

全身性強皮症 患者会と連携したQ&A作成 骨・関節病変に関する研究

研究分担者 高橋裕樹 札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学 教授

研究分担者 嶋 良仁 大阪大学大学院医学系研究科 血管作動温熱治療学共同研究講座 特任教授

研究要旨

全身性強皮症診療ガイドラインが2020年より改訂作業が行われたが、2023年度はこのガイドラインに準拠しつつ、新たに全身性強皮症患者からの本疾患に対する質問を収集し、その回答を作成した。今後本疾患の患者向けのQ&A集を刊行する予定である。

A. 研究目的

全身性強皮症(SSc)は内臓諸臓器や皮膚・皮下組織が線維化・硬化する疾患であり、その原因は判明しておらず、根源的な治療法も創出されていない。したがって何かしらの既存の他疾患のための薬剤(などの治療手段)を応用して対策を講じる必要がある。

強皮症研究班では2004年11月に「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成し、2007年にこれを改訂した。さらに2010年に厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会により新たなガイドラインを作成した。この2010年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項であるclinical question(CQ)に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。その後、2016年の改訂を経て2020年に本疾患に関連する疾病の新たな治療薬の開発などを取り込んだ新たなガイドラインが作成されたが、この時新たに本疾患における「骨・関節」病変についての項目を設けることとなった。

SScでは皮膚のみならず腱・腱鞘を含めた皮下組織の硬化にともなって関節障害が発生するのみならず

SSc固有の関節炎の存在も考えられ、さらにSScにしばしば関節リウマチのような関節炎疾患が合併することも知られている。またSScによる関節障害や心・肺機能障害により運動量が低下し骨萎縮をきたすのみならずSSc自体による末梢の骨萎縮が発生するなど本疾患では様々な骨・関節病変が存在しており、これらに対する診療ガイドラインの作成が必要と考えられた。2023年度は新たにSSc患者からの本疾患に対する質問を収集し、その回答を作成した。今後本疾患の患者向けのQ&A集を刊行する予定であり、本研究分担者らは骨・関節病変を担当した。

B. 研究方法

SSc患者会にSScについての質問を募集し、収集した質問を類型化してまとめ、さらにそれらの質問の内容を最大公約数的に数個の質問に整理し、これに回答を用意することとした。

①患者かからの質問の募集

群馬大学医学部附属病院に通院されるSSc患者を中心に作られた「明日の会」が運営される強皮症オープンチャットにおいてSScについての質問を募集した。合計246通の質問が寄せられた。

②質問の類型化作業

類型化作業は「明日の会」で行われ、(1)診断基準について、(2)皮膚について、(3)関節について、(4)肺病変について、(5)消化器病変について、(6)腎病変について、(7)心臓病変について、(8)肺高血圧症について、(9)血管病変について、(10)小児例について、(11)その他、(12)質問でなく要望に分類された。(順は患者会で作成された表による)

③骨・関節病変の質問群の整理

骨、関節病変への質問として以下の12通の質問が収集された。

1. 強皮症由来の関節痛と、他の膠原病（シェーグレン症候群やSLEなど）との違いはあるのですか？あるとしたら、どのように異なり、どのように治療をしていくのか。その判断は専門医しかできないものか、一般の膠原病内科医、皮膚科医、整形外科医もできるものですか？
2. 強皮症由来の関節痛かどうかは判別がつくのですか？
3. 両方の親指の関節が、外側に90度曲がっています。関節も痛み出しています。骨にも強皮症の影響があるのですか？
4. 関節痛と拘縮の関係はあるのですか。またそれは石灰化と関連しているのですか？
5. 関節が硬くなってしまったら、もうどうしようもないのですか？
6. 一度変形した手指、足の関節は医療(薬、リハビリ等)によって改善が可能でしょうか？新たな変形を防ぐ方法はありますか？
7. リウマチではない関節痛を軽減する治療はありますか？
8. 関節痛が出やすい抗体や体質、年齢などはあるのですか？
9. 関節痛と筋肉痛があります。良い対処方法や気をつける事などありますか？

10. 起床時、動き出しの関節の痛みが強いのは、なぜですか？

11. 生活にも大きな支障が出るようなひどい関節痛がありますが、CRPは正常値で治療は何もしていません。この場合、何科を受診し、どんな治療をすればいいのですか？

12. 運動して無くても筋肉痛の様な症状が出たり筋が傷んだりしますが、強皮症と関係がありますか？

さらに、肺病変に分類されていた質問「全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の進行予測因子に関節炎の存在または既往とありますが、関節炎とはどのような症状があり、診断基準はどのようなものでしょうか？」を関節の13番目の質問として付け加えた。

これらは患者会によって次の6つに類型化された。

- A) 1, 2番は「強皮症と他の膠原病による関節痛の違い、その治療と診断に関する質問」
- B) 3~7番は「関節痛や拘縮、変形に関する理解と治療法に関する質問」
- C) 8~10番は「関節痛に影響を及ぼす要因とその対処法に関する質問」
- D) 11番は「強皮症による関節痛の診療科と治療に関する質問」
- E) 12番は「強皮症による筋肉の問題に関する質問」
- F) 13番は「強皮症と関節炎」

以上のように整理された質問群を分担研究者によってさらに次の5つに分類した。

Q1 SScの関節症状の特徴は何ですか、ほかの膠原病とはどう違いますか？（質問1、2、8、10、11、13より）

Q2 SScの関節症状（関節痛、こわばり）はどう

すれば良いですか？（質問 1、3、4、5、7 より）

Q3 関節が動かせなくなってきたらどうすれば良いですか？（質問 4、5 より）

Q4 指などの関節の変形はどうすれば良いですか？（質問 3、6 より）

Q5 筋肉痛があります。対処法を教えてください。（質問 9、12 より）

最終的にこれらの Q1～5 への回答を作成することで質問 1～13 への回答を行ったとみなされる内容とした。また、今回収集された質問群の中には骨粗鬆症についての質問がなく、想定質問として以下の 3 つを追加することとした。

Q6 SSc は骨粗鬆症になりやすいのですか。リスク因子には何がありますか？（ガイドラインの CQ1 に相当）

Q7 SSc の骨粗鬆症対策はどうしたらよいですか？（ガイドラインの CQ2～6 に相当）

Q8 SSc の骨粗鬆症治療で気をつけることはありますか？（ガイドラインの CQ2～5 に相当）

なお、診療ガイドラインは国内外に関わらず randomized controlled trial で形成された evidence を最重要として作成されており、必ずしも本邦の保険収載の有無とは一致しない点が存在するが、今回の回答の作成においてはできるだけ診療ガイドラインに準拠した内容とすることを優先した。

（倫理面への配慮）

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

C. 研究結果

前述の Q1～Q8 に対して研究分担者によって以下の回答文を作成した。

Q1 SSc の関節症状の特徴は何ですか、ほかの膠原病とはどう違いますか？（質問 1、2、8、10、11、13 より）

A1 SSc に関節症状が見られた時は、次の 2 つのパターンと考える必要があります。

a. SSc と他の関節障害を起す疾患との合併

b. SSc 固有の関節症状

a か b かを区別することが困難なケースもありますが、次の点に注意します。①他の病気に特徴的な血液検査の異常があるかどうか、②SSc に特徴的な関節障害の特徴があるかどうか。

①の他の病気に特徴的な血液検査異常とは、関節リウマチに特徴的な抗 CCP 抗体、全身性エリテマトーデスに特徴的な抗 ds-DNA 抗体、混合性結合組織病の抗 U1-RNP 抗体、シェーングレイン症候群の抗 SS-B 抗体などがあります。これらの検査が陽性であった場合は、関節リウマチや全身性エリテマトーデスの合併である可能性があります^{1,2,3)}。

②の SSc に特徴的な関節の障害は関節周囲の障害で引き起こされる「関節拘縮」です。関節拘縮とは関

節が固まって動かさない、あるいは動く範囲が狭くなる状態です。関節リウマチでも関節拘縮は発生しますが、関節リウマチの関節拘縮は関節の損傷により動かせなくなるのに対して、SScの関節拘縮は関節の周囲の皮膚・皮下組織・腱などがかたくなることにより動かせなくなります。これは他の疾患では比較的稀な症状ですので、この様な傷み方が観られる場合は、SSc固有の関節症状といえるでしょう。

Q2 SScの関節症状（関節痛・こわばり）はどうすれば良いですか？（質問1、3、4、5、7より）

A2 A1に示した様に関節障害・関節痛の原因の特定が必要です。SSc以外の膠原病の合併に加え、変形性関節症など他に関節障害・関節痛が発生する疾患の合併が考えられる場合は、合併した疾患の治療開始が必要です。

SSc固有の関節障害・関節痛の場合、疼痛がある時は対策として非ステロイド性抗炎症剤を使用します。SSc固有の関節炎に対する治療薬として何がよいかは判明していませんが、多くのエキスパートは関節リウマチに準じてメトトレキサートの使用を推奨しています⁴⁾。ただし、メトトレキサートは稀に間質性肺炎を誘発することがあるといわれています。メトトレキサートの使用が困難な場合はリツキシマブ、トシリズマブの使用が考えられますが、いずれも本

邦では保険適応がありません。

Q3 関節が動かせなくなってきたらどうすれば良いですか？（質問4、5より）

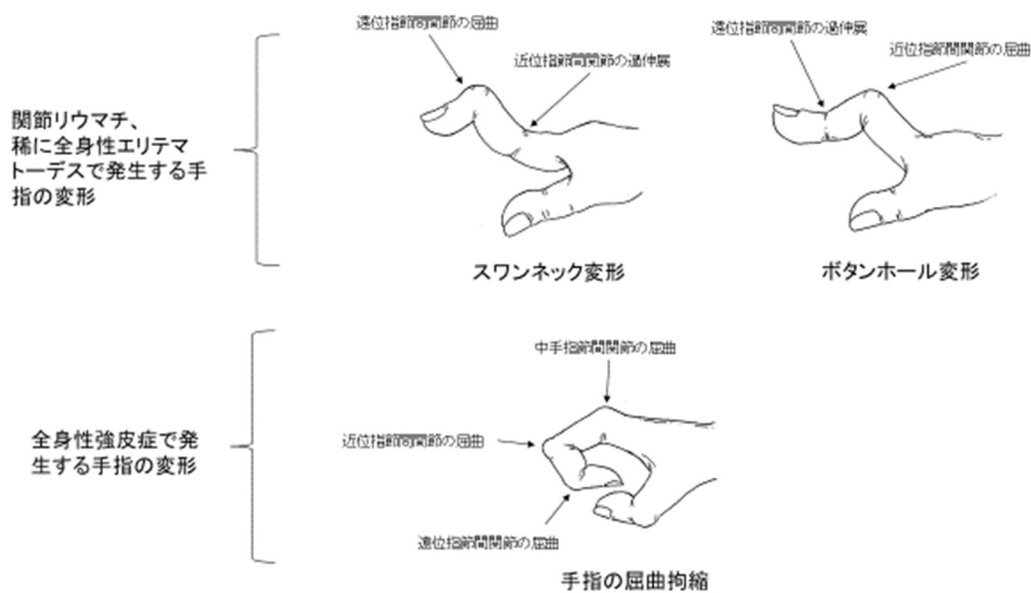
A3 一旦関節拘縮が進行すると元に戻すことは困難です。各関節の動かせる角度の範囲（関節可動域といえます）を保つために日々のリハビリテーション訓練が必要です。

固まった関節を引き展ばすためには、可動域訓練を行います。まず、①組織を加温して動きやすくさせる。次いで、②しっかりと関節可動域の限界まで動かす。筋力を鍛えるわけではありませんので頻回に反復する必要はありません。「角度を確保する」ことに努めましょう。また、日常的に全ての関節をまんべんなく動かすように心がけましょう。（リハビリテーションのページを参照してください）

Q4 指などの関節の変形はどうすれば良いですか？（質問3、6）

A4 関節リウマチや全身性エリテマトーデスの様に手指の関節が変形する疾患がありますが、SScも手指の変形が起ることがあります。手の変形は疾患ごとに特徴があり、それぞれの代表的なパターンを図に示します。

SSc固有の関節症状の特徴はA1に記したように「関節拘縮」ですが、これが手に現れた場合は「屈曲



拘縮」という形になります。掌（てのひら）側の手指屈筋腱（手を握る時にひっぱられる腱）が硬くなり縮むことで指が掌側に曲がってきます。残念ながら、現在のところ一旦屈曲拘縮になった手指を回復させる手段はありません。予防が肝心になります。A3に記したように、手指をよく加温した状態でできるだけ伸展させる可動域訓練が必要です。

Q5 筋肉痛があります。対処法を教えてください。
（質問9、12より）

A5 筋肉の異常（筋痛、筋力低下）が感じられる場合、主治医に相談し他の筋障害をきたす疾患が合併していないかどうか調べてもらってください。また、スタチンと呼ばれる高コレステロール血症治療薬のような筋肉に影響のありうる薬剤の使用がないか検討を受けてください。筋疾患の合併がなく、薬剤性筋障害の可能性がない場合、SSc特有の筋障害である

可能性があります。筋組織の線維化・硬化によって発生すると考えられており、MRI検査による筋組織線維化の証明が有用とされています^{5,6)}。SScでは筋障害の他の原因として栄養障害、甲状腺ホルモンなど内分泌障害、そしてびまん皮膚硬化型での皮膚硬化による筋の物理的な圧迫が考えられます⁷⁾。

筋疾患の合併が考えられる場合は筋疾患への治療開始が必要です。高コレステロール血症対策薬の使用がある場合は薬剤の休止・入れ替えが望まれます。栄養障害の有無の確認と是正、甲状腺ホルモン異常の有無の確認と是正を行います。

筋組織の線維化が認められる場合は、適度な運動を持続することによる筋組織の柔軟性保持するとともに、保温による血流保持に努めてください。

Q6 SScは骨粗鬆症になりやすいのですか。リスク因子には何がありますか？

A6 全身性強皮症(SSc)では骨量減少・骨粗鬆症の有病率が高く、骨折リスクにつながる事が報告されています。リスク因子としては性別、年齢、閉経などの一般的な骨粗鬆症を引き起こす因子に加え、SScに特有の皮膚硬化・関節病変による活動性の低下や消化管病変によるビタミンD(VD)などの吸収不良・低栄養状態、副腎皮質ステロイドの使用、慢性炎症が持続することなどがあげられます。従って、閉経後の女性、副腎皮質ステロイド使用例、長期の罹病期間などを有する場合は、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ます。

Q7 SScの骨粗鬆症対策はどうしたらよいですか？

A7 骨粗鬆症の予防・治療のためにカルシウムと活性型ビタミンD(VD)製剤を併用することを推奨します。とくに通常経口摂取されたVDは紫外線にあたることによって骨代謝に有用な活性型に変換しますが、外出の機会が少なく日光照射を受けにくいSScでは活性型VDの使用が勧められます。骨粗鬆症と診断された場合には、SScに特化した治療法はなく、原発性骨粗鬆症、ないしはグルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の治療ガイドラインに従って、ビスフォスフォネート(BP)製剤や副甲状腺受容体作動薬(PTH製剤)、抗RANKL抗体・抗スクレロシン抗体の使用を行うのが適当ですので、担当のリウマチ膠原病内科医、または整形外科医と相談しま

しょう。また、副腎皮質ステロイドを使用中の場合は、減量中止が可能かどうかを担当医と相談することも必要です。

Q8 SScの骨粗鬆症治療で気をつけることはありますか？

A8 活性型VDの使用で稀に高カルシウム血症が生じることがあります。高カルシウム血症が持続すると、吐き気・食欲不振や口渇、腎機能低下が出現しますので、活性型VD使用中は定期的に血液検査を受けて血中カルシウムレベルをチェックする必要があります。カルシウムの接種では1回500mg以上の服用で心血管障害リスクが高まったとの報告があり、1回服用量は500mgを越えないよう注意しましょう。

骨粗鬆症治療の第一選択薬として、ビスフォスフォネート(BP)製剤が選択されることが多いですが、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います。胸焼けや胃もたれなどの上部消化管運動障害による愁訴があるSScでは、経口のBP製剤は避け、点滴や静脈注射で使用できるBP製剤や、ほかの薬剤を使用も担当医と相談しましょう。ただし、BP製剤以外の薬剤の使用機会はまだまだ乏しく、例えばPTH製剤であるteriparatide(TPTD)ではSScの皮膚石灰沈着症悪化の報告があり、慎重な経過観察が必要です。

参考文献

- 1) Pakozdi A, Nihtyanova S, Moinzadeh P, et al. Clinical and serological hallmarks of systemic sclerosis overlap syndromes. *J Rheumatol* 2011; 38: 2406-1409.
- 2) 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.
- 3) Morita Y, Muro Y, Sugiura K, et al. Anti-cyclic citrullinated peptide antibody in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26(4):542-547.
- 4) Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE. Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70 :1820-1828.
- 5) Dumitru RB, Goodall AF, Broadbent DA, Del Galdo F, Lyn TA, Biglands JD, Buch MH. First pilot study of extracellular volume MRI measurement in peripheral muscle of systemic sclerosis patients suggests diffuse fibrosis. *Rheumatology (Oxford)*. 2022; 61(4):1651-1657.
- 6) Ross L, Lindqvist A, Costello B, Hansen D, Brown Z, Day JA, Stevens W, Burns A, Perera W, Pianta M, Gerche AL, Nikpour M. Using magnetic resonance imaging to map the hidden burden of muscle involvement in systemic sclerosis. *Arthritis Res Ther*. 2022; 24(1):84.
- 7) Connolly CM, Paik JJ. Myopathy in systemic sclerosis. *Curr Opin Rheumatol*. 2023; 35(6):341-348.

D. 考察

過去 10 年間に於いて、関節リウマチや特発性若年性関節炎など複数の関節炎を発生する疾患に対する治療薬が複数登場してきた。また骨粗鬆症など骨機能が低下する疾患に対する治療薬も複数新たに登

場してきた。A1 および A2 に記述したように、SSc 患者で発生する骨・関節症状は SSc 固有のものばかりではなく、これらの関節炎疾患の合併の可能性もある。本 Q&A を参照いただき、関節炎の原因を明らかにすることで、関節炎治療薬が適応すべきケースは存在すると考えられ、有益な情報になると期待される。

一方、今回の作業では以下の **limitation** が存在する。

イ. 患者よりいただいた質問を最大公約数的に数個の質問にまとめる作業を経て回答を用意した。この過程は分担研究者の主観に依っており、質問者の意図が汲まれていない可能性がある。

ロ. 前述したように、国内外を問わず **randomized controlled trial** で形成された **evidence** を最重要として作成されたガイドラインに内容を合致させることを優先しており、必ずしも本邦の保険診療には合致していない。この Q&A は主に患者側で供覧される内容であるが、記載された診療内容が実際に行い得るかどうかではなく情報として共有していただくという内容になる。

ハ. Q3 に示されるように関節拘縮については現時点ではリハビリテーション以外に治療手段がなく、本項だけを確認しても内容が十分ではない。

ニ. 収集された質問群に骨粗鬆症や末梢の骨吸収についての質問がなく、想定質問を追加している。

以上のような **limitation** を含有した内容であることから、本 Q&A が実際に SSc 患者の手元にわたり、さらにその反響をまって更新させる必要があるかと思われる。

E. 結論

SSc 患者より収集された質問をもとに「骨・関節病変」に関する Q&A を作成した。まずは SSc 患者

のもとに届け、その反響を得る必要がある。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし