

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

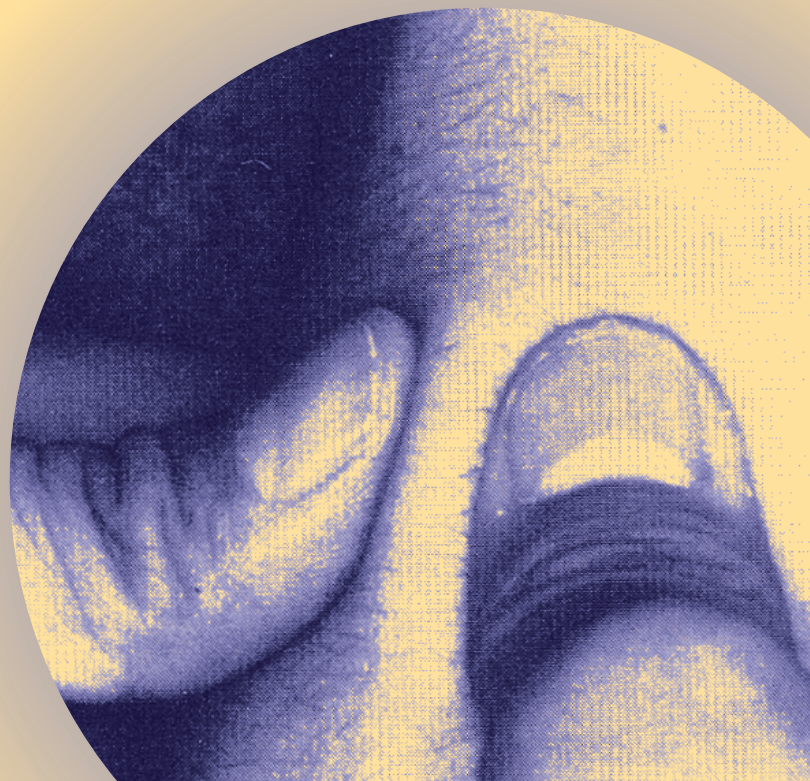
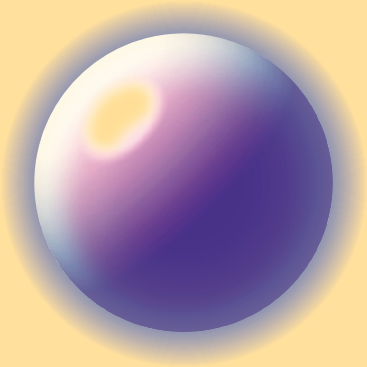
強皮症における 病因解明と根治的 治療法の開発

強皮症における 診断基準・重症度分類・ 治療指針2007改訂版

作成総括責任者：

竹原 和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学

佐藤 伸一 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学



執筆担当者（執筆順）

竹原和彦 金沢大学大学院医学系研究科皮膚科学

佐藤伸一 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科皮膚病態学

桑名正隆 慶應義塾大学医学部内科学教室リウマチ内科

遠藤平仁 北里大学医学部膠原病・感染内科学

川口鎮司 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚病態学

尹 浩信 熊本大学大学院医学薬学研究部皮膚機能病態学

強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針2007改訂版

はじめに

平成14～16年間の3年間にわたる厚生労働省強皮症研究班の事業として、全身性強皮症における重症度分類・治療指針を平成16年11月に作成、公表したが、この度診断基準（2002年に作成）を加え、過去3年間の治療の進歩を盛り込んだものを2007改訂版とし、改めて一般臨床の場に提供することとした。特にこの3年間の特筆すべきこととしては、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンを初めとする肺高血圧症の治療の進展があげられる。今後3年毎にこの診療ガイドラインは更新される予定である。今回再び改訂版の作成にご尽力頂いた諸先生方に謝意を表したい。

平成19年6月

厚生労働省強皮症調査研究班

主任研究者 金沢大皮膚科教授

竹原 和彦

全身性強皮症における重症度分類・治療指針試案 (2004)

はじめに

平成14～16年度の3年間にわたる厚生労働省強皮症研究班（正式課題：強皮症における病因解明と根治的治療法の開発）の事業として、全身性強皮症における重症度分類・治療指針を作成したのでその内容をリーフレットとして一般医療の現場に公表することとした。全身性強皮症は、全身諸臓器に及ぶ疾患であり、まず臓器ごとの重症度を把握し、全身の病態を把握することが重要である。これについては、海外より Medsgerが中心として臓器別の重症度分類が何度か提唱されている。しかし、欧米人と日本人ではかなり全体の病像が異なるため、日本人患者に対して直ちに対応できるものではない。従って日本人に合った重症度分類及び治療指針が必要とされ、本事業においてこれらを作成することが決定された。

本事業においては、まず各臓器ごとに分担研究者の中からエキスパートを指名し、各臓器を担当して頂いた。その後、年数回の会合を繰り返し、

日本人に適したと考える臓器別重症度分類試案及び重症度ごとの治療指針試案を作成担当者自身が自分の施設での症例に対して、上記の試案を適応して妥当かどうかを検討し修正

全体の試案を分担研究者の施設での全ての症例に対して適応して、妥当かどうかを検討し、問題点を指摘し全体討議した後、最終案を決定

以上のプロセスを経て最終試案を決定した。

臓器別の重症度分類の中で皮膚については欧米同様 modified Rodnan total skin thickness scoreを指標としたが、欧米人と比較して皮膚硬化が著しく高度な例が少ないことよりその範囲を5点ずつずらすなどの工夫を加えた。

次に治療指針の作成の方針については、現在はEBMに基づくデータが強く求められる状況が一般的となっているが、全身性強皮症は稀少疾患であり患者数が少ないこと、生命予後に関わる疾患であることより倫理的にplacebo controlを組み込んだ試験が施行し難いことなどより、各分担研究者の臨床経験及び世界的に認知されているエキスパートオピニオンを中心として作成することとなった。強皮症腎クリーゼに対するACE阻害薬の適応などについては、十分なEBMが無くともその正統性について異論は無いであろうが、皮膚硬化に対しての中等量ステロイド内服療法や早期活動性肺線維症に対するシクロフォスファミド・パルス療法などEBMが十分に確立していない治療も本試案には組み込まれている。しかしながら、本研究班としては、現状にお

いて一般医師ないし患者に対して提示できるエキスパートオピニオンとしての最大公約数であることをお断りした上で、本指針を推奨することとした。すなわち、本指針はあくまで参考意見のレベルのものであり、個々の臨床の現場においては、個々の医師の判断と見解がより優先されるものであることを明記しておきたい。

なお、この重症度分類及び治療指針は急速に進歩する診断法や治療法により、随時改訂されていく予定であり、今回分担をお願いした諸先生方に、今回の作成に当たって協力の謝意を表わすとともに今後の更なるご協力をお願いしたい。

平成16年11月

厚生労働省強皮症調査研究班

主任研究者 金沢大皮膚科教授

竹原 和彦

目 次

・ 診断基準.....	6
	竹原和彦
・ 病型分類.....	8
	竹原和彦
・ 重症度分類・治療指針.....	9
(1) 総 論	竹原和彦9
(2) 全身一般	竹原和彦10
(3) 皮 膚	佐藤伸一11
(4) 肺	桑名正隆13
(5) 消化管	遠藤平仁20
(6) 腎 臓	遠藤平仁23
(7) 心 臓	川口鎮司26
(8) 関 節	石川 治27
(9) 血 管	尹 浩信28

．診断基準

全身性強皮症 (Systemic Sclerosis : SSc) の診断基準は早期診断には無力であり，非合致によって診断を否定することは戒めなければならない。

そもそも，国際的な診断基準は疫学調査あるいは薬剤の治療評価などの際に用いるものとして作成されている。すなわち，国際的にデータの比較をする際に，対象とする患者が同一の根拠をもって診断され選択されることが必要であり，この際に診断基準が使用されるのである。現在今なお，最も広く使用されているのは1980年にアメリカリウマチ協会が作成した分類予備基準である (表1)¹⁾。

表1 アメリカリウマチ協会の分類予備基準

大基準	近位皮膚硬化 (指先あるいは足趾より近位に及ぶ皮膚硬化)
小基準	手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは手指の萎縮 両側性の肺基底部の線維症
大基準あるいは小基準 2 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断 (限局性強皮症と pseudosclerodermatous disorder を除外する)	

この場合診断基準は，患者群の比較のために作成されたのであって，個々の症例の診断のためではないことに留意すべきである。また我が国では厚生労働省によって「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを目的として診断基準が作成されており，2003年10月に新基準が作成された (表2)。その特徴を以下にまとめた。

表2 全身性強皮症・診断基準2003

大基準	手指あるいは足趾を越える皮膚硬化
小基準	1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化 2) 手指尖端の陥凹性癬痕、あるいは手指の萎縮 3) 両側性肺基底部の線維症 4) 抗トポイソメラーゼ (Scl-70) 抗体または抗セントロメア抗体陽性
大基準、あるいは小基準 1)及び 2)~ 4)の1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断	
限局性強皮症 (いわゆるモルフィア) を除外する 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く	

今回の診断基準は，国際的に統一的に使用されているアメリカリウマチ協会のものに準じており，小基準(4)の自己抗体を新たに加えたものである。

アメリカリウマチ協会の診断基準が提唱された時期には小基準(4)の自己抗体はごく一部の研究室でしか測定できなかったため取り入れられなかったが、これらの抗体測定は現在では保険診療でも認められており、日常診療でもルーチン化しているようになっているので今回加えた。

旧診断基準と比較して極めて簡便で覚えやすい。

皮膚生検を必須としないため、内科医も利用しやすい。

[診断基準の使い方]

診断基準はあくまで定型例を抽出することを目的として作成されていることに十分注意して、日常の診療に診断基準を応用しなければならない、一般に診断基準の感受性は90%以上とされているが、これはあくまで確実例と他疾患をもとに算出された数字であり、早期例、非定型例をも含む症例を対象とすると感受性はさらに低下する。従って、本症を疑った際には診断基準に含まれない種々の症状の観察、可能であれば診断基準に含まれない特殊な自己抗体の検出、前腕伸側よりの皮膚生検などによって積極的に診断を進める必要がある。すなわち、診断基準を満足しなかったことによって、せっかく全身性強皮症を疑いながらも診断確定が遅れて早期治療を逸することは厳に避けなければならない。

文 献

- 1 . Subcommittee for scleroderma criteria of the american rheumatism association diagnostic and therapeutic criteria committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum. 1980, 23:581-90

．病型分類

本症において，過去にさまざまな病型分類が提唱されてきたが，国際的には，LeRoy & Medsgerの提唱したdiffuse cutaneous SSc(dSSc)とlimited cutaneous SSc (ISSc) の2型分類にほぼ統一されて使用されるに至っている^{1,2)}。したがって，わが国においても本病型分類を採用したい。dSScとISScの病型分類は，基本的には皮膚硬化の範囲によって規定され，肘関節より近位に至るものをdSSc，遠位に留まるものをISScとするが，表1に示したように他の要因を加味して総合的に判断することが，この病型分類の特徴とも言える¹⁾。極めて病初期で進行が急速なものの肘関節を越えて皮膚硬化が拡大していない例や，皮膚硬化が軽度でありながら，活動性の肺線維症を伴う例などの取り扱いについても，表3を参考に判断する。

表3 全身性強皮症(SSc)病型分類

(LeRoy と Medsgerによる, 一部改変)

	diffuse cutaneous SSc (dSSc)	limited cutaneous SSc (ISSc)
皮膚硬化	肘関節より近位皮膚硬化	肘関節より遠位皮膚硬化
進行	急速(皮膚硬化出現2年以内)	緩徐(皮膚硬化出現5年以上)
Raynaud現象と皮膚硬化	皮膚硬化が先行するかほぼ同時	Raynaud現象が先行
毛細管顕微鏡所見	毛細血管の脱落	毛細血管の蛇行, 拡張
爪上皮内出血点	進行期には消失	多数
腱摩擦音	腱摩擦音(+)(但し日本人では少ない)	腱摩擦音(-)
関節拘縮	高度	軽度
石灰沈着	まれ	多い
主要臓器病変	肺, 腎(日本人ではまれ), 心, 食道	肺高血圧症(日本人でまれ), 食道
主要抗核抗体	抗トポイソメラーゼI抗体 抗RNAポリメラーゼ抗体	抗セントロメア抗体

文 献

- 1 . 竹原和彦：全身性強皮症の病型分類．皮膚科の臨床．1988, 30: 1499-1505
- 2 . LeRoy EC, Black C, Fleischmajer F, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA Jr et al : Scleroderma (systemic sclerosis) : classification, subsets and pathogenesis. J Rheumatol. 1988, 15:202-204

重症度分類・治療指針

(1)総論

a.重症度分類

Medsgerらは、重症度 (severity) はdamage (不可逆的な変化) とactivity (可逆的な変化) の相加的なものと定義している¹⁾。

国際的には、本症の重症度としては、modified Rodnan total skin thickness score (以下TSS) が使用され²⁾、各種臨床試験のendpointとして評価の中心となっている。確かにTSSは、一般的に内臓病変などとも相関し、治療などにより比較的短期間に変化することより、1~2年以内の臨床試験には有用であろう。

しかしながら、皮膚硬化は、軽度ながらも肺線維症の高度な例も存在することより、個々の症例においては、TSSのみが重症度を反映しているとはいえない。したがって、本重症度指針では、皮膚、肺、心、腎、消化管のうち、最も重症度scoreの高いものをその症例の重症度としたい。

b.治療指針

既に欧米においては、dSScに対しては、疾患の自然経過を変え、最低限進行を抑制させるdisease modifying drugs (疾患修飾薬) および各種臓器病変に対する対症療法薬の両者を、ISScに対しては各種臓器病変に対する対症療法薬で治療するとのコンセンサスがほぼ確立している³⁾。

しかしながら、明確なEBMを伴ったdisease modifying drugsは未だ確立していないことより、本研究班では、現状におけるベストのdisease modifying drugsを推奨するとともに、さらにdSScにおいてもstage (病期) よって推奨されるdisease modifying drugsも変更するようなプロトコールも将来的には立案したい。

文献

- 1 . Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A et al.: A disease severity scale for systemic sclerosis: Development and testing. J Rheumatol 1999, 26: 2159-2167
- 2 . Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S et al.: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (Modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. J Rheumatol 1995, 22: 1281-1285
- 3 . Seibold JR, Furst DE, Clements PJ: Why everything (or nothing) seems to work in the treatment of scleroderma. J Rheumatol 1992, 19: 673-675

(2)全身一般

Medsgerらの提唱した重症度分類においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい(表4)。

表4 全身一般の重症度分類

0 (Normal)	:	Normal
1 (Mild)	:	発症前に比較して5%～10%未満の体重減少
2 (Moderate)	:	発症前に比較して10%～20%未満の体重減少
3 (Severe)	:	発症前に比較して20%～30%未満の体重減少
4 (Very Severe)	:	発症前に比較して30%以上の体重減少
除外項目	:	患者自身の意図的なダイエットを除く
検討項目	:	貧血(ヘマトクリット) 血小板数 血沈 LDH HAQ 血清IgG値

(3)皮膚

a. 重症度分類

1. Medsgerらによる皮膚の重症度分類とその分布

Medsgerらによる皮膚の重症度は、modified Rodnan total skin thickness score (TSS)によって分類される。その重症度分類と、Medsgerらの全身性強皮症579例の分布は以下ようになる。

	0 (Normal)	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Endstage)
TSS=	0	1-14	15-29	30-39	40+
患者の分布	4%	48%	23%	12%	12%

(Medsger TA et al. J Rheumatol 26: 2159-2167, 1999)

2. Medsgerらによる皮膚の重症度分類に基づく、本邦SSc患者における分布

このMedsgerらによる重症度分類を金沢大学皮膚科151例の本邦SSc患者に適用した結果が以下である。

	0 (Normal)	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Endstage)
TSS=	0	1-14	15-29	30-39	40+
患者の分布	7%	64%	24%	4%	1%

このように、Medsgerらによる皮膚の重症度分類を用いると、本邦SSc患者では1 (Mild)が多くなり、3 (Severe)、4 (Endstage)が少なくなるという結果であった。Medsgerらによる皮膚の重症度分類では、1 (Mild)と2 (Moderate)ではTSSは15の幅で刻まれていたが、これを10の幅に変更し、本邦SSc患者の分布を解析した。その結果を以下に示す。

	0 (Normal)	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Endstage)
TSS=	0	1-9	10-19	20-29	30+
患者の分布	7%	50%	23%	15%	5%

この基準では3 (Severe)、4 (Endstage)には十分に分布しているが、これでもまだ1 (Mild)が多い。しかし、1 (Mild)をこれ以上細かく区切ることは意味がないと考え、この分類を本邦の皮膚病変の重症度分類とした。

3. 皮膚病変に対する重症度分類

以上より、以下のような皮膚病変に対する重症度分類を提案する (EndstageはVery severeに置き換えた)。

	0 (Normal)	1 (Mild)	2 (Moderate)	3 (Severe)	4 (Very Severe)
TSS*= *modified Rodnan total skin thickness score (TSS)	0	1-9	10-19	20-29	30+

注：臨床的に浮腫（いわゆる指圧痕を残す浮腫を除く）と硬化を区別することは困難であるので、浮腫によると考えられる皮膚硬化もTSSにカウントする。この場合には、「浮腫あり」と付記しておくこと、後で治療による反応性をみる際などの参考になる。

b. 治療指針

1. ステロイド治療

・適応

- 1) diffuse cutaneous SScの早期例：皮膚硬化出現6年以内
 - 2) 触診にて、浮腫性硬化が主体
 - 3) 急速な皮膚硬化の進行：数ヶ月～1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行
- 上記3項目のうち、2項目以上を満たせばステロイド治療を考慮する。

・初期量：プレドニゾン20～30 mg/日

注1：プレドニゾン20 mg/日では皮膚硬化の改善が少ないと考えられる場合以外は、プレドニゾン20 mg/日より開始し、反応が悪い場合にプレドニゾン30 mg/日への増量を考慮する。

注2：TSSが30以上の症例（特に、抗RNAポリメラーゼ抗体陽性例など）ではステロイドパルス療法を考慮しても良い。

注3：欧米ではプレドニゾン投与は少量であっても、強皮症腎クリーゼを誘発しうる可能性が指摘されている。本邦では強皮症腎クリーゼの頻度は欧米に比べて著しく少ないが、プレドニゾン投与に際しては、強皮症腎クリーゼの誘発に注意する。

・投与方法：初期量を2～4週続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後2週～数ヶ月ごとに約10%ずつゆっくり減量し、5 mg/日程度の維持量とする。

2. その他の治療

上記の適応基準を満たしていても、副作用などでステロイドが使用できない場合、あるいはステロイド以外の治療が皮膚硬化に対して臨床的に必要と判断される場合や、上記の適応基準を満たさなくても、皮膚硬化に対する治療が必要と判断される場合などには、シクロスポリン、シクロホスファミドなどの他の免疫抑制剤あるいは免疫調節剤の投与を考慮してもよい。なお、シクロホスファミド内服はSScに伴う肺線維症に対する二重盲検試験において、皮膚硬化に対する有効性が示されている(Tashkin DP et al. N Engl J Med 354: 2655, 2006)。

(4)肺

a. 重症度分類

強皮症に伴う代表的な肺病変として間質性肺疾患（間質性肺炎、肺線維症とも呼ばれる）と肺高血圧症がある。両者は基本的に独立した病態だが、多くの患者で併存する。そのために重症度判定の際にそれら寄与度を分類し難い場合もある。その際には%VC/%DLco比が参考となる。1.4を越える場合は肺高血圧症優位を示唆する。

1. 間質性肺疾患（Interstitial lung disease; ILD）

0 (normal)	画像上肺の間質性変化なし
1 (mild)	画像上肺の間質性変化あり、かつ%VC \geq 80%
2 (moderate)	画像上肺の間質性変化あり、かつ%VC 65-79%
3 (severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ%VC 50-64%
4 (very severe)	画像上肺の間質性変化あり、かつ%VC < 50%または酸素吸入療法

間質性変化の検出は胸部X線またはCTによるが、胸部X線で有意な間質性変化を認めない場合でもCTでの確認が推奨される。

2. 肺高血圧症（Pulmonary hypertension; PH）

0 (normal)	PHなし
1 (mild)	PHあり、かつWHOクラス
2 (moderate)	PHあり、かつWHOクラス
3 (severe)	PHあり、かつWHOクラス
4 (very severe)	PHあり、かつWHOクラス

強皮症に伴うPHには肺動脈性肺高血圧症（PAH）、高度の間質性肺疾患に伴うPH、肺血栓塞栓症に伴うPHがある。自覚症状、聴診を含めた身体所見、動脈血ガス分析、胸部X線、心電図、血清N-T proBNP値、経胸壁心臓超音波検査（含ドップラー）によるスクリーニングを行い、PHの存在が疑われる場合には診断確定のため可能な限り右心カテーテル検査を行う。ドップラー超音波検査により収縮期肺動脈圧（右室収縮期圧）の推定が可能で、35mmHg以下を正常、35-50mmHgをボーダーライン、50mmHgを越えるとPHを目安とする。ただし、ドップラー超音波検査による収縮期肺動脈圧と右心カテーテル検査による実際の肺動脈圧にはしばしば不一致がみられる

ため、ドップラー超音波検査による収縮期肺動脈圧が35mmHgを越える場合は確定のため右心カテーテル検査を行うことが推奨される。一方、35mmHg以下であってもPHを疑う自覚症状、身体所見、検査所見がある場合には右心カテーテル検査を積極的に行う。右心カテーテル検査により以下の3項目全てを満たせばPHと診断する。

- ・平均肺動脈圧 > 25mmHg (安静臥床時) または > 30mmHg (運動負荷時)
- ・肺動脈楔入圧 < 15mmHg
- ・総肺動脈血管抵抗 > 3ユニット

右心カテーテル検査は時に併存する左心機能障害、シャントの検出および評価に役立ち、また同時にカルシウム拮抗薬やエポプロステノールなどの短時間作用型の肺血管拡張薬の有効性の評価が可能である。PHと診断されても高度の間質性肺疾患や肺血栓塞栓症に伴うPHを除外するため胸部CT、肺換気血流シンチグラム検査を行う。

WHOによる肺高血圧症機能分類

クラス	通常の身体活動では過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などの症状を生じない。
クラス	安静時に自覚症状はないが、通常の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などが起こる。
クラス	安静時に自覚症状はないが、通常以下の軽度の身体活動で過度の呼吸困難や疲労、胸痛、失神などが起こる。
クラス	安静時にも呼吸困難および/または疲労がみられる。どんな身体活動でも自覚症状の増悪がみられる。

b. 治療指針

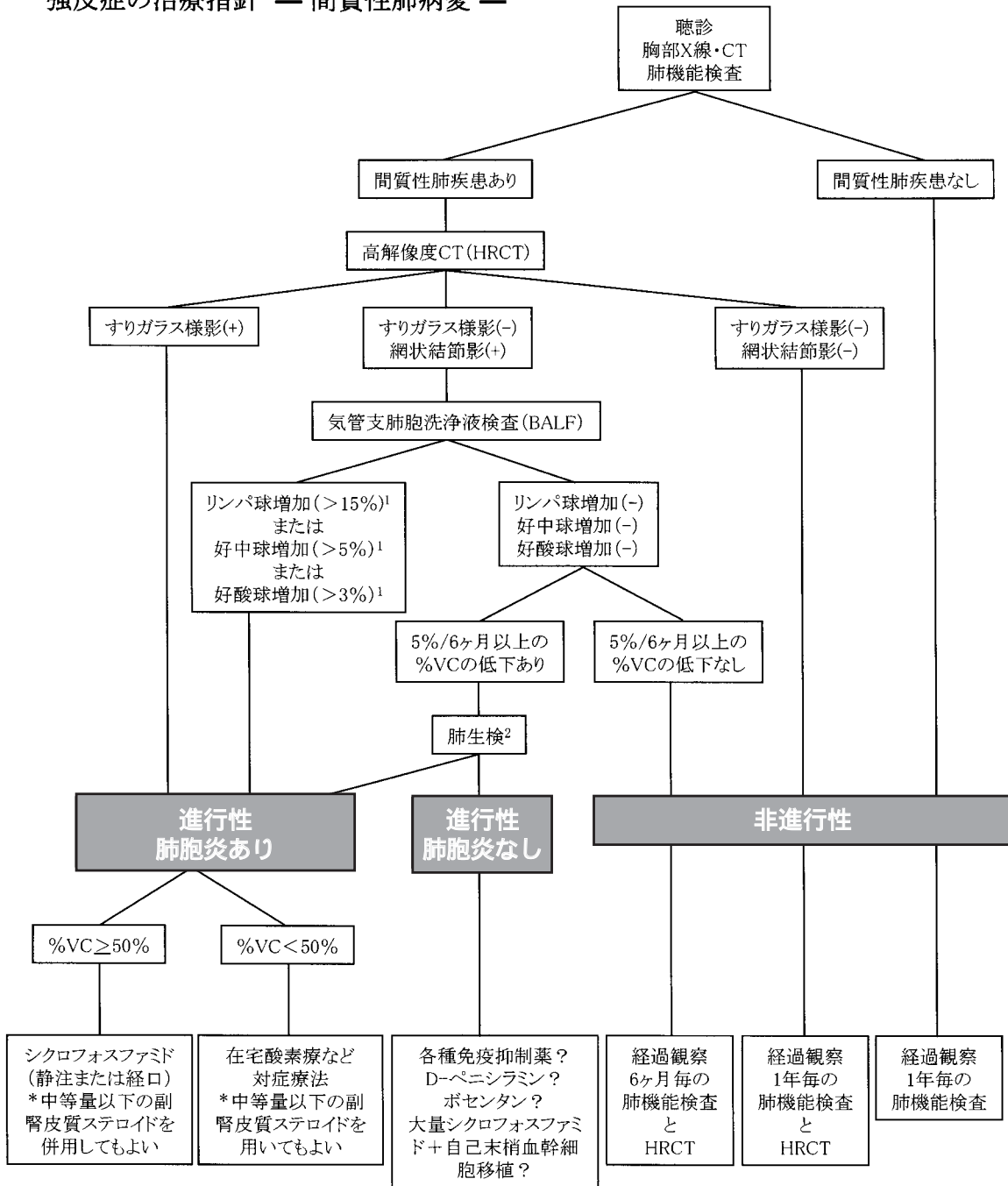
1. 間質性肺疾患（Interstitial lung disease; ILD）

ILDは本邦強皮症患者の死因として最も多い。経過は多様で、全く進行しない例から数年の経過で緩徐に進行して呼吸不全に陥る予後不良例まで幅広い。ただし、呼吸不全へと進行する症例は半数以下である。現時点で病初期にILDが将来進行するかを予測する特異的なマーカーはないが、肺機能検査における%VCや%DLcoの一貫した減少が予後不良と相関する。また、血清KL-6、SP-Dの短期間の上昇は進行予測の参考になる。治療方針決定に際しては可逆性のある肺肺炎（alveolitis）の有無の評価に重点を置く。肺肺炎の検出には高解像度CT（HRCT）、気管支肺胞洗浄液（BALF）、肺生検が有用だが、スクリーニングには非侵襲的なHRCTを用いる。すりガラス様影は肺肺炎の存在を示唆する。網状結節影は炎症あるいは線維化に伴う細胞成分や細胞外基質の増加を反映する。その鑑別のためにはBALF中の細胞分画が有用である。肺生検はHRCT、BALFで肺肺炎がないと判断されたにもかかわらず呼吸機能が低下する例に限定して行う。ただし、経気管支肺生検では十分な情報が得られないことが多く、正確な診断のためには胸腔鏡下での開胸肺生検が必要である。

ILD治療の目標は将来進行が予測される症例に対してその進行を抑制することである。まず全例で禁煙を指導する。現時点で有効性に関して高いエビデンスのある治療はエンドキサンの経口投与のみである。12ヶ月間の投与後に他の免疫抑制薬（アザチオプリン、ミコフェノール酸モフェチルなど）に切り替えるが、いずれの薬剤を選択すべきかに関しては明確なエビデンスはない。一方、シクロフォスファミド間欠静注療法の効果を示す報告もあるが、エビデンスレベルの高いランダム化二重盲検試験で有効性は示されていない。他の膠原病と異なり、大量の副腎皮質ステロイドの有効性については否定的な報告が多い。ただし、中等量以下の副腎皮質ステロイドの併用はシクロフォスファミドの効果を増強する可能性がある。現状でコントロールを設定した臨床試験で肺肺炎の明確でない進行例に対する効果が示された治療はないが、D-ペニシラミン、ボセンタン、シクロスポリン、タクロリムス、大量シクロフォスファミドと組み合わせた自己末梢血幹細胞移植が有効との報告がある。

呼吸機能低下例（重症度分類4）の死因の多くは肺感染症で、次いで気胸、肺癌、二次性肺高血圧症を伴った心肺機能不全である。このような症例では病変の可逆性は望めず、積極的に在宅酸素療法を導入する。過度の免疫抑制療法は感染症や悪性腫瘍のリスクを高めるため、シクロフォスファミドや中等量以上の副腎皮質ステロイドは中止すべきである。インフルエンザウイルスや肺炎球菌に対するワクチン接種も推奨される。

強皮症の治療指針 — 間質性肺病変 —



¹比率は目安となる参考値。

²開胸肺生検が望ましい。

薬剤名	商品名	投与法
シクロフォスファミド	エンドキサン	経口 1-2mg/kg/日を12ヶ月間
		間欠静注療法 500-750mg/m ³ 1-3ヶ月に1回を計6回
副腎皮質ステロイド	プレドニゾン	経口 0.2-0.5mg/kg/日
D-ペニシラミン	メタルカプターゼ	経口 50-100mg/日
ボセンタン	トラクリア	経口 125-250mg/日
アザチオプリン	イムラン、アザニン	経口 1-2mg/kg/日
シクロスポリン	ネオーラル	経口 100-250mg/日
タクロリムス	プロGRAF	経口 1-5mg/日

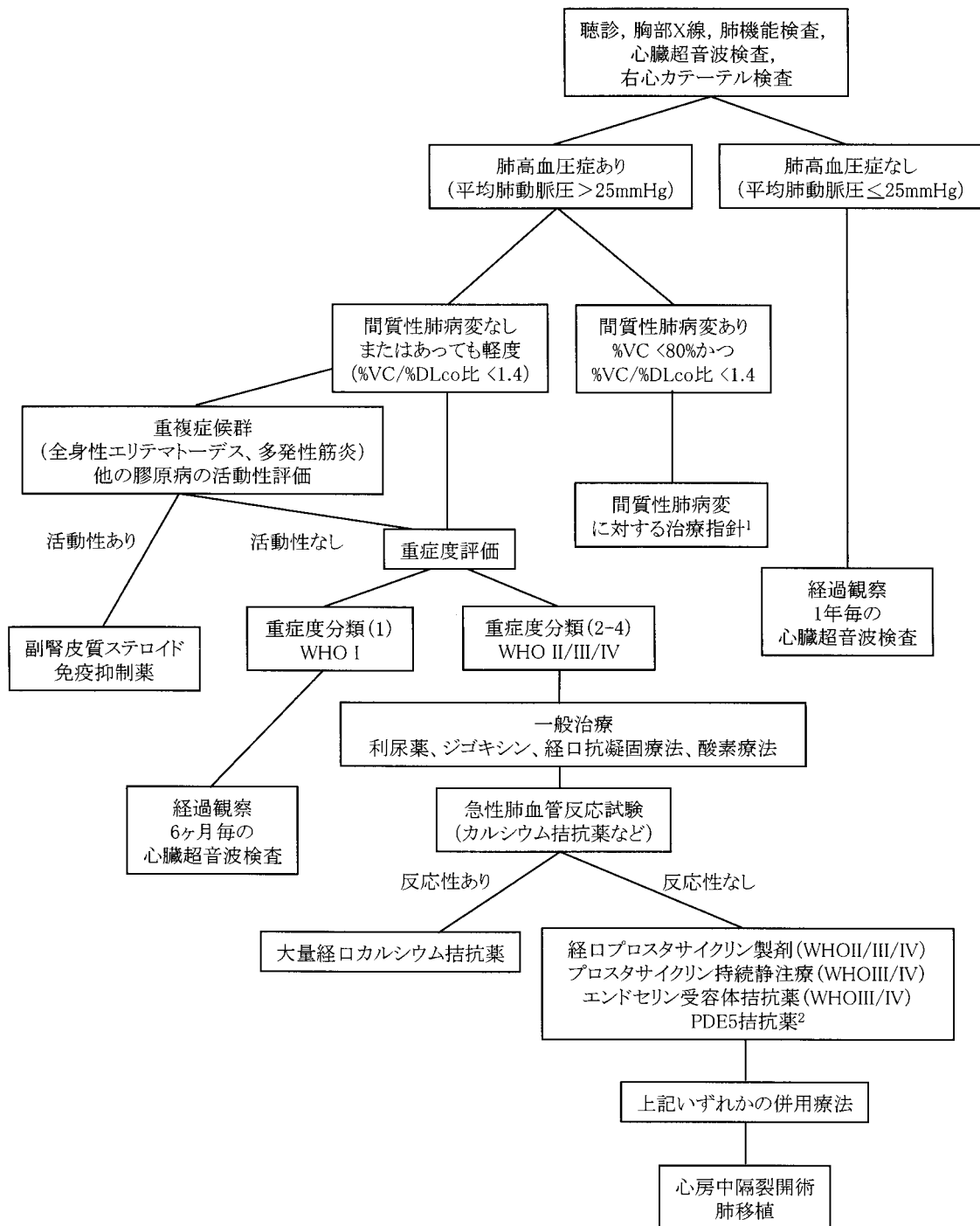
2. 肺高血圧症 (Pulmonary hypertension; PH)

自覚症状を有するPH (重症度分類2以上) 患者は無治療であれば1年以内に半数以上が死亡する。そのため、確定診断と重症度評価の上で速やかに治療方針を決める必要がある。PHと診断されればすべての症例で避妊を指導する。オーバーラップ症候群 (混合性結合組織病も含む) では、併存する全身性エリテマトーデス、多発性筋炎の活動性評価を行う。活動性ありの場合、中等～大量の副腎皮質ステロイド (プレドニゾン30mg/日以上) や免疫抑制薬が有効な場合がある。WHOクラスIの場合は6ヶ月毎の自覚症状、身体所見、超音波検査による経過観察するが、長期にわたって進行しない症例も多い。WHOクラスII以上では必要に応じて利尿剤、ジゴキシン (右心不全に対して)、ワルファリンによる抗凝固療法、酸素投与 (SpO₂>90%を目標) による一般療法を行う。次いで急性肺血管反応試験を行い、カルシウム拮抗薬に対する反応性を示した症例では適量のカルシウム拮抗薬が推奨される。ただし、本邦強皮症患者での反応例はまれなため、急性肺血管反応試験を省略してもよい。非反応例のうちWHOクラスIII以上の症例ではプロスタサイクリン持続静注薬 (フローラン) またはエンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタン) の導入が推奨される。また、現時点で保険未収載であるがPDE5拮抗薬シルデナフィルも同等の効果を有することが知られている。これら3剤のいずれを第一選択とするかについては現時点で明確なエビデンスはない。また、これら治療薬の早期導入の有効性が報告されているが、現時点でWHOクラスII症例に対する適応はない。経口プロスタサイクリン製剤ベラプロストナトリウムも有効とする報告があるが、その効果は他の3剤に比べて劣る。これら薬剤の単剤治療で効果が得られない場合には2剤以上の併用療法を行うが、その組み合わせや導入タイミングについては現時点で明確なエビデンスはない。内科的治療に抵抗性を示す場合には心房中隔裂開術や肺移植が適応となる。

一方、肺血栓塞栓症に伴うPHではワルファリンによる抗凝固療法を優先するが、抵抗例では下大静脈フィルターを考慮する。慢性に経過する例ではプロスタサイクリン

ン持続静注薬、エンドセリン受容体拮抗薬の有効性が示されている。高度のILDに伴うPHに対するプロスタサイクリン持続静注薬、エンドセリン受容体拮抗薬の有効性に関する十分なデータは現時点でない。

強皮症の治療指針 — 肺高血圧症 —



¹現時点で高度のILDに伴うPHに対する薬物療法の効果に関する十分なデータはない。

²保険未収載。

薬剤名	商品名	投与法
副腎皮質ステロイド	プレドニゾン	経口 0.5-1mg/kg/日
カルシウム拮抗薬 ニフェジピン	アダラートCR	経口 40-120mg/日
経口プロスタサイクリン製剤 ベラプロストナトリウム	プロサイリン ドルナー	経口 60-180μg/日
プロスタサイクリン持続静注薬 エポプロステノール	フローラン	持続静注 2-10ng/kg/分
エンドセリン受容体拮抗薬 ボセンタン	トラクリア	経口 125-250mg/日
PDE5拮抗薬 シルденаフィル	バイアグラ	経口 50-100mg/日

(5)消化管

a. 重症度分類

消化管病変 試案	
A.上部消化管病変	
0. (Normal)	正常
1. (Mild)	食道下部蠕動低下 (自覚症状なし)
2. (Moderate)	胃食道逆流症 (GERD)
3. (Severe)	逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
4. (Very severe)	食道狭窄による嚥下困難
B下部消化管病変	
0. (Normal)	正常
1. (Mild)	自覚症状を伴う腸管病変 (抗菌薬服用を要しない)
2. (Moderate)	抗菌薬の服用が腸内細菌過剰増殖のため必要
3. (Severe)	吸収不良症候群を伴う偽性腸閉塞の既往
4. (Very severe)	中心静脈栄養療法が必要

付記

1. 胃食道逆流症、逆流性食道炎の評価

胃食道逆流症は上部消化管造影で抗コリン剤を使用せず食道下部の蠕動、拡張及び食道裂孔ヘルニアを評価する。あるいは食道シンチを用いて評価することも可能である。自覚症状を客観的に評価するため自己記入式アンケートによる症状調査は診断に有用である。内視鏡を用いた逆流性食道炎の診断は重要でありBarrett食道や癌の鑑別にも必要である。24時間の胃食道内pHモニターリング検査は内視鏡検査などを行っても症状の特定ができない場合に行う。

2. 腸管内細菌叢過剰増殖、拡張、腸管囊状気腫症の評価

食物停滞に基づく腸内細菌異常増殖症候群は腹部膨満感、頻回下痢、腹部レントゲン写真腸管ガス像の増加により診断する。CTにより腸管拡張像や腸管囊状気腫の診断をする。

3. 吸収不良症候群の評価

栄養のアセスメント

身体測定 平常時体重に対して1~2% / 1週間、5% / 1ヶ月、7.5% / 3ヶ月、10 / 6ヶ月以上の体重減少は高度の体重減少とし栄養障害を疑う (%平常時体重 = 現在の体重 / 平常時体重) また %標準時体重 = 現在の体重 / 標準体重を求め同様な単位期間あ

たりの体重減少を評価する。Body mass Indexを用いて同様な変化を測定してもよい。ただし浮腫や腹水が存在する場合はのぞく。

血液生化学検査上血清総蛋白濃度の変化、血清アルブミン、トランスフェリン値も参考となる。

栄養吸収試験法

糞便脂肪化学的定量、D-Xylose試験、Schilling試験も有用な検査である。

b. 治療指針

1. 食道病変

自覚症状がある場合、客観的画像診断の所見が乏しくても薬物療法の適応になる。

胃食道逆流症

1) 軽症例

日常生活指導

食事療法

薬物療法

H2ブロッカ - (シメチジン、ラニチジン、ファモチジンなど) 及び消化管機能改善薬 クエン酸モサプリド、メトクロプラミドの併用

2) 中等度 (重症度2 (Moderate)) 以上

プロトンポンプ阻害薬 (ラベプラゾール、ランソプラゾール、オメプラゾール) 及び消化管機能改善薬 (メトクロプラミド、クエン酸モサプリド)

2. 腸管病変

食事指導 低残渣食

消化管機能改善薬 (メタクロプラミド、エリスロマイシン、オクトレオチド)

ジノプロスト (プロスタグランジンF2)

抗菌薬 (カナマイシン、ニューキノロンなど)

偽性腸閉塞、腸管囊状気腫、気腹

禁飲食、胃食道カテーテルによる減圧療法、中心静脈栄養により保存的に対応する。難治例は高圧酸素療法も適応になる。腹部レントゲン写真上、気腹の消失、小腸ガス像の消失を基準に経口摂取を開始する。

偽性腸閉塞や囊腫様腸管気腫、気腹より回復し経口摂取を開始し退院した抗菌薬、消化管機能改善薬の投与および食事療法（低残渣食）を継続する。

在宅中心静脈法の導入の基準

保存的治療を継続しても偽性腸閉塞、気腹が回復しない場合あるいは偽性閉塞、気腹を繰り返し患者栄養状態が低下しQOLが著しく障害される場合、在宅中心静脈栄養法の導入が必要となる。在宅中心静脈栄養法は完全皮下埋め込み型カテーテルにより行う。カテーテル感染、血栓による静脈閉塞などの合併症に注意する。患者に在宅中心静脈栄養についての管理についての教育指導を十分におこなう。在宅中心静脈栄養に加え、可能なかぎり低残渣食の少量摂取の併用と消化管機能改善薬、抗菌薬の併用投与を行う。

(6)腎臓

a. 重症度分類

以下の全身性強皮症に合併した腎障害を治療法の違いに対応し分類する

1. 高血圧性腎障害
強皮症腎クリーゼ
2. 正常血圧腎障害
抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連糸球体腎炎
溶血性尿毒症症候群

上記 腎障害に共通した重症度分類

0 (Normal)	正常
1 (Mild)	血清クレアチニン 0.9 ~ 1.2 mg/dl または 尿蛋白1 ~ 2 +
2 (Moderate)	血清クレアチニン 1.3 ~ 2.9 mg/dl または 尿蛋白3 ~ 4 +
3 (Severe)	血清クレアチニン 3 mg/dl以上
4 (Very severe)	血液透析が必要

重症度分類は血清クレアチニン値及び尿蛋白定性値より分ける。腎機能（クレアチニンクリアランス）の測定値あるいは定量尿所見にて分類すべきであるが、多くの腎障害は時間的に急速な経過をたどることが多く、短時間で判断できる簡便な共通項目により分類した。

ただし重症度は治療また経過により変化する。したがって個々の症例において“初診時の重症度”また“治療後の重症度の変化”のように病期を付加した表現をとることが必要である。0 (Normal) と分類しても高血圧を伴う患者は腎機能検査、血漿レニン活性を測定し血圧をACE阻害薬などでコントロールする。以上の症例は頻回（2か月に1回程度）の検尿、血清クレアチニン値を測定し腎臓機能をモニターする。

付記

各腎障害の診断に際して重要な項目

1. 強皮症腎クリーゼ

悪性高血圧の新たな出現、拡張期血圧 110mmHg以上

以上の所見に以下の2項目以上を認める。

臨床症状 頭痛、痙攣発作

検査値 血漿レニン活性値の上昇、血清尿素窒素、クレアチニン値の上昇
蛋白尿、血尿の出現 高血圧性眼底所見（Keith-Wegener分類 以上）
抗RNAポリメラーゼ抗体（保険収載申請中）

正常血圧 あるいは 悪性高血圧を認めない場合

以下の非典型的な強皮症腎障害の合併を考慮する

ANCA関連糸球体腎炎

血中P-ANCA（MPO-ANCA）の測定

腎生検の施行により半月体形成性糸球体腎炎の所見の確認

溶血性尿毒症症候群（TTP/HUS）

微少血管障害性溶血性貧血の所見（末梢血塗抹標本碎赤血球の存在正球性正色素性貧血、生化学検査 間接ビリルビン値上昇、LDH上昇、ハプトグロビン値低下）：強皮症腎クリーゼにおいても認められることがある。

付記 鑑別診断上血漿ADAMTS13活性低下や血中抗ADAMTS13抗体測定が病態診断の参考になる。

b. 治療指針

1. 強皮症腎クリーゼ

悪性高血圧の治療がもっとも優先される治療である。

アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬で短期作用型のカプトプリル25mgあるいは12.5mgを投与し1から2時間後の血圧の下降を測定し収縮期血圧170から150mmHgに低下させる。過度の血圧下降は腎機能低下を助長する。低下しない場合増量、過度の下降を示す場合減量を次の投与の際に行い少なくとも48時間以内に血圧を安定させる。ACE阻害薬で調節困難である場合、あるいは咳嗽、アレルギー等の副作用で継続投与困難な場合は他の降圧薬、カルシウム拮抗薬（ニフェジピンなど）あるいはアンジオテンシン受容体AT1阻害薬（ロサルタンなど）を併用投与や変更し降圧させる。血圧が安定した後には長時間作用型ACE阻害薬（マレイン酸エナラプリル、シラザプリルなど）に変え継続投与することも可能である。

血圧安定に腎機能が回復することがあり早期血液透析療法の導入を考慮する。また腹膜透析療法（CAPD）を導入することも可能である。

透析療法導入基準

1. 乏尿、無尿が継続しループ利尿薬への反応が乏しく、尿毒症症状とくに悪心、嘔吐、神経筋症状が認められるもの
2. 生化学的異常値による基準はかならずしも一定ではない。腎不全に伴う危険な合併症：高カリウム血症、心不全、心外膜炎、中枢神経障害の併存率の高いBUN 60mg/dl、血清Cr 6mg/dl以上を目安とする。しかし自覚症状、合併症の有無をもとに判断し、必ずしも基準に拘泥する必要はない。
3. 浮腫が著明で利尿薬に反応が乏しく、左心不全へと進展する傾向にあるもの
4. 高カリウム血症、アシドーシスが著明で保存的治療に奏効しない。
(血圧コントロール状態を継続し、ACE阻害薬は継続投与することにより、血液透析を離脱できるとの報告がある)

(7)心臓

重症度分類及び治療指針を一括して下記の表に示した。

重症度分類	心電図	心超音波	自覚症状	治療
0 (Normal)	正常範囲	50<EF	特になし	要しない
1 (Mild)	薬物治療を要しない 不整脈、伝動異常	45<EF<50	NYHA I 度	食事療法
2 (Moderate)	治療を要する 不整脈、伝動異常	40<EF<45	NYHA II 度	心不全治療 不整脈治療
3 (Severe)	ペースメーカーの適応	EF<40	NYHA III 度	心不全治療 ペースメーカーの導入
4 (Very Severe)			NYHA IV 度	心不全治療 在宅酸素療法の導入

NYHA分類：

安静時に症状無く、日常生活の制限もない。

安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛などのため日常生活に軽度の制限がある。

安静時に症状無いが、易疲労感、動悸、呼吸苦、狭心痛などのため日常生活に高度の制限がある。

苦痛なしにいかなる日常生活もできない。安静時に症状を有する場合もある。

免疫抑制療法に関しては、まだ、有効を示唆する報告のみで研究の域を超えていないと考えられる。

(8)関節

a.重症度分類

左右の手首関節，肘関節，膝関節（合計6関節）の可動域を角度計により測定し，正状可動域の何%に当たるかを求めてポイントをつける。

各関節の正常可動域：手首関節 160°，肘関節 150°，膝関節 130°

ポイント	可動域（%）
0	95%以上
1	75%以上～95%未満
2	50%以上～75%未満
3	25%以上～50%未満
4	25%未満

次に各関節のポイントを合計して重症度を決定する。

重症度	合計ポイント
0 (normal)	0
1 (mild)	1～3
2 (moderate)	4～7
3 (severe)	8以上

注意事項：可動域の制限は全身性強皮症による皮膚・関節軟部組織の硬化，あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

b. 治療指針

関節の屈曲拘縮に対する予防的および根本的治療法はない。

(9)血管

a.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

b.治療指針

1. 重症度1に対しては

- Ca blocker: diltiazem (ヘルベッサ), nifedipine (アダラート), nicardipine (ペルジピン)
- Beraprost sodium (ドルナー, プロサイリン)
- Sarpogrelate hydrochloride (アンプラーグ)
- Limprost alfadex (オパルモン, プロレナール)
- ACE inhibitor, ARB: losartan (ニューロタン), captopril (カプトリル)
- Tocophenol nicotinate (ユベラニコチネート, ユベラN)

2. 重症度2, 3または4に対しては上記に加えて

- PGE1静注 (リプル, パルクス, プロスタンジン)
- PGE1静注に加えてagatroban (ノバスタン) 静注

3. なお重症度2, 3のulcerに対して

- 抗生剤含有軟膏 (ゲンタシン軟膏など)
- プロスタンジン軟膏
- U-pasta軟膏
- フィブラスト

また近年ボセンタン (トラクリア) がレイノー現象および皮膚潰瘍の予防に有効であるという報告もある。

