, Lanyon PC, Grainge MJ, et al. Correction to: The incidence, prevalence, and survival of systemic sclerosis in the UK Clinical Practice Research Datalink. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2601. 2018/07/22. DOI: 10.1007/s10067-018-4219-7.
10. Hamaguchi Y. Autoantibody profiles in systemic sclerosis: predictive value for clinical evaluation and prognosis. *J Dermatol* 2010; 37: 42-53. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2009.00762.x.
11. Hatta Y, Hasegawa M, Matsushita T, et al. The clinical characteristics of juvenile-onset systemic

- sclerosis in Japanese patients. *Mod Rheumatol* 2013 2013/04/30. DOI: 10.1007/s10165-013-0884-1.
12. Tuffanelli DL and Winkelmann RK. Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. *Archives of dermatology* 1961; 84: 359-371. 1961/09/01. DOI: 10.1001/archderm.1961.01580150005001.
 13. Scalapino K, Arkachaisri T, Lucas M, et al. Childhood onset systemic sclerosis: classification, clinical and serologic features, and survival in comparison with adult onset disease. *J Rheumatol* 2006; 33: 1004-1013. 2006/04/04.
 14. Foeldvari I. Systemic sclerosis in childhood. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl 3: iii28-29. 2006/09/22. DOI: 10.1093/rheumatology/ke292.
 15. Aoyama K, Nagai Y, Endo Y, et al. Juvenile systemic sclerosis: report of three cases and review of Japanese published work. *J Dermatol* 2007; 34: 658-661. 2007/08/31. DOI: 10.1111/j.1346-8138.2007.00350.x.
 16. Foeldvari I, Zhavania M, Birdi N, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 556-559. 2000/06/15. DOI: 10.1093/rheumatology/39.5.556.
 17. Jindal AK, Patra P, Guleria S, et al. Clinical profile, long-term follow-up and outcome of juvenile systemic scleroderma: 25 years of clinical experience from North-West India. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 131: 149-156. 2021/07/13.
 18. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
 19. Hamaguchi Y, Hasegawa M, Fujimoto M, et al. The clinical relevance of serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2008; 158: 487-495.
 20. Stevens AM, Torok KS, Li SC, et al. Immunopathogenesis of Juvenile Systemic Sclerosis. *Front Immunol* 2019; 10: 1352. 2019/07/12. DOI: 10.3389/fimmu.2019.01352.
 21. Sampaip-Barros PD, Bortoluzzo AB, Paula AH et al. Clinical and laboratory profile of juvenile-onset systemic sclerosis in a Brazilian cohort. *J Scleroderma Relat Dis* 2019; 4: 43-8.
 22. Steen VD. Autoantibodies in systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
 23. Martini G, Foeldvari I, Russo R, et al. Systemic sclerosis in childhood: clinical and immunologic features of 153 patients in an international database. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3971-3978. 2006/11/30. DOI: 10.1002/art.22207.
 24. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. *J Rheumatol* 2002; 29: 1767-1773. 2002/08/16.
 25. Martini G, Vittalde F, Kasapcopur O, et al. Factors affecting survival in juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 119-122. 2008/10/16. DOI: 10.1093/rheumatology/ken388.
 26. Zulian F, Lanzoni G, Castaldi B, et al. Systemic sclerosis sine scleroderma in children. *Rheumatology (Oxford)* 2021 2021/10/05. DOI: 10.1093/rheumatology/keab738.
 27. Foeldvari I, Nihtyanova SI, Wierk A, et al. Characteristics of patients with juvenile onset systemic sclerosis in an adult single-center cohort. *J Rheumatol* 2010; 37: 2422-2426. 2010/09/17. DOI: 10.3899/jrheum.100001.
 28. Rabinovich CE. Challenges in the diagnosis and treatment of juvenile systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 676-680. 2011/10/13. DOI: 10.1038/nrrheum.2011.148.
 29. Foeldvari I, Culp R, Sperotto F, et al. Consensus-based recommendations for the management of juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 1651-1658. 2020/11/05. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa584.
 30. La Torre F, Martini G, Russo R, et al. A preliminary disease severity score for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 4143-4150. 2012/08/14. DOI: 10.1002/art.34652.
 31. Adrovic A, Sahin S, Barut K, et al. Juvenile Scleroderma: A Referral Center Experience. *Arch Rheumatol* 2018; 33: 344-351. 2019/01/12. DOI: 10.5606/ArchRheumatol.2018.6578.
 32. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus

- placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-1358. DOI: 10.1002/1529-0131(200106)44:6<1351::AID-ART227>3.0.CO;2-I.
33. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36: 323-329. 2008/12/02. DOI: 10.3899/jrheum.071169.
 34. Kowal-Bielecka O, Franssen 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.
 35. Stevens BE, Torok KS, Li SC, et al. Clinical Characteristics and Factors Associated With Disability and Impaired Quality of Life in Children With Juvenile Systemic Sclerosis: Results From the Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance Legacy Registry. *Arthritis care & research* 2018; 70: 1806-1813. 2018/02/20. DOI: 10.1002/acr.23547.
 36. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012; 39: 1241-1247. 2012/04/03. DOI: 10.3899/jrheum.111229.
 37. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-719. 2016/07/30. DOI: 10.1016/S2213-2600(16)30152-7.
 38. Zulian F. Scleroderma in children. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2017; 31: 576-595. 2018/05/19. DOI: 10.1016/j.berh.2018.02.004.
 39. Boumpas DT, Austin HA, 3rd, Vaughan EM, et al. Risk for sustained amenorrhea in patients with systemic lupus erythematosus receiving intermittent pulse cyclophosphamide therapy. *Ann Intern Med* 1993; 119: 366-369. 1993/09/01. DOI: 10.7326/0003-4819-119-5-199309010-00003.
 40. Zulian F, Corona F, Gerloni V, et al. Safety and efficacy of iloprost for the treatment of ischaemic digits in paediatric connective tissue diseases. *Rheumatology (Oxford)* 2004; 43: 229-233. 2003/08/19. DOI: 10.1093/rheumatology/keg480.
 41. Hansmann G, Koestenberger M, Alastalo TP, et al. 2019 updated consensus statement on the diagnosis and treatment of pediatric pulmonary hypertension: The European Pediatric Pulmonary Vascular Disease Network (EPPVDN), endorsed by AEPC, ESPR and ISHLT. *J Heart Lung Transplant* 2019; 38: 879-901. 2019/09/10. DOI: 10.1016/j.healun.2019.06.022.
 42. Rosenzweig EB, Abman SH, Adatia I, et al. Paediatric pulmonary arterial hypertension: updates on definition, classification, diagnostics and management. *Eur Respir J* 2019; 53 2018/12/14. DOI: 10.1183/13993003.01916-2018.
 43. Apitz C and Girschick H. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in children. *Cardiovasc Diagn Ther* 2021; 11: 1137-1143. 2021/09/17. DOI: 10.21037/cdt-20-901.
 44. Adrovic A, Yildiz M, Haslak F, et al. Tocilizumab therapy in juvenile systemic sclerosis: a retrospective single centre pilot study. *Rheumatol Int* 2021; 41: 121-128. 2020/10/28. DOI: 10.1007/s00296-020-04732-z.
 45. Zulian F, Dal Pozzolo R, Meneghel A, et al. Rituximab for rapidly progressive juvenile systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 3793-3797. 2020/05/23. DOI: 10.1093/rheumatology/keaa193.
 46. Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63: 974-981. 2004/07/14. DOI: 10.1136/ard.2003.011205.
 47. Pasquini MC, Voltarelli J, Atkins HL, et al. Transplantation for autoimmune diseases in north and South America: a report of the Center for International Blood and Marrow Transplant Research. *Biol Blood Marrow Transplant* 2012; 18: 1471-1478. 2012/06/19. DOI: 10.1016/j.bbmt.2012.06.003.
 48. 横谷進、落合亮太、小林信秋、他.移行期の患者に関するワーキンググループ 委員会報告 小児期発症疾患を有する患者の移行期医療に関する提言. *日児誌* 2014;118:98-116