

全身性強皮症 Q&A 集

(全身性強皮症診療ガイドライン 2025 年版準拠)

作成

厚生労働省強皮症研究班

強皮症患者会 Linkage

2025 年 10 月

目次

ご挨拶（強皮症研究班）	・・・	1
ご挨拶（強皮症患者会）	・・・	2
作成委員	・・・	3
強皮症研究班 班員リスト	・・・	4
用語について	・・・	5
～Q&A 集～		
1. 皮膚	・・・	6
2. 肺	・・・	27
3. 消化管	・・・	41
4. 腎臓	・・・	53
5. 心臓	・・・	60
6. 肺高血圧症	・・・	66
7. 血管	・・・	76
8. 関節・骨	・・・	98
9. リハビリテーション	・・・	111
10. 小児	・・・	119

ご挨拶

このたび、厚生労働省難治性疾患政策研究事業「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」（研究課題番号：23FC1018）の一環として、『全身性強皮症 Q&A 集』を作成いたしました。

本書は、全身性強皮症診療ガイドライン 2025 年版に準拠し、強皮症研究班の班員と患者会 Linkage の皆様が共同で取り組んだ成果です。患者会の皆様から寄せられた質問をもとに、研究班がガイドラインに沿った回答案を作成し、その内容を患者会にご覧いただいて率直なご意見を頂きながら、改訂を重ねて仕上げました。その結果、より実用的で、患者さんの視点を反映した Q&A 集へとブラッシュアップすることができました。

これまで研究班は、学会やセミナーを通じて、主に医師を対象にガイドラインの普及を進めてまいりました。しかし、臨床の現場で真に Shared Decision Making (SDM：共有意思決定) を実現するためには、患者さん側にも現時点での全身性強皮症の標準的な検査や治療について理解を深めていただくことが重要です。そこで今回は、患者さんにも分かりやすい形でガイドラインの内容を整理し、Q&A という形式でお届けすることを重視いたしました。この取り組みは、診療における SDM を後押しするだけでなく、患者さんの理解が深まることで、医師側にとってもガイドラインをより意識し、学び直す契機となることを期待しています。

さらにこの活動は、次期ガイドライン改訂において患者会の皆様に積極的にご参画いただくための準備にもつながります。患者さんと医師が共に歩み寄り、理解を深め合うことは、強皮症診療の質を高めるだけでなく、社会における強皮症への理解と支援を広げる大きな力になると信じています。

この Q&A 集が、強皮症という難病と向き合う患者さんにとって頼れる道しるべとなり、診療現場での SDM を推進し、そして患者会と研究班のさらなる協働を進める礎となることを心より願っております。

2025 年 10 月

強皮症研究班 班長

東北大学大学院医学系研究科 神経・感覚器病態学講座 皮膚科学分野 教授

浅野善英

ご挨拶

「SSc（全身性強皮症）の明るい未来に向かって、共に頑張りましょう」

これは 2025 年の学会に患者会ブースを出展した際、研究班班長の浅野善英先生から Linkage に寄せていただいたメッセージです。

2019 年 2 月、前橋市で開催された強皮症研究班初の公開講座は「研究の成果を患者・家族に還元する」という趣旨でした。今回、研究班と協働で作成した Q&A 集は、患者会が「還元される対象」から「課題を共に解決していくパートナー」へと変わる新しい時代の到来を感じます。

2 年前の夏に浅野先生から「診療ガイドライン準拠の Q&A 集作成」の協力依頼があり、質問とりまとめ、回答への意見集約を行いました。質問を集めたのは当会が共同管理者を務める LINE オープンチャット「強皮症患者さんのピア相談室」です。246 個の質問リストを送り、回答文に対して率直な意見を提示し、患者の意見が反映されて改訂される—これは、Linkage が目指す「患者参画」そのものでした。その結果、臓器別の診療アルゴリズムや図表の掲載、「質問→簡潔な回答→詳細な解説」という体裁にすることができました。

患者は診断と同時に、わからないことだらけの困難に直面します。私が受ける個別相談の多くは「これからどうなるか不安」「今受けている治療でいいのだろうか？」というのですが、Q&A 集は患者が知るべき診断・検査・治療に関する大事なこと・必要なことがすべて網羅され、今後の見通しにも役立つ内容です。一問一答形式ですから、知りたい項目をすぐに調べることができ、「自分が進むべき目的地と道すじ」を示す地図のような役割を果たしてくれます。

受診の際に、「診療ガイドライン準拠の Q&A 集に、このように書いてありますが…」と主治医に話してみてください。治療選択に役立ててください。本書は SDM（共同意思決定）を実現していく道しるべとなり、納得のいく治療に導いてくれると思います。それは取りも直さず、私たちが診療ガイドラインの普及に参加し、先生方と共に「SSc の明るい未来」をつくることにつながります。

ご執筆いただいた研究班の先生方、質問と回答への意見を寄せてくださった患者・家族のみなさま、本当にありがとうございました。回答文への感想には、「臨床・研究でご多忙の先生方が、これだけ論文に当たって回答を書かれている姿勢に感銘を受けた」という声が多数届きました。今後も研究班と連携しながら強皮症診療の質向上の一端を担っていきたいと考えています。

2025 年 10 月
強皮症患者会 Linkage 代表
桃井里美

作成委員

企画・統括	浅野 善英
皮膚	牧野 雄成
肺	石井 智徳、桑名 正隆
消化管	近藤 裕也、安岡 秀剛
腎臓	川口 鎮司、田中 住明、松枝 佑
心臓・肺高血圧症	波多野 将、片岡 雅晴、田村 雄一、牧 尚孝
血管	高橋 岳浩
関節・骨	嶋 良仁、高橋 裕樹
リハビリテーション	麦井 直樹
小児	濱口 儒人

強皮症研究班 班員リスト

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班

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研 究 代 表 者	浅野 善英	東北大学大学院医学系研究科 皮膚科学分野	教授
研 究 分 担 者	石井 智徳	東北医科薬科大学医学部内科学第二（血液・リウマチ科）	教授
	植田 郁子	大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学	特任講師（常勤）
	沖山 奈緒子	東京科学大学大学院歯学総合研究科 皮膚科学分野	教授
	金谷 泰宏	東海大学医学部医学科 基盤診療学系臨床薬理学領域	教授
	川口 鎮司	東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科学分野	臨床教授
	近藤 裕也	筑波大学医学医療系 膠原病リウマチアレルギー内科学	講師
	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（常勤）
	神人 正寿	和歌山県立医科大学医学部 皮膚科学	教授
	高橋 裕樹	札幌医科大学医学部 免疫・リウマチ内科学	教授
	長谷川 稔	福井大学学術研究院医学系部門 皮膚科学	教授
	波多野 将	東京大学医学部附属病院 高度心不全治療センター	准教授
	松下 貴史	金沢大学医薬保健研究域医学系 皮膚分子病態学	教授
	宮前 多佳子	東京女子医科大学医学部 膠原病リウマチ内科学分野	准教授
	茂木 精 郎	群馬大学大学院医学系研究科 皮膚科学	教授
	安岡 秀剛	藤田医科大学医学部 リウマチ・膠原病内科	講座教授
	山口 由衣	横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学	教授
	山本 俊幸	福島県立医科大学医学部 皮膚科学講座	教授
	住田 隼一	東京大学医学部附属病院 皮膚科	准教授
研 究 協 力 者	片岡 雅晴	産業医科大学第2内科学	教授
	金子 詩子	新潟大学大学院歯学総合研究科 小児科学分野	病院講師
	桑名 止隆	日本医科大学大学院医学研究科 アレルギー膠原病内科学分野	教授
	清水 正樹	東京科学大学大学院 歯学総合研究科 茨城県小児周産期地域医療学	寄附講座教授
	田中 住明	北里大学メディカルセンター リウマチ・膠原病内科	准教授
	田村 雄一	国際医療福祉大学医学部 循環器内科学/ 医学教育統括センター	教授
	高橋 岳浩	東北人学人学院医学系研究科 皮膚科学分野	講師
	羽多野 美香	昭和医科大学医学部内科学講座 リウマチ膠原病内科学部門	助教
	濱口 儒人	金沢大学医薬保健研究域医学系 皮膚分子病態学	准教授
	藤本 学	大阪大学大学院医学系研究科 皮膚科学	教授
	牧 尚孝	自治医科大学附属さいたま医療センター 循環器内科	講師
	牧野 雄成	熊本人学人学院生命科学研究部 皮膚病態治療再建学講座	准教授
	松枝 佑	北里大学医学部 リウマチ・膠原病内科学	助教
	妻井 直樹	金沢大学附属病院 リハビリテーション部	技士長
	矢嶋 宣幸	昭和医科大学医学部内科学講座 リウマチ膠原病内科学部門	教授

用語について

本 Q&A 集の内容をより理解していただくために、最近変更された医学用語のうち、患者さんにはまだ馴染みの薄いものについてご説明します。

1. 病名について：「全身性強皮症」と「全身性硬化症」

これまで日本では「全身性強皮症」という病名が広く使われてきました。しかし、国際的には systemic sclerosis という名称が用いられており、日本リウマチ学会ではこの英語病名により忠実な訳として、2024 年 4 月から正式に「全身性硬化症」に統一されました。

ただし、現在も医療現場や患者会、さらには社会一般では「全身性強皮症」という呼び方が根強く使われています。今回の Q&A 集は、「全身性強皮症診療ガイドライン 2025 年版」に準拠し、また「強皮症患者会 Linkage」との共同作業で作成したことから、あえて従来の「全身性強皮症」という病名を統一して使用しています。

今はちょうど病名の移行期にあたります。今後は「全身性硬化症」という名称が定着していく見込みですが、患者さんに混乱が生じないよう、この Q&A 集ではあえて「全身性強皮症」と表記していることをご理解ください。

2. 薬の名前について：「副腎皮質ステロイド」と「グルコルチコイド」

これまで「ステロイド」や「副腎皮質ステロイド」という言葉が一般的に使われてきましたが、最近では「グルコルチコイド」という呼び方が医学的には主流になっています。

その理由は、「ステロイド」という言葉自体がとても広い意味を持つためです。ステロイドには、炎症を抑える薬として使うもののほか、男性ホルモンや女性ホルモン、さらにはスポーツで問題となるドーピング物質など、さまざまな種類があります。このため、医学の分野ではより正確な名称である「グルコルチコイド」という用語を使うようになってきました。

ただし、患者さんにとっては「グルコルチコイド」という言葉はまだ馴染みが薄く、「ステロイド」の方が理解しやすいと思われます。そのため、本 Q&A 集では混乱を避けるために従来通り「副腎皮質ステロイド」という表記を用いています。

つまり、「病名」と「薬の名前」には新旧の用語が存在し、今は移行期にあるということです。本 Q&A 集では患者さんにとって理解しやすい呼び方を優先して用いていますが、将来的には新しい呼び方が定着していく見込みですので、その点も頭の片隅に置いていただければ幸いです。

1. 皮膚

【Q1. 皮膚硬化とはどのような症状ですか？】

(対応するガイドライン：CQ1)

回答：

皮膚硬化は、手指からはじまり、胸や腹へと広がりますが、進行する速さや範囲には個人差があり、手指など末梢にとどまる人もいれば、短期間に全身へ及ぶ場合もあります。皮膚硬化は通常、むくみが主体の「浮腫期」、皮膚がつまめなくなる「硬化期」を経て、硬化がやわらぐ「萎縮期」へ進みます。硬くなる部位と程度に応じて、指が曲げにくい、顔の表情がでにくい、深呼吸しづらいなど日常動作に支障が生じることがあります。

解説：

- ・全身性強皮症は病名のとおり、皮膚が硬くなる「皮膚硬化」が代表的な症状です¹。皮膚は表面の表皮、その下の真皮、さらに脂肪などの皮下組織で構成されます。皮膚硬化は、真皮にあるコラーゲン線維(膠原線維)の線維が太く(膨化)、増える(増生)ことで起こります。

- ・皮膚硬化は、発症早期でむくみが主体の「浮腫期」、硬化が進行して皮膚がつまみ上げにくくなる「硬化期」、時間の経過とともに皮膚硬化が改善していく「萎縮期」の順に進行することが知られています。浮腫期では手指が腫れぼったくなり、皮膚のむくみや突っ張りを感じるようになります。指輪が入りにくくなった、などの症状で気付かれることもあります。皮膚硬化が進行した硬化期では、皮膚が硬いことや、真皮が皮下組織と固く癒着することによって、皮膚をつまみあげることが困難になり、皮膚の動きが悪くなります。皮膚硬化が強い時期には皮膚に光沢を伴うこともあります。萎縮期では、皮膚を再びつまみ上げることができるなど、硬化期でみられた症状が改善していきます。

- ・皮膚硬化は通常、手指から始まり、胸や腹など体にかけて進行していきます。両側の手指を超えた範囲に皮膚硬化がみられることは、それだけで全身性強皮症の診断基準を満たすほど重要な症状です²。

- ・皮膚硬化の強さや場所によって、さまざまな支障が出ます。手指の皮膚硬化が関節周囲に及ぶと、曲げ伸ばしが難しくなり(伸展障害、屈曲障害)、皮膚硬化が強いと手指が曲がったまま固まるようになる(拘縮)こともあります。両手を合掌しても、両手がぴったり合わないことがあり、屈曲拘縮と呼ばれています。足の皮膚が硬くなり突っ張ると正座やしゃがむ姿勢が取りにくくなります。顔に皮膚硬化が及ぶと、皮膚の動きが制限されて表情が乏しく見えたり(仮面様顔貌)、口が大きく開けにくくなったり(開口障害)、口周りの深いしわや顎のくぼみ(陥凹)が目立つことがあります。胸の皮膚硬化が強いと胸が十分に広がらず(胸郭の拡張障害)、深呼吸がしづらく息切れを感じるがあります。

・皮膚硬化の広がり方や症状の強さには個人差があり、ここで挙げた症状がすべての患者さんに当てはまるわけではありません。ただし皮膚硬化の進み方にはおおまかなパターンがあり、皮膚硬化が広い範囲に進行する「びまん型」と、手指など末端にとどまる「限局型」に分けられます。詳しくは Q5 で解説しています。

【Q2. 全身性強皮症と紛らわしい病気はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

全身性強皮症の診断の際に除外されるべき疾患として、腎性全身性線維症(nephrogenic systemic fibrosis)、汎発型限局性強皮症、好酸球形筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫(scleromyxoedema)、ボルフィリン症、硬化性萎縮性苔癬、移植片対宿主病(GVHD)、糖尿病性手関節症、クロウ・深瀬症候群(POEMS 症候群)、ウェルナー症候群(Werner 症候群)が挙げられます。その他、palmar fasciitis and polyarthritis syndrome、remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema(RS3PE 症候群)、ウェルズ症候群(Wells 症候群)、指趾炎、強皮骨膜炎、成年性浮腫性硬化症、ヒトアジュバント病、化学物質や薬剤による皮膚硬化、その他レイノー現象を生じる疾患などが挙げられます。

解説：

・回答で紹介した病気では、全身性強皮症に特有の皮膚変化や自己抗体、レイノー現象などの血管障害、内臓病変がそろわないことが多いため、多くの場合で全身性強皮症と区別することが可能です。いくつかの病気について説明していきます。

・限局性強皮症(localized scleroderma: LSc)は、皮膚硬化が生じて、病名に「強皮症」とありますが、全身性強皮症とは異なる病気です。限局性強皮症では、限局した部位に境界がはっきりとした皮膚硬化が生じます³。一方、全身性強皮症では、境界がはっきりとしない皮膚硬化が、身体の両側に生じるという違いがあります。限局性強皮症では、全身性強皮症でみられる血管障害（レイノー現象や手指潰瘍など）や臓器病変（間質性肺疾患や胃食道逆流症など）はありません。ただし、限局性強皮症では抗一本鎖 DNA 抗体などの自己抗体が約半数の患者さんにみられるなど⁴、免疫異常の存在が示唆されるという点では全身性強皮症に似ています。全身性強皮症患者さんに、限局性強皮症が合併することはありますが、限局性強皮症から全身性強皮症に移行することはないとされています。また、名称が似ていて紛らわしいのは、「限局性強皮症」と、全身性強皮症で限局した範囲に皮膚硬化が生じる「限局皮膚硬化型全身性強皮症」です。どちらも「限局」という言葉を含みますが、後者は全身性強皮症の皮膚硬化が軽いタイプを指します（詳細は Q5 参照）⁵。

・好酸球性筋膜炎とは、両方の腕や両方のふくらはぎなど、両側の上下肢に皮膚硬化が生じる病気です。好酸球性筋膜炎では、筋肉を覆っている筋膜という場所を中心に炎症が起こっていて、筋膜が厚くなっています。この好酸球性筋膜炎では、レイノー現象などの血管異常や、全身性強皮症に特徴的な自己抗体がみられないことは鑑別に役立ちます。

・慢性移植片対宿主病(GVHD)とは、骨髄移植や臓器移植などで移植された免疫細胞が、移植を受けた人の臓器などを攻撃してしまうために生じる病気ですが、皮膚硬化が起こることがあります。

・ヒトアジュバント病とは、豊胸術を含む美容外科手術などにおいて、体内に入れたシリコンなどの異物に反応して、膠原病に類似した症状が生じる病気です。シリコンを使用した豊胸術と、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性の全身性強皮症との関連が示唆されています^{6,7}。

・一部の化学物質や薬剤にさらされると、全身性強皮症によく似た皮膚硬化が生じたり、全身性強皮症を発症することが報告されています⁸。リスクが知られている化学物質には、塩化ビニル、エポキシ樹脂、有機溶剤（ベンゼン・トルエン・トリクロロエチレンなど）、シリカなどがあります。ケイ素を含むシリカは河原や海辺の砂、花こう岩など身近な石や土に含まれます。コンクリート・セメント・レンガ・人工大理石・ガラス・研磨材などの原料になり、切断や研磨による粉じんなどで曝露される機会は多いといえます。薬剤ではプレオマイシン、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、ゲムシタビンといった抗がん剤のほか、ペンタゾシンや免疫チェックポイント阻害薬が報告されています。なかでもタキサン系抗がん剤による皮膚硬化の例が比較的多く報告されています。

【Q3. 皮膚硬化を評価するスキンスコアは、どのように役立ちますか？】

(対応するガイドライン：CQ3)

回答：

スキンスコアは、mRSS(modified Rodnan total skin thickness score)で評価します。身体の内 17 か所の皮膚を触診し、それぞれ 0-3 点で評価して合計(0-51 点)を出す方法で、皮膚硬化の悪化・改善の判定や、治療効果の比較に広く用いられています。

解説：

・皮膚硬化の評価には、身体の内各部位の皮膚硬化の程度を、触って確かめることで点数を付けていき、その総数をスコア化する、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS)というスキンスコアが国際的に広く用いられていて、現在、最も有用な評価法とされています

9。

・スキンスコアは、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）に分けて、各部位の皮膚硬化の程度を0～3の4段階で評価します（0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度）。同じ部位でも、皮膚硬化の程度が異なることがあります。この場合、各部位の最も代表的なスコアを採用するか、もしくは各部位内で評価した平均のスコアを採用することが推奨されています¹⁰。

・実際にスキンスコアを評価するときは、患者さんの皮膚を評価者の両母指ではさんで、皮膚の厚さと皮膚の動き（皮膚と皮下組織の可動性）を評価します。皮膚が皮下組織とくっついていて動きを完全に欠く場合を3、明らかな皮膚硬化はないが皮膚が少し厚ぼったく感じられるものを1とし、その中間を2と判定します。皮膚が引っ張られて緊張した姿勢では正しく評価できないことがあるため、必要に応じて患者さんの姿勢をかえてもらい、皮膚の緊張をとってから評価します。スキンスコアの合計は、皮膚硬化がまったくない0から、51（すべての部位で3と評価）の範囲となり、51が最も皮膚硬化が強くなります。日本の全身性強皮症の診療ガイドラインでは、このスキンスコアの点数に応じて、皮膚硬化の重症度を、0が硬化なし、1～9が軽症、10～19が中等症、20～29が重症、30以上が最重症としています。

・スキンスコアは、評価者や施設が違っても点数差が小さいことが報告されています¹¹。また、スキンスコアは皮膚生検で測った実際の皮膚組織の重量とも関連しており、客観性・再現性が高い指標と考えられています¹²。

*スキンスコアの詳細については以下をご参照ください。

[強皮症研究会議 -SSc- | スキンスコア](#)

<https://www.sclerodermajapan.net/pamphret/SkinScore.html#2>

【Q4. スキンスコア以外に皮膚硬化を評価する方法はありますか？】

（対応するガイドラインなし）

回答：

スキンスコアの代わりに、皮膚硬化を簡便かつ正確に測れる標準的な手法は確立していません。

解説：

・スキンスコア以外に、侵襲が少なく簡単に正確に皮膚硬化を測ることができればよいので

すが、現時点ではそうした確立した方法はありません。

・直接皮膚の硬化をみる方法には、生体組織検査(生検)があります。通常、前腕の皮膚を局所麻酔下で小さく切り取り組織の状態を評価します。全身性強皮症では、皮膚の真皮にある膠原線維(コラーゲン線維)が太くなっていて、さらに増えています(膠原線維の膨化・増生)。皮膚硬化の評価には、皮膚の厚さ、筋線維芽細胞(コラーゲンを多く産生する線維芽細胞の一種)の数、膠原線維の密度、炎症細胞の数などが用いられています¹³。皮膚生検は皮膚を採取した一か所のみ状態を評価する方法のため、繰り返しの検査や、身体の数多くの部位を調べることは適していません。

・超音波診断装置(エコー)を用いて皮膚の厚さを測定する方法や、専用機器(デュロメトリー)で皮膚を押して抵抗(弾力)から硬さを推定する方法が試みられています¹⁴。これらの機器を臨床で広く使うにはデータの蓄積が不十分です。今後の研究により再現性と実用性が示されれば、スキンスコアを補完する評価法として期待されます。

【Q5. 全身性強皮症のびまん型、限局型とはどのような分類なのでしょう？】

(対応するガイドラインなし)

回答：

皮膚硬化の範囲によって「びまん型」と「限局型」に分ける分類ですが、出現する臓器病変の頻度や自己抗体にも特徴がみられます。「びまん型」は広い範囲に急速に皮膚硬化が進行して臓器障害の合併が多い一方、「限局型」は皮膚硬化が手指など末梢にとどまり進行はゆっくりで、臓器病変の合併は少ないという特徴があります。

解説：

・全身性強皮症では、患者さんによって病気の進行や生じる合併症に違いがあります。全身性強皮症では、皮膚硬化の範囲によって「びまん型」と「限局型」という分類が広く知られています⁵。「びまん型」と「限局型」の分類には、皮膚硬化の範囲の違いだけでなく、出現する臓器病変の種類や、自己抗体の種類にも違いがみられます。

・「びまん型」は、びまん皮膚硬化型全身性強皮症(diffuse cutaneous SSc: dcSSc)といい、皮膚硬化が急速に進行し、その硬化の範囲は広範囲で、手足などの末梢だけでなく、肘の関節よりも体の中心に近いところにも及びます。「びまん型」では、レイノー現象(冷えなどで一過性に生じる、指先の白や紫、紅色の変化)の発症とほぼ同じ時期に、急速に皮膚硬化が進行することが多く、間質性肺疾患、心臓病変、腎病変(腎クリーゼ)、下部消化管病変などの臓器病変の頻度が高くなります。自己抗体は、抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体(び

まん型の約 30%)、抗 RNA ポリメラーゼIII抗体(びまん型の約 15%)がみられます。

・「限局型」は、限局皮膚硬化型全身性強皮症(limited cutaneous SSc: lcSSc)といい、レイノー現象が数年から数十年続いた後に皮膚硬化が生じてきますが、皮膚硬化は手指など末梢にとどまり(肘関節より末梢)、進行はゆっくりです。臓器病変として、逆流性食道炎の頻度は高いですが、びまん型に比べ臓器病変の合併は少ないです。しかし、発症から数年以上が経過しても、肺動脈性肺高血圧症などの合併症が出現することがあり長期的な経過観察は必要です。自己抗体は抗セントロメア抗体が約 70%にみられます。

・びまん型や限局型と判断されても、実際の経過は必ずしも分類どおりになるわけではありません。どのような検査や経過観察が必要かは、主治医と十分に相談してください。

【Q6. 皮膚硬化はどのように経過しますか？】

(対応するガイドラインなし)

回答：

皮膚硬化の進み方には個人差がありますが、大まかには ①病型(びまん型・限局型) ②自己抗体の種類 ③時間の経過(浮腫期→硬化期→萎縮期)でおおよその見通しを立てることができます。びまん型は発症後まもなく広範囲に皮膚硬化がみられ、限局型は末梢に限局してゆっくり進行する傾向があります。

解説：

・皮膚硬化の範囲や進行は患者さんごとに違うため、将来の皮膚硬化を正確に予測することは困難です。しかし、「びまん型」や「限局型」などの病型(Q5 参照)や自己抗体の種類から、おおまかに経過を推測できます⁵。皮膚硬化は時間とともに、「浮腫期」→「硬化期」→「萎縮期」と変化することが知られていて、こうした皮膚の変化も、発症時期を推測するのに役立ちます。

・「びまん型」(びまん皮膚硬化型)では、レイノー現象(指先が白くなる症状)とほぼ同時期に、手など末梢だけでなく胸や腹部などにも浮腫期(むくみ)の皮膚硬化が出現してきます。発症から 2 年以内は特に皮膚硬化の進行が早く、発症から 5 年程度かけて皮膚硬化が進行していくことが多いです。臓器病変も、病気の発症から数年以内に出現することが多いため注意が必要です。皮膚硬化はずっと進行して悪くなっていくわけではなく、発症から 5 年程度をピークに徐々に改善していきます。ただし、病気の発症から 5 年以上がたっても、皮膚硬化が再び悪化することはあります。

・「限局型」(限局皮膚硬化型)では、レイノー現象が数年から数十年続いた後に、肘より末梢で、手指を中心とした皮膚硬化が生じます。皮膚硬化の進行はないか、進行したとしても数十年にわたってゆっくりと進行します。

・自己抗体の種類も皮膚硬化の経過の予測に役立ちます。抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性の患者さんでは、びまん型の経過をとることが多く、一方で抗セントロメア抗体陽性の患者さんでは限局型となることが多いなるため、こうした自己抗体の種類も、皮膚硬化の進行を予測する参考になります。

・皮膚硬化の進行を予測することは、治療を始めるタイミングや必要な検査を決める手助けになります。特に、びまん型の全身強皮症では、皮膚硬化が急速に進行する発症早期は、臓器病変も生じやすい時期です。そのため、皮膚硬化の進行を把握することは、合併症の早期発見につながります。

【Q7. 皮膚硬化以外の皮膚症状には何がありますか？】

(対応するガイドラインなし)

回答：

皮膚硬化以外にも、手指のむくみ(手指浮腫)、皮膚の色調の変化、血管障害による症状がみられることがあります。とくに手指のむくみは早期のサインで、指輪がきつくなるなど日常生活で気づく場合もあります。色素沈着や乾燥、たこ・うおのめ、多毛などの症状もみられます。レイノー現象や指尖潰瘍など血管障害による皮膚症状については別項(「7. 血管」)で説明しています。

解説：

・皮膚硬化以外の皮膚症状は、全身性強皮症の診断基準に含まれていて大切です。ここでは血管障害が原因で生じる症状以外について説明します。レイノー現象や指尖潰瘍といった血管障害が原因で生じる皮膚症状については、「7.血管」の項を参照してください。

・手指のむくみ(手指浮腫)は、国際的な診断基準にも含まれる重要なサインです²。手指が腫れぼったくなり、指に通常みられる横ジワが目立たなくなります。例えば手指の第2関節背側や、第1から第2関節の間の皮膚の細かいしわがみられないなどがみられます。手指浮腫があると、指輪がきつくなる、外れにくい、といった形で気づくこともあります。皮膚硬化の範囲が末梢にとどまる「限局型」(限局皮膚硬化型)では、皮膚硬化がはっきりしないまま、この手指浮腫だけが続くことがあるので見落としに注意します。

・色素沈着は、顔やくび、体に黒ずんだくすみが見られる症状です。色素沈着の中に白やうすいピンクの抜けた点(色素脱失)が混ざることがあります。色素沈着がおこる原因はわかっていませんが、皮膚の色素を作るメラノサイトという細胞の働きが変わるためと考えられています。

・足の裏などの体重がかかる部位にたこ(べんち、胼胝)やうおのめ(けいがん、鶏眼)ができやすいことがあります。皮膚が硬く刺激を受けやすいことや、血流が悪いことが原因と考えられています。また、皮膚硬化によって汗腺の働きが落ちると汗が減り、皮膚が乾燥しやすくなります。皮膚硬化がある部位で毛が多くなる(多毛)こともあります。

【Q8. 早期に治療を開始するとその後の進行を抑えることができますか？】

【Q9. どのような時期や程度の皮膚硬化が治療適応になりますか？】

(対応するガイドライン：CQ4)

回答：

皮膚硬化が広い範囲に短期間で進行している、発症早期が治療のよい適応になります。具体的には、皮膚硬化が数か月から 1 年以内と急速に進行していて、皮膚硬化が出現してから 6 年以内、あるいは浮腫が主体の皮膚硬化を生じている方です。

解説：

・皮膚硬化は、むくみ(浮腫)を伴う「浮腫期」、硬化が進行して皮膚がつまみ上げにくくなる「硬化期」、硬化が改善していく「萎縮期」の順に進行することが知られています。浮腫が主体の皮膚硬化は、発症早期であることが予測されます。

・皮膚硬化が広範囲に及ぶびまん型(びまん皮膚硬化型、Q5 参照)では、発症から 6 年以内に皮膚硬化が進行するとされ、重篤な皮膚硬化の 70%は発症から 3 年以内に生じると報告されています。一方、発症から 6 年が経つと皮膚硬化が再び悪化することは稀になります。ただし、皮膚硬化が改善していく萎縮期の方でも、途中で皮膚硬化が再び悪化することはあるため注意が必要です。皮膚硬化が急速に進行するびまん型は、積極的な治療の対象になります。具体的には、急速(数か月から 1 年以内)に皮膚硬化が進行している方の中で、皮膚硬化が出現してから 6 年以内、あるいは浮腫が主体の皮膚硬化を生じている方が対象と考えられます。

・一方、限局型(限局皮膚硬化型、Q5 参照)では、レイノー現象が数年から数十年みられた後に、手指や顔など末梢に限局した皮膚硬化が生じます。限局型では、皮膚硬化は進行しないこともあり、進行したとしても狭い範囲にゆっくり進行します。そのため限局型では皮膚

硬化の治療の適応にはならないことが多いです。しかし、「限局型」と判断されても、経過中に広範囲に皮膚硬化が進行する（つまり、びまん型になる）ことはあるため症状の経過に注意が必要です。

・自己抗体は皮膚硬化の進行の予測に役立ちます。抗 Scl-70（トポイソメラーゼⅠ）抗体や抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体では皮膚硬化が広範囲に進行する可能性が高く、一方、抗セントロメア抗体では、皮膚硬化は手指など末梢にとどまって、進行しない可能性が高いといえます^{15,16}。そのため限局型の全身性強皮症であっても、抗 Scl-70（トポイソメラーゼⅠ）抗体や抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体が陽性の場合（特に発症早期の場合）は、今後広範囲に皮膚硬化が生じる可能性に注意が必要です。

【Q10. 皮膚硬化に対して、塗り薬などの外用療法は効果がありますか？】

（対応するガイドライン：CQ5）

回答：

皮膚硬化を改善させる外用療法はありません。

解説：

・皮膚硬化に対して、これまでにいくつかの外用療法が試されてきましたが、いずれも皮膚硬化を改善させる十分な科学的根拠はありません^{17,18}。

・ただし、皮膚硬化によって生じる乾燥やつっぱり感を和らげる目的で保湿剤を使うことは推奨されます。

【Q11. 皮膚硬化に紫外線療法は有効ですか？】

（対応するガイドライン：CQ6）

回答：

紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用な場合があり、患者さんによっては治療の選択肢になります。

解説：

・紫外線には、光の波長の違いによって UVA(320-400nm)、UVB(280-320nm)、UVC(100-280nm、地表には届きません)があります。紫外線による細胞への障害を軽減することや、多くの治療効果が得られる紫外線波長を選んで照射するため、特定の波長のみを照射する機器が使用されます。紫外線療法では UVA や UVB が用いられますが、紫外線の波長が長

いほど皮膚の深部に到達するため、真皮が硬化する全身性強皮症では主に UVA が用いられています。

・PUVA 療法(psolaren UVA)という、ソラレン(psolaren)という物質と UVA を組み合わせて行う紫外線療法があります。ソラレンは、紫外線に対する感受性を増す効果のある薬剤ですが、このソラレンを内服・外用・入浴により皮膚に作用させることで、UVA 照射の効果が増強します。PUVA 療法によって皮膚硬化が改善する症例が報告されています^{19,20}。また、UVA1(340-400nm)という波長の紫外線療法によって、皮膚硬化が改善することが複数報告されています²¹⁻²³。

・長期間の照射は、皮膚がんのリスクを高める可能性があります。照射量や期間については担当医と相談しながら決めていきます。

【Q12. 皮膚硬化にステロイド（グルココルチコイド）内服は有効ですか？】

（対応するガイドライン：CQ7）

回答：

副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）の内服は、発症早期で皮膚硬化が急速に進行する症例では有用と考えられています。

解説：

・副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）は、腎臓の上にある副腎という臓器で産生されるホルモンで、抗炎症作用と抗免疫作用があります。副腎皮質ステロイド内服による、皮膚硬化への有効性を示す根拠は少ないですが、発症早期で皮膚硬化が進行しているケースでは特に有効と考えられています。

・副腎皮質ステロイドの一種、デキサメタゾンの全身投与を行ったランダム化比較試験において、デキサメタゾンが投与された全身性強皮症患者 17 名では、スキンスコアが 28.5 から 25.8 に低下しましたが、治療を行っていない患者さん 18 名では、スキンスコアが 30 から 34.7 へ増加したと報告されています²⁴。別の報告では、発症早期の皮膚硬化が進行している 23 名の全身性強皮症患者さんに対して、低用量のプレドニゾロン(副腎皮質ステロイドの一種)内服を行ったところ、スキンスコアが 20.3 から、1 年後には 12.8 に低下していました²⁵。

・実際の投与例ですが、初期量の目安としてプレドニゾロンを 1 日 20～30mg 内服します。この初期量での内服は 2～4 週間続け、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ていき、最終的に 1 日 5mg 程度を維持量として継続します。皮膚硬化の悪化が長期間みられない、あるいは皮膚の硬さが萎縮期となれば、内服中止が考慮されます。副腎皮質ステロイドを使用している際は、腎機能が低下する腎クリーゼという合併症の出現や、感染症、耐糖能異常、骨粗鬆症など副腎皮質ステロイド特有の副作用が生じてくる可能性があるため、注意して使用する必要があります。

【Q13. 皮膚硬化にステロイド（グルココルチコイド）内服以外の免疫抑制薬は有効ですか？】

（対応するガイドライン：CQ8, CQ9, CQ10, CQ11）

回答：

皮膚硬化に対するミコフェノール酸モフェチルの有効性を示す報告は多く、治療の選択肢となります。メトトレキサート、シクロホスファミドは治療の選択肢にはなりますが、その副作用には注意が必要です。シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンの効果は確立していませんが、治療の選択肢にはなります。

解説：

・免疫抑制薬は、体のなかで行き過ぎた免疫反応や炎症を弱める薬で、全身性強皮症をはじめとする自己免疫疾患の治療に使われます。ここでは、シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチル、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス、アザチオプリンについて説明します。シクロホスファミドとアザチオプリンは、全身性強皮症に対して保険適用があり、ミコフェノール酸モフェチルは、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して保険適用があります。いずれの薬剤にも注意すべき副作用はあり、使用の可否や用量は患者さんの症状や合併症を踏まえて慎重に行います。

・シクロホスファミド(エンドキサン®)は、細胞の DNA 合成を妨げて、免疫細胞(特に B 細胞)の働きを弱め、炎症を抑えます。海外から、シクロホスファミド内服により、1 年後の皮膚硬化の有意な改善が報告されています²⁶。さらに 145 名と 142 名を対象にした 2 つの大規模試験でも、投与群 12・18・24 か月後すべてで、プラセボ群(偽薬群)よりスキンスコアが有意に改善しました²⁷。びまん型の全身性強皮症 65 名を対象にした別の研究でも、1 年後に未治療群より明らかな皮膚硬化の改善が確認されました²⁸。シクロホスファミドは、全身性強皮症の間質性肺疾患に対して使用されてきましたが、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使用することは検討されます。

・ミコフェノール酸モフェチル(セルセプト®)は、細胞の増殖を抑制する薬で、免疫細胞(T 細胞、B 細胞)に作用して免疫を抑制する作用を発揮します。びまん型の早期患者 15 名で 1

年以上内服したところ、スキンスコアが 22.4 → 13.6 (6 か月後) → 8.4 (試験終了時) と低下しています²⁹。別の報告(25 名)でもスキンスコアが有意に下がりました³⁰。一方、大規模調査(ミコフェノール酸モフェチル 109 名 vs. 他の免疫抑制薬 63 名)ではスキンスコアに差が出なかった報告もあります³¹。海外のランダム化比較試験では、ミコフェノール酸モフェチル(63 名)はシクロホスファミド(63 名)と同程度に皮膚硬化を改善したと報告されています³²。別のランダム化比較試験では、ミコフェノール酸モフェチルの投与により、プラセボ群と比較して 24 か月間にわたり皮膚硬化が有意に改善したと報告されています³³。海外の全身性強皮症の専門家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、ミコフェノール酸モフェチルが第一選択として推薦されていて、中等度までの皮膚硬化に対しても、免疫抑制薬ではメトトレキサートに次いで推奨されています³⁴。このようにミコフェノール酸モフェチルは皮膚硬化に対して一定の根拠が示されており、また、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して日本では 2024 年から保険適用があります。

・メトトレキサート(リウマトレックス)は、細胞が増えるために必要な「葉酸」の働きを抑え、免疫細胞の過剰な活動を抑制する薬で、関節リウマチによく使われています。小規模な試験(29 名)では皮膚硬化は改善する傾向でしたが、統計上ははっきりとした効果がでませんでした³⁵。別の海外試験(73 名)では、皮膚硬化の改善が報告されています³⁶。2017 年の海外の治療ガイドライン (EULAR recommendation) では、発症早期のびまん皮膚硬化型全身性強皮症に使用することは推奨されています³⁷。海外の専門家によって作成された治療アルゴリズムでは、中等度までの皮膚硬化に対してメトトレキサートは第一選択として使用が推薦されており、高度の皮膚硬化においてもミコフェノール酸モフェチルに次いで、メトトレキサートの使用が推薦されています。しかし、メトトレキサートには間質性肺炎を誘発する副作用が知られているため、副作用には十分に注意する必要があります。日本では、メトトレキサートは全身性強皮症に対して保険適用はありません。

・シクロスポリン(ネオーラル®)と、後述するタクロリムスは、カルシニューリン阻害という作用により免疫抑制効果を発揮します。シクロスポリン内服による少人数 (10 名) の研究では、1 年後に皮膚硬化が改善したという報告がありますが、規模が小さく、効果は確立されているとはいえません³⁸。シクロスポリンにより強皮症腎クリーゼという合併症が誘発された報告や、高頻度 to 高血圧が出現するという報告もあるため、効果とリスクを主治医と十分に相談する必要があります。

・タクロリムス(プロGRAF®)については、少人数 (8 名) の臨床試験で、うち 4 名に皮膚硬化の改善があったと報告されています³⁹。しかし、この報告ではスキンスコアなどの具体的なデータが示されておらず、効果の検証は不十分です。また、シクロスポリンと同様、強皮症腎クリーゼの発症について十分な注意が必要になります。

・アザチオプリン(イムラン®)は、細胞が増えるために必要な核酸の合成をおさえ、免疫反応を抑える薬剤です。30 名ずつを比べた海外研究では、シクロホスファミド使用群ではスキンスコアが改善したのに対し、アザチオプリンでは改善がありませんでした⁴⁰。別の臨床研究(シクロホスファミド 21 名、アザチオプリン 15 名)では、どちらの薬でもスキンスコアに有意な変化はありませんでした⁴¹。アザチオプリンには治療抵抗性の全身性強皮症に対する保険適用はあるものの、皮膚硬化を明確に和らげる証拠はありません。

【Q14. 皮膚硬化に生物学的製剤は有効ですか？】

(対応するガイドライン：CQ13, CQ14)

回答：

リツキシマブは皮膚硬化に対して有用なため、推奨されます。リツキシマブは国内で保険での使用が認められています。トシリズマブの皮膚硬化に対する効果は十分に確認されておらず、日本では保険適用がありません。ただし、海外では間質性肺疾患に対して承認されています。

解説：

・生物学的製剤とは、遺伝子組換えや細胞培養技術を利用して作られ、特定の分子を標的として、その機能を抑制する薬剤です。ここではリツキシマブ、トシリズマブについて説明します。

・リツキシマブは、リンパ球の一種の B 細胞の表面に現れる CD20 という目印（抗原）に結合することで B 細胞を抑制する生物学的製剤です。免疫を抑制する薬剤として点滴で使用されます。海外や国内の複数の臨床試験では、リツキシマブにより皮膚硬化が有意に改善したことが報告されています⁴²⁻⁴⁶。国内でプラセボを対照としたランダム化比較試験が行われた結果、リツキシマブ投与によってスキンスコアと肺機能の指標である努力肺活量のどちらも有意な改善が得られています⁴⁷。こうした背景から、国内において 2021 年からリツキシマブは全身性強皮症に対して保険で使用できるようになっています。リツキシマブには免疫抑制作用があることから、感染症が生じる可能性には注意が必要です。

・トシリズマブは、炎症をおこす物質であるインターロイキン-6(IL-6)の受容体の働きをブロックして炎症を抑えます。海外の 35 施設における、早期の全身性強皮症患者さんに対するランダム化比較試験では、皮膚硬化の指標のスキンスコアの低下はありましたが、統計上の有意な改善はありませんでした⁴⁸。別の海外と国内の症例による臨床試験でも、トシリズマブによる皮膚硬化の改善は明らかではありませんでした⁴⁹。これらの報告から、トシリズ

マブの皮膚硬化に対する有効性ははっきりとは示されておらず、国内では保険適用はありません。ただし、海外では間質性肺疾患に対する治療効果が示されたことから、2021 年より間質性肺疾患の治療薬として使用されています。

【Q15. 皮膚硬化に造血幹細胞移植は有効ですか？】

(対応するガイドライン：CQ18)

回答：

造血幹細胞移植は、皮膚硬化に対して有効とする報告があります。しかし、造血幹細胞移植には全身性強皮症に対する保険適用がなく、また合併症が懸念されることもあるため、慎重に適応を検討する必要があります。

解説：

・造血幹細胞移植(hematopoietic stem cell transplantation: HSCT)は、白血病などの血液疾患に対してよく行われる治療ですが、全身性強皮症では患者さんの造血幹細胞を、再度患者さんに戻す「自己造血幹細胞移植」という方法が用いられています。これは、強力な免疫抑制療法を行って体内のリンパ球を根絶した後に、前もって保存していた患者さん自身の造血幹細胞を体内に戻し(移植)、移植された造血幹細胞によって免疫異常を改善するという治療法です。1990 年代から、重症の全身性強皮症患者さんに対して、造血幹細胞移植による治療が試みられてきました。初期の臨床試験では、皮膚硬化の改善はみられましたが、移植に関連した死亡例が問題となりました。それ以後、治療の対象となる患者さんが慎重に選択され、また副作用を抑える治療法の工夫が行われています。

・60 歳未満の全身性強皮症患者さんを対象に、自己造血幹細胞移植による治療と、免疫抑制薬のシクロホスファミド療法を比較した臨床試験が行われています。自己造血幹細胞移植を受けた 10 名の患者さんでは、スキンスコアが 28 (治療前) から 15 (1 年後) に改善しましたが、対象群の患者さん 9 名では、スキンスコアが 16 から 22 に悪化していました⁵⁰。この臨床試験では治療により亡くなられた方はいませんでした。

・海外の 26 施設で行われたランダム化比較試験においては、自己造血幹細胞移植とシクロホスファミド療法が比較されています。移植を受けた患者さんは 36 名、シクロホスファミド療法を受けた患者さんは 39 名で、移植群では 54 ヶ月時点で皮膚硬化が有意に改善していました。この臨床試験では、移植後 1 年間に死亡した患者さんはおらず、治療に関連して亡くなられた方も、54 か月の観察で 3%と少ない結果でした⁵¹。ヨーロッパとカナダの 28 施設による自己造血幹細胞移植とシクロホスファミド療法を比較したランダム化比較試験では、幹細胞移植を受けた群ではスキンスコアが 19.9 低下したのに対して、対象群では 8.8

の低下であり、幹細胞移植を受けた群で皮膚硬化が有意に改善していました⁵²。また移植群では、1年以内の治療に関連した死亡が79名中8名にみられています。

・国内では、11名の患者さんに自己造血幹細胞移植の臨床試験が行われ、36週間後の評価で、スキンスコアが有意に改善していたと報告されています⁵³。

・自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用との報告はありますが、移植に関連した死亡例の報告もあるため、適応は慎重に検討する必要があります。皮膚硬化だけの治療を目的とした造血幹細胞移植は、安全性を考慮すると推奨されていません。

【Q16. 皮膚硬化にそれ以外で有効な治療はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ8, CQ12, CQ16, CQ17,)

回答：

皮膚硬化に対して、D-ペニシラミン、免疫グロブリン大量静注療法、ミノサイクリン、トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィル、ニンテダニブの有効性は明らかではありません。

解説：

・ここでは、D-ペニシラミン、免疫グロブリン大量静注療法、ミノサイクリン、トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィル、ニンテダニブ、血漿交換療法といった治療を紹介します。しかし、これらはいずれも皮膚硬化に有効だという十分な根拠がまだありません。

・D-ペニシラミン(メタルカプターゼ®)は、関節リウマチや金属中毒の治療に使われます。1960年代に、皮膚硬化が改善したとの報告がありましたが⁵⁴、その後の比較試験では皮膚硬化の改善は確認できませんでした⁵⁵。D-ペニシラミンには副作用も多く、皮膚硬化の治療にはすすめられていません。

・免疫グロブリン大量静注療法(IVIG療法)は、献血から取り出した抗体(免疫グロブリン)を精製し、点滴で使用する治療法です。IVIG療法により、皮膚硬化のスキンスコアが低下したとする報告はありましたが⁵⁶、その後に国内で行われた比較試験では、皮膚硬化への効果は示されませんでした⁵⁷。海外の46名をまとめた調査でも、皮膚硬化に効かなかったと報告されています⁵⁸。日本では全身性強皮症に対する保険適用はなく、十分な有効性も示されていません。

・ミノサイクリン(ミノマイシン®)は、抗菌薬として使われています。以前の小人数(11名)の臨床試験では、4名で内服1年後に皮膚硬化が消退したと報告されています⁵⁹。その後、

びまん型の全身性強皮症患者 36 名の検討では皮膚硬化は改善しなかったと報告されています⁶⁰。ミノサイクリンに皮膚硬化を和らげる効果は認められておらず、推奨されません。

・トラニラスト(リザベン[®])は、かゆみやアレルギー反応を引き起こすヒスタミンやロイコトリエンの放出を抑える薬で、ケロイドや肥厚性瘢痕の治療にも使われます。全身性強皮症の皮膚硬化に効くかどうか調べた研究はまだありません。

・ボセンタン(トラクリア[®])は、血管を収縮させるエンドセリンの働きを弱め、肺動脈性肺高血圧症の治療に使われています。皮膚硬化に対しては海外からいくつかの報告があります。びまん型の全身性強皮症においてスキンスコアが平均 21.0 から平均 11.5 に低下し、限局型の全身性強皮症では平均 17.0 から平均 9.5 に低下したことが報告されています⁶¹。別の報告では、スキンスコアが 12 週と 24 週の時点で投与前に比べて有意に低下していました⁶²。さらに別の報告では、ボセンタンの使用から 24 週と 48 週の時点でスキンスコアの有意な低下が報告されています⁶³。このように、皮膚硬化に有効だとする報告はありますが、十分な根拠とは考えられていません。皮膚硬化に対する保険適用はありませんが、先発品のトラクリア[®]錠に限り、全身性強皮症の手指潰瘍の発症抑制に対する保険適用があります。

・シルデナフィル(レバチオ[®])は血管を広げ、肺動脈性肺高血圧症に使用されています。皮膚硬化が改善したとする報告もありますが⁶⁴、効果がまだはっきりと確かめられていません。

・ニンテダニブ(オフエブ[®])は、線維化への関与が示唆される複数の信号を抑制する抗線維化薬で、全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して保険適用があります。間質性肺疾患を合併した全身性強皮症患者 580 名に対して行われた臨床試験では皮膚硬化に有意な改善はなく⁶⁵、日本人の解析でも同様に皮膚硬化の改善はありませんでした⁶⁶。

・血漿交換療法は、体外に取り出した血液から病因物質を除去して、体内に戻す治療法です。D-ペニシラミンだけで治療した場合より、血漿交換療法を併用したほうが皮膚硬化の改善がみられたという海外報告があります⁶⁷。副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）内服やシクロホスファミド（免疫抑制薬）と組み合わせて行った小規模の研究でも、皮膚硬化の改善例が報告されています^{68,69}。他にも、血漿交換療法とシクロホスファミドによる治療、間葉系幹細胞移植を併用して、皮膚硬化が改善したとの報告もあります⁷⁰。ただし、いずれも症例数は少なく、結果にばらつきがあり、血漿交換療法の治療効果は十分に示されていません。

【Q17. 皮膚硬化に対して日常生活で気を付けることはありますか？】

（対応するガイドラインなし）

回答：

日常生活でできることで皮膚硬化を予防・改善する方法はありません。ただし、冷え・乾燥・外傷・喫煙を避けることやリハビリを行うなど、日常生活で皮膚症状に対して注意すべき点はいくつかあります。

解説：

・手足と全身の冷えに気をつけることは大切です。冷えは、レイノー現象や指の傷の悪化要因になります。手足が冷えないよう、外出の際などに注意し、手袋や保温下着などの工夫を行います。国内の臨床試験では、どこを温めれば最も効果的かという検討がなされています⁷¹。全身性強皮症患者さんの首の後ろ・肘の上・手首を使い捨てカイロで1週間ずつ加温した結果、肘の上と首の後ろを温めたときに、レイノー現象が緩和され、血液中の血管新生因子が増えたことが報告されています。この臨床研究から、肘の上を温熱シートで温める商品(ヒエナース®)が市販されています。炊事などで水を使用する際は、可能な限りお湯を用いて、厚手のゴム手袋を用いるなどの工夫もよいでしょう。夏場であっても、冷房の効きすぎや、冷蔵庫などで冷えが生じる機会がありますから注意が必要です。空調の効いた室内でも、膝掛けやレッグウォーマーで暖かさを心がけます。また、手足だけではなく、体全体の冷えにも気を付けて頂く必要があります。レイノー現象は、手足だけでなく、心臓(心臓のレイノー現象：cardiac Raynaud's phenomenon)や肺にも生じているのではないかと報告されていますので⁷²、体全体の保温も心がけましょう。レイノー現象が起きたときは、熱すぎないお湯でゆっくりと温めることがすすめられます。

・喫煙は、血管が収縮するなどの理由で、レイノー現象や指の潰瘍を悪化させます。また呼吸機能や胃食道逆流症が悪化する要因にもなります。禁煙外来やニコチンパッチなどの支援も利用して、禁煙を目指します。

・皮膚硬化によって、圧迫や擦れによる傷ができやすくなります。とくに手指の関節や肘は傷ができやすいところです。全身性強皮症では血管障害によって血流が悪いこともあいまって、傷の治癒に時間がかかることも多いです。傷を生じないように、保湿剤を外用してスキンケアを行う、料理や園芸などの手作業時は手袋を着用する、指先の甘皮をむくなど傷をつける動作を避けることがすすめられます。また、体重のかかる足の裏などに「たこ」や「うおのめ」が生じやすくなるため、厚手の靴下を履き、クッション性の高いインソールと足に合った靴を選択します。

・皮膚硬化が汗腺(汗がつくられる場所)に影響を及ぼして、汗が少なくなることで乾燥しがちになるため、保湿剤を塗ることが勧められます。

・皮膚硬化による関節の運動が制限されることに対しては、積極的に関節を動かすなどのリハビリが勧められます。また、手を使う動作、例えばペットボトルのキャップを開けるなどの場合には、それらをサポートする道具(自助具)の使用も考慮されます。リハビリの方法など詳細については、9.リハビリテーションを参照下さい。

【文献】

1. Denton CP, et al. Lancet 2017; 390: 1685-99.
2. van den Hoogen F, et al. Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-47.
3. Laxer RM, et al. Curr Opin Rheumatol 2006; 18: 606-13.
4. Falanga V, et al. Arch Dermatol 1987; 123: 350-3.
5. LeRoy E, et al. J Rheumatol 1988; 15: 202-5.
6. Dall'Ara F, et al. Rheumatology international 2017; 37: 847-51.
7. De Angelis R, et al. Open Access Rheumatol 2020; 12: 207-13.
8. Rubio-Rivas M, et al. Clin Rheumatol 2017; 36: 569-82.
9. Clements PJ, et al. J Rheumatol 1993; 20: 1892-6.
10. Khanna D, et al. J Scleroderma Relat Disord 2017; 2: 11-8.
11. Clements P, et al. J Rheumatol 1995; 22: 1281-5.
12. Furst DE, et al. J Rheumatol 1998; 25: 84-8.
13. Showalter K, et al. Ann Rheum Dis 2021; 80: 228-37.
14. Merkel PA, et al. Arthritis Rheum 2008; 59: 699-705.
15. Nihtyanova SI, et al. Nat Rev Rheumatol 2010; 6: 112-6.
16. Cepeda EJ, et al. Curr Opin Rheumatol 2004; 16: 723-32.
17. Mizutani H, et al. J Dermatol 1999; 26: 11-7.
18. Lafyatis R, et al. J Invest Dermatol 2017; 137: 2473-83.
19. Luftl M, et al. Arch Dermatol 1997; 133: 1597-603.
20. Usmani N, et al. Clin Exp Dermatol 2010; 35: 608-13.
21. El-Mofty M, et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2004; 20: 148-56.
22. Kreuter A, et al. J Am Acad Dermatol 2004; 50: 740-7.
23. Tuchinda C, et al. Photodermatol Photoimmunol Photomed 2006; 22: 247-53.
24. Sharada B, et al. Rheumatol Int 1994; 14: 91-4.
25. Takehara K. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: S87-9.
26. Tashkin DP, et al. N Engl J Med 2006; 354: 2655-66.
27. Namas R, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2018; 70: 439-44.
28. Herrick AL, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1207-18.
29. Derk CT, et al. Rheumatology (Oxford) 2009; 48: 1595-9.

30. Mendoza FA, et al. *J Rheumatol* 2012; 39: 1241-7.
31. Nihtyanova SI, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2007; 46: 442-5.
32. Tashkin DP, et al. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-19.
33. Volkman ER, et al. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1451-60.
34. Fernandez-Codina A, et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1820-8.
35. van den Hoogen FH, et al. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 364-72.
36. Pope JE, et al. *Arthritis Rheum* 2001; 44: 1351-8.
37. Kowal-Bielecka O, et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1327-39.
38. Filaci G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38: 992-6.
39. Morton SJ, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 865-9.
40. Nadashkevich O, et al. *Clin Rheumatol* 2006; 25: 205-12.
41. Poormoghim H, et al. *Rheumatol Int* 2014; 34: 1691-9.
42. Daoussis D, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 271-80.
43. Smith V, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 193-7.
44. Bosello SL, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2015; 44: 428-36.
45. Jordan S, et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1188-94.
46. Ebata S, et al. *J Dermatol* 2019; 46: 1006-13.
47. Ebata S, et al. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e489-e97.
48. Khanna D, et al. *Lancet* 2016; 387: 2630-40.
49. Khanna D, et al. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 963-74.
50. Burt RK, et al. *Lancet* 2011; 378: 498-506.
51. Sullivan KM, et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 35-47.
52. van Laar JM, et al. *JAMA* 2014; 311: 2490-8.
53. Tsukamoto H, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 944-52.
54. Harris ED, Jr., et al. *Lancet* 1966; 2: 996-9.
55. Clements PJ, et al. *Arthritis Rheum* 1999; 42: 1194-203.
56. Levy Y, et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 1005-7.
57. Takehara K, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2013; 31: 151-6.
58. Sanges S, et al. *Autoimmun Rev* 2017; 16: 377-84.
59. Le CH, et al. *Lancet* 1998; 352: 1755-6.
60. Mayes MD, et al. *Arthritis Rheum* 2004; 50: 553-7.
61. Funauchi M, et al. *Rheumatol Int* 2009; 29: 769-75.
62. Kuhn A, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 1336-45.
63. Giordano N, et al. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010; 23: 1185-94.
64. Gheita TA, et al. *Springerplus* 2014; 3: 559.
65. Distler O, et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518-28.

66. Kuwana M, et al. *Mod Rheumatol* 2021; 31: 141-50.
67. Cozzi F, et al. *Transfus Apher Sci* 2001; 25: 25-31.
68. Suga K, et al. *Medicine (Baltimore)* 2020; 99: e19301.
69. Dau PC, et al. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 1128-36.
70. Zhang H, et al. *Arthritis Res Ther* 2017; 19: 165.
71. Shima Y, et al. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 351-7.
72. Quarta S, et al. *Expert Rev Clin Immunol* 2016; 12: 251-5.

2. 肺

【Q1. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の診断はどのように行うのですか？】

(対応するガイドライン：CQ1,CQ2)

回答：

全身性強皮症と診断した全ての患者さんに対して、低被ばく HRCT により間質性肺疾患の有無を確認します。診断自体は、この CT による検討が最も重要になります。間質性肺疾患が診断された場合は、その後は、発症後 5 年以内は、6 ヶ月毎、5 年以降は 12 ヶ月毎に HRCT を確認します。

解説：

○診断の時期

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患は全身性強皮症の死因として最多であり^{1,2}、一度線維化が進行すると元に戻ることがないため³、早期の診断が重要です。このため、診断時にスクリーニングを行います。

○診断の方法

全身性強皮症の診断時に、問診、身体診察に合わせて、見逃しを防ぐため、検出率の高い高分解能 CT (HRCT)を用いることが推奨されます⁴⁻⁶。HRCT による放射線被ばくが懸念されますが、HRCT のスライスを減らすことで、検出感度や正確度を下げることなく放射線被ばくを軽減できることが示されています⁷。

○CT 画像の特徴

線維型の非特異性間質性肺炎のパターンが多くみられ、次に通常型間質性肺炎のパターンを呈することが多いと言われています⁸。線維型の非特異性間質性肺炎のパターンでは、病気の進行に伴って胸部 CT の所見が少しずつ変化します。初期には肺の一部が「すりガラス影」と呼ばれる淡い白い影として現れ、炎症や初期の線維化など、軽い変化が起きている状態を示します。さらに進行すると「網状影」と呼ばれる細かい線状の影が増え、線維(硬くなる組織)が広がっていることを示します。さらに進むと、肺が小さな袋状に変化する「蜂窩肺(ほうかはい)」と呼ばれる所見がみられ、肺の線維化が高度になっていることを示します。このように、「淡い白い影 → 線状の影 → 小さな袋状の影」へと変化していくのが典型的な経過とされています。(下図参照：東北大学病院で経験した症例)

(A) すりガラス陰影

(B) 網状影

(C) 蜂窩肺



○CT 以外の検査

気管支鏡による気管支肺胞洗浄は感染症の除外には有用であるものの、間質性肺疾患の広がりや病理所見、治療反応性とは関係が乏しく、診断のために行う必要はないと考えられています⁸。

○診断後の経過観察

全身性強皮症の診断時に、間質性肺疾患が検出されなかった場合は、発症から 5 年以内に間質性肺疾患の進行リスクが高いことから⁹、この期間は少なくとも 6 ヶ月毎での評価が望ましく、それ以降は 12 ヶ月毎の評価が推奨されます。

【Q2. 間質性肺疾患はどのように進行していくのですか？】

(対応するガイドライン：CQ2, 3)

回答：

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患は、変化なく経過するか、時間をかけてゆっくりと進行することが多いですが、一部急速に進行する例もあります。進行性の肺線維化により呼吸症状が悪化すると生命に影響する場合があります⁹。

解説：

○重症化の割合

無治療でも呼吸機能低下が進行して、呼吸不全に陥る割合は30%程度です。いくつかの患者さんの経過を見た研究では、60%-85%は呼吸機能が安定していたか、ゆっくりと改善したことがわかりました。一方、13-15%の患者さんは、進行性で重症な呼吸機能の低下が見られました^{10, 11}。

○進行しやすい時期

重症な間質性肺疾患に至った患者さんの多くで、全身性強皮症発症4-5年以内に進行するリスクが高いと言われています^{10, 12}。

○進行の個人差

欧州強皮症疾患レジストリ (EUSTAR) に登録された全身性強皮症関連間質性肺疾患の長期追跡データを用いて間質性肺疾患の進行パターンを検討した研究では、20-30%で進行を認めましたが、進行している時期には個人差があり、連続して進行した例は少数でした。急速かつ全期間で一貫して進行した患者さんは全体の8%のみでした¹³。このように全身性強皮症関連間質性肺疾患の臨床経過は多様で、初診時から全く進行しない患者さんから数年のうちに進行し、呼吸不全に至る患者さんまで幅広く存在します。治療適応の判断の際に種々の評価法によって個々の間質性肺疾患の進行予測が不可欠です。

【Q3. 間質性肺疾患の発症や悪化を疑う症状にはどのようなものがありますか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

間質性肺疾患は長期間無症状で経過することがあります。早期の症状として、労作時の呼吸苦や、しつこい痰の絡まない空咳があります。症状が強くなると、安静時の呼吸苦やチアノーゼ（血液中の酸素が不足し、唇や指先が青紫色に見える状態）などの症状も出ます¹⁴。

【Q4. 間質性肺疾患になりやすい、また悪化しやすい人はどのような人ですか？】

(対応するガイドライン：CQ3)

回答：

分布が広く症状の強い皮膚硬化、速い皮膚硬化の進行、短い罹病期間、関節炎の存在がILD進行リスクとして報告されています。

解説：

○臨床症状

悪化を予測する因子として、男性、広範囲にわたる皮膚硬化、短い罹病期間、胃食道逆流や嚥下障害の合併などがあります^{10, 13, 15, 16}。

○呼吸機能指標

発症時の肺活量や肺拡散能が低いことは末期肺病変への進行、2年間での肺活量、肺拡散能が低下することは生命予後と関連します^{17, 18}。

○高解像度CT評価

陰影が広範囲に見られる間質性肺疾患は進行しやすく、死亡リスクが高くなります^{2, 17, 19, 20}。

○運動誘発評価

運動として6分間歩行した後の酸素飽和度が94%以下に下がると間質性肺疾患が進行しやすいことが報告されています²¹。

○血清バイオマーカー

CRP、血液沈降速度、血小板数の増加が間質性肺疾患の進行予測に有用とされています。IL-6は、CRP、血沈、血小板数の増加をひきおこす、サイトカインと呼ばれる炎症性物質の一つで、この増加も呼吸機能低下に関連します^{22, 23, 24}。診断時に間質性肺疾患のマーカーであるKL-6が高値であると呼吸機能の低下や末期病変への進展リスクがあります²⁵⁻²⁸。

【Q5. 間質性肺疾患を悪化させる原因にはどのようなものがありますか？】

(対応するガイドライン：CQ3)

回答：

強いエビデンスはありませんが、禁煙してください。また、呼吸器を刺激するような物質を吸い込むことは避けた方が良いでしょう。吸引した際に呼吸器を刺激する物質には下記のようなものがあります。

解説：

○逆流性食道炎

5年間の呼吸機能の低下を予測する因子の一つとして、胃食道逆流・嚥下障害症状が報告されています¹³。胃食道逆流症の重症度に関しては、間質性肺疾患の存在と関連する報告はありますが²⁹、一方で、胃食道病変があるから肺病変が進行するかというと、経時的な観察では、食道病変は呼吸機能の低下と関連がなく³⁰、逆流性食道炎の重症度が間質性肺疾患の進行を予測する科学的根拠はありません。

○喫煙

喫煙に関しては、全身性強皮症になるリスクは高くならないものの病気を重症化させるかもしれません³¹。間質性肺疾患のある患者さんは、ない患者さんと比較すると、喫煙歴のあることが多いと報告されています³²。

○粉塵/シリカ及びアスベスト

少数例の症例ですが、粉塵やシリカに暴露されたことにより間質性肺疾患を伴う全身性強皮症が発症した患者さんが報告されています^{33,34}。

○大気汚染

居住エリアのPM10, PM2.5, 二酸化窒素, オゾンといった大気汚染物質の大気中濃度が全身性強皮症の間質性肺疾患の進行に影響するかを見ると、オゾンのみが発症時の重症度と24ヶ月後の進展と相関を示しました³⁵。

○感染症

感染症が全身性強皮症に伴う間質性肺疾患を悪化させるという報告はありませんが、感染性肺炎を合併することで、呼吸状態が悪化することや感染に伴う肺障害で呼吸機能が低下することもあるため、感染症予防は重要です。

【Q6. 間質性肺疾患の治療開始の適切な時期はいつですか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

間質性肺疾患があっても進行例は一部のため、適切な経過観察を行い、進行が見られ

る、もしくは悪化しやすさを加味して進行が予想される際に治療を開始します。

解説：

間質性肺疾患が末期肺病変に進行する例は、全身性強皮症に合併する間質性肺疾患の1/3以下であることが多くの追跡観察研究で示されています^{13,25}。したがって高解像度CTで間質性肺疾患を検出した後の適切な間質性肺疾患の進行予測が不可欠です。高解像度CTで検出された間質性肺疾患に対して進行しない例に対する不必要な治療介入を行うことは慎みます。未治療間質性肺疾患における進行評価の頻度は間質性肺疾患の進行リスクに基づいて3-12ヶ月毎に行いますが、特に全身性強皮症発症から5年以内に間質性肺疾患進行リスクが高いことから¹²、この期間は少なくとも6ヵ月以内での評価が望ましいです。経過を見ながら肺の影が悪化している場合は治療介入を行うべきです。

【Q7. 間質性肺疾患の治療にエンドキサン®（シクロフォスファミド；CYC）は有効ですか？またどのように使われますか？】

（対応するガイドライン：CQ4,CQ5）

回答：

エンドキサン®治療は、全身性強皮症関連間質性肺疾患の治療に対して有効です。第一選択薬の一つとして、最も古くから使用されており、実績も最も多い薬剤ですが、長期的には使用できないという欠点があります。

解説：

治療方法として経口投与と間欠的な静脈投与があります。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回投与します。エンドキサンでは、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か月投与後には、イムラン®（アザチオプリン；AZA）またはセルセプト®（ミコフェノール酸モフェチル；MMF）の維持療法にスイッチします。エンドキサン®の投与方法には経口投与と間欠的静脈投与がありますが、信頼性の高い研究である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経口投与のみです。ただし、間欠的静脈投与では経口投与に比べて総投与量を減らせる利点があり、現在、間欠的静脈投与が使用されることが多いです。

エンドキサン®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です³⁶。エンドキサン®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ります³⁷。造血器腫瘍のリスクは総投与量36gを超えることと関連しており、総投与量を減らせる間欠的静脈投与が近年は頻用されています。また、1年間の前向き観察研究で経口投与は間欠的静脈投与と比較して統計学的有意に白血球減少、血尿、脱毛が多くみられ

ました³⁸。無精子症や永続的な卵巣機能障害が見られることもあります。セルセプト®と比較して、永続的な卵巣機能障害が見られることから妊娠希望のある方、性機能温存希望の方にはセルセプト®が推奨されます³⁹。

【Q8. 間質性肺疾患の治療にセルセプト®（ミコフェノール酸モフェチル）は有効ですか？またどのように使われますか？】

（対応するガイドライン：CQ4,CQ5）

回答：

セルセプト®による治療は、全身性強皮症関連間質性肺疾患の治療に対して有効です。第一選択薬の一つとして、日本でも保険での使用が認められるようになり、近年使用頻度が増加しています。

解説：

セルセプト®は、エンドキサン®と並んで第一選択薬として使用され、同等の効果がある事が示されてきました。わが国では2024年6月に全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して適応が追加されました。使用法としては成人では通常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3,000mgです。エンドキサン®に比較してリンパ球以外の細胞への影響が少ない利点を有します⁴⁰。ただし、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す⁴¹。妊娠を希望される方は担当医師にご相談ください。エンドキサン®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、長期投与が可能です。そのため、全身性強皮症に合併した間質性肺疾患においてセルセプト®はエンドキサン®の代替治療薬として多くの検討が行われており、同等の効果があることが示されました⁴²⁻⁴⁷。

【Q9. 間質性肺疾患の治療に生物学的製剤（リツキサン®（リツキシマブ；RTX）、アクテムラ®（トシリズマブ；TCZ））は有効ですか？またどのように使われますか？】

（対応するガイドライン：CQ4,CQ5）

回答：

エンドキサン®およびセルセプト®と同様にいずれの薬剤も第一選択薬として使用されます。

解説：

○リツキサン®

リンパ球の一種であるB細胞の表面に発現するCD20を標的とするキメラ型モノクローナ

ル抗体です。CD20を持った細胞に対して、細胞傷害作用があり、結果末梢血中のB細胞を枯渇させます。もともとはB細胞数を減らす効果から、B細胞性悪性リンパ腫の治療として使われていましたが、最近、リンパ球が病気の炎症に影響を与える自己免疫疾患において広く応用されるようになりました。使用法として、成人には、1回量375mg/m²を1週間間隔で4回点滴静注を行い、この投与方法を、6ヶ月に1回のサイクルで行います。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、全身性強皮症などに保険上の適応があります⁴⁸。リツキサンは2010年以前より欧米で全身性強皮症および全身性強皮症に合併する間質性肺疾患に対して使用され、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ました。複数の試験で呼吸機能を改善させるデータが出ています⁴⁹⁻⁵¹。

リツキサン®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一部のウイルス性疾患の重症化の頻度を上げることが知られており、致命的な感染症に対する適切なモニタリングが必須です^{52, 53}。日本においては、進行した間質性肺疾患を持つ患者さんへの投与は行わないことが承認条件になっています。

○アクテムラ®

IL-6は炎症において重要な役割をしていますが、前述したように全身性強皮症の間質性肺疾患でも大きな役割をしていると考えられています。IL-6は、細胞表面にあるIL-6受容体（膜型）と結合することで、細胞内に炎症を起こす刺激を伝達します。また一部は血液中に存在するIL-6受容体（可溶性受容体）と結合すると、その複合体が、細胞表面に結合し刺激を伝達します。アクテムラは、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の細胞への刺激の伝達を阻害します⁵⁴。日本において、現時点では、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全身性強皮症に対する保険適用はありません⁵⁵。使用法は適応症により異なりますが、米国で全身性強皮症に合併する間質性肺疾患に対して承認されている使用法は1回162mgを毎週皮下注射投与です。わが国では2022年1月時点で全身性強皮症に合併する間質性肺疾患に対して、まだ保険診療上は未承認ですが、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、厚生労働省に申請中です。アクテムラ®は全身性強皮症に合併する間質性肺疾患に対して呼吸機能の改善と肺病変の拡大抑制のデータがあります⁵⁶⁻⁵⁹。アクテムラ®投与中は実際には感染症が存在するにも関わらず、感染症による自覚症状やCRPなどの検査所見が一見存在しないようにマスキングされる特徴があるために感染症の発見が遅れるリスクが知られています。他治療薬と同様に感染症の罹患には注意が必要ですが、全身性強皮症患者においてアクテムラ®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ません。

【Q10. 間質性肺疾患の治療にオフエブ®(ニンテダニブ；NTB)は有効ですか？またどのように使われますか？】

(対応するガイドライン：CQ4,CQ5)

回答：

これまでの上に示した他の薬と同様に第一選択として使用されますが、炎症を直接抑制する薬剤ではなく線維化を抑制する薬剤です。

解説：

生体では局所の傷害がおこると、それを修復しようと線維化がはじまります。線維化が無秩序に起こると傷跡として不可逆性の組織のダメージにつながります。傷害を受けた細胞が刺激をうけることで線維化が起こりますが、この線維化を起こすための刺激を細胞の内部に伝える役割をしているのがチロシンキナーゼです。この刺激の伝達に重要な複数のチロシンキナーゼを阻害することで線維化を抑制するのがオフエブ®です。使用法は1回150mgを1日2回の経口投与ですが、患者の状態により1回100mgの1日2回投与へ減量します。比較的副作用が多い薬剤で、中でも最も多い有害事象は下痢です。治験の結果ではオフエブ®群で75.7%（プラセボ群では31.6%）に認められました。副作用管理を行いながらも、できる限りオフエブ®治療を継続することが重要です⁶⁰。また、セルセプト®の先行投与において、オフエブ®の投与の相加効果が示されました⁶¹。特発性肺線維症（IPF）、進行性線維化を伴う間質性肺疾患および全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に保険適用があり134)、間質性肺疾患の線維化進行を抑制します⁶²⁻⁶⁴。

【Q11. 間質性肺疾患の治療の選択はどのようにするのですか？】

(対応するガイドライン：CQ4)

回答：

個々の治療薬は臨床試験により成績に差はありますが、試験を行った際の対象となる患者さんは、試験ごとに全身性強皮症の病型、罹病期間、ベースラインの呼吸機能、併用治療薬など、試験に参加するための条件が異なります。したがって試験ごとに患者さんの特徴が異なる可能性があり直接に治療薬間の効果を試験結果から比較することができません。このため、現時点では治療薬の順位付けはできません。

解説：

治療薬を選ぶときは各治療薬が承認を得るために行われた臨床試験の組み入れ基準（どのような患者さんを対象にしているか）、皮膚硬化や間質性肺疾患以外の併存症状などに對する効果、安全性などの情報に基づいてどの治療薬が個々の患者に適しているかを判断し

て選択します。選択した薬剤の効果や副作用を見ながら、最初の薬剤を継続するか、次の薬剤を選択するかなど、個々の患者さんに合わせて検討してきます。オフエブ®以外の治療薬は承認を得るための臨床試験で併用治療薬の使用を禁止していたことから、原則として複数薬剤を使用する根拠がないため、単剤での治療が推奨されています。現時点では初めから複数の治療薬を併用する科学的根拠はありません。第一選択として使われた治療法の継続期間に関するエビデンスはありませんが、エンドキサン®やセルセプト®投与を中止した後で症状の悪化した患者さんがいることが報告されています。また、治療に際しては、生活指導として、科学的根拠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います。胃食道逆流症は上で述べたように間質性肺疾患を悪化させる可能性が示されており、その適切な管理も心がけます。低酸素血症をきたしている患者さんでは、補助療法として、在宅酸素療法、呼吸リハビリテーションを検討します。

【Q12. 間質性肺疾患の薬剤治療で効果が不十分な場合はどうするのですか？】

(対応するガイドライン：CQ5)

回答：

第一選択薬でまだ使用していない治療薬への変更あるいは追加併用をおこないます。それでも進行が止められない場合は、新しい治療薬の臨床試験への参加、自己末梢血造血幹細胞移植を検討します。慢性呼吸不全となった場合には、年齢や全身状態によっては肺移植の選択肢がある場合があります。

解説：

○第一選択薬の薬剤間の変更

第一選択薬として示した治療を十分におこなったにもかかわらず間質性肺疾患が進行する場合の治療に関して臨床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す。最も信頼できる研究方法である無作為化比較試験で全身性強皮症に合併する間質性肺疾患に対する効果が示されているエンドキサン®（シクロホスファミド）、セルセプト®（ミコフェノール酸モフェチル）、アクテムラ®（トシリズマブ）、リツキサン®（リツキシマブ）、オフエブ®（ニンテダニブ）に関しても、その薬剤間で、どの治療薬からどの治療薬へ変更した方が良いといった変更方法に関する科学的根拠は現時点ではありません。これら薬剤の追加併用に関するエビデンスも限られます。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、エンドキサン®とセルセプト®、エンドキサン®とリツキサン®や、アクテムラ®とリツキサン®などが挙げられます⁶⁵⁻⁶⁸。一方で、オフエブ®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、免疫抑制薬やアクテムラ®、リツキシマブ®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

ています。

○肺移植

60歳未満では呼吸器外科の先生とも相談の上、肺移植登録を検討します。肺移植は、不可逆的に低下した呼吸機能を改善させるために、他の方からいただいた新しい肺と入れ替える治療法です。末期肺病変のある60歳未満の全身性強皮症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す。また、高度の呼吸機能低下がなくても、努力性肺活量FVC（予測値に対する%）が80%未満、肺拡散能DLCO（予測値に対する%）が40%未満の呼吸機能低下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ります⁶⁹。

肺移植を受けた全身性強皮症患者の生存率は、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でした⁷⁰。移植後、全身性強皮症の合併症はほとんどなく、肺移植後に肺高血圧症の発症はありませんでした⁷¹。しかし、移植理由が肺動脈性肺高血圧症であることが、生存率の低下と関連する傾向が報告されています⁷²。

○自己末梢血造血幹細胞移植（PBSCT）

自分を攻撃してしまう自己反応性免疫細胞を消去して、新たな造血幹細胞から新しい免疫細胞を作ることによって免疫システムを再構築する治療法です。まず、患者さんから採取した末梢血から顆粒球コロニー形成刺激因子（Granulocyte Colony Stimulating Factor：G-CSF）とエンドキサン®を用いて造血幹細胞を誘導して、分化を抑えます。次に高用量エンドキサン®や全身放射線照射などで骨髄細胞の根絶を行います。最後に、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す。海外を中心に実施された試験で、全身性強皮症/全身性強皮症に合併する間質性肺疾患に対するPBSCTの有用性が示されています⁷³⁻⁷⁵。移植治療後、1年目まではPBSCT群で治療による有害事象が多く死亡例もありますが、2年後に両群間で治療による有害事象の発生率が逆転し、7年まで追跡したところPBSCT群で統計学的に有意に少なくなりました。PBSCTにより呼吸機能低下が抑制されますが、5～10%で移植関連死や感染症や心不全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ります。また、これまで実施された移植に関する臨床試験では呼吸機能が高度に低下した間質性肺疾患は除外されており、第一選択薬による治療でも進行する間質性肺疾患で呼吸機能が維持されている例での実施が望ましいとされています^{74, 76, 77}。日本においては、保険診療としての適応はなく、治療直後の移植関連死が多い点もあり、ごく限られた施設でしか行われていない治療法です。

○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、こうした進行例における薬物療法の科学的根拠はありません。高度呼吸機能低下例では病変の可逆性は乏しく、免疫抑制薬使用はかえって感染症に罹り、死亡する可能性を高める懸念から、危険性と有益性の観点で薬剤治療を推奨すべきでないとされてきました。

作用機序から免疫抑制作用がないと想定されているオフエブについては高度呼吸機能低下病変に対しても有益性が高い可能性があります、現時点で明確な科学的根拠はありません。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て、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の危険性、肺癌や気胸などの危険性を考慮して危険性と有益性に基づいた慎重な判断が必要です。個々の患者さんの病状に応じて、主治医、呼吸器内科、呼吸器外科の先生と相談の上で治療方針を決めます。

【文献】

1. Steen VD, et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 940-4.
2. Tyndall AJ, et al. Ann Rheum Dis 2010; 69: 1809-15.
3. Perelas A, et al. Lancet Respir Med 2020; 8: 304-20.
4. White B. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29: 371-90.
5. Steele R, et al. Arthritis Care Res 2012; 64: 519-24.
6. Suliman YA, et al. Arthritis Rheumatol 2015; 67: 3256-61.
7. Frauenfelder T, et al. Ann Rheum Dis 2014; 73: 2069-73.
8. Perelas A, et al. Lancet Respir Med. 2020; 8: 304-20.
9. Cottin V, et al. Eur Respir Rev. 2018; 27: 180076.
10. Steen VD, et al. Arthritis Rheum 1994; 37: 1283-9.
11. Man A, et al. Rheumatology (Oxford) 2015; 54: 1464-71.
12. Steen VD, et al. Arthritis Rheum 2000; 43: 2437-44.
13. Hoffmann-Vold AM, et al. Ann Rheum Dis 2021; 80: 219-27.
14. Liakouli V, et al. Nat Rev Rheumatol. 2024; 20: 21-32.
15. Jaeger VK, et al. PLoS One 2016; 11: e0163894.
16. Assassi S, et al. Arthritis Res Ther 2010; 12: 58
17. Goh NS, et al. Am J Respir Crit Care Med 2008; 177: 1248-54.
18. Morgan C, et al. Ann Rheum Dis 2003; 62: 146-50.
19. Moore OA, et al. Rheumatology (Oxford) 2013; 52: 155-60.
20. Winstone TA, et al. Chest 2014; 146: 422-36.
21. Wu W, et al. Ann Rheum Dis 2018; 77: 1326-32.
22. Liu X, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65: 1375-80.
23. Khan K, et al. Ann Rheum Dis 2012; 71: 1235-42.
24. De Laet A, et al. J Rheumatol. 2013; 40: 435-46.
25. Kuwana M, et al. J Rheumatol 2016; 43: 1825-31.
26. Volkmann ER, et al. Arthritis Rheumatol 2019; 71: 2059-67.
27. Salazar GA, et al. J Rheumatol 2018; 45: 1153-8.

28. Cao XY, et al. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 108-15.
29. Savarino E, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179: 40813.
30. Gilson M, et al. *Eur Respir J* 2010; 35: 112-7.
31. Chaudhary P, et al. *Arthritis Rheum.* 2011; 63: 3098-102.
32. Hui M, et al. *RMD Open.* 2024; 10: e003715.
33. Own M, et al. *J Rheumatol* 2024; 51: 390-5.
34. Shivakumar DS, et al. *BMJ Case Rep* 2023; 16: e253952.
35. Roeser A, et al. *Respir Res* 2023; 24: 151.
36. Furst DE, et al. *Am J Med* 2011; 124: 459-67.
37. Faurschou M, et al. *J Rheumatol* 2008; 35: 100-5.
38. Bruni C, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2020; 38(Suppl 125): 161-8.
39. Sharma SK, et al. *Arthritis Res Ther* 2020; 22: 189.
40. Ritter ML, et al. *Transpl Infect Dis* 2009; 11: 290-7.
41. Coscia LA, et al. *Clin Transpl* 2010: 6585.
42. Panopoulos ST, et al. *Lung* 2013; 191: 483-9.
43. Tzouveleakis A, et al. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637.
44. Shenoy PD, et al. *Arthritis Res Ther* 2016; 18: 123.
45. Owen C, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 (Suppl 100): 170-6.
46. Ma X, et al. *Clin Rheumatol* 2021; 40: 3185-93.
47. Tashkin DP, et al. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 708-19.
48. 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/
49. Sircar G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2018; 57: 2106-13.
50. Ebata S, et al. *Lancet Rheumatol* 2021; 3: e489-97
51. Goswami RP, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 557-67.
52. Hoffmann-Vold A, et al. 7th Systemic Sclerosis World Congress, OC48.
53. Andersen KM, et al. *Lancet Rheumatol* 2022; 4: e33-41.
54. 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.ryumachijp.com/publish/guide/guideline_il-6/
55. 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/ 61
56. Khanna D, et al. *Lancet* 2016; 387: 2630-40.
57. Khanna D, et al. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 963-74.
58. Khanna D, et al. *Ann Rheum Dis* 2018; 77: 212-20.
59. Khanna D, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2022; 205: 674-84.

60. Seibold JR, et al. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 1478-84.
61. Highland KB, et al. *Lancet Respir Med* 2021; 9: 96-106.
62. Distler O, et al. *N Engl J Med* 2019; 380: 2518-28.
63. Maher TM, et al. *Arthritis Rheumatol* 2021; 73: 671-6.
64. Flaherty KR, et al. *N Engl J Med* 2019; 381: 1718-27.
65. Voog E, et al. *N Engl J Med* 2003; 348: 2691-4.
66. Tesfa D, et al. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 2209-14.
67. Chung SA, et al. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2021; 73: 1088-105.
68. Boleto G, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2019; 49: 35-42.
69. Leard LE, et al. *J Heart Lung Transplant* 2021; 40: 1349-79.
70. Schachna L, et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3954-61.
71. Fernández-Codina A, et al. *Joint Bone Spine* 2018; 85: 79-84.
72. Pradère P, et al. *J Heart Lung Transplant* 2018; 37: 903-11.
73. Burt RK, et al. *Lancet* 2011; 378: 498-506.
74. van Laar JM, et al. *JAMA* 2014; 311: 2490-8.
75. Sullivan KM, et al. *N Engl J Med* 2018; 378: 35-47.
76. Tsukamoto H, et al. *Ann Rheum Dis* 2006; 65: 508-14.
77. Nakamura H, et al. *Mod Rheumatol* 2018; 28: 879-84.

3. 消化管

【Q1. 消化管病変がある場合、食事で注意することはありますか？】

(対応するガイドライン：CQ1, 9)

回答：

上部および下部消化管病変いずれにおいても食習慣・生活習慣の改善が重要です。

解説：

上部および下部消化管病変いずれにおいても食習慣・生活習慣の改善が重要です。具体的には、食事の際にゆっくりと噛むことや、食べる時間を十分に取ることが大切です。上部消化管病変から解説すると、食事の量と回数に関しては、普段の生活から少量を頻回に摂取する（＊本解説文の最後を参照）ことをお勧めします。また大量の飲料を一度に飲むことや、寝る前に食事をすることは避ける方が良いです。食事内容としては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は控えた方が良いです。嗜好としてはアルコール、喫煙を控えること、生活習慣としては適度な運動の習慣化は重要ですが、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工夫が重要です¹⁻³。詳細な機序として、脂肪分の多い食事やチョコレートは食道下部の括約筋の内圧を低下させることで胃内容物の逆流を生じやすくします^{4,5}。脂肪や繊維成分の多い食事は胃での消化時間を延長させる⁶ことから、食残渣の少ない食事（＃本解説文の最後を参照）の摂取が勧められています。また薬剤の影響にも留意する必要があります。例えば抗コリン薬（ブスコパン®など消化管蠕動をおさえる薬剤）、カルシウム拮抗薬（アムロジン®など、腸管が弛緩し消化管蠕動が抑えられる薬剤）は注意が必要です⁷。上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害が生じている場合で、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合には、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が選択肢の一つとなる場合があります。

下部消化管病変に関しては、便秘に対しては、十分な水分摂取を行い^{8,9}、繊維成分の多い食品（代表的なものとして豆、野菜、果物、海藻、きのこ、穀物など）を少なくすること³が望ましいです。反対に下痢に対しては、脂肪の少ない食事（タンパク質が多く、脂質を抑えたもので魚介類（特に白身魚）、赤身肉など。野菜、きのこも挙げられます）の摂取を心がけ、特に中鎖脂肪酸を中心とした食事（ココナッツオイル、パーム油による調理など）が有効です⁸。また、下痢症状が続く場合には、ラクトース（乳糖、牛乳や乳製品に含まれます）¹⁰やフルクトース（果糖、果物やテーブルシュガーに含まれます）¹¹の摂取を避けることも有用な場合があります⁸。

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りません。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となるので、栄養指導の活用をお勧めします⁸。また上部と下部の両方に症状がある場合はこれら両方を勘案した対応が必要にな

るので、主治医の先生と相談して対応を検討することをお勧めします。

* 頻回食の目安について

1日5回程度に分けて食べる方法が一般的です。たとえば、朝・昼・夕の3食に加え、午前・午後などに補食を加えるようなスタイルです。全身性強皮症の患者さんでは、消化管運動が低下しやすく、胃内容物の停滞や逆流を防ぐために、就寝の少なくとも3時間、できれば4時間前までには食事を終えるようにすると望ましいと考えられます（一般に頻回食は1日5～6回、朝・昼・夕の3食に加え、午前・午後・就寝前などに補食を加えるとされますが、強皮症の場合は就寝前の補食は推奨されません）。ただし、食事の内容や消化の具合には個人差があるため、自分にとって無理のない範囲で、主治医や管理栄養士と相談しながら調整していくことが大切です。

食残渣の少ない食事（低残渣食）について

「食残渣の少ない食事（低残渣食）」とは、食後に消化管内に“かす（残渣）”として残る食物繊維などをできるだけ減らし、胃腸への負担を軽くする食事のことを指します。消化吸収されやすく、胃腸にかかる負担を軽減するための食事です。具体的には、白米・うどん・精製パンなどのやわらかい主食、豆腐・白身魚・鶏ささみ・卵（特に固ゆで）など脂肪の少ないたんぱく質源が適しています。野菜や果物は基本的に制限されますが、皮や種を取り除き、やわらかく煮たものを少量とすることは可能です。一方で、玄米やきのこ、海藻、豆類、揚げ物、脂肪の多い肉類、香辛料などは食物繊維や脂肪が多く、胃腸に負担をかけるため避けた方がよいとされています。ただし、低残渣食は栄養バランスが偏りやすいため、長期間続ける場合は医師や管理栄養士の指導のもとで行うことが重要です。自己判断で始めたり中止したりすることは避け、体調や栄養状態に応じて定期的に相談しながら調整しましょう。

【Q2. 飲食物が通り難くなるのはなぜですか?】

（対応するガイドライン：なし）

回答：

強皮症では、主に食道下部の線維化や神経筋制御の異常により、食道の蠕動運動や括約筋機能が障害され、食物の通過が困難になります。

解説：

強皮症の疾患の特徴として線維化による硬化および神経筋制御の異常による機能障害があります。食道も例外ではなく、特に下部が線維化により硬くなることにより、機能障害が生じるもので、飲食物の通過が難しくなるのはこのためです。Q3に対応について記載していますので参考にしてください。

【Q3. 胸焼けがすることがあるのはなぜでしょうか？】

(対応するガイドライン：CQ1-3)

回答：

食道下部が線維化による硬化および神経筋制御の異常による機能障害により、胃酸が食道に逆流し逆流性食道炎をきたすためと考えます。

解説：

食道下部が線維化により硬くなり、加えて神経筋制御の異常による機能障害が生じます。この結果として胃酸が食道に逆流しやすくなるために逆流性食道炎をきたします。逆流性食道炎の症状として胸焼け、胸のつかえ、逆流感などが生じます。

治療としては全身性強皮症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せず、症状を改善する対症療法が主体となりますが、Q1 で述べましたように食習慣・生活習慣の改善がまずは重要です。

次に薬物療法について概説します。消化管の硬化による上部消化管蠕動運動低下の症状（逆流性食道炎、腹部膨満など）に対しては消化管の動き（蠕動）を改善する胃腸機能調整薬にて治療を行うことが提案されています。代表的な薬剤としてメトクロプラミド（プリンペラン®、ドパミン遮断薬、コリン作動性）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ます。報告としては、少数例のびまん皮膚硬化型（dcSSc）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、下部食道括約筋圧の改善がどちらも認められたが、内圧の改善は早期 dcSSc でのみ認められたとする結果が得られています¹²。なお、メトクロピラミドは血液脳関門を通過して脳の神経細胞に作用できるため、錐体外路症状（パーキンソン症状、筋強剛[筋肉がこわばって、身体が動かしにくくなる状態です]、振戦[手や体が自分の意思とは関係なく細かくふるえる症状のことです]など）に注意する必要があります¹³。また、ドンペリドン（ナウゼリン®）は（末梢[脳や脊髄のような中枢神経以外の体の部分]）のドパミン遮断薬：胃や腸の働きに作用し、脳には作用しない）、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にくい利点があります。セロトニン受容体作動薬のモサプリド（ガスモチン®）も、やはりメトクロプラミドと同様な作用を期待できるとされています（錐体外路症状の副作用はありません）¹⁴⁻¹⁶。

逆流性食道炎では胃酸の逆流に伴う粘膜障害による症状があり、これに対しては、胃酸の産生を抑制するプロトンポンプ阻害薬（PPI）の使用が一般的に推奨されています。この点に関しては逆流性食道炎全般的に PPI が有用であるとする比較的十分なエビデンス^{17,18}が存在します。この点から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による逆流性食道炎の治療に対しては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」とも提言^{19, 20}されています。SScに合併する逆流性食道炎にPPIが有用であるとする報告²¹も散見されますが、いずれも少数での検討になります。一方でランソプラゾール（タケプロン®）の有効性を検討した無作為抽出二重盲検試験ではその有効性は半年程度で、1年後の評価では有意差がなかったとする報告²²もあります。また上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤のドンペリドン（ナウゼリン®）やアルギン酸（アルドイド G 内用液 5%®など）などと併用することも効果的であると報告されています^{23, 24}。また別のPPIであるオメプラゾール（オメプラール®）を使用した海外からの報告では本邦での保険上の最大使用量である20mg/日の倍の40mg/日での投与での効果が示されています。SSc患者では一般的な逆流性食道炎の症例と比べて高用量が必要となる可能性が考えられます^{24, 25}。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²⁶もあり留意する必要があります。

また比較的最近登場したボノプラザン（タケキャブ®、カリウムイオン競合型アシッドブロッカー）も、その作用機序からSScの逆流性食道炎に対しても効果が期待されますが、その有効性は少数（15症例）での報告²⁷があるのみです。

前述しました消化管の機能調整薬との併用は推奨されています。また、エリスロマイシン（エリスロシン®）はマクロライド系の抗生物質ですが、胃や小腸の蠕動運動改善作用が期待される（モチリン作用と呼ばれています）薬剤です²⁸⁻³²。また膵臓のランゲルハンス島D細胞や消化管の内分泌細胞から分泌される消化管ホルモンの一つであるソマトスタチン（ガストリン、セレクチン、インスリン、グルカゴンなどの消化管ホルモンを調節）の構造を改変してできたオクトレオチド（サンドスタチン®）^{33, 34}が強皮症患者さん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ります。

全身性強皮症に伴う逆流性食道炎は、食道の線維化や蠕動運動障害のために非常に難治性であることが多く、症状の改善には長期間にわたり内服治療を継続する必要がある場合も少なくありません。個々の患者さんの病態や症状の重さに応じて適切な治療計画を立てることが望まれます。症状が軽減しても自己判断で薬を中断せず、主治医とよく相談しながら、最適な治療期間と服薬管理を進めてください。

【Q4. 胃カメラは毎年すべきですか？】

（対応するガイドライン：CQ3, 19）

回答：

胃カメラを「毎年」すべきかどうかについては明確なエビデンスはありませんが、状況に応じて「定期的」に検査を行うことをお勧めいたします。

解説：

胃カメラ（正式には上部消化管内視鏡検査と言います）を「毎年」すべきかどうかについては明確なエビデンスはありません。しかし、下記に記す通り、状況に応じて「定期的」に検査を行うことをお勧めいたします。頻度に関しては主治医の先生とご相談されると良いと思います。その理由の一つは、逆流性食道炎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³⁵、および正常粘膜からの変化（正常な食道でみられる扁平上皮細胞が胃や小腸にみられる円柱上皮細胞に置き換わる変化で、Barrett 食道と呼ばれます）を生じ^{36,37}、そこから腺癌（扁平上皮細胞から生じる癌が扁平上皮癌、円柱上皮細胞から生じる癌が腺癌です）が発症することがあるからです³⁸。したがって 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ります。バレット食道が広範囲ですと内服薬では難しく、ラジオ波を用いた焼灼療法や内視鏡的な切除術などの侵襲をとまう治療を検討する場合があります。^{39,40}。したがって逆流性食道炎を改善するために、Q3 で前述の通り PPI での治療を行うこと、またドンペリドンやアルギン酸などの消化管の機能調整薬を併用することも効果的です^{41,42}し、ボノプラザンもその作用機序から SSc の逆流性食道炎に対して効果が期待されます（が、現時点では十分なエビデンスはありません）。

【Q5. 重症な逆流性食道炎に対して手術療法を選択するのは、どんな症例ですか？】

（対応するガイドライン：CQ5）

回答：

薬物治療で十分な効果が得られなかった場合、決して頻度は多くありませんが、手術療法が行われることもあります。

解説：

基本的には逆流性食道炎に対しては生活指導、薬物療法が選択肢として優先されますが、手術療法も選択肢の一つとして考慮に入れて良いです。薬物治療で十分な効果が得られなかった場合、決して頻度は多くありませんが、手術療法（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）が行われることもあります⁴³。一方で食道切除術は死亡率を上昇させたとの報告もあり、適応を十分に検討すべきと考えます⁴⁴。また様々な術後の症状を呈することもあり、さらに現時点で最適な手術療法に関する研究も十分ではないことから、慎重に検討すべきと考えます。

【Q6. バルーン拡張術適応は、どのようなケースですか？】

（対応するガイドライン：CQ6）

回答：

上部消化管の通過障害に対して薬物療法が無効であった場合、バルーン拡張術も選択肢の一つとして考慮します。

解説：

上部消化管の通過障害に対して薬物療法が無効であった場合、手術療法とともにバルーン拡張術も選択肢の一つとして考慮することとなります。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^{45,46}もあり、重症例においては考慮してもよいです。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、そこから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⁴⁷もあります。ただし、狭窄部位は線維化／硬化が強く、無理な操作は穿孔（消化管の壁に穴があくこと）のリスクもあることから、慎重に行われるべきです。また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があります。

【Q7. 蠕動運動が低下し、残渣の停滞、異常ガスの発生、吸収障害といった症状に有効な治療はありますか？】

（対応するガイドライン：CQ2, 8-18, 20-24）

回答：

全身性強皮症に対する根治的な治療薬が存在しないため、消化管病変の進展を予防可能な薬剤は現時点では存在しません。したがって対症療法が主体となり、上記の通り各症状に対応する薬剤を使用します。

解説：

残念ながら、全身性強皮症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ません。したがって対症療法が主体とならざるをえない実情があります。ここでは下部消化管について概説します。

まず、生活上の注意点と食事内容については、Q1の後半の記載をご参照ください。下部消化管の蠕動運動低下にともない、小腸内細菌異常増殖症およびこれに伴う異常ガスの発生をきたすことがしばしばあります。30－40%程度の患者さんにみられ、健常人と比較し10-20倍合併しやすいとされています⁴⁸。その治療として、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が推奨されています⁴⁹。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ています⁴⁹⁻⁵¹。なお、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、個々の患者さんの症状により判断することになります。また

抗菌薬での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎（抗生物質の影響などで腸内のバランスが崩れ、有害な菌[クロストリジウム・ディフィシル]が増えて腸に炎症を起こす病気で、激しい下痢や腹痛を引き起こすことがあります）を考慮する必要があります。

また下部消化管の蠕動運動低下の症状として便秘、腹部膨満がありますが、重症化すると偽性腸閉塞（腸に実際の詰まりはないのに動きが悪くなり、おなかの張りや便が出にくくなる状態です）や腸管囊腫様気腫症（腸壁の中に空気がたまった小さな袋[囊腫]がたくさんできる病気で、おなかの痛みや張りを起こすことがあります）を呈することもあります。ドンペリドン^{52,53}やモチリン作用を有するエリスロマイシン⁵⁴は偽性腸閉塞に有用で、メトクロプラミド^{55,56}やモサプリド⁵⁷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、上部消化管と同様のアプローチが取られます。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ります。なお他剤が無効な難治例の腸の蠕動運動低下に対してオクトレオチドが、消化管蠕動運動の改善作用を持つ漢方薬として、大建中湯が選択肢として挙げられることもあります。またSSc患者において抗菌薬などとの併用下でのパントテン酸投与が有効であったとする国内の症例報告が少数ながら（2編）存在します^{58,59}。また酸素療法も選択肢の一つとして挙げられます⁶⁰。

一方で、上部消化管病変と異なり、重篤な下部消化管病変による通過障害に対しては限られた場合を除き手術療法を行わないことが勧められています。過去の報告からは、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腸管の動きの低下によるもので、術後に悪化を認めることがあることも報告されており、可能な限り保存的に治療するほうが望ましいです⁶¹。手術療法は治療抵抗性の腸管の閉塞（偽性腸閉塞）、腸管の気腫（腸管囊腫様気腫症）により消化管に穴が開いてしまう（穿孔）場合に限られ^{62,63}、回盲弁（小腸と大腸の間にある弁で、食べ物の通過を調整し、腸の内容物が逆流しないようにする働きがあります）の温存が望ましいことが報告されています⁶⁴。

吸収不良を伴う重篤な下部消化管病変を持つ患者さんの管理として、高濃度の栄養成分を点滴によって投与する治療（太い血管に投与しますので、「中心静脈栄養」ともよばれます）が選択肢の一つとして提案されています。データベースによるサーチからは全身性強皮症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ありませんが、いくつか可能性を示す報告があります。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可能な患者さんでは中心静脈栄養法が考慮されるとしています⁶⁵⁻⁶⁹。Harrisonらによる強皮症患者さん25名を対象とした在宅中心静脈栄養の長期予後に関する報告⁶⁵では、2年、5年、10年の生存率はそれぞれ75%、37%、23%でしたが、死亡原因の64%は中心静脈栄養に関連するものではありませんでした。カテーテルに関連する合併症としては閉塞、敗血症、中心静脈血栓症が挙げられるものの、頻度は決して多くありませんでした⁷⁰。蠕動運動低下に伴う便秘に対

する治療についてはQ8を参照ください。

【Q8. 消化管症状に効果のある新しい薬はありますか（特に蠕動運動低下に伴う便秘に対する薬剤について）？】

（対応するガイドライン：CQ20-24）

回答：

近年さまざまな新薬が登場していますが、全身性強皮症の腸管蠕動運動低下に特化した形で有効性を示す文献は存在しません。一方、全身性強皮症ではありませんが、腸の蠕動運動低下をきたす疾患一般に対する治療効果が報告され、選択肢の一つとして提案可能な薬剤がいくつかあります。

解説：

近年さまざまな新薬が登場していますが、データベースによるサーチからは全身性強皮症の腸管蠕動運動低下に特化した報告は存在しません。全身性強皮症ではないものの、腸の蠕動運動低下をきたす疾患一般に対して治療効果が報告され、選択肢の一つとして提案可能な薬剤が下記の通りいくつかあります。

エロビキシバット：腸管への胆汁酸の輸送を促進することにより、便秘を改善する薬剤です。特発性慢性便秘症に対する臨床試験が行われ、その効果が報告されています⁷¹。

ポリエチレングリコール：主に特発性慢性便秘症に対する臨床試験が行われ、その効果が数多く報告されています。これらの比較試験の結果を統合した解析（メタアナリシス）からは、他の薬剤と比較して副作用が少なく、効果が認められる薬剤とされています⁷²。

ラクツロース：慢性便秘症に対する短期間の効果と安全性を示す臨床研究があります⁷³。

リナクロチド：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を改善する薬剤です。アメリカの単施設コホート研究（薬剤の使用とその経過を前向きに観察した研究）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（薬を飲んだときに、体に強い悪い影響やつらい副作用が少なく、続けやすいことを意味します）が示唆されています⁷⁴。

ルビプロストン：小腸における2型塩素チャネルを活性化し、腸液分泌を促すことで便秘を改善する薬剤です。すでに慢性特発性便秘症^{75, 76}、便秘型過敏性腸炎^{77, 78}、オピオイド誘発便秘⁷⁹に対する臨床試験が多数行われ、有用性が報告されています。

【文献】

1. De Vault KR, et al. Arch Intern Med 1995; 155: 2165-73.
2. Rose S, et al. Gastroenterol Clin North Am 1998; 27: 563-94.
3. Sallam H, et al. Aliment Pharmacol Ther 2006; 23: 691-712.
4. Wright LE, et al. Am J Dig Dis 1975; 20: 703-7.
5. Murphy DW, et al. Am J Gastroenterol 1988; 83: 633-6
6. Camilleri M, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 18-37.
7. Kirby DF, et al. Curr Opin Rheumatol 2014; 26: 621-9
8. Gyger G, et al. Rheum Dis Clin North Am 2015; 41: 459-73.
9. Young MA, et al. Rheumatic Dis Clin North Am 1996; 22: 797-823.
10. Marie I, et al. Aliment Pharmacol Ther 2016; 44: 1123-33.
11. Marie I, et al. Medicine (Baltimore) 2015; 94: e1601.
12. Mercado U, et al. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 685-8.
13. Camilleri M, et al. Am J Gastroenterol 2013; 108: 18-37.
14. 佐藤伸一ほか：臨床と研究 2007; 84: 1553-6.
15. Boeckxstaens GE, et al. Am J Gastroenterol 2002; 97: 194-7.
16. 佐藤伸一ほか：臨床と研究 2002; 79: 2033-5.
17. Chiba N, et al. Gastroenterology 1997; 112: 1798-810.
18. Sigterman KE, et al. Cochrane Database Syst Rev 2013; 2013: Cd002095.
19. Allanore Y, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39.
20. de Vries-Bouwstra JK, et al. J Rheumatol 2020; 47: 249-54.
21. Foocharoen C, et al. Sci Rep 2020; 10: 769.
22. Pakozdi A, et al. Clin Exp Rheumatol 2009; 27: 5-8.
23. Foocharoen C, et al. Rheumatology (Oxford) 2017; 56: 214-222.
24. Stern EK, et al. Neurogastroenterol Motil 2018; 30: 10.1111/nmo.13247.
25. Wipff J, et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 2882-8.
26. Host LV, et al. Rheumatology (Oxford) 2021; 60: 849-54.
27. Tabuchi M, et al. Biomed Rep 2021; 14: 25.
28. Fiorucci S, et al. Scand J Gastroenterol 1994; 29: 807-13.
29. Annese V, et al. Gastroenterology 1992; 102: 823-8.
30. Tomomasa T, et al. Dig Dis Sci 1986; 31: 157-61.
31. Fiorucci S, et al. Am J Gastroenterol 1994; 89: 550-5.
32. Verne GN, et al. Dig Dis Sci 1995; 40: 1892-901.
33. Soudah HC, et al. N Engl J Med 1991; 325: 1461-7.
34. Nikou GC, et al. J Clin Rheumatol 2007; 13: 119-23.
35. Fussner H, et al. Hautarzt 1988; 39: 291-7.

36. Katzka DA, et al. Am J Med 1987; 82: 46-52.
37. DeVault K, et al. Ann N Y Acad Sci 2013; 1300: 278-95.
38. Wipff J, et al. Arthritis Rheum 2005; 52: 2882-8.
39. Kirby DF, et al. Curr Opin Rheumatol 2014; 26: 621-9
40. Spechler SJ, et al. Gastroenterology 2011; 140: e18-e52.
41. Foocharoen C, et al. Rheumatology (Oxford) 2017; 56: 214-22.
42. Stern EK, et al. Neurogastroenterol Motil 2018; 30: e13247.
43. Aiolfi A, et al. Langenbecks Arch Surg 2021; 406: 1353-61.
44. Kent MS, et al. Ann Thorac Surg 2007 ; 84 : 1710-5.
45. 飯島亜由子ほか：皮膚科の臨床 2007; 49: 2016.
46. 池田正仁ほか：臨床と研究 1992; 69: 3541-4.
47. Serban D, et al. Chirurgia (Bucur) 2014; 109: 396-401.
48. Feng X, et al. Clin Rheumatol 2021; 40: 3039-51.
49. Allanore Y, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39.
50. Sakkas LI, et al. Dig Dis Sci 2018; 63: 834-44.
51. Gyger G, et al. Rheum Dis Clin North Am 2015; 41: 459-73.
52. Sjögren RW. Curr Opin Rheumatol 1996; 8: 569-75.
53. Panganamamula KV, et al. Curr Treat Options Gastroenterol 2005; 8: 3-11.
54. Emmanuel AV, et al. Aliment Pharmacol Ther 2004; 19: 687-94.
55. Sjögren RW. Arthritis Rheum 1994; 37: 1265-82.
56. Battle WM, et al. Ann Intern Med 1981; 94: 749-52.
57. Snape WJ Jr. Scand J Gastroenterol Suppl 1984; 96: 55-60.
58. 佐藤伸一ほか：臨床と研究 2007; 84: 1553-6.
59. 佐々木哲雄ほか：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.
60. 樫野かおりほか：臨皮 2006; 60: 247-51.
61. Saketkoo LA, et al. J Rheumatol 2007; 34: 1777-8.
62. Lindsey I, et al. Dis Colon Rectum 2003; 46: 1706-11.
63. Tsuda H, et al. Taiwan J Obstet Gynecol 2016; 55: 26-9.
64. Quiroz ES, et al. Am J Med Sci 1995; 310: 252-5.
65. Mecoli C, et al. J Rheumatol 2014; 41: 2049-54.
66. Harrison E, et al. Clin Nutr 2015; 34: 991-6.
67. Brown M, et al. Rheumatology (Oxford) 2008; 47: 176-9.
68. Ng SC, et al. Arthritis Rheum 1989; 32: 212-6.
69. Jawa H, et al. J Rheumatol 2012; 39: 1004-7.
70. Bharadwaj S, et al. J Clin Gastroenterol 2015; 49: 559-64.

71. Nakajima A, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2018; 3: 537-47.
72. Zhu L, et al. PLoS One 2018; 13: e0196128.
73. Kang SJ, et al. J Neurogastroenterol Motil 2021; 27: 499-512.
74. Dein EJ, et al. BMC Gastroenterology 2021; 21: 174.
75. Luthra P, et al. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019; 4: 831-4.
76. Nelson AD, et al. Gut 2017; 66: 1611-22.
77. Passos MDCF, et al. Arq Gastroenterol 2020; 57: 498-506.
78. Nelson AD, et al. Aliment Pharmacol Ther 2021; 54: 98-108.
79. Nee J, et al. Clin Gastroenterol Hepatol 2018; 16: 1569-84.

4. 腎臟

【Q1. 強皮症腎クリーゼの危険因子は何ですか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性、急速に進行するびまん皮膚硬化、高用量のステロイド（グルココルチコイド）使用、新規の溶血性貧血、血小板減少、新規心膜炎

解説：

強皮症腎クリーゼ¹⁻⁹の危険因子は、全身性強皮症ガイドラインの CQ2 に記載されているように、次の臨床症状および検査結果があります¹⁰⁻¹⁷。

- 1) 抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性^{13, 14}：全身性強皮症の病態には自己免疫が関与しています。その一つの根拠が特異的な自己抗体の存在です。全身性強皮症には、多くの自己抗体が認められますが、その中で抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性の患者さんが、高頻度に強皮症腎クリーゼを発症します。この自己抗体を有する日本人の患者さんは、8%とする報告、それ以下とする報告があり、稀に発現する自己抗体です。
- 2) 急速に進行するびまん皮膚硬化型¹⁵：急速な皮膚硬化を呈することも危険因子ですが、このタイプは、抗 Scl-70（トポイソメラーゼⅠ）抗体陽性と抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性の2種類の自己抗体陽性の全身性強皮症に高頻度に認められます。しかし、抗 Scl-70（トポイソメラーゼⅠ）抗体陽性の患者さんは、強皮症腎クリーゼの発症とは関連がありません。つまり、この危険因子は抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性と関連しているものでした。
- 3) 高用量のステロイド（グルココルチコイド）使用¹⁴：重度の皮膚硬化に対して、従来、高用量のステロイドを治療薬として用いていました。しかし、その治療群に強皮症腎クリーゼが高頻度で認められることが解明されました。プレドニゾロン換算 15mg/日以上を6ヶ月以上続けた場合を高用量とされています。
- 4) 新規の溶血性貧血、血小板減少¹⁴：強皮症腎クリーゼの腎病変では、動脈の内腔の狭小化が生じていることが病理学的な研究によって示されてきました。動脈の内腔狭小化に伴い、微小血管障害性溶血性貧血が生じます。この場合には、病理組織が無くても強皮症腎クリーゼを強く疑うこととなります。
- 5) 新規心膜炎¹⁴：心膜炎に伴う心嚢液貯留やうっ血性心不全が見られることがありますが、その原因は明らかではありません。

【Q2. 強皮症腎クリーゼ誘発に関連するステロイド（グルココルチコイド）投与量や投与期間はどれくらいですか？】

(対応するガイドライン：CQ4, CQ5)

回答：

10mg-15mg/日以上プレドニゾロン内服治療を6ヶ月以上

解説：

強皮症腎クリーゼの発症に関わる危険因子に記載したように、ステロイド（グルココルチコイド）での治療は、強皮症腎クリーゼ発症の可能性を考えて、リスクとベネフィットを考えて行う必要がある¹⁰⁻¹²ことは間違いありません。ステロイドと強皮症腎クリーゼ発症の関連の根拠は、多くの臨床観察研究の結果から導き出されたものです。そのため、基礎科学的根拠は無いのですが、現在広く考えられている強皮症腎クリーゼ誘発の危険な量は、プレドニゾロン換算で、1日量が15mgを超え、6カ月以上に渡って長期間用いるときです。2000年前後の線維化に対する治療にステロイドが用いられていた時代と異なって、近年では、線維化に対して複数の免疫抑制薬が第一選択薬とされてきています。免疫抑制薬の中では、カルシニューリン阻害薬は間質性肺疾患などの線維化に用いられことがあります。ステロイドと同様、強皮症腎クリーゼ発症に対する危険因子となりうると思われます⁹。2024年には、日本においてもミコフェノール酸モフェチル（セルセプト[®]）が保険適用を得たことにより、間質性肺疾患をはじめとする線維化に用いられるようになり、ステロイドやカルシニューリン阻害薬の使用は今後減少することが予想されます。

【Q3. 強皮症腎クリーゼを疑う自覚症状は何ですか?】

（対応するガイドライン：CQ 6）

回答：

頭痛、めまい、浮腫、胸痛

解説：

強皮症腎クリーゼでは、腎性悪性高血圧症を呈しますので、頭痛やめまいが認められます。腎性悪性高血圧症とは、腎臓の組織からレニンが過剰に産生されその結果、アンジオテンシンという血管収縮に関わる因子が過剰となり、高血圧症を呈する病態を示します^{3,4}。腎機能障害は急性あるいは亜急性に進行するために、進行する下肢や顔面の浮腫が認められます。これらの臨床的な症状と、血液検査の結果が重要です。急速に上昇する血清クレアチニンや血漿レニン活性が認められます。この時期には、できるだけ早く治療を開始する必要があります。治療の目標は、収縮期血圧と血清クレアチニンの正常化を測ることです。急性心膜炎や心不全を合併する場合は、胸痛が認められますので、虚血性心疾患や肺高血圧症などの全身性強皮症に伴う心疾患との鑑別も重要です。

【Q4. 強皮症腎クリーゼではどのような治療が行われますか?】

(対応するガイドライン：CQ 3, CQ 7, CQ 8, CQ 9, CQ 10, CQ 11)

回答：

強皮症腎クリーゼの治療では、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬により、血圧を迅速に低下させることが最優先されます。

解説：

複数の研究で、血圧を正常に保つことが腎臓の機能を保護し、命を守るために重要であることが報告されています¹⁸⁻²⁹。

強皮症腎クリーゼ治療の第一選択薬は、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬です。これは一般的な高血圧の治療にも用いられる薬で、強皮症腎クリーゼ治療では特にカプトプリルなどの即効性のある ACE 阻害薬が少量から投与されます。治療開始後、72 時間以内に血圧の正常化を目指し、必要に応じて薬の量を調整していきます²²。

もし ACE 阻害薬だけで血圧が十分に下がらない場合には、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン受容体拮抗薬といった他の降圧薬が併用されます²⁶⁻²⁸。これらの薬剤は症例報告では有効性が示されているものの、ACE 阻害薬のように複数の前向き研究において有効性が示されているわけではありません。また、腎機能が急激に悪化する場合には、血液透析が行われることがあります¹⁹。血液透析は、腎臓の機能が十分に働かなくなった場合に血液中の老廃物や余分な水分を取り除く治療法です。

さらに、強皮症腎クリーゼでは血栓性微小血管障害症という特殊な病態を合併することがあります。この場合、血漿交換療法が行われることがあります²⁷⁻²⁹。血漿交換とは、患者さんの血液を体外で血球成分と血漿成分に分け、血漿を健常人の血漿やアルブミンに置き換える治療法です。

【Q5. 急性腎障害を呈する場合には強皮症腎クリーゼ以外に可能性のある腎障害は何ですか？】

(対応するガイドライン：CQ 1)

回答：

高血圧を伴わない急性腎障害、半月体形成性糸球体腎炎、MPO-ANCA 関連血管炎

解説：

1990 年代から全身性強皮症に高血圧を伴わない急性腎障害が発症することが知られていました。その一つに、半月体形成性糸球体腎炎が挙げられます。この腎炎は、自己抗体の一つである抗ミエロペルオキシダーゼ好中球細胞質抗体（MPO-ANCA）が関与していると考えられています⁵⁻⁷。同時期の日本の研究によると、全身性強皮症における MPO-ANCA に

よる腎障害の発症頻度は0.2～6%とされています⁷。MPO-ANCAは微小血管に炎症を引き起こし、腎障害をもたらします。倦怠感など一部の症状は共通していますが、強皮症腎クリーゼとは異なり手足にしびれや紫斑などの皮膚症状が見られることがあります。

【Q6. 慢性腎疾患を呈する場合にはどんな病態を考えますか？】

(対応するガイドライン：CQ1)

回答：

薬剤性腎障害、高血圧・糖尿病・脂質異常症に起因する腎障害

解説：

全身性強皮症における慢性腎疾患の原因として、かつて最も頻度が高かったのは薬剤性腎障害でした。1990年代に、全身性強皮症の線維化病変に対してD-ペニシラミンという薬剤が広く使用されていたためです⁸。しかし、この薬剤の有用性に疑問が生じたため³⁰、現在ではその使用頻度が大幅に減少し、D-ペニシラミンによる腎障害はほとんど見られなくなりました。一方、現在でも全身性強皮症の治療で用いられるカルシニューリン阻害薬（欧米ではシクロスポリンA、日本ではタクロリムス）は、薬剤性腎障害を引き起こす可能性があり、慎重な管理が必要であると考えられています⁹。

さらに、全身性強皮症患者においても、高血圧、糖尿病、脂質異常症などの生活習慣病が腎機能低下を加速させることが知られています。これらの生活習慣病は、肥満、喫煙、過度の飲酒、運動不足、ストレスといった共通の原因に関連しており、これらのリスク要因への注意が必要です。

【Q7. 日本において強皮症腎クリーゼで透析となる頻度はどれくらいですか？】

(対応するガイドライン：CQ10)

回答：

欧米では強皮症腎クリーゼで透析となる頻度は30-60%と報告されています。日本では症例報告はされていますが、症例を集積し頻度を集計した報告は検索した範囲ではありませんでした。単施設における少数強皮症腎クリーゼ患者の報告からは50%程度と推測されます。

解説：

ACE阻害薬が治療に用いられるようになり、生命予後は大幅に改善しました。しかし、欧米からの報告では強皮症腎クリーゼで透析となる患者の頻度は30-60%で、決して少ないとは言えません^{12, 19, 23}。日本の強皮症腎クリーゼで透析となる頻度の詳しい報告はありませ

んが、単施設における少数強皮症腎クリーゼ患者の報告³¹から50%程度と推測されます。日本における強皮症腎クリーゼで透析となる頻度は欧米と同じくらいと推測されます。

【Q8. 強皮症腎クリーゼにて透析となった場合には離脱できる頻度はどれくらいですか？】

(対応するガイドライン：CQ10)

回答：

約55%で透析から離脱したと欧米で報告されています。

解説：

強皮症腎クリーゼにて透析となった場合でも、ACE阻害薬継続により18か月以内(平均8か月)に約55%で透析から離脱できたと報告されています¹⁹。大切なのは、透析中もACE阻害薬を継続することです。

【文献】

1. Walker UA, et al. Ann Rheum Dis 2007; 66: 754-63.
2. Hashimoto A, et al. Mod Rheumatol 2012; 22: 272-9.
3. Bose N, et al. Semin Arthritis Rheum 2015; 44: 687-94.
4. Batal I, et al. Int J Rheumatol 2010; 2010: 543704.
5. Endo H, et al. J Rheumatol 1994; 21: 864-70.
6. Omote A, et al. Internal medicine (Tokyo, Japan) 1997; 36: 508-13.
7. Hashimoto H, et al. Annual Report of The Research Committee of Intractable Vasculitis Diseases, The Ministry of Health and Welfare of Japan, 1999.
8. Derk CT, et al. J Rheumatol 2003; 30: 1616-20.
9. Denton CP, et al. Br J Rheumatol 1994; 33: 90-2.
10. Moinsadeh P, et al. J Rheumatol 2020; 47: 241-8.
11. Steen VD, et al. Arthritis Rheum 1998; 41: 1613-9.
12. Teixeira L, et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 110-6.
13. Takada D, et al. Mod Rheumatol 2018; 28: 369-72.
14. Steen VD, et al. Am J Med 1984; 76: 779-86.
15. Steen VD, et al. Arthritis Rheum 1997; 40: 1146-51.
16. Nguyen B, et al. Arthritis Rheum 2011; 63: 530-4.
17. Yanaba K, et al. Clin Rheumatol 2012; 31: 835-9.
18. Penn H, et al. QJM 2007; 100: 485-94.
19. Steen VD, et al. Ann Intern Med 2000; 133: 600-3.

20. Steen VD, et al. Ann Intern Med 1990; 113: 352-7.
21. Beckett VL, et al. Mayo Clin Proc 1985; 60: 763-71.
22. Smith CD, et al. Arthritis Rheum 1984; 27: 826-8.
23. Steen VD. Rheum Dis Clin North Am 2003; 29: 315-33.
24. Caskey FJ, et al. Lancet 1997; 349(9052): 620.
25. Walker KM, et al. Semin Arthritis Rheum 2012; 42: 42-55.
26. Dhaun N, et al. Am J Kidney Dis 2009; 54: 726-31.
27. Zanatta E, et al. Autoimmun Rev 2018; 17: 882-9.
28. Chrabaszcz M, et al. Kidney Blood Press Res 2020; 45: 532-48.
29. Gouin A, et al. Kidney Int Rep 2021; 6: 1015-21.
30. DeMarco PJ, et al. Arthritis Rheum 2002; 46: 2983-9.
31. 増古紳太郎ほか：日本透析医学会雑誌, 2017; 50: 207-12.

5. 心臟

【Q1. 治療が必要な心病変にはどのようなものがありますか？】

(対応するガイドライン：CQ1, CQ2)

回答：

全身性強皮症に合併する心病変には心臓が広がりにくくなる拡張障害が最も多く、その他にも収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症（大動脈弁、僧帽弁）などがあります。それぞれの異常に応じた治療が必要になります。

解説：

・全身性強皮症の患者さんでは心臓に障害が生じることも少なくありません。具体的には、心臓の収縮力が低下する収縮不全、心臓が広がりにくくなる拡張不全、不整脈、弁膜症、心嚢液貯留、肺高血圧症に伴う右心不全などがあります¹。自覚症状としては胸が苦しい、胸が痛い、動悸などがありますが、症状から病態を特定するのは困難です。

・特に頻度が高いのは拡張不全で、全身性強皮症の重要な病態である「線維化」が心臓にも及ぶ結果、心臓が硬くなり、広がりにくくなります²⁻¹⁰。広がりにくくなった心臓は十分な血液を蓄えることができず、結果として全身に送り出す血液の量が低下してしまいます。患者さんによっては収縮力も低下して収縮不全の状態になることもあります。いずれの場合にも進行すれば全身の血液の循環を維持することができない、「心不全」の状態に陥ってしまいます。一般的に、収縮不全や拡張不全を生じる原因として多いのは狭心症、心筋梗塞などの虚血性心疾患ですが¹¹、全身性強皮症の患者さんで虚血性心疾患がないにも関わらず収縮不全や拡張不全がある場合には、全身性強皮症そのものによる心臓の障害を疑います。

・不整脈には大きく2種類あり、心臓内の電気の伝わりが悪くなる伝導障害と、本来の心臓の電気信号の発生源とは違ったところから刺激が発生してしまう期外収縮があります¹²。

・伝導障害は病型に関係なく罹病期間の長い患者さんにみられ、心臓の上の部屋（心房）と下の部屋（心室）の電氣的なつながりが遮断されたことによって生じる完全房室ブロックの場合には、機械でそれぞれの部屋を刺激する、ペースメーカーの挿入が必要になります。

・期外収縮の多くは経過観察で良いですが、稀に命の危険につながるような不整脈に移行してしまふことがあります。そのような危険が高いと判断された場合には、不整脈を抑制する薬剤を使用する、不整脈のもとになっているところにカテーテルで高周波電流を流し

て異常な電気信号を止める（カテーテルアブレーション）、命の危険に直結する不整脈が発生してしまった場合にすぐに電気ショックをかけられる装置(植込型徐細動器)を植込む、などの対処が必要なこともあります。不整脈についての治療方針を決めるには、24時間連続して心電図を記録するホルター心電図検査が有用です。

・心嚢液貯留とは、心臓の周りを覆っている膜と心筋の間に炎症による液体がたまることで、高度になると心臓の動きが障害されて血液を送り出せなくなってしまう¹³。このような状態を心タンポナーデと呼びます。緊急時には針をさして液体を取り除くことが必要になります。

【Q2. 心病変を評価するための検査にはどのようなものがありますか？】

（対応するガイドライン：CQ3, CQ4）

回答：

血液検査では心臓に負担がかかった時に心臓から分泌されるホルモンである BNP 及び NT-proBNP の測定が有用です。画像検査としては心エコー、心臓 MRI や心筋シンチグラフィなどが有用です。

解説：

・血液検査で広く心病変全体のマーカーになるものとして、BNP(脳性ナトリウム利尿ペプチド)と NT-proBNP(ヒト脳性ナトリウム利尿ペプチド前駆体N端フラグメント)があります。これらは心臓(主に心室)から分泌されるタンパク質で、心臓に負荷がかかると心筋細胞から proBNP という物質が合成されます。これが蛋白分解酵素により、生理活性のある BNP と生理活性のない NT-proBNP に切断されます。これらは心臓に負荷がかかると分泌されるので、収縮障害、拡張障害いずれの場合でも、さらには冠動脈疾患、不整脈、弁膜症などでも心臓に負荷がかかれば上昇します¹⁴⁻¹⁸。

・心筋を構成するタンパク質であるトロポニン T やトロポニン I は、心筋が傷害を受けると血液中に出てくるため、血液検査におけるこれらの上昇は心筋損傷の指標となります¹⁹⁻²³。

・さらに心病変の具体的な原因を調べるためには、心電図、胸部エックス線、心エコー、心臓 MRI、心筋シンチグラフィなどが有用です。

・心エコーは全身性強皮症に伴う心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もので、収縮能、拡張能、弁膜症など多くの心病変を検出することができます²³⁻²⁸。

・心筋の線維化を評価するに当たっては、心臓 MRI が有用です。造影剤を用いた遅延造影 MRI により、全身性強皮症患者の約 2/3 に心筋の線維化を認めたとの報告もあり²⁹⁻³³、長期間(15 年以上)レイノー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ています²⁹。

・全身性強皮症の患者さんでは、冠動脈造影で心臓の栄養血管に有意狭窄を認めない場合でも心筋血流シンチグラフィーで集積低下を認める場合があります³⁴、心筋シンチグラフィーも心臓病変の検出に有用です。無症状の全身性強皮症患者さんでも負荷心筋血流シンチグラフィーを行うと約 60%の人で血流低下を認めたという報告もあり³⁵、全身性強皮症による心筋障害の早期診断に有用と考えられます。

【Q3. 心臓病変に対する有効な治療にはどのようなものがありますか？】

(対応するガイドライン：CQ5)

回答：

カルシウム拮抗薬、アンギオテンシン変換酵素阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬などが全身性強皮症に伴う心臓病変に対する治療として用いられます。全身性強皮症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ありません。

解説：

・心筋の線維化による収縮不全、拡張不全を生じた場合には、現時点では全身性強皮症が原因であるからということで特別な治療がある訳ではなく、一般的な心不全の治療を行うことになります。具体的には、心臓を保護する作用のあるアンギオテンシン変換酵素 (ACE)阻害薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬 (ARB) が用いられます^{5, 36}。

・ β 受容体遮断薬も心臓を保護する薬として重要ですが、レイノー現象など末梢循環を悪化させる恐れがあるので、使用するかどうかはそれぞれの患者さんの状態によって慎重に判断する必要があります。

・また、高血圧や狭心症の治療薬であるカルシウム拮抗薬が、全身性強皮症患者さんにおいて収縮力保持に有効であったとの報告もあり、カルシウム拮抗薬は全身性強皮症に伴う心臓病変に対して有用である可能性があります³⁷⁻³⁹。

・体に余分な水分がたまっている場合には、肺高血圧によって右心不全を生じた場合と同様に尿量を増やす利尿薬も使用します。

・最近では、血液中の余分な糖を尿中に出して血糖値を下げる薬剤であるSGLT2阻害薬という薬や、ACEやARBといった心臓を保護する薬の作用をさらに高めた、サクビトリルバルサルタンという薬が心不全の患者に広く使用されるようになっており、心不全を合併した全身性強皮症の患者さんにも使用が広がっていくものと考えられます。これまで拡張障害に確実に効果がある治療法がありませんでしたが、SGLT2阻害薬は拡張障害にも有効であることが示されたため、特にその効果が期待されています。

・その他の治療としては、それぞれ生じている異常に対処することになります。冠動脈疾患の場合には、カテーテルで狭くなっている血管を広げる治療(経皮的冠動脈形成術)や、重症の場合には外科手術(冠動脈バイパス術)などが行われます。不整脈に対してはカテーテルアブレーションやペースメーカー植込みが必要となることもあります。重症の弁膜症に対しては、外科的に弁を修復したり(弁形成術)、機械弁や生体弁(ウシの心膜やブタの心臓弁を用いて作った弁)に取り替えたりすることもあります(弁置換術)。大動脈弁狭窄症の場合には、最近では経カテーテル的大動脈弁置換術(TAVI)が広く行われるようになっていきます。

・全身性強皮症の患者さんに合併した心病変に対してステロイドは無効のことが多いため通常は使用されませんが、心外膜炎に対しては有効な場合があり、実際に使用されることもあります⁴⁰⁻⁴²。

【文献】

1. Gabrielli A, et al. N Engl J Med 2009; 360: 1989-2003.
2. de Groote P, et al. Ann Rheum Dis 2008; 67: 31-6.
3. Hinchcliff M, et al. Clin Exp Rheumatol. 2012; 30(2 Suppl 71): S30-7.
4. Meune C, et al. Arthritis Rheum. 2008; 58 :1803-9.
5. Lee SW, et al. Clin Exp Rheumatol 2010; 28 (Suppl. 58): S12-7.
6. Vemulapalli S, et al. Scand J Rheumatol 2017; 46: 281-7.
7. Tennøe AH, et al. J Am Coll Cardiol. 2018; 72: 1804-13.
8. Hui M, et al. Clin Rheumatol 2021; 40: 4589-96.
9. Hinze AM, et al. Arthritis Rheumatol 2022; 74: 849-59.
10. Muangchan C, et al. J Rheumatol 2013; 40: 1545-56.
11. Ungprasert P, et al. Clin Rheumatol 2014; 33 :1099-104.
12. Vacca A, et al. Rheumatology (Oxford) 2014;53:1172-7.
13. Maione S, et al. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 721-7.
14. Ivanovic BA, et al. Echocardiography 2012; 29: 307-17.

15. Sugiyama K, et al. *Int J Rheum Dis* 2019; 22: 1016-22.
16. Allanore Y, et al. *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 :1885-9.
17. Giallafos I, et al. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 313-21.
18. Allanore Y, et al. *Int J Cardiol* 2016; 223: 385-9.
19. Nordin A, et al. *Scand J Rheumatol* 2017; 46: 226-35.
20. Bissell LA, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2019; 58: 1221-6.
21. Bosello S, et al. *Eur J Intern Med* 2019; 60: 46-53.
22. Ross L, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2021; 51: 299-309.
23. Bissell LA, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2017 ; 56: 912-21.
24. Guerra F, et al. *Eur J Prev Cardiol* 2018; 25: 1598-1606.
25. van Wijngaarden SE, et al. *J Rheumatol* 2019; 46: 405-15.
26. Karadag DT, et al. *Clin Rheumatol*. 2020; 39: 37-48.
27. Civieri G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2021; 60: 103-7.
28. Zairi I, et al. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)* 2019 ; 68: 226-31.
29. Hachulla A-L, et al. *Ann Rheum Dis* 2009; 68: 1878-84.
30. Kobayashi H, et al. *J Rheumatol* 2009; 36: 106-12.
31. Tzelepis GE, et al. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827-36.
32. Poindron V, et al. *Semin Arthritis Rheum*. 2020; 50: 128-34.
33. Bordonaro V, et al. *Clin Radiol* 2021; 76: 162.e1-162.e8.
34. Follansbee WP, et al. *N Engl J Med*. 1984; 310: 142-8.
35. Papagoras C, et al. *Clin Rheumatol*. 2014; 33: 1105-11.
36. Kahan A, et al. *Clin Pharmacol Ther* 1990; 47:483-9.
37. Allanore Y, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 218-21.
38. Vignaux O, et al. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1268-73.
39. Kahan A, et al. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 15: 249-253.
40. Sato T, et al. *Jpn J Allergol* 2006; 55: 827-31.
41. Quartier P, et al. *J Rheumatol* 2002; 29: 1767-73.
42. De Luca G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2020; 59: 2523-33.

6. 肺高血压症

【Q1. 肺高血圧症の原因にはどのようなものがありますか？】

(対応するガイドライン：CQ1, CQ6, CQ14, CQ15, CQ16)

回答：

世界保健機関（WHO）により、大きく5つに分類されています。すなわち肺高血圧の原因が肺毛細血管の前後どちらが主であるかと、肺高血圧症の原因となる背景疾患により肺動脈性肺高血圧症、左心系疾患に伴う肺高血圧症、肺疾患に伴う肺高血圧症、慢性血栓塞栓性肺高血圧症、その他の原因による肺高血圧症に分類されています。

解説：

- ・全身の血圧は収縮期 120mmHg、拡張期 80mmHg 程度が正常ですが、肺の血圧はそれよりもずっと低く、収縮期 15～30mmHg、拡張期 4～12mmHg、平均 10～18mmHg が正常です。肺の血圧が何らかの原因により上昇し、平均の圧力が 25mmHg 以上となった状態を肺高血圧症といいます。

- ・一口に肺高血圧と言っても、実はその原因は様々です。その原因を考えるに当たり、図のように高速道路から料金所を通過して一般道に降りるときのことを想像して下さい。この際、高速道路が肺動脈、料金所が肺やその周囲の組織、一般道が肺静脈やさらにその下流の左心房、左心室だと考えて下さい。高速道路の渋滞が肺高血圧を意味すると考えたとき、高速道路そのものに事故や車線規制が発生すれば当然渋滞が起こります。これが「肺動脈性肺高血圧症」と呼ばれるものです。また、肺動脈に血栓が詰まった結果として肺高血圧になるものを「慢性血栓塞栓性肺高血圧症」と呼びます。しかし、高速道路そのものに問題がなくても、その先の料金所や一般道に問題が生じて、一般道になかなか降りることが出来ないため、やはり高速道路は渋滞します。「料金所＝肺やその周囲の組織」の問題により生じる肺高血圧症を「肺疾患に伴う肺高血圧症」といいます。さらに、さらに下流の左心系の問題（＝一般道の問題）によって生じる肺高血圧症を「左心系疾患に伴う肺高血圧症」といいます。

- ・これらの肺高血圧症の原因のうち、全身性強皮症の患者さんでは肺動脈そのものが狭くなってしまう肺動脈性肺高血圧症を生じることが多いです。報告によってその頻度は異なりますが、概ね全身性強皮症患者さんの 10 人に 1 人が合併すると言われています^{1,2}。ただし、全身性強皮症になってからすぐに肺高血圧症になる訳ではなく、通常 10 年ないしそれ以上の経過で肺高血圧が進行してくると思われています。

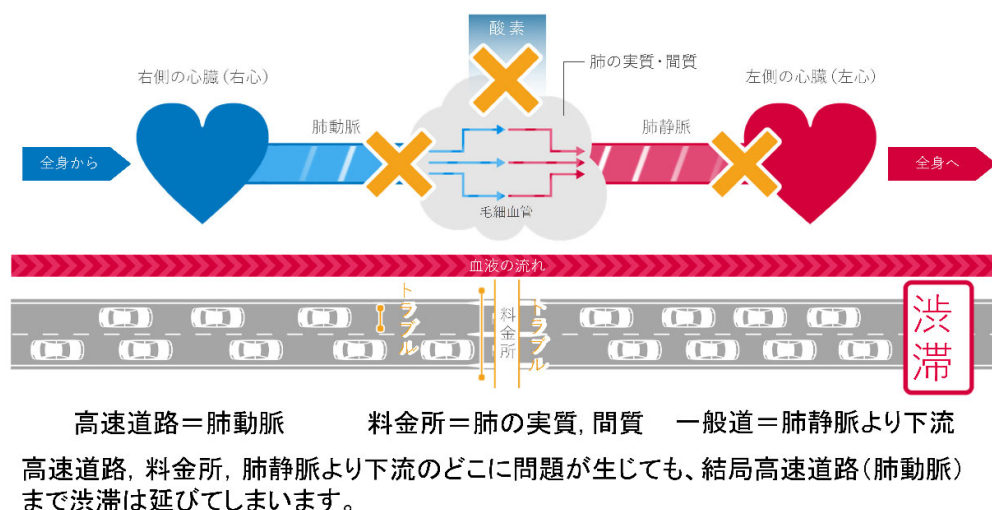
- ・また、全身性強皮症の患者さんは間質性肺疾患を合併することもあるので、肺疾患に伴う肺高血圧症になることもあります³。肺高血圧症の程度が強い場合には、肺動脈性肺高血圧症と肺疾患に伴う肺高血圧症も合併していると考えて肺動脈性肺高血圧症に対する治療薬

を使用することもあります。基本的には間質性肺疾患に対する治療を中心に行うことになります。

・さらに、全身性強皮症の患者さんは様々な左心系の異常を伴うことがあるので、左心系疾患に伴う肺高血圧症にもなり得ます⁴。このような場合にもやはり、肺高血圧の原因となっている左心系疾患の治療を中心に行うことになります。特に、左心系疾患による肺高血圧症の患者さんに肺の血管を広げる薬を使った場合、一般道の問題が解決していないのに高速道路の車線だけ増やしたようなものですから、高速道路にはますます車が溢れかえってしまうことになります⁵⁻¹¹。肺で同じことが起こった場合には、肺水腫といって肺が水浸しになってしまい、状態はかえって悪化してしまいます。

このように、肺高血圧にはさまざまな原因があるとともに、原因によって治療法は異なってきますので、患者さんが肺高血圧症を疑われた場合にはその原因についてもしっかりと調べるのが大切です。

高速道路の渋滞と肺高血圧症



【Q2. 肺高血圧症を起こすリスク因子は何ですか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

全身性強皮症であること自体が肺高血圧症のリスクです。

解説：

・海外の報告では、肺動脈性肺高血圧症は罹病期間の長い限局皮膚硬化型全身性強皮症にみられることが多いとされています^{12,13}。また、肺動脈性肺高血圧症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、自己抗体としては抗セントロメア抗体陽性や抗 U3RNP 抗体が報告されています^{13,14}。我が国では、抗 U1RNP 抗体陽性の重複症状をもつ全身性強皮症に肺動脈性肺高血圧症が多いことが報告されています¹⁵。ただし、肺動脈性肺高血圧症のリスク因子には民族差があり、必ずしも再現性はありません¹⁶⁻¹⁹。

・全身性強皮症患者さんのすべてが肺動脈性肺高血圧症のハイリスクであると考えるべきとされ、すべての患者さんに対して年 1 回の肺高血圧の定期的なスクリーニングが推奨されています。

【Q3. 全身性強皮症の患者が肺高血圧を発症する時期はいつ頃ですか？】

(対応するガイドライン：CQ1, CQ2)

回答：

発症から 5~10 年かけて緩やかに肺高血圧症が進行するとされていますが、比較的早期に発症する例もあり、年 1 回のスクリーニングが推奨されます。

解説：

・一般に、全身性強皮症では、発症から 5~10 年以上をかけて徐々に病態が進行した結果として肺高血圧症をきたすことが多いとされています¹²。しかし、肺動脈性肺高血圧症を有する全身性強皮症患者さんを後向きに検討した海外からの報告では、全身性強皮症発症 5 年以内に診断された肺動脈性肺高血圧症早期発症例が 55% であり、そのうち 16% はびまん性皮膚硬化型全身性強皮症であったとのことで、比較的早期に肺高血圧を発症することもあるので注意が必要です。この報告では、肺動脈性肺高血圧症早期発症例と全身性強皮症の診断 5 年以降に肺動脈性肺高血圧症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とのことです¹⁹。このため、Q2 でも述べたように、すべての患者さんに対して年 1 回の肺高血圧の定期的なスクリーニングが推奨されています。

【Q4. 肺高血圧症のスクリーニング検査にはどのようなものがありますか？】

(対応するガイドライン：CQ3, CQ5)

回答：

一般的なスクリーニング検査としては胸部レントゲン、心電図そして心エコー検査を行います。特に心エコー検査は早期発見に有用である。

解説：

・労作時息切れや呼吸困難、易疲労感など肺高血圧症を疑う症状がある場合には、まずは胸部レントゲンと心電図をとるのが通常です。胸部レントゲンで心拡大や肺動脈の拡大、心電図で肺高血圧症に特徴的な異常を認める場合には肺高血圧を強く疑います。

・レントゲンや心電図でははっきりと異常が出るのは肺高血圧がある程度進行した状態になってからであり、より早く発見するためには心エコー検査が推奨されます。心エコーでは三尖弁逆流の速度から右心室の収縮期圧を推定することができます。肺動脈に異常がなければ右心室の収縮期圧は肺動脈の収縮期圧に等しいので、心エコーでは肺動脈の収縮期圧を推定できるということになります。心臓を輪切りに見たとき、通常は左心室がきれいな円に見えますが、肺高血圧症の患者さんでは右心室が拡大して左心室を押しつぶしているように見えるので、重症な方では見た目にも肺高血圧であることが分かります。また、肺高血圧が進行すると右心不全になりますが、心エコーでは右心室の機能も測定することができるので、右心不全の状態の評価にも有効です。さらに、心エコーでは心臓の弁膜症や収縮・拡張の状態も分かりますので、肺高血圧症であるということだけでなく、それが左心系疾患に伴う肺高血圧症であるかどうか分かることが多いです。

・肺高血圧症をさらに早く発見したい場合には、自転車をこぐなどの運動をしている最中に心エコーを行う、運動負荷心エコーというものを行うこともあります。肺高血圧症のごく初期の段階には、安静にしている際には肺動脈圧の上昇はごく軽度にとどまりますが、運動をすると肺動脈圧が著しく上昇します。この状態で発見してより早期に治療を行おうと、運動負荷心エコーを積極的に取り入れている施設もあります。

・その他、胸部 CT や呼吸機能検査は、肺高血圧症が肺疾患に伴う肺高血圧症であるかどうかを鑑別するのに役立ちます。胸部 CT を行う際に造影剤を使用すれば、慢性血栓塞栓性肺高血圧症の鑑別にも役立ちます。慢性血栓塞栓性肺高血圧症の鑑別には肺血流シンチグラムも有効です。

・肺高血圧症の確定診断は、原則心臓カテーテル検査によって行います。足の付け根、もしくは首からカテーテルを肺動脈まで進めることで、肺動脈圧を正確に測定することができます。心エコーは負担の少ない良い検査ですが、心エコーで測定した肺動脈圧は、人によってはかなりの誤差があります。さらに、カテーテル検査では心臓がどの程度血液を送り出しているかなどの情報も正確に分かります。侵襲的を伴う検査ではありますが、治療方針を決める上で大切な検査ですので、必要な時には受けるようにしましょう。

【Q5. 無症状の肺高血圧症でも治療する必要はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ7, CQ9)

回答：

現時点で無症状の肺高血圧症に対して積極的な治療介入を支持するエビデンスは乏しいですが、早期治療により肺高血圧症の進展を遅らせる可能性が期待されています。

解説：

・以前、国内外の肺高血圧症のガイドラインでは、WHO 機能分類 I 度（身体活動に制限のない肺高血圧症患者）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きませんでした。日本の肺高血圧症治療ガイドライン 2017 年改訂版では、WHO 機能分類 I 度の患者さんに対する経口薬（ベラプロスト、アンブリセンタンなどのエンドセリン受容体拮抗薬、リオシグアト、セレキシバグ）の使用について言及されていますが、その推奨クラスは Class II b(データ・見解により有用性・有効性がそれほど確立されていない)という低いものになっています²⁰。

・安静時には肺高血圧を認めなくても、運動時にのみ肺高血圧を認めるような全身性強皮症の患者さんはその後 19%の患者さんが肺高血圧症を発症し、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ります。また、平均肺動脈圧が正常上限程度 (15.5 ± 3.2 mmHg) であった全身性強皮症の患者さんに 10 人に対して 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 と有意な平均肺動脈圧の上昇を認めたが、ボセンタン投与により 15.5 ± 3.1 mmHg と低下を認めたという報告もあります²¹。また、別の報告では、境界域肺高血圧症（平均肺動脈圧が 21mmHg 以上 25mmHg 未満）の患者に対してアンブリセンタンを投与すると、投与していなかった群では肺高血圧症に進展してしまう人が出てきたのに対し、アンブリセンタンを投与された患者さんでは肺高血圧症に進展した人はいなかったとのことです²²。

・このように、肺動脈性肺高血圧症は未治療だと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行を抑制できる可能性があります。ただし、現時点では検証した試験の数が少なくかつ小規模にとどまっているため、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思われます。

【Q6. 重症度によって肺高血圧症の治療はどのように変わりますか？】

(対応するガイドライン：CQ7, CQ8, CQ9, CQ10, CQ11, CQ12, CQ13, CQ16)

回答：

肺動脈性肺高血圧症については、重症度に応じて推奨される治療戦略が異なり、重症であるほど複数の薬剤の併用療法や非経口プロスタサイクリン製剤の使用など強力な治療が推奨されます。

解説：

左心系疾患に伴う肺高血圧症や肺疾患に伴う肺高血圧症の方は、それぞれの原因に対する治療が中心になりますので、ここでは主に肺動脈性肺高血圧症の治療について述べます。

・肺動脈性肺高血圧症の治療の中心となるのは、肺の血管を広げる薬(=肺血管拡張薬)です。現在日本では 10 種類の肺血管拡張薬が使用可能で、これらはその作用の仕方により大きく以下の 3 種類に分けられます。

・1 つ目はエンドセリン受容体拮抗薬と呼ばれるものです。エンドセリンというのは肺の血管を強力に収縮させる作用がありますが、エンドセリン受容体拮抗薬はこのエンドセリンの作用を阻害することにより肺動脈を拡張させます。現在、ボセンタン(トラクリア®)、アンブリセンタン(ヴォリブリス®)、マシテンタン(オプスミット®)の 3 種類が使用可能です。

・2 つ目は一酸化窒素の経路に作用する薬剤です。一酸化窒素には肺の血管を拡張させる作用があるので、この働きを高めてあげるような薬剤が肺動脈性肺高血圧症の治療に有効です。こちらも現在、シルデナフィル(レバチオ®)、タダラフィル(アドシルカ®)、リオシグアト(アダムパス®)の 3 種類が使用可能です。

・3 つ目はプロスタサイクリン系に作用する薬剤です。プロスタサイクリンには肺動脈を拡張させる作用があるので、プロスタサイクリンに近い構造を持った薬剤(誘導体といいます)もまた肺動脈を拡張させます。エンドセリン受容体拮抗薬や一酸化窒素経路に作用する薬剤は全て飲み薬であるのに対し、この経路の薬剤は内服薬だけでなく吸入、皮下注射、持続点滴など、さまざまな投与経路の薬剤があるのが特徴です。現在、内服薬のベラプロスト(ドルナー®、プロサイリン®、ケアロード®LA、ベラスス®LA)、セレキシパグ(ウプトラビ®)、吸入、皮下注射、持続点滴が可能なトレプロスチニル(トレプロスト®)、持続点滴で投与するエポプロステノール(フローラン®)の 4 種類があります。

・これら 10 種類の薬を患者さんの病状に合わせて使い分けます。軽症の患者さんであればこの中から 1 種類を選んで治療を開始し、治療効果が不十分であれば次の薬剤を加えることになります²⁰。2 剤以上を併用する場合には、作用の仕方の異なる薬剤を組み合わせます(初めにエンドセリン受容体拮抗薬を選択した場合は、次に加えるのは一酸化窒素経路に作用する薬剤もしくはプロスタサイクリン経路の薬剤ということです)。最近では、中等症以

上の方には初めから 2 剤以上の薬剤を投与する、初期併用療法というものが行われることが多いです²⁰。また、軽症の方には通常内服薬による治療が行われますが、中等症以上の方には皮下注射や持続点滴の薬剤が選択されることもあります。特に、重症の患者さんは命に関わることもあるので、治療開始時から持続点滴の薬剤が選択されることもあります。

・その他、症状を和らげて生活の質を高めるための治療も重要です(これを支持療法といいます)。肺動脈性肺高血圧症では心臓が血液を送り出す力が弱くなっているため、全身へ酸素を運ぶ能力が低下してしまいます。このため、必要に応じて在宅酸素療法も行われます。また、心不全の状態になると体の中に水分が貯留してしまい、心臓に負担がかかってしまうとともに呼吸困難やむくみの原因となります。このようなケースでは利尿剤の投与が行われます。最も重症となってしまった場合には、強心剤で心臓をサポートすることや、肺移植が必要となることもあります。

【Q7. 肺高血圧症に対する新しい治療法はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ17)

回答：

アクチビンシグナル伝達物質阻害剤ソタテルセプトが新規薬剤として治療選択肢に加わる予定です。他にも血小板由来増殖因子受容体阻害薬セラルチニブの臨床試験が進行中です。

解説：

・アクチビンシグナル伝達阻害剤であるソタテルセプトが 2024 年 3 月に米国食品医薬品局 (FDA) から肺動脈性肺高血圧症の患者さんに対する治療薬として承認を取得しました。

ソタテルセプトは、血管構成細胞の増殖を促進するシグナル伝達経路に関わるアクチビンを捕捉することで、血管構成細胞の増殖を制御し、血流を改善します。これは、3 週間に 1 回皮下注射をする薬剤で、従来の治療薬とは作用機序がことなることから、従来治療に上乗せで投与することで、肺高血圧症の更なる改善が期待できます。実際、海外で行われた試験では、ソタテルセプトを肺動脈性肺高血圧症の従来治療に追加することで、従来治療のみの場合と比較して優れた臨床的有効性が示されました。また、国内試験でも、日本人の肺動脈性肺高血圧症患者を対象にソタテルセプトを従来治療に追加した際の有効性および安全性が確認され、日本でも 2025 年 6 月に肺動脈性肺高血圧症の治療薬として製造販売承認を取得しました。

・血小板由来増殖因子受容体(PDGFR)の吸入型阻害薬であるセラルチニブも肺動脈性肺高血圧症に対する有効性が期待されており、現在国際共同試験が行われています。セラルチニブもソタテルセプトと同様に肺血管における細胞の過剰増殖を抑制する作用を有しており、

従来治療への上乗せ効果が期待されています。

【Q8. 全身性強皮症による肺高血圧の場合でも肺移植の対象になりますか？】

(対応するガイドライン：CQ4, CQ16)

回答：

薬物治療が奏効しない重症の肺高血圧症に対しては、全身性強皮症の患者さんでも肺移植の適応を考慮する必要があります。

解説：

・肺移植は、現在の医療において肺移植の他に有効な治療法がなく、命の危険が迫っている方に対して行われる治療です。左右どちらか一方の肺を取り替える片肺移植と、左右両側の肺を取り替える両肺移植がありますが、肺高血圧症の患者さんでは通常両肺移植が必要になります。肺移植を受ける人(レシピエント)の年齢は原則として、両肺移植の場合で 55 歳未満、片肺移植の場合で 60 歳未満です。移植を受けて元気になることが目標ですから、悪性腫瘍を合併していたり、極端に栄養状態が悪かったりするなど、肺移植を受けても元氣になれないことが予想される(=除外条件に抵触する)場合には肺移植を受けることができません。

・全身性強皮症の患者さんであっても、これらの条件を満たすのであればもちろん肺移植の対象になります。ただし、全身性強皮症の患者さん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ります。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薬使用の障害となってしまうます。このため、全身性強皮症の患者さんは、実際には移植が困難なケースが少なくないです。しかし、全身性強皮症の患者さんで肺移植を受けた場合の予後は、30 日で約 70-90%、1 年で約 60-90%、3 年で約 50-80%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全身性強皮症以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者さんの成績とほとんど差がないことが近年明らかとなっているので²³⁻²⁵、全身性強皮症の患者さんでも適応があれば十分肺移植の対象になり得ます。

【文献】

1. Rubio-Rivas M, et al. Autoimmun Rev 2021; 20: 102713.
2. Morrisroe K, et al. Arthritis Res Ther 2017; 19: 42.
3. Hinchcliff M, et al. J Rheumatol 2011; 38: 2172-9.
4. Fox BD, et al. Eur Respir J 2013; 42: 1083-91.
5. Califf RM, et al. Am Heart J 1997; 134: 44-54.
6. Kalra PR, et al. Int J Cardiol 2002; 85: 195-7.

7. Vachiéry JL, et al. *Eur Respir J* 2018; 51: 1701886.
8. Guazzi M, et al. *Circulation* 2011; 124: 164-74.
9. Redfield MM, et al. *JAMA* 2013; 309: 1268-77.
10. Hoendermis ES, et al. *Eur Heart J* 2015; 36: 2565-73.
11. Bonderman D, et al. *Circulation* 2013; 128: 502-11.
12. Stupi AM, et al. *Arthritis Rheum* 1986; 29: 515-24.
11. Jiang Y, et al. *Autoimmun Rev* 2020; 19: 102602.
12. Xia Z, et al. *Intern Med J* 2018; 48: 1355-9.
13. Steen VD, et al. *Arthritis Rheum* 1988; 31: 196-203.
14. Mitri GM, et al. *Arthritis Rheum* 2003; 48: 203-9.
15. Coghlan JG, et al. *Ann Rheum Dis* 2014; 73: 1340-9.
16. Sacks DG, et al. *J Rheumatol* 1996; 23: 639-42.
17. Kuwana M, et al. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
18. Hachulla E, et al. *Chest* 2009; 136: 1211-9.
19. Semalulu T, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2020; 50: 1421-7.
20. Fukuda K, et al. *Circ J* 2019; 83: 842-945.
21. Kovacs G, et al. *Arthritis Rheum* 2012; 64: 1257-62.
22. Pan Z, et al. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 217.
23. Khan IY, et al. *Respir Med* 2013; 107: 2081-7.
24. Pradere P, et al. *J Heart Transplant* 2018; 37: 903-11.
25. Jablonski R, et al. *Curr Opin Rheumatol.* 2018; 30: 562-9.

7. 血管

【Q1. 血管病変の症状には何がありますか？】

(対応するガイドライン：なし)

回答：

全身性強皮症に伴う血管病変の症状には、以下のようなものがあります。

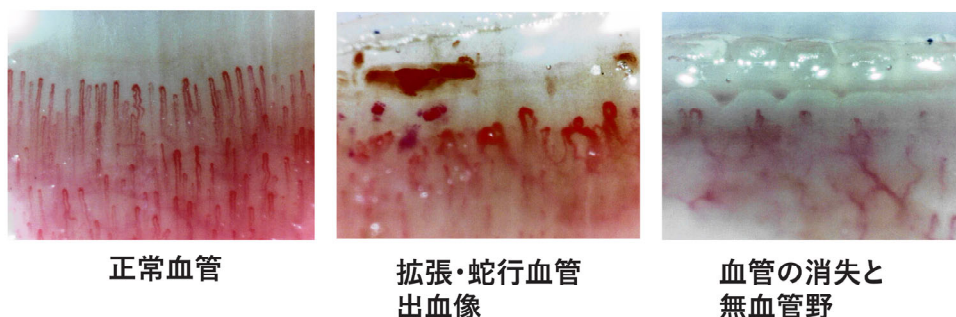
1. レイノー現象
2. 爪上皮出血点、爪郭部毛細血管異常
3. 指尖潰瘍、指尖部陥凹性瘢痕、手指末節骨短縮
4. 毛細血管拡張
5. 皮膚石灰沈着

解説：

・レイノー現象は、手足の指の細い動脈が急に収縮し、指の色が発作的に白色（虚血）、あるいは青紫色（チアノーゼ：血液中の酸素が足りない状態を示唆します）になる現象です。すべての指に生じることもあれば、一部の指だけに生じることもあります。一過性の収縮の後に血流が回復する際には、反応性に血管が拡張するため、典型的な場合には「白 → 紫 → 赤」のように3相性の色調変化を呈します。レイノー現象の誘因として最も一般的なのは寒冷曝露であり、冬季だけでなく、夏季の冷房や冷蔵庫の冷氣によっても誘発されることがあります。また、精神的なストレスや緊張によっても生じるがあります。全身性強皮症ではレイノー現象が初発症状であることが多く、8～9割の患者さんが経過中に経験するとされています。出現時には、手足の指の痛みやしびれを伴うこともあり、生活の質に影響を与えることもあります。

・爪の「甘皮」の部分を経学的には「爪上皮」といいますが、そこに赤色ないし黒色の小さな出血点が見られることがあります。これを爪上皮出血点と呼びます。健康な方でも見られることがありますが、2本以上の指に認められる場合は、膠原病をはじめとする病気の一症状である可能性を考慮する必要があります。この出血点は、爪を取り囲む皮膚（爪郭部）の毛細血管から出血したものであり、毛細血管の透過性の亢進や損傷を反映していると考えられています。実際にこの部位の毛細血管をキャピラロスコピー（毛細血管を200～600倍に拡大して観察できる専用の機器）で観察すると、健康な方では毛細血管が規則正しく並んだループ構造として見えますが、全身性強皮症患者さんでは毛細血管の拡張や蛇行、消失（血管のない領域が出現する）など、さまざまな異常が観察されます（図1）。これらを総称して爪郭部毛細血管異常と呼びます。これらの毛細血管の変化は、全身性強皮症の早期から出現し、かつ非侵襲的かつ簡便に観察できることから、早期診断において非常に重要な所見となります。なお、こうした異常は全身性強皮症に特有のものではなく、皮膚筋炎など他の膠原病でも認められることがあります。

図1



・全身性強皮症では、手や足の指先（手指の先端を「指尖部」、足指の先端を「趾尖部」といいます）に潰瘍（皮膚が深くえぐれたような傷）ができることがあります。これは、手足の末梢血流が悪くなり、酸素や栄養が行き届かなくなることが原因の一つです。血流障害が強い場合には、指先に壊疽（皮膚やその下の組織〔脂肪や骨など〕が壊死して黒く変色する状態）が生じることもあります。さらに、全身性強皮症では毛細血管の減少や消失が見られるほか、傷が治る過程が様々な要因により強く阻害されており、ちょっとした外傷による小さな傷が潰瘍へと進行してしまうことがあります。皮膚硬化が強く、手指に屈曲拘縮（指が曲がったまま伸ばせなくなる状態）がある患者さんでは、手指の関節の背面に潰瘍ができることがあります。関節背面はもともと皮膚が薄く、皮膚硬化によって血流がさらに悪くなりやすいことに加え、日常的に微小な外傷を受けやすい部位であることが原因と考えられています。このような潰瘍は、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体陽性の患者さんに多くみられることが知られています。また、一部の患者さんでは、指先の骨が短くなる「手指末節骨短縮」という変化が生じる場合があります。これは、深い潰瘍が治った後に起こることもあれば、潰瘍ができたことがなくても、慢性的な重度の血流障害が続くことによって起こる場合もあります。

・手指の先端（特に腹側）に、少し窪んだような傷跡がみられることがあります。これは指尖部陥凹性癬痕（あるいは指尖部虫喰状癬痕）と呼ばれ、全身性強皮症に特有の皮膚変化の一つです。血流障害と、傷がうまく治らない状態（創傷治癒障害）が関係していると考えられています。この所見がある患者さんでは、肺高血圧症を合併している頻度が高いことが知られています¹⁾。

・全身性強皮症では、顔面や手、体幹などに毛細血管が拡張して、小さな赤い斑点のような皮疹が出現することがあります。これは「毛細血管拡張」と呼ばれる血管病変で、見た目からは斑状型、クモ状血管腫型、Rendu-Osler-Weber 型（ROW 型）などに分類されます。一

般に、ROW 型は限局皮膚硬化型の患者さんに多く（特に抗セントロメア抗体陽性の患者さんに多いです）、手指・手のひら・口唇・舌などに多発します。一方、クモ状血管腫型はびまん皮膚硬化型の患者さんに多く、顔や胸部などに多くみられます。また、毛細血管拡張がある患者さんでは肺高血圧症を合併していることが多いとされています。

・全身性強皮症をはじめとする膠原病では、皮膚や皮下組織にカルシウム（石灰）が沈着し、「石」のような硬い塊ができることがあります。これを石灰沈着と呼びます。この症状が起る詳しい仕組みははっきりしていませんが、血流障害や血管の異常が関与していると考えられています。指先や関節の周囲、臀部（おしり）など、圧迫が加わりやすい部位にできやすく、硬くゴツゴツとした白っぽいできもの（丘疹）や皮下のかたまり（結節）としてみられます。病変は1個だけの場合もあれば、散在的に多数できることもあります。痛みを伴うこともあれば、まったく自覚症状がないこともあります。ときに皮膚を突き破って排出されることもあります。

【Q2. 血管病変のリスクには何がありますか？】

（対応するガイドライン：CQ1）

回答：

全身性強皮症において、血管病変（特に指尖潰瘍）を生じやすいかどうかは、病気の症状や自己抗体の有無、検査結果などと関係しています。若年での発症、強い皮膚硬化、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体陽性などが、血管病変のリスク因子として知られています。

解説：

・血管病変のリスク因子については、近年、複数の臨床研究により検討が進んでいます。たとえば、全身性強皮症患者さん 85 名を対象とした研究では、29 名に指尖潰瘍が見られ、喫煙習慣、若年での発症、罹病期間の長さ、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れがリスク因子であると報告されています²。

・より大規模な解析では、全身性強皮症患者さん 1881 名のうち 24%に指尖潰瘍が認められ、男性、肺動脈性肺高血圧症、食道病変、びまん性の皮膚硬化、抗 Scl-70 抗体、若年発症のレイノー現象、炎症反応（血沈の上昇）などがリスク因子として挙げられました³。中国からの報告では、267 名の患者さんのうち 30%に指尖潰瘍があり、抗 Scl-70 抗体、消化管病変、若年発症の 3 つが有意なリスク因子とされています⁴。また、発症 3 年以内の患者さんにおいて、関節滑膜の炎症所見が、将来的な指尖潰瘍の出現を予測したとする報告もあります⁵。2015 年までに行われた多くの研究をまとめた報告によると、広範な皮膚硬化、レイノー現象の若年発症、抗 Scl-70 抗体などが主要なリスク因子として多くの研究で取り上

げられていました⁶。

・レーザードップラー超音波やサーモグラフィーといった検査によって、指尖潰瘍の発症リスクを予測することも試みられています。ある研究では、これらの検査所見をもとに算出されたスコアにより、3か月以内に新たな指尖潰瘍が発症するリスクを予測できると報告されています⁷。レーザードップラーによる評価で、尺骨動脈（肘の内側から手首の小指側を通して走る血管で、手に血液を送る重要な動脈のひとつ）の狭窄が、新たな指尖潰瘍の発症や再発を予測したとする報告⁸、また、サーモグラフィー（体の表面温度を色で見えるようにする装置）を用いた評価で、指の表面温度の低下が、検査後3年間の指尖潰瘍の発症と関連していたとする報告もあります⁹。

【Q3. 血管病変はどのように治療しますか？】

（対応するガイドライン：なし）

回答：

手指潰瘍などの血管病変に対する治療は、内服薬（飲み薬）や外用薬（塗り薬）による治療が基本となります。必要に応じて、手術やその他の試行的な治療が行われることもあります。治療の選択は、潰瘍の重症度や広がり、全身の状態などを考慮して決定されます。詳しい治療の内容については、このあとのQ4からQ8で順を追って説明します。

【Q4. 血管病変にはどのような内服薬を使いますか？】

（対応するガイドライン：CQ3-10, 15）

回答：

血管病変に対しては、以下のような内服薬が使われます。

患者さんの症状（レイノー現象、潰瘍、壊疽など）や重症度に応じて使い分けます。

- カルシウム拮抗薬（ニフェジピン [アダラート[®]] など）
- 抗血小板薬（ペラプロストナトリウム [ドルナー[®]、プロサイリン[®]、ケアロード[®]、ベラスス[®]]、シロスタゾール [プレタール[®]]、塩酸サルポグレラート [アンブラグ[®]] など）
- プロスタグランジン製剤（アルプロスタジル [リプル[®]、パルクス[®]]
- 抗トロンビン薬（アルガトロバン [スロンノン[®]、ノバスタン[®]]
- エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン [トラクリア[®]]、アンブリセンタン [ヴォリブリス[®]]、マシテンタン [オプスミット[®]]
- ホスホジエステラーゼ5阻害薬（シルデナフィル [レバチオ[®]]、タダラフィル [アドシルカ[®]])

- ・可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト [アデムパス®]）

解説：

・カルシウム拮抗薬は、末梢血管の平滑筋を弛緩させて血管を拡張させる作用を持ち、冷感や血流障害による痛みを緩和します。全身性強皮症に伴うレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬の有効性については、これまでに多くの研究報告があります。ただし、その多くは比較的少数例（数十例以下）を対象としたものであり、大規模な無作為化比較試験は限られています。特にジヒドロピリジン系カルシウム拮抗薬（カルシウム拮抗薬はその構造によりいくつかの群に分類されます）の一つであるニフェジピンは、レイノー現象の発作頻度・持続時間・重症度のいずれも有意に軽減したとする報告が複数あります¹⁰⁻¹²。一方、同じくカルシウム拮抗薬であるニカルジピンについては、プラセボとの比較で明確な有効性を示すことはできませんでした¹²。ただし、この試験は15名という非常に限られた対象数で実施されたため、統計的な検出力の不足が否定できず、効果がないと結論するには不十分です。なお、現時点でカルシウム拮抗薬の効果が示されているのは「レイノー現象」に限定されており、指尖潰瘍や皮膚潰瘍、壊疽といったより重度の血管病変に対する効果は未検証です。したがって、これらの病変に対する治療薬としての位置づけには慎重な検討が必要です。

・2017年に発表された欧州リウマチ学会の治療指針では、全身性強皮症に伴うレイノー現象に対する治療の第一選択薬として、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の使用が推奨されています¹³。ただし、カルシウム拮抗薬の内服に際しては、副作用への注意も必要です。血圧の過度な低下、起立性低血圧（立ち上がったときに血圧が急に下がり、めまいやふらつきを感じる）、胃食道逆流症の悪化（下部食道括約筋が緩み、胃酸の逆流が起きやすくなる）などが知られており、こうした症状が現れた場合は、用量調整や薬剤の変更などが検討されます。

・抗血小板薬は、血栓形成に関与する血小板の凝集を抑制することで血流を改善し、末梢循環障害の軽減を図る薬剤です。なかでもベラプロストナトリウム、塩酸サルボグレラート、シロスタゾールなどが、全身性強皮症における血管病変に対して使用されています。これらの薬剤に関する報告の多くは症例報告や小規模研究で構成されており、有効例と無効例が混在しています。例えば、ベラプロストナトリウム（プロスタグランジン_{I₂}類似体であり、血小板凝集を抑制する作用に加えて、血管平滑筋に作用して血管を拡張する効果があります）では、レイノー現象の発作頻度や持続時間を有意に低下させたとする研究がある一方で^{14,15}、指尖潰瘍の予防効果はプラセボと有意差がなかったとする報告も存在します。ただし、後者の研究では冬季に潰瘍の出現を遅らせる傾向がみられたともされており、部分的な効果は否定されていません¹⁶。塩酸サルボグレラートはセロトニン受容体遮

断作用を持ち、血小板凝集を抑制するとともに血管収縮の抑制効果もあります。冷感、しびれ感、痛みが約 30%の患者さんで改善したとの報告があり、さらにレイノー現象の発作頻度・持続時間を約 40%減少させたというデータもあります¹⁷。また、ベラプロストナトリウムよりも優れた改善効果を示したという比較試験も報告されています。さらに、皮膚潰瘍の縮小効果も確認されており、末梢循環改善において一定の役割を果たすと考えられています。シロスタゾールは、血小板の凝集を抑制するだけでなく、血管を拡張させる作用も併せ持つ薬剤です。これらの作用により、末梢血流を改善し、レイノー現象や末梢循環障害の軽減が期待されます。動脈硬化性疾患に対する使用経験が豊富であり、一定の安全性と有効性が確認されていますが、全身性強皮症における使用に関しては大規模な臨床試験の報告はまだ限られており、エビデンスレベルは高くありません。しかし、複数の小規模な報告では、内服 3 か月後にレイノースコアが有意に改善したとする報告¹⁸や、内服 4 週間後にレイノー現象が改善したとする報告¹⁹、さらには 6 週間の投与で前腕の撓骨動脈径が拡大したことを示す研究もあります²⁰。これらの結果は、シロスタゾールが末梢血流を改善しうる可能性を示唆するものです。皮膚潰瘍や壊疽といった血管病変に対する直接的な治癒効果を明確に示した報告は現時点ではありませんが、レイノー現象の改善効果に基づいて、これらの病変に対しても一定の効果が期待される薬剤として臨床で選択されることがあります。なお、ベラプロストナトリウムとシロスタゾールでは、頭痛や顔面潮紅（顔が赤くほてること）といった副作用が報告されています（塩酸サルポグレラートは血管拡張作用がないため、これらの副作用は稀です）。いずれも一過性であることが多いものの、症状が気になる場合は、主治医に相談することが重要です。

・プロスタグランジン製剤は、血管拡張作用に加えて、血小板凝集抑制作用を持つ薬剤です。これらの作用を活かして、全身性強皮症に伴う難治性の指尖潰瘍や重症のレイノー現象に対して静脈注射で用いられます。全身性強皮症患者さんに対して 6 日間連続でアルプロスタジルを投与した試験では、実薬群のみで手指の血流が明らかに改善し、レイノー現象の頻度・持続時間・重症度のいずれも有意に改善したと報告されています²¹。また、36 名の全身性強皮症患者さんに冬期 6 週間、週 5 日間アルプロスタジルを投与した研究では、レイノー現象の頻度と重症度のいずれも有意に軽減されたとの報告があり、さらには 14 名の指尖潰瘍を有する患者のうち、12 名で完全な潰瘍治癒が得られたという成績も示されています²²。このように、アルプロスタジルは末梢血流を改善する強力な作用を持ち、難治性潰瘍や重症レイノー現象における治療選択肢として有用です。一方で、静脈注射での投与が基本であるため、血管痛、注射部の発赤、頭痛などの副作用が生じることがあります。これらの副作用は投与速度や量の調整で対応できる場合が多く、治療中にこれらの症状が現れた場合には速やかに主治医へ申し出て、必要に応じて投与計画を調整することが大切です。

・抗トロンビン薬は、血液を固める働きをもつトロンビンという酵素の作用を抑えることで、血栓の形成を防ぎ、血流を改善する薬剤です。全身性強皮症に伴う難治性皮膚潰瘍に対して有効であったとする症例報告や小規模な研究が存在します²³⁻²⁵。たとえば、アルガトロバンの投与により潰瘍の縮小や治癒が得られた症例報告があり²⁵、また全身性強皮症を含む皮膚潰瘍患者において、アルガトロバンの投与によって潰瘍サイズの縮小が観察された研究もあります²³。ただし、大規模で厳密な方法による比較試験はまだ十分に行われておらず、科学的根拠としてのエビデンスレベルは高くないのが現状です。それでも、難治性皮膚潰瘍に対する治療選択肢の一つとして、臨床の間では一定の有用性が期待されています。

・エンドセリン受容体拮抗薬は、強力な血管収縮作用を持つエンドセリンという物質の働きを抑えることで、血流を改善し、皮膚潰瘍やレイノー現象に対する治療効果が期待される薬剤群です。中でもボセンタンは、指尖潰瘍の新規発症を抑制する効果において高い科学的根拠が示されています。全身性強皮症患者さん 122 名を対象としたランダム化比較試験では、既存潰瘍の治癒には効果がなかったものの、新たな指尖潰瘍の発症を有意に抑制したことが報告されています²⁶。この結果は、188 名を対象とした別の大規模試験²⁷や複数の研究をまとめたメタ解析²⁸でも確認されており、ボセンタンは指尖潰瘍の予防薬として位置づけられています。一方、ボセンタンのレイノー現象への効果に関しては報告が分かれており、比較的高い研究では有意な改善は確認されていません^{26,29}。ただし、手の血流が改善したとする報告³⁰や、特定の毛細血管変化パターンを有する患者で手指血流改善効果が高かったとする知見もあります³¹。こうした結果から、患者さんの血管状態に応じて個別に効果が異なる可能性も示唆されています。また、指尖部以外の潰瘍に対してもボセンタンの有用性を示す症例報告が存在し³²、実臨床では既存潰瘍の治療目的で使用されることもあります。さらに、ボセンタンは欧州では静注（日本では未承認）と併用されることがあり、重度のレイノー現象や潰瘍を有する患者に対して併用療法の有用性が報告されています。たとえば、イロプロスト治療中の 26 名の患者のうち 13 名にボセンタンを 3 年間併用した研究では、血流や毛細血管数の改善が併用群でのみ認められたとの報告もあります^{33,34}。また、小児の全身性強皮症の血管病変に対する治療は確立されていませんが、レイノー現象と足趾の趾尖部潰瘍を呈する小児例に対してカルシウム拮抗薬とボセンタンの投与を行い、両者について改善を認めたとする本邦からの症例報告もみられます³⁵。

・アンブリセンタンやマシテンタンは、ボセンタンと同じくエンドセリン受容体拮抗薬に分類されますが、全身性強皮症における効果は薬剤により異なるとされています。まずマシテンタンについては、指尖潰瘍の新規発症に対する予防効果は認められなかったとする 2 つの比較試験の結果があります³⁶。ただし、偽薬群で潰瘍の新規発症が極めて少なかっ

たため、予防効果が見えにくかった可能性も指摘されています。一方で、難治性指尖潰瘍に対して治癒が得られた症例報告が複数あり^{37,38}、治療薬としての可能性は残されています。次にアンブリセンタンについては、全身性強皮症患者さん6名あるいは20名を対象とした研究で、潰瘍の数や大きさの改善効果が報告されています^{39,40}。ただし、予防効果は確認されておらず、日本国内では血管病変に対する保険適用ありません。なお、2017年に発表された欧州リウマチ学会の指針では、ボセンタンについて「指尖潰瘍の新規発症予防を目的として使用が考慮されるべき」と明記されていますが、レイノー現象に対する使用は推奨されていません¹³。

・ホスホジエステラーゼ5阻害薬は、血管平滑筋の弛緩を促し、血流を改善する作用を持つ薬剤で、全身性強皮症に伴うレイノー現象や指尖潰瘍に対して有効性が報告されています。本剤はもともと肺動脈性肺高血圧症に対して承認されており、レイノー現象や指尖潰瘍に対する使用は保険適用外であるため、使用には慎重な判断が必要です。シルデナフィルの全身性強皮症に対する有用性については、科学的根拠の高い報告が4件あり、うち3件はランダム化比較試験で構成されています⁴¹⁻⁴³。これらの試験では、シルデナフィルの投与により、レイノー現象の発作頻度、持続時間、重症度が有意に改善されたと報告されています。また、もう1件の試験では、シルデナフィルが既存の指尖潰瘍の治癒率を有意に改善したとする報告もあります⁴⁴。タダラフィルに関しても、全身性強皮症における血管病変への有用性を支持する比較的高い研究が2件報告されています。1つ目の研究では、他の血管拡張薬を使用していない全身性強皮症患者さん39名を対象にした比較試験において、タダラフィルの投与によってレイノー現象の頻度、持続時間、重症度はいずれも有意な改善はみられなかったとされています⁴⁴。一方で2つ目の研究では、既に他の血管拡張薬を使用中の二次性レイノー患者さん24名（うち23名が全身性強皮症患者さん）に対してタダラフィルを追加投与したところ、追加投与群においてレイノー現象の症状が改善し、既存の指尖潰瘍の治癒数が増加、新規の指尖潰瘍の発生数が減少したと報告されています⁴⁵。さらに、これらの比較試験の結果を統合したメタ解析においても、タダラフィルは偽薬に比べて指尖潰瘍の数を有意に減少させ、潰瘍の治癒を促進する効果があることが示されています²⁸。なお、2017年に発表された欧州リウマチ学会の治療指針では、全身性強皮症に伴うレイノー現象に対してはカルシウム拮抗薬が第一選択薬とされていますが、ホスホジエステラーゼ5阻害薬についても治療選択肢として検討すべきであることが明記されています¹³。また、指尖潰瘍に対してもホスホジエステラーゼ5阻害薬の使用が検討されるべき治療の一つとされています。

・リオシグアトは、可溶性グアニル酸シクラーゼを刺激し、血管拡張を促す作用を持つ薬剤で、もともとは肺動脈性肺高血圧症や慢性血栓塞栓性肺高血圧症の治療薬として承認されています。全身性強皮症に伴う血管病変（レイノー現象や指尖潰瘍）に対する効果につ

いても、近年その有用性が検討されています。レイノー現象を有する患者さん 20 名（うち全身性強皮症患者さん 17 名）を対象とした比較試験では、リオシグアト投与群において、一部の患者さんで手指血流の改善がみられました⁴⁶。しかし、患者間の反応のばらつきが大きく、統計学的に有意な差は得られませんでした。副作用としては、頭痛（5 名）、消化不良（1 名）などが報告されましたが、重篤な有害事象はみられていません。指尖潰瘍を有する全身性強皮症患者さん 17 名を対象とした別の比較試験においても、潰瘍の数に関して有意な差は認められませんでした⁴⁷。より大規模な試験として、121 名の早期びまん皮膚硬化型全身性強皮症患者さんを対象とした RISE-SSc 試験では、リオシグアトの効果についてより詳細な検討が行われました^{48,49}。この試験では、レイノー現象の頻度や持続時間、症状についてはリオシグアト群と偽薬群との間に明確な差は認められませんでした。一方で、指尖潰瘍に関しては、統計解析は行われていないものの、潰瘍の新規発生率がリオシグアト群で偽薬群より低下していたことが報告されています（14 週時点：3.3% vs 9.8%、52 週時点：8.3% vs 19.7%）。さらに、指尖潰瘍の状態を評価するスコア（指尖潰瘍総合スコア）において、50%以上の改善を示した患者さんの割合は、リオシグアト群で 41.3%、偽薬群で 26.0%と、改善率が高かったことが示されています。以上のよう、リオシグアトの全身性強皮症に伴うレイノー現象や指尖潰瘍に対する効果については、現時点で科学的根拠は限定的であり、明確な効果は証明されていません。ただし、一部の患者さんでは血流改善や潰瘍の新生予防などの有益な作用がみられる可能性もあり、今後の研究によってさらに効果が明らかになることが期待されています。そのため、患者さんの状態に応じては、慎重に選択される治療薬の一つとなる可能性があります。

【Q5. ボセンタンを内服するときに注意することはありますか？】

（対応するガイドライン：なし）

回答：

ボセンタン（トラクリア®）は、全身性強皮症の患者さんにおいて、手指潰瘍を新たに作らせない効果があるお薬です。ただし、いくつかの注意点があります。特に大切なのは、肝臓への影響です。日本人では約 30%の方に肝機能障害（血液検査でわかります）がみられることがあるため、定期的な血液検査が必須です。飲み始めの最初の 3 か月間は 2 週間に 1 回、その後も月 1 回程度の血液検査が必要です。

解説：

・ボセンタンは、肝臓の機能に影響を与える可能性がある薬です（日本人の全身性強皮症患者さんでは約 30%）。特に、中等度以上の肝機能障害がある場合には使用できません。服用前には必ず血液検査を行い、その結果を確認してから始めます。

・飲み始めてから最初の3か月間は2週間に1回の頻度で血液検査を行い、その後も主治医の判断により月に1回程度の検査を継続します（添付文書には「少なくとも1か月に1回実施すること」と記載されていますが、実際には個々の患者さんの状態に応じて主治医が判断しています）。これは、薬の影響で肝機能が悪化していないかを早期に見つけるためです。

・また、シクロスポリン（ネオーラル®）やタクロリムス（プロGRAF®）といった免疫抑制薬を服用している方は、ボセンタンとの併用ができません。

・肝機能の異常がある場合や、薬の飲み合わせによってボセンタンが使えない場合には、マシテンタンという別のお薬が検討されることもあります。ただし、マシテンタンは現在、肺動脈性肺高血圧症に対してのみ保険適用があり、全身性強皮症に伴う手指潰瘍には適用されていません。

・さらに、妊娠中の方や妊娠の可能性がある方は、ボセンタンおよびマシテンタンを服用することはできません。妊娠を希望される方は、あらかじめ主治医にご相談ください。

【Q6. 血管病変に手術をすることはありますか？】

（対応するガイドライン：CQ12-14）

回答：

全身性強皮症における血管病変に対して行われる手術として、以下のような方法があります。

1. 壊死組織の除去（デブリドマン）や植皮（別の部位から皮膚を移す処置）
2. 血流を補うための血管バイパス手術
3. 血管の収縮を和らげるための交感神経切除術やブロック療法（必要に応じてボツリヌス毒素（ボトックス®）を併用）

これらの手術は、他の治療で効果が不十分な場合に選択肢となることがあります。

解説：

① 壊死組織の除去（デブリドマン）と植皮

外用薬や内服薬による治療（保存的治療）で効果がみられない皮膚潰瘍に対して、外科的に壊死した組織を取り除くデブリドマンや、健常部位から皮膚を採取して患部に移す植皮が行われることがあります^{50,51}。これらの処置により潰瘍の治癒が促進されると報告されています。ただし、手術に伴う痛み、指の短縮、感染などの合併症リスクもあるため、慎重に判断されます。

② 血管バイパス手術

血流が著しく悪化している部位に対しては、別の血管をつなぐバイパス手術が行われることがあります。海外では有効とされた報告もありますが^{52, 53}、日本国内の報告では、術後に再び血管が詰まり、切断に至った例もあり、エビデンスは限定的です⁵⁴。また、切断した指先や足先に再度潰瘍ができる場合もあり、切断は最後の手段として慎重に判断されるべきです。

③ 交感神経切除術／ブロック療法・ボツリヌス毒素の併用

血管の緊張を和らげ、血流を改善するために交感神経切除術やブロック療法が行われることがあります。また、これらの処置にボツリヌス毒素（ボトックス®）を併用することで、さらに効果を高める可能性が示されています。

報告例としては以下のようなものがあります：

- 全身性強皮症を含む自己免疫疾患の患者さんに交感神経切除術を行った結果、潰瘍の改善率が高く、切断の必要性が減少したとする報告があります^{55, 56}。
- ただし、感染や創の開き、術後の痛みや合併症も一定の割合で見られ、万能な治療とは言えません⁵⁷⁻⁵⁹。
- 交感神経切除術単独では効果にばらつきがあり、バイパス術との併用で改善率が高まったとする報告もあります⁵³。
- 欧州の皮膚科学会ガイドラインでは、重症または治療抵抗性の指尖潰瘍やレイノー現象に対する選択肢の一つとして挙げられています⁶⁰。

ボツリヌス毒素（ボトックス®）の使用

交感神経ブロックの補助として、ボツリヌス毒素を注射する治療も行われることがあります。

- 日本の患者さんに対する研究では、痛みやレイノー現象の改善、潰瘍の抑制効果が報告されています^{61, 62}。
- 一方で、ランダム化比較試験では明確な有効性が示されなかったとの報告もあり、さらなる検証が必要です⁶³。
- 副作用として、一時的な筋力低下や注射部位の痛みが生じる場合があります⁵⁷。

なお、ボツリヌス毒素による治療は現時点では全身性強皮症の血管病変に対する保険適用がありません。

・血管病変に対する手術は、保存的治療で十分な効果が得られない場合の選択肢の一つです。ただし、手術にはリスクも伴い、十分な検討と専門医の判断が必要です。患者さんの状態に応じて、慎重に適応を判断することが重要です。

【Q7. 血管病変に有効な塗り薬はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ16)

回答：

全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に対しては、トラフェルミン噴霧薬（フィブラスト®）の有効性を示す報告が数多くあります。その他、プロスタグランジン E1 軟膏（プロスタンディン軟膏®）、白糖・ポビドンヨード配合軟膏（ユーパスタ軟膏®）、ブクラデシンナトリウム軟膏（アクトシン®）なども使用されており、創部の状態に応じて適切な塗り薬を選択することが大切です。

解説：

- ・トラフェルミンは、ヒトの線維芽細胞増殖因子を遺伝子組み換え技術で作った薬剤で、組織の修復を促す作用があります。他の塗り薬で改善しなかった皮膚潰瘍が、この薬剤の使用で治癒したとする報告が多数あります⁶⁴⁻⁶⁷。

- ・プロスタグランジン E1 軟膏も皮膚潰瘍の治療に使われますが、その効果を明確に示した大規模な研究はなく、いくつかの症例報告があるにとどまっています^{68,69}。

- ・白糖・ポビドンヨード配合軟膏も使用されていますが、こちらも有効性を示す明確な研究結果はなく、専門家の経験に基づく評価にとどまっています⁷⁰。

- ・ブクラデシンナトリウム軟膏は、細胞の修復を促す作用があり、上皮化（傷がふさがること）を助けるとされています。全身性強皮症の難治性潰瘍に効果を示した症例報告が複数あります^{71,72}。

- ・これらの塗り薬は、はっきりとした有効性を示す大規模研究はまだ不足していますが、実際の診療では多く使用されており、効果が期待されています。副作用が少ないことも多くの薬剤で確認されており、創部の状態や治療の反応に応じて適切に使い分けることが重要です。

【Q8. 血管病変に有効なその他の治療はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ11, 17)

回答：

高圧酸素療法は、指尖潰瘍やその他の皮膚潰瘍の治療に有用とされ、治療の選択肢の一つとなります。その他にも、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、血管新生療法など、血管病変に効果が期待される治療法

が報告されており、治りにくいケースでは検討されることがあります。

解説：

・高圧酸素療法は、専用の部屋や装置の中で通常より高い気圧下で 100%の酸素を吸う治療で、体内に多くの酸素を取り込むことで回復を促します。指尖潰瘍への効果をまとめた報告では、11 名中 6 名で完全治癒、2 名で部分治癒が認められました⁵⁷。治療回数は 30～53 回、期間は 21～240 日でした。副作用としては、気圧性の外耳炎（2 名）や一時的な近視（1 名）が報告されています。また、指尖以外の皮膚潰瘍でも高圧酸素療法により改善がみられたとの報告がいくつかあります。例えば、3 名を対象とした皮膚潰瘍に対する 1 ヶ月半以上の高圧酸素療法では、2 名が副作用なく完全治癒、1 名がほぼ治癒に至ったと報告されています⁷³。一方、オゾン療法では、カルシウム拮抗薬を併用した 50 名の患者さんに対する比較試験において、1 日 30 分・20 日間のオゾン投与群で治癒率の有意な改善が報告されています⁷⁴。ただし、現時点でオゾン療法は全身性強皮症の血管病変に対する保険適用はなく、実施施設も限られています。

・フルオロキセチン（抗うつ薬の一つ、選択的セロトニン再取り込み阻害薬）は、レイノー現象の重症度を軽減する可能性があります。全身性強皮症患者さん 27 名を対象とした試験では、フルオロキセチン群とニフェジピン（カルシウム拮抗薬）群の比較試験では、フルオロキセチン群でのみレイノー現象の重症度が有意に改善しました⁷⁵。欧州皮膚科学会のガイドラインでも、レイノー現象への治療選択肢の一つとされていますが、無気力や集中力の低下などの副作用も報告されており⁷⁵、慎重な判断が必要です^{13,75,76}。全身性強皮症の血管病変に対する保険適用はなく、中枢神経や心機能への影響、中断による副作用が出現する可能性があるため、使用を慎重に考慮する必要があります。

・陰圧閉鎖療法は、傷口に特殊なスポンジやフィルムをあてて密閉し、機械で吸引することで傷の治りを促す治療法です。全身性強皮症の指尖潰瘍、他の部位の皮膚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あります⁷⁷⁻⁷⁹。間欠的空気圧迫治療は、腕や足に専用の装置を巻き、空気ですさしく圧迫と解放を繰り返すことで血流やリンパの流れを促進しますが、上肢に皮膚潰瘍を有する 26 名（全身性強皮症患者を含む）に対して有効性を示した報告があります⁸⁰。濃厚血小板血漿は、自身の血液から血小板を多く含む部分を取り出して使用する治療ですが、全身性強皮症に伴う皮膚潰瘍に有効であった症例報告があります⁸¹。

・硝酸グリセリン貼付（ニトログリセリンテープ）は 200 名あまりの一次性・二次性のレイノー現象に対するランダム化比較試験で有効性が示されています⁸²。それに加えて最近の解析では、全身性強皮症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で有意な

血流あるいは臨床症状の改善効果を認めたとされています⁸³。全身性強皮症単独の研究においても、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たとするものがあります⁸⁴。

・自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法についても、難治性皮膚潰瘍に有効であったとする報告があります^{85,86}。例えば、40名の限局皮膚硬化型全身性強皮症に対する一施設の試験で、指尖潰瘍による疼痛や組織の酸素分圧が有意に改善したと報告されています⁸⁶。

・以上のように、高圧酸素療法をはじめ、いくつかの治療法が血管病変や皮膚潰瘍に対して効果を示す可能性があります。いずれも保険適用の有無や副作用、治療の実施施設などの制限があるため、主治医とよく相談した上で、状態に応じて選択することが大切です。

【Q9. 血管病変の予防のため日常生活で気を付けることはありますか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

最も重要なのは禁煙です。喫煙は血管病変の大きな危険因子であり、予防や改善のために禁煙は強く推奨されます。さらに、手指や体全体の保温、寒さを避けること、精神的ストレスを減らすこと、急激な気温変化を避けることも、レイノー現象の予防や軽減に有用と考えられています。

解説：

・全身性強皮症患者さん 101名を対象にした研究では、喫煙している人はしていない人に比べて、皮膚潰瘍の治療を受ける頻度が4.5倍、血管拡張薬の点滴のために入院する頻度が3.8倍と、明らかに高いことが示されました⁸⁷。また、606名を対象とした別の研究では、喫煙が血管病変の重症化と関連し、禁煙によってレイノー現象の重症度が軽減したと報告されています⁸⁸。さらに85名の患者さんを対象とした別の研究では、指尖潰瘍があった29名において、喫煙習慣や若年発症、長い病歴、関節拘縮、治療の遅れなどが危険因子であったと報告されており、喫煙が指尖潰瘍のリスクを高めることが示唆されています²。

・喫煙以外の生活指導については、高いレベルの科学的根拠は少ないものの、レイノー現象の管理において生活習慣の工夫が有用であることは多くの文献で支持されています。中でも保温が最も重要とされており、手袋やハンドウォーマーの使用、帽子的着用、重ね着による体幹の保温が勧められています。特に、肘上や首を温める（例：温熱ホルダー[ヒエナース]使用）ことで、手首を温めた場合よりもレイノー現象の痛みスコアが改善したとの報告もあり、体の中心部に近い部位を温めることも効果的であると考えられています⁸⁹。レイ

ノー現象の発作時には、腕を振る、温水で温める、手袋やハンドウォーマーを使うといった対処法が有効です。カイロなど発熱する器具を直接肌に当てる場合は、やけどの危険があるため注意が必要です。寒さや精神的ストレスを避けること、環境温度の急激な変化を避けることも大切です。加えて、交感神経作動薬やセロトニン作動薬の服用、振動工具の使用はレイノー現象を悪化させる可能性があるため、注意が必要です^{90,91}。

・近赤外線照射による手指の温め効果も報告されています。全身性強皮症患者さん 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した研究では、初回照射後から寒冷暴露後の指尖部の皮膚温度の回復が改善し、5 回照射後に主観的な重症度評価指標の軽減がみられ、10 回目の 6 週間後にも改善が維持されていました⁹²。

・以上のように、現時点で大規模な科学的根拠に基づく明確な生活指導の基準はありませんが、禁煙や保温は血管病変の予防・レイノー現象の軽減に極めて重要であり、日常診療でも強く勧められています。

【Q10. 皮膚石灰沈着に対して有効な治療はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ18)

回答：

小さく無症状の石灰沈着は経過観察になることが多いですが、痛みがあったり、感染を繰り返すような場合には治療が検討されます。皮膚石灰沈着（皮膚石灰化も同義です）に対しては様々な治療が試みられていますが、現時点では確立された治療法はありません。可能性が期待されている薬剤として、ワルファリン（ワーファリン®）、塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサー®）、ミノサイクリン（ミノマイシン®）、コルヒチン、ビスホスフォネート製剤、チオ硫酸ナトリウム、副腎皮質ステロイド、リツキシマブ（リツキサン®）などが報告されています。また、外科的切除や炭酸ガスレーザー治療、体外衝撃波治療などの物理的手技も、痛みや関節の動かしづらさを改善する目的で行われることがあります。

解説：

・ワルファリン（ワーファリン®）は、石灰化の形成に関与する酵素を阻害する作用があり、抗石灰化効果があるとされています⁹³。8 名の小規模な研究ですが、石灰化の進行を評価するシンチグラフィ検査において、プラセボと比較して進行を抑制する可能性が示唆されました⁹⁴。また、小さな石灰沈着病変に対して有効で、明らかな副作用はなかったとの報告もあります⁶⁴。

・塩酸ジルチアゼム（ヘルベッサー®）はカルシウム拮抗薬で、細胞内へのカルシウムの流

入を抑えることで石灰化を抑制する可能性があります⁹⁵。240mg/日を5年間投与して悪化がなかった症例⁹⁶や、2年間で石灰沈着が消失した例⁹⁵があります。一方、180mg/日で効果が見られなかったという報告（画像の比較できる12名中で3名のみで画像上の軽度の改善を認めた）⁹⁷もあり、用量が効果に影響している可能性もあります。

・ミノサイクリン（ミノマイシン[®]）は抗炎症作用を通じて効果が期待されています。全身性強皮症による石灰沈着病変を持つ9名の患者さんに50–100mg/日を投与したところ、全員が平均4.8ヶ月で症状の改善を示し、うち1名は1ヶ月で効果が見られました⁹⁸。

・コルヒチンは白血球（特に好中球）の遊走と活性化を抑えることで炎症を軽減し、それにより石灰化の進行を抑えると考えられています。全身性強皮症患者さんにおいて、石灰沈着の縮小や痛みの改善が報告されていますが⁹⁹、無効例もあります¹⁰⁰。

・ビスホスフォネート製剤（骨を壊す細胞の働きを抑える薬で、主に骨粗鬆症の治療に使われます）は、深部の石灰沈着を一部改善し、小さな表層病変の消失、痛みや可動域制限の改善が報告されていますが、効果がない場合もあります^{100,101}。

・チオ硫酸ナトリウムはカルシウム塊を溶かす作用があり、5人の全身性強皮症患者さんに局所注射を行った報告では、12週後には2名で完全に消失、3名で50%以上の改善が見られました。ただし、静脈投与で無効であった例もあります¹⁰²。

・副腎皮質ステロイドの局所注射で改善が見られた報告¹⁰³や、中等量の内服で一時的な効果があった例¹⁰⁴があります。炎症を抑える作用によって石灰化の進行や痛みを軽減する可能性があります、感染のリスクに注意が必要です。

・リツキシマブはB細胞を除去して免疫を調整する抗体製剤で、石灰沈着が部分的または完全に消失したという報告¹⁰⁴⁻¹⁰⁶がある一方で、無効であったという報告¹⁰⁷もあります。

・以上の薬物治療は、現時点で科学的根拠に乏しい部分もありますが、患者さんの状態や症状に応じて選択肢となることがあります。ただし、治療による副作用もあり得るため、治療の利益が明らかに上回ると判断される場合に限り実施されるべきです。

・外科的な切除については、全身性強皮症患者の手に対する手術をまとめた34編の報告から、中等度の痛みや機能の改善が示されました¹⁰⁸。ただし、広範囲の切除が必要になる場合や、末梢の血流障害による創傷治癒遅延・壊死・関節の動きの制限といったリスクがあるため、海外のガイドラインでも緊急性のある場合に限定して勧められています⁶⁰。

・炭酸ガスレーザー治療（水に吸収されやすい特殊な光を使って、皮膚の表面や浅い部分を精密に削ったり、取り除いたりする治療法）では、81%の患者さんで中等度以上の改善がみられ、出血は少なく、4～10週間で創部が治癒したとの報告があります¹⁰⁹。瘢痕も少なく、効果は20ヶ月～3年程度持続したとされています^{109,110}。本報告は手に限局したものです。が、治療部位の選択や方法に配慮すれば有効な選択肢となり得ます。

・体外衝撃波治療は、衝撃波で石灰を破碎し、血流や代謝を促進して自然吸収や炎症の軽減を図る方法です。全身性強皮症患者さん4名の報告では、2名で痛みが改善し、全例でCT画像上の石灰縮小が確認されました¹¹¹。

・以上のような治療法は、個々の症状や背景に応じて選択されることがありますが、創傷治癒の遅延などの課題もあり、慎重な判断が必要です。また、治療によって改善しても再発することも多く、長期的な管理が必要となります。

【Q11. 毛細血管拡張に対して有効な治療はありますか？】

（対応するガイドライン：なし）

回答：

全身性強皮症に伴う毛細血管拡張に対して、レーザーの有効性を示した症例報告はありますが、質の高い科学的根拠による有効性の実証までは至っていません。

解説：

・レーザー治療は、皮膚の異常な血管や色素などに対して、波長や照射時間を調整した光エネルギーを照射し、選択的に破壊・除去する医療的手法です。毛細血管拡張に対しては、複数の種類のレーザーがありますが、パルス色素レーザーが主に使用されています。パルス色素レーザーは、拡張した血管に含まれるヘモグロビンを標的として熱エネルギーを集中させ、血管の収縮・除去を図ります。また、インテンス・パルス・ライト（IPL）はレーザーではなく広範囲の波長を持つ強力な光線を用いた治療法ですが、類似の効果が期待できます。

・全身性強皮症に伴う毛細血管拡張においても、他疾患に伴う毛細血管拡張と同様に、パルス色素レーザーの有効性に関する報告があります。また、海外からの報告ではIPLによる治療の有用性も示されています¹¹²。同一患者さんの異なる病変部に対してパルス色素レーザーとIPLを使い分けて治療効果を比較した研究では、いずれの治療も効果的でしたが、パルス色素レーザーの方が有効性や患者満足度が高かったとされています¹¹³。一方で、パルス色素レーザーの効果は健常人の毛細血管拡張に対する効果よりも低かったとの報告もあ

ります。これは、全身性強皮症患者さんの皮膚が線維化や硬化によりレーザー光が血管に届きにくくなることが影響している可能性が示唆されています¹¹⁴。このように、パルス色素レーザーや IPL は、毛細血管拡張に対して安全に用いることができる手段として期待されていますが、照射の強さや間隔など、最適な治療条件はまだ確立されていません。治療を希望される場合は、レーザー治療の経験が豊富な医療機関での相談が望まれます。

【文献】

1. Yamane K, et al. Rheumatology (Oxford) 2000; 39: 1269-71.
2. Caramaschi P, et al. Clin Rheumatol 2009; 28: 807-13 .
3. Sunderkotter C, et al. Br J Dermatol 2009; 160: 835-43 .
4. Xu D, et al. Clin Exp Rheumatol 2013; 31: 46-9.
5. Avouac J, et al. Ann Rheum Dis 2016; 75: 103-9.
6. Silva I, et al. Autoimmun Rev 2015; 14: 140-52 .
7. Sebastiani M, et al. Arthritis Rheum 2009; 61: 688-94.
8. Frerix M, et al. Rheumatology (Oxford) 2012; 51: 735-42.
9. Hughes M, et al. J Rheumatol 2016; 43: 1519-22.
10. Finch MB, et al. Clin Rheumatol 1986; 5: 493-8.
11. Meyrick Thomas RH, et al. Br J Dermatol 1987; 117: 237-41.
12. Thompson AE, et al. Arthritis Rheum 2001; 44: 1841-7.
13. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39.
14. 緋田めぐみほか：日本臨床免疫学会会誌 1996; 19: 193-200.
15. 浅野善英ほか：臨牀と研究 2013; 90: 698-702.
16. Vayssairat M. J Rheumatol 1999; 26: 2173-8.
17. Yoshimasu T, et al. J Dermatol 2012; 39: 536-40.
18. 佐藤伸一ほか：臨牀と研究 2007; 84: 984-6.
19. 富田元ほか：新薬と臨牀 2011; 60: 2063-7.
20. Rajagopalan S, et al. Am J Cardiol 2003; 92: 1310-5.
21. Bartolone S, et al. Minerva Cardioangiol 1999; 47: 137-43.
22. Gardinali M, et al. J Rheumatol 2001; 28: 786-94.
23. 古川福実ほか：皮膚科紀要 1995; 90: 415-23.
24. 川筋綾子ほか：皮膚病診療 2005; 27: 71-4.
25. 清水隆弘ほか：皮膚科の臨牀 2005; 47: 638-9.
26. Korn JH, et al. Arthritis Rheum 2004; 50: 3985-93.
27. Matucci-Cerinic M, et al. Ann Rheum Dis 2011; 70: 32-8.
28. Tingey T, et al. Arthritis Care Res (Hoboken) 2013; 65: 1460-71.
29. Nguyen VA, et al. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 583-7.

30. Meijjs J, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54: 262-9.
31. Rosato E, et al. *J Rheumatol* 2010; 37: 2531-9.
32. Taniguchi T, et al. *Br J Dermatol* 2012; 166: 417-21.
33. Cutolo M, et al. *J Rheumatol* 2014; 41: 881-6.
34. Trombetta AC, et al. *J Rheumatol* 2016; 43: 2033-41.
35. 福島正大ほか：天理医学紀要 2016; 19: 65-70.
36. Khanna D, et al. *JAMA* 2016; 315: 1975-88.
37. Giner Serret E, et al. *Case Rep Rheumatol* 2016; 2016: 1718309.
38. Goncalves T, et al. *BMJ Case Rep* 2019; 12: e228295.
39. Parisi S, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52: 1142-4.
40. Chung L, et al. *J Am Acad Dermatol* 2014; 71: 400-1.
41. Fries R, et al. *Circulation* 2005; 112: 2980-5.
42. Herrick AL, et al. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 775-82.
43. Andrigueti FV, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2017; 35 Suppl 106(4): 151-8.
44. Hachulla E, et al. *Ann Rheum Dis* 2016; 75: 1009-15.
45. Shenoy PD, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49: 2420-8.
46. Huntgeburth M, et al. *Clin Drug Investig* 2018; 38: 1061-9.
47. Nagaraja V, et al. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 202.
48. Distler O, et al. *Respir Med* 2017; 122 Suppl 1: S14-S17.
49. Khanna D, et al. *Ann Rheum Dis* 2020; 79: 618-25.
50. Hafner J, et al. *Vasa* 1997; 26: 302-4.
51. Gahhos F, et al. *J Hand Surg Am* 1984; 9: 320-7.
52. Colen DL, et al. *J Hand Surg Asian Pac* 2019; 24: 359-70.
53. Shammash RL, et al. *J Hand Surg Eur* 2017; 42: 823-6.
54. Deguchi J, et al. *J Vasc Surg* 2009; 49: 918-23.
55. Hartzell TL, et al. *J Hand Surg Am* 2009; 34: 1454-60.
56. Momeni A, et al. *Microsurgery* 2015; 35: 441-6.
57. Costedoat I, et al. *Acta Derm Venereol* 2021; 101: adv00478.
58. Stratton R, et al. *Br J Rheumatol* 1997; 36: 1338-9.
59. Kotsis SV, et al. *J Rheumatol* 2003; 30: 1788-92.
60. Knobler R, et al. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2017; 31: 1581-94.
61. Motegi S, et al. *J Dermatol* 2016; 43: 56-62.
62. Motegi SI, et al. *Acta Derm Venereol* 2017; 97: 843-50.
63. Bello RJ, et al. *Arthritis Rheumatol* 2017; 69: 1661-9.
64. Lassoued K, et al. *Am J Med* 1988; 84: 795-6.
65. 長谷川稔ほか：臨牀と研究 2002; 79: 2022-5.

66. Yamanaka K, et al. *Cutis* 2005; 76: 373-6.
67. 牧野貴充ほか：西日本皮膚科 2007; 69: 443.
68. 中山未奈子ほか：皮膚科の臨床 2017; 59: 1435-8.
69. 鋤塚大ほか：西日本皮膚科 2008; 70: 371-6.
70. 尹浩信：総合臨床 2007; 56: 497-501.
71. 馬野詠子ほか：西日本皮膚科 1998; 50: 130-4.
72. 福沢正男ほか：皮膚病診療 1996; 18: 693-6.
73. Mirasoglu B, et al. *Int J Dermatol* 2017; 56: 636-40.
74. Hassanien M, et al. *Acta Reumatol Port* 2018; 43: 210-6.
75. Coleiro B, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2001; 40: 1038-43.
76. de Vries-Bouwstra JK, et al. *J Rheumatol* 2020; 47: 249-54.
77. Pauling JD, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2011; 50: 420-2.
78. Kajihara I, et al. *Mod Rheumatol* (2013). <https://doi.org/10.1007/s10165-013-0870-7>
79. Patel RM, et al. *J Hand Surg Am* 2012; 37: 803-6.
80. Pfizenmaier DH 2nd, et al. *Angiology* 2005; 56: 417-22.
81. Kanemaru H, et al. *Mod Rheumatol* 2015; 25: 660-1.
82. Chung L, et al. *Arthritis Rheum* 2009; 60: 870-77.
83. Curtiss P, et al. *J Am Acad Dermatol* 2018; 78: e61.
84. Hughes M, et al. *Microvasc Res* 2017; 111: 32-6.
85. Ishigatsubo Y, et al. *Mod Rheumatol* 2010; 20: 263-72.
86. Takagi G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 854-9.
87. Harrison BJ, et al. *Arthritis Rheum* 2002; 46: 3312-6.
88. Hudson M, et al. *Arthritis Rheum* 2011; 63: 230-8.
89. Shima Y, et al. *Mod Rheumatol* 2022; 32: 351-7.
90. Hughes M, et al. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2016; 30: 112-32.
91. Stringer T, et al. *Clin Dermatol* 2018; 36: 498-507.
92. Foerster J, et al. *J Invest Dermatol* 2005; 125: 1313-6.
93. Gallop PM, et al. *N Engl J Med* 1980; 302: 1460-6.
94. Berger RG, et al. *Am J Med* 1987; 83: 72-6.
95. Dolan AL, et al. *Br J Rheumatol* 1995; 34: 576-8.
96. Farah MJ, et al. *Arthritis Rheum* 1990; 33: 1287-93.
97. Vayssairat M, et al. *Ann Rheum Dis* 1998; 57: 252-4.
98. Robertson LP, et al. *Ann Rheum Dis* 2003; 62: 267-9.
99. 藤盛裕梨ほか：皮膚の科学 2015; 14: 397-402.
100. 田中奈緒ほか：関東リウマチ 2020; 53: 29-32.
101. Rabens SF, et al. *Arch Dermatol* 1975; 111: 357-61.

102. Baumgartner-Nielsen J, et al. *Acta Derm Venereol* 2016; 96: 257-8.
103. Hazen PG, et al. *Arch Dermatol* 1982; 118: 366-7.
104. Moazedi-Fuerst FC, et al. *Scand J Rheumatol* 2015; 44: 519-20.
105. Giuggioli D, et al. *Autoimmun Rev* 2015; 14: 1072-8.
106. Traineau H, et al. *J Am Acad Dermatol* 2020; 82: 317-25.
107. Poormoghim H, et al. *J Clin Pharm Ther* 2016; 41: 94-6.
108. Bogoch ER, et al. *J Rheumatol* 2005; 32: 642-8.
109. Bottomley WW, et al. *Br J Dermatol* 1996; 135: 302-4.
110. Chamberlain AJ, et al. *Dermatol Surg* 2003; 29: 968-70.
111. Blumhardt S, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2016; 34 Suppl 100: 177-80.
112. Murray AK, et al. *Br J Dermatol* 2012; 167: 563-9.
113. Dinsdale G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2014; 53: 1422-30.
114. Halachmi S, et al. *Lasers Med Sci* 2014; 29: 137-40.

8. 関節・骨

【Q1. 全身性強皮症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】
(対応するガイドライン：CQ1)

回答：

全身性強皮症では骨量減少・骨粗鬆症の有病率が高く、骨粗鬆症になりやすい疾患と言えます。実際、脆弱骨折（特に脊椎・大腿骨近位部）の増加も報告されています。従って、全身性強皮症の診療においては骨密度検査を定期的に行い、骨密度を評価する必要があります。リスク因子としては女性（特に閉経後）、高齢、家族歴などの一般的な骨粗鬆症を引き起こす因子に加え、病型（びまん皮膚硬化型）や副腎皮質ステロイドの使用などがあげられます。

解説：

全身性強皮症が骨粗鬆症を直接引き起こすかどうかは不明ですが、SScによる身体活動の低下、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、副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）使用などは、骨代謝の観点から想定される骨量減少・骨粗鬆症の危険因子です。全身性強皮症の病態である膠原病としての慢性炎症も加わり、全身性強皮症では骨粗鬆症・脆弱骨折（軽微な外力で発生する骨折、脊椎骨折や転倒での大腿骨近位部骨折など）増加が予測されます¹。

実際、標準的な骨密度評価法であるDXA法で測定された全身性強皮症患者さんの骨量状態は、健常人に比較し低下していることが明らかにされています²。また、全身性強皮症の骨密度に関する18件の報告をまとめた解析でも全身性強皮症は対照群に比べ、いずれの部位（全身、腰椎、大腿骨頸部、股、転子部）でも骨密度が低かったとされています。また、2012年までの全身性強皮症における骨量評価の報告をまとめた解析でも骨量減少は27%～53.3%、骨粗鬆症は3%～51.1%と全身性強皮症における骨密度低下が高率であることを報告しています³⁻¹⁰。さらにタイでの全身性強皮症患者さん205名を対象にした骨粗鬆症有病率が報告されましたが、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%）でした¹¹。

台湾からの報告では、全身性強皮症患者さん1722名（女性77.8%、平均年齢50.3歳）、平均観察期間5.2年で骨折の罹患率（/1000患者年）は腰椎6.99、股2.18であり、対照群との罹患率比は全体で1.69倍、腰椎1.78倍、股1.89倍でした¹²。その他にも、骨折は全身性強皮症で0～38%³、複合解析では脊椎以外の骨折のオッズ比（ある要因と病気との関係の強さを数字で表したもので、オッズ比が1より大きければ、その要因があると病気になる可能性が高いことを意味します）が2.24、脊椎骨折のオッズ比が10.38とさらに高く報告され²、いずれにしても全身性強皮症において脆弱骨折が増加していると考えられ、全身性強皮症は骨粗鬆症、さらに脆弱骨折をきたしやすい疾患の1つです。

従って、全身性強皮症の診療においては骨密度検査を定期的に行い、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。骨密度の測定方法は複数ありますが、骨粗鬆症診断のゴールドスタンダードは二重エネルギーX線吸収法（DXA）による腰椎と大腿骨近位部の測定とされています。大学病院などの総合病院や、専門施設においてはDXAが利用可能です。ただし、日本では骨粗鬆症による脆弱性骨折防止のための取り組みとして、骨粗鬆症リエゾンサービスが展開されていますが、全身性強皮症は骨粗鬆症のリスクが高い疾患とはまだ広く認知されていないので、骨密度評価の入り口として、橈骨DXA、あるいは中手骨（手のひらの骨）・踵骨（かかとの骨）での測定（*本解説の最後を参照）も骨粗鬆症のスクリーニングとして代替可能です。

全身性強皮症の中で特に骨量減少・骨粗鬆症のリスクが高い例を抽出し、積極的な予防・治療の対象とするために、リスク因子の同定が試みられています。これまで複数の因子が報告される一方、結果が一致しないことも少なくありませんが、びまん皮膚硬化型²、低BMI（Body Mass Index：身長と体重から計算される、太りすぎか痩せすぎかを判断するための指標です）（ 18.5 kg/m^2 未満）¹¹があげられます。また、骨折をアウトカムとした研究では、リスク因子（ハザード比：ある条件の人が、病気になったり亡くなったりする危険が、他の人と比べてどれくらい高いかを示す数字）として高齢（1.09）、女性（4.88）、プレドニゾン 7.5 mg/日を越えた使用（4.75）、腸管の運動低下（1.63）が抽出されています¹²。全身性強皮症の診療においては、閉経、副腎皮質ステロイド使用などの一般的な骨粗鬆症のリスクの存在に加え、びまん皮膚硬化型や低BMIの例においては定期的な骨量のモニタリング施行が勧められます。

* 中手骨・踵骨での骨密度測定について

中手骨 RA：手のひらの骨の強さを調べるために、手のレントゲン写真を撮る方法です。具体的には、人さし指・中指・薬指につながっている手のひらの骨（第2～第4中手骨）を見て、骨の厚みや密度（つまり骨の丈夫さ）を測ります。この方法は昔から使われており、比較的簡単に骨粗しょう症のリスクをチェックできます。ただし、最も正確とされる検査（DXA）と比べると、精度や信頼性はやや劣ります。

踵骨 QUS：かかとの骨に超音波を当てて、骨の状態を調べる検査です。レントゲンのようにX線は使わず、体にやさしい超音波で測定します。検査時間は短く、機械も持ち運びできるので、健診などでもよく使われています。放射線による被ばくもないため安心です。ただし、骨折の危険性を正確に評価する力は、より専門的な検査（DXA）には及びません。

【Q2. 全身性強皮症の骨粗鬆症対策はどうしたらよいですか】

（対応するガイドライン：CQ2～6）

回答：

骨粗鬆症の予防・治療のためにカルシウムとビタミン D (VD) 製剤を併用することを推奨します。骨粗鬆症と診断された場合には、原発性骨粗鬆症、ないしはステロイド誘発性骨粗鬆症の治療に従って、ビスホスホネート (BP) 製剤や副甲状腺受容体作動薬 (PTH 製剤)、抗 RANKL 抗体・抗スクレロスチン抗体の使用が選択肢にあがりますので、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。

解説：

以前から全身性強皮症では骨量と関連して、低ビタミン D 血症を高頻度に合併することが報告されてきました。Dovio らは全身性強皮症患者さん 60 名 (中央値 58 歳) において、ビタミン D 欠乏 (20 ng/mL 未満) 35.0%、ビタミン D 不足 (30 ng/mL 未満) 28.3% と報告しました⁸。その後も、同様の報告が相次いでおり、例えば Horvath らはビタミン D 欠乏はコントロール群 39.3% に対し、全身性強皮症で 60% と指摘しました¹³。また、Kilic G らは血中 25 ヒドロキシビタミン D (25OHD) の不足は 25.6% でみられ、関節リウマチ患者の 15.8% よりもビタミン D 低下状態が目立つと指摘しました¹⁴。このような SSc における低ビタミン D 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ビタミン D の吸収障害や、皮膚硬化の影響¹⁵が推定されています。

ビタミン D の補充により低 25OHD (25-ヒドロキシビタミン D：体内のビタミン D の状態を評価するための指標で、血液検査で測定します) 状態を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、明らかではありません。実際、Rios-Fernandez らも全例女性の全身性強皮症患者さん 48 名において、約 6 割がコレカルシフェロール (ビタミン D₃ の化学名) 800 IU/日を服用していたにも関わらず、ビタミン D 不足が 81%、欠乏 (10ng/mL 未満) が 9.5% にみられましたが、骨密度との相関がみられなかったことを報告しています¹⁶。

活性型ビタミン D が全身性強皮症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ませんが、①全身性強皮症において血中 25OHD レベルの低値が報告されていること、②全身性強皮症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ビスホスホネートなどの骨吸収抑制薬の臨床試験では活性型ビタミン D 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ます¹⁷。

活性型ビタミン D と同様、全身性強皮症に伴う骨粗鬆症選択的にカルシウムが有用かどうかは明らかではありません。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¹⁷、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、全身性強皮症においても骨粗鬆症治療において有用であると考えられます。

全身性強皮症に伴う骨粗鬆症にビスホスホネート製剤を用いた臨床試験は存在せず、全身

性強皮症に伴う骨粗鬆症に対するビスホスホネートの有用性は証明されていません。しかし、全身性強皮症では健常人に比べ骨量減少・骨粗鬆症の有病率が高く、副腎皮質ステロイドの使用率が高いこと、また骨粗鬆症に対するビスホスホネート製剤の有用性は広く認識され、本邦含め各国の骨粗鬆症の予防・治療ガイドライン¹⁷、あるいはステロイド誘発性骨粗鬆症の管理・治療ガイドライン¹⁸において使用が勧奨されていることから、全身性強皮症に伴う骨粗鬆症においてビスホスホネート製剤は有用であると考えられます¹⁹。治療介入の時期に関しては、原発性骨粗鬆症の薬物開始基準、ないしはステロイド誘発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ます。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＋骨密度 %YAM が80%未満の場合、②脆弱性骨折がない場合は1)骨密度 %YAM が70%以下または-2.5SD 以下、2) 骨密度 %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、が該当します。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、第一選択薬としてビスホスホネート製剤（アレンドロネート・リセドロネート）使用が勧められます。

全身性強皮症に伴う骨粗鬆症に特化して PTH 製剤（副甲状腺ホルモン[PTH]に似た働きをする薬で、骨をつくる力を助ける注射の薬です）を用いた臨床試験は存在せず、報告も全身性強皮症患者さん 1 名を含むリウマチ性疾患のビスホスホネート製剤不応ステロイド誘発性骨粗鬆症患者さん 12 名における観察研究があるのみです²⁰。従って、全身性強皮症に伴う骨粗鬆症に対する選択的な PTH 製剤の有用性は証明されていませんが、PTH 製剤はステロイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインではビスホスホネート製剤の代替治療薬と位置付けられ¹⁹、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、全身性強皮症以外の疾患における骨粗鬆症と同様、有効であると考えられます²¹。

全身性強皮症に伴う骨粗鬆症に特化して抗 RANKL 抗体（デノスマブ[ブラリア[®]]）、あるいは抗スクレロスチン抗体（ロモゾスマブ[イベニティ[®]]）を用いた臨床試験は存在せず、全身性強皮症に伴う骨粗鬆症に対するデノスマブ・ロモゾスマブの有用性は証明されていません。しかし、デノスマブ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¹⁷、すでに原発性骨粗鬆症に対して頻用されており、全身性強皮症以外の疾患における骨粗鬆症と同様、有効であると考えられます。また、2023 年に発行された本邦のステロイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療ガイドラインでも、デノスマブは推奨度 B とされています¹⁸。

全身性強皮症では 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²³、抗スクレロスチン抗体であるロモゾスマブの有効性が期待されます²⁴。しかし、リウマチ性疾患、あるいはステロイド誘発性骨粗鬆症に対する使用報

告は少なく、全身性強皮症の骨粗鬆症へのロモゾスマブの有効性は今後の報告を待つ必要があります。

【Q3. 全身性強皮症の骨粗鬆症治療で気をつけることはありますか】

(対応するガイドライン：CQ2～5)

回答：

活性型ビタミン D の使用でときに高カルシウム血症が生じることがあるので、定期的に血中カルシウムレベルをチェックする必要があります。カルシウムの摂取では 1 回服用量は 500 mg を越えないよう注意しましょう。ビスホスホネート製剤の副作用として食道炎・食道潰瘍の報告があり、経口のビスホスホネート製剤使用の際はコップ 1 杯の水で服用し、30～60 分は横にならないようにしましょう。また、食道炎の経験がある場合や食道運動の低下がすでにわかっている場合には、点滴や静脈注射で利用できるビスホスホネート製剤や、ほかの薬剤の使用も担当医と相談しましょう。

解説：

活性型ビタミン D はその薬理作用から、血中カルシウムの上昇をきたすことがあり、継続使用のより、ときに高カルシウム血症が生じることがあります。高カルシウム血症は、吐き気・食欲不振や口渇、腎機能低下の原因となりうるので、活性型ビタミン D 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。

カルシウムのサプリメントとしての使用において、全身性強皮症に限定した事例ではありませんが、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²⁴、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と考えます。

ビスホスホネート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、全身性強皮症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ります。リスクが懸念される場合には経静脈的に投与できるビスホスホネート製剤や、ほかの薬剤に変更することも選択肢です^{25, 26}。

テリパラチド製剤使用で全身性強皮症患者さんと皮膚筋炎患者さん各 1 名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ます²⁷。

【Q4. 全身性強皮症ですが、関節に違和感があります。全身性強皮症では関節に症状が出ますか？】

(対応するガイドライン：CQ7)

回答：

全身性強皮症では関節症状があります。手指や手首、足関節に症状がでることが多いです²⁸。

解説：

全身性強皮症では関節症状が珍しくありません。関節リウマチのような骨と骨との間の関節が痛む場合だけではなく、関節周囲の皮膚・皮下組織や腱の線維化によって関節に症状が出る場合もあります。また、関節リウマチやシェーグレン症候群、全身性エリテマトーデスなど他の関節症状が発生する疾患が全身性強皮症に合併することもあります。したがって、全身性強皮症の関節症状は以下のような複数のパターンがあります²⁹。

- 〔 全身性強皮症固有の関節炎（全身性強皮症によって関節の中が壊れるパターン）
- 〔 関節周囲の線維化（関節周囲の皮膚や皮下組織が硬くなり動かせなくなるパターン）
- 〔 関節リウマチ等他の関節疾患の合併

関節周囲の線維化は全身性強皮症に特徴的な関節の障害で、関節周囲の障害で引き起こされる「関節拘縮」が起こります。関節拘縮とは関節が固まって動かせない、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内部の損傷により動かせなくなるのに対して、全身性強皮症の関節拘縮は関節の周囲の皮膚・皮下組織・腱などが硬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、このような症状が観られる場合は、全身性強皮症固有の関節症状といえるでしょう³⁰。

【Q5. 全身性強皮症ですが関節が痛みます。リウマチの発症でしょうか？】

（対応するガイドライン：CQ8）

回答：

全身性強皮症自体による関節炎、もしくは関節リウマチのような関節炎疾患の合併の可能性を調べる必要があります。

解説：

Q4 の解説に記したように、全身性強皮症自体の関節炎もしくは他の関節炎が起こる疾患が合併した両方の可能性があります。全身性強皮症に合併しうる関節炎疾患として、関節リウマチ、シェーグレン症候群、多発性筋炎/皮膚筋炎、全身性エリテマトーデスが報告されています³¹。全身性強皮症固有の関節炎か他疾患の合併かを区別することは容易ではありませんが、それぞれの疾患に特徴的な自己抗体が検出される場合は、その疾患が合併している可能性があります。例えば、「抗 CCP 抗体」は関節リウマチ患者で陽性になることが多く、

SSc 患者で関節炎があり、抗 CCP 抗体が検出された場合は関節リウマチ合併を考えた方がよいでしょう。

同様のものに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」、シェーングレン症候群の「抗 SS-B 抗体」などがあります。^{31,32,33}。全身性強皮症患者でこれらの自己抗体が検出された場合は、その関節炎は合併疾患に由来する可能性があります。逆に、「RF」、「抗 SS-A 抗体」はいろんな病気で検出される（RF は健康な人でも検出されることがある）ので、これらが検出された場合は、他の臨床症状や検査などと合わせて判断する必要があります。

【Q6 全身性強皮症に関節リウマチが合併した場合はどうすればよいですか？】

（対応するガイドライン：CQ9、10、11、12、13、14、15）

回答：

関節リウマチ合併による関節症状には、抗リウマチ薬の開始が必要です。

解説：

原則として、関節リウマチ合併例における関節症状には、抗リウマチ薬を開始します。関節リウマチの治療には現在以下のようなものがあります。

- ┌ ベース薬としてのメトトレキサート
- ├ 生物学的製剤
- └ JAK 阻害剤

メトトレキサート（リウマトレックス®）は関節リウマチ治療の基本となる薬剤です。全身性強皮症に関節リウマチが合併した場合もメトトレキサートの使用が必要と考えられます。ここで問題はメトトレキサートには有害事象として間質性肺炎の発生・悪化が懸念され、注意深い観察が必要です³⁴。

生物学的製剤は主に蛋白質でできた注射薬です。本邦でも多くの種類が関節リウマチ治療に使用されていますが、全身性強皮症の患者に対してはリツキシマブ（リツキサン®）とトシリズマブ（アクテムラ®）が推奨されています³⁵。前者は全身性強皮症自体への効能がみとめられていること、後者は全身性強皮症の肺病変への効果が検証されているためです。（リツキシマブは米国では関節リウマチに、本邦では全身性強皮症に使用が認可されています。トシリズマブは米国では関節リウマチと全身性強皮症に、本邦では関節リウマチに使用が認可されています）

JAK 阻害剤は炎症に関係する JAK という分子を抑える錠剤で、関節リウマチへの治療薬として使われています。2024 年現在、関節リウマチに JAK 阻害剤を使用した時に、関節リ

ウマチの症状は改善が期待されますが、全身性強皮症の症状にどのような影響が出るかは分かっていません。

【Q7. 全身性強皮症自体で発生した関節炎はどうすれば良いですか？】

(対応するガイドライン：CQ9、10、11、12)

回答：

関節痛対策にはまず非ステロイド性抗炎症剤を使用します。

解説：

全身性強皮症固有の関節障害・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。全身性強皮症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³⁴。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。間質性肺炎が重篤な人は避けるべきでしょう。メトトレキサートの使用が困難な場合は生物学的製剤の使用が考えられます（Q8を参照）。

【Q8. 全身性強皮症自体で発生した関節炎に有効な生物学的製剤はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ10)

回答：

リツキシマブ(リツキサン®) とトシリズマブ (アクテムラ®) があります。

解説：

メトトレキサートの使用が困難な場合は生物学的製剤であるリツキシマブ(リツキサン®)、トシリズマブ (アクテムラ®) の使用が考えられます³⁵ (Q6 解説も参照)。リツキシマブはSScの皮膚病変に効果があるとされており(日本で承認済み)、且つ関節リウマチの関節炎に効果がある(米国で承認済み)とされている薬剤です。トシリズマブは全身性強皮症の肺病変に効果があるとされており(米国で承認済み)、関節リウマチの関節炎に効果がある(日本と米国・欧州で承認済み)とされている薬剤です。

【Q9. 全身性強皮症自体で発生した関節炎にステロイドは有効ですか？】

(対応するガイドライン：CQ11)

回答：

効果期待されますが懸念される有害事象があり、積極的に推奨されません。

解説：

副腎皮質ステロイドは関節炎を鎮静させる効果を持っていますので、全身性強皮症における関節炎にも効果が期待されます。しかしながら、一方で全身性強皮症の腎病変である強皮症腎クリーゼを引き起こす危険因子ともされています。全身性強皮症関節炎治療に副腎皮質ステロイドの使用は推奨されていません。

【Q10. 全身性強皮症自体で発生した関節炎に JAK 阻害剤というのは有効ですか？】

(対応するガイドライン：CQ12)

回答：

全身性強皮症による関節炎に対して JAK 阻害剤の使用は現在推奨されていません。

解説：

JAK 阻害剤は関節リウマチへの治療薬として使われていますが、2024 年現在全身性強皮症の関節症状に効果があるかまだわかっていません。さらに関節炎以外の皮膚病変、肺病変、腎病変、消化管病変など様々な全身の症状に、JAK 阻害剤がどのように影響するかわかっていません。

【Q11. 関節が動かせなくなってきたらどうすれば良いですか？】

(対応するガイドライン：CQ16、17)

回答：

関節可動域訓練を行います。

解説：

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(関節可動域といいます)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伸ばすためには、可動域訓練 (ROM エクササイズともいいます) を行います。まず、①組織を加温して動き易くさせる。次いで、②しっかりと関節可動域の限界まで動かす。この際、反対側の手足を使って積極的に「おさえこむ」、「引き延ばす」を行います。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)

【Q12. 指などの関節の変形はどうすれば良いですか？】

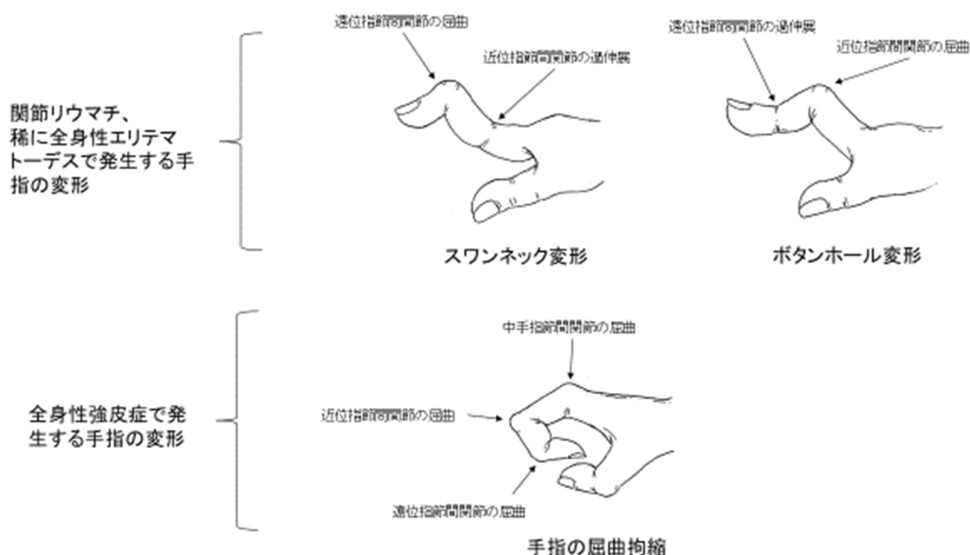
(対応するガイドライン：CQ16、17)

回答：

指の可動域訓練を行います。

解説：

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、全身性強皮症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ます。



全身性強皮症固有の関節症状の特徴は Q4 の解説に記したように「関節の拘縮」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。Q11 の解説に記したように、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。

【Q13. 筋肉痛があります。対処法を教えてください。】

(対応するガイドライン：なし)

回答：

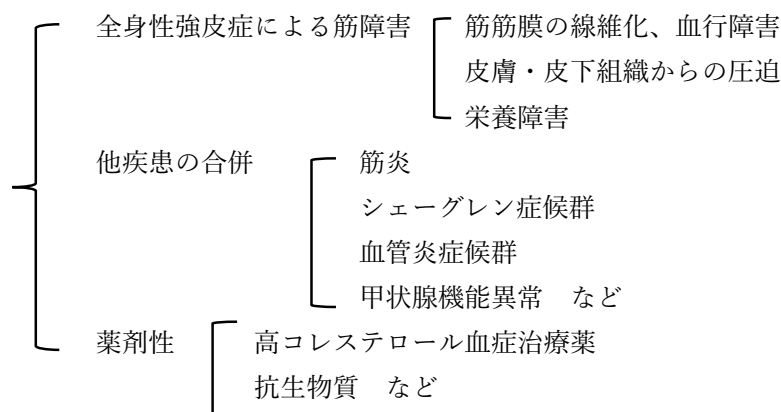
まず、筋肉痛の原因をつきとめる必要があります。全身性強皮症による筋障害もありますが、使用中の薬剤が原因の場合や、他の筋肉が障害される疾患の合併の可能性もあります。

解説：

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（筋炎）が合併していないかどうか調べる必要があります。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、全身性強皮症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^{36, 37}。全身性強皮症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³⁸。下にまとめの図を示します。

筋炎の合併が考えられる場合は筋炎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。

全身性強皮症による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。



【文献】

1. Loucks JP. Semin Arthritis Rheum 2005; 34: 678-82.
2. Chen J, et al. Clin Rheumatol 2020; 39: 1181-9.
3. Omair MA, et al. J Rheumatol 2013; 40: 1881-90.
4. Rios-Fernández R, et al. J Rheumatol 2010; 37: 1355.
5. Frediani B, et al. Clin Exp Rheumatol 2004; 22: 313-8.
6. Neumann K, et al. J Rheumatol 2000; 27: 1822-3.
7. Di Munno O, et al. Clin Rheumatol 1995; 14: 407-12.
8. Dovio A, et al. J Rheumatol 2008; 35: 2206-13.
9. Sampaio-Barros PD, et al. Clin Exp Rheumatol 2005; 23: 180-4.
10. Yuen SY, et al. J Rheumatol 2008; 35: 1073-8.
11. Chuealee W, et al. Sci Rep 2021; 11: 9424.

12. Lai C-C, et al. *Ann Rheum Dis* 2015; 74: 1347-52.
13. Horváth Á, et al. *Arthritis Res Ther* 2019; 21: 274.
14. Kilic G, et al. *Int J Rheum Dis* 2016; 19: 405-11.
15. Corrado A, et al. *PLos One* 2015; 10: e0137912.
16. Rios-Fernández R, et al. *J Rheumatol* 2010; 37: 1355.
17. 骨粗鬆症の予防と治療ガイドライン 2015 年版
18. グルココルチコイド誘発性骨粗鬆症の管理と治療のガイドライン 2023
19. Suzuki Y, et al. *J Bone Miner Metab* 2014; 32: 337-50.
20. Seno T, et al. *SpringerPlus* 2016; 5: 1056.
21. Hauser B, et al. *J Clin Med* 2021; 10: 1403.
22. Taylan A, et al. *Mod Rheumatol* 2019; 29: 619-24.
23. Taylor AD, et al. *Core Evid* 2019; 14: 41-50.
24. Bolland MJ, et al. *BMJ* 2011; 342: d2040.
25. Omair MA, et al. *J Rheumatol* 2013; 40: 1881-90.
26. Chuealee W, et al. *Sci Rep* 2021; 11: 9424.
27. Echeverri AF, et al. *Br J Dermatol* 2016; 175: 1049-51.
28. Avouac J, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2012; 51: 1347-56.
29. La Montagna, et al. *Skeletal Radiol* 2005; 34: 35-41.
30. Blocka KLN, et al. *Arthritis Rheum* 1981; 24: 874-84.
31. Pakozdi A, et al. *J Rheumatol* 2011; 38: 2406-9.
32. Laustriat G, et al. *Jt Bone Spine* 2018; 85: 147-53.
33. Morita Y, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2008; 26: 542-7.
34. Juge PA, et al. *Eur Respir J* 2021; 57: 2000337.
35. Fernández-Codina A, et al. *Arthritis Rheumatol* 2018; 70: 1820-8.
36. Dumitru RB, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2022; 61: 1651-7.
37. Ross L, et al. *Arthritis Res Ther* 2022; 24: 84.
38. Connolly CM, et al. *Curr Opin Rheumatol* 2023; 35: 341-8.

9. リハビリテーション

【Q1. リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善、手指の可動域を保つことに有用ですか？いつ開始するとよいですか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

リハビリテーションは手指の関節拘縮の予防に有用です^{1,2}。治療開始の時期は早期が望ましいですが、時期は問いません。

解説：

リハビリテーションは手指の関節拘縮の予防に有用です^{1,2}。薬物治療開始の時期には、指の可動域の改善も期待できます。リハビリテーションを継続することで、改善した関節の動きを維持することが大切です。開始時期は早期が望ましいですが、年数か経過していても改善が得られる場合があります。遅すぎるといったことは、ありません。一方で、診断されたからといって手指にまったく制限ない場合は、行わなくとも良いと思います。

【Q2. 関節が硬くなってしまったり、変形した場合、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？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

関節の状態によりけりです。完全な関節拘縮に至っていない場合は、リハビリテーションにより改善の可能性があります。

解説：

関節が硬い状態は、関節自体が硬くなってしまった場合（関節拘縮）と周辺の組織（皮膚を含む）の硬化により関節が硬くなったと思える状態が考えられます。後者は、リハビリテーションにより改善の可能性があります。まずは主治医に関節の状態についてお聞きいただくとよいと思います。また変形に関してですが、変形のタイプにより対処は異なります。一般的に変形は関節やその周辺組織の損傷が伴います。リハビリテーションでは、改善は困難なことが多いです³。予防は、変形の原因が関節炎や皮膚硬化や皮膚潰瘍など原因を明確として、治療と並行したリハビリテーションをお勧めします。リハビリテーションにおいて、変形予防には、装具を使用する場合もございます。素材にもよりますし、フィッティングにもよりますが、手指など末梢部位において傷をつくらないように注意が必要です。安易な装着はお勧めしません⁴。

【Q3. 呼吸が浅く、すぐ苦しくなります。横隔膜を強くするリハビリはありますか？】

(対応するガイドライン：CQ3)

回答：

直接的な効果は期待できません。腹式呼吸の練習が該当します。

解説：

全身性強皮症は呼吸筋に問題がある疾患ではありません。しかし一部で皮膚硬化などにより呼吸が浅くなる場合もあります。呼吸が浅く、すぐ苦しくなることが、横隔膜に原因があるとは限りません。胸式呼吸、腹式呼吸どちらも有効に使用できることが大切です。横隔膜を意識した呼吸は腹式呼吸に該当するかと思います。寝た姿勢、座った姿勢など、ご自分で意識できる姿勢で練習することをお勧めします。なお、深い呼吸や長い呼吸で咳が誘発されるような場合は、無理をしないでください。全身性強皮症では、安静時より運動時や運動後に息が切れることが多いです。運動能力といった観点からは、下肢の筋力を低下させないことも大切です。

【Q4. 発症してから息切れ、運動後の胸重感のため体力が落ちました。体力筋力をつけること（運動）によって症状の改善を期待できますか？またリハビリが必要となる基準はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ3, 5)

回答：

息切れの症状を引き起こす症状に対して行われる、呼吸・循環器のリハビリテーションでは、筋力運動は大切です。リハビリが必要となる基準はありません。

解説：

息切れの症状を引き起こす症状に対して行われる、呼吸・循環器のリハビリテーションでは、筋力運動は大切です。筋力は、自動車に例えるとエンジンのようなものです。パワーのあるエンジンは、自動車では余裕のある運転が可能であり、我々も筋力に余裕があると、息切れしにくいパフォーマンスが可能になります。筋力だけで息切れの改善は期待できませんが、低下させないことは重要です⁵。インターバルトレーニングも有用であり、息切れを我慢して続けるよりも休憩を挟んで行うことが大切です^{6,7}。

リハビリテーションが必要となる基準はありません。必要となる基準よりも負荷量の基準や方法が大切です。症状によっては安全な方法が推奨されますので、個別に主治医に確認することをお勧めします。間質性肺疾患などが指摘されている方でも、軽症で日常生活活動に全く支障を来していない場合は必要がないかと思います。

【Q5. 握力が低下の一途ですが、そのメカニズムを知りたいです。】

(対応するガイドライン：なし)

回答：

均一なメカニズムではありません。多くの要因が考えられます。

解説：

均一なメカニズムではありません。症状などによりいくつかの原因が考えられます。例えば手指の皮膚硬化が強く、握りこむポジションをとりにくい場合は高率よく筋力が発揮できず、結果として筋力（握力）は低下します。手指の皮膚潰瘍や関節炎などにより手指や手関節に痛みがある場合も筋力（握力）が発揮できません。下部消化管障害や逆流性食道炎に代表される消化器症状の影響で栄養状態が悪く全身の筋力が消耗した場合も握力は低下します。また筋炎症状がある場合や皮膚筋炎や多発性筋炎が合併した場合も握力が低下する場合があります。このように様々な理由が考えられます。

【Q6. 指尖部陥凹性瘢痕に、マッサージや温熱療法は有効ですか？】

(対応するガイドライン：なし)

回答：

マッサージや温熱療法のみで指尖部陥凹性瘢痕は修復されません。

解説：

指尖部陥凹性瘢痕は、末梢循環障害の結果としてみられるもので、短期的なマッサージや温熱療法で改善するとは思えません。指尖部陥凹性瘢痕の直接的な治療とはなりません。どちらかという、手指や足趾など末梢を継続して冷やさない、レイノー現象などにつながらない、保温を持続する生活の工夫が大切です。

【Q7. 冷感→レイノー現象→手指が固まり動かない状況はリハビリで改善できますか？】

(対応するガイドライン：なし)

回答：

リハビリテーションの手技で、レイノー現象に有用といった根拠のある手技はありません。

解説：

リハビリテーションの手技で、温熱療法として温浴やホットパック、超音波などがありま

すが、実施している時は一時的に手指の色調など改善がみられますが、実施してレイノー現象が何日も緩和されたといったことはございません。温熱器具を使用して末梢循環障害を改善することも手段としてあるかもしれませんが、一日中手を温めることはなかなか大変です。保温することに心がける、自ら手指を動かすといったことが何よりも大切です。温熱療法は、手指を動かすきっかけにするには有用かもしれません。

【Q8. 就労に関して強皮症患者に NG の仕事はありますか？ 注意すべき点を教えてください。】

(対応するガイドライン：CQ6)

回答：

NG の仕事というより、困難が予測できる仕事内容が症状に応じて考えられます。

解説：

各々の方で症状が異なりますから、均一に良し悪しは断言できません。職業というよりは、職務内容が大切かもしれません。主治医と相談してください。一般的には、手指など末梢に冷感刺激が長時間続く業務は注意が必要です。また治療後免疫抑制がかかったような状態では人混みなど感染対策に注意する必要があります。間質性肺疾患などにより息切れが強い場合、激しい労作を伴う業務は配置換えを検討することも考慮してもよいかもしれません。生活するために働かなければいけないことは多くあると思います。寒冷刺激を避けるために和食の料理人やパティシエを諦めるか、冬の工事現場は辛いから退職するかといった問題が生じます。指尖部潰瘍が頻発するような方は、ピアニストなどは困難かと思います。業務内容や程度、ご本人の症状を勘案しての判断が大切です。治療による注意点もあるかと思うので、主治医に相談することを提案します。

【Q9. 進行の程度を自己チェックする方法はありますか？】

(対応するガイドライン：CQ1)

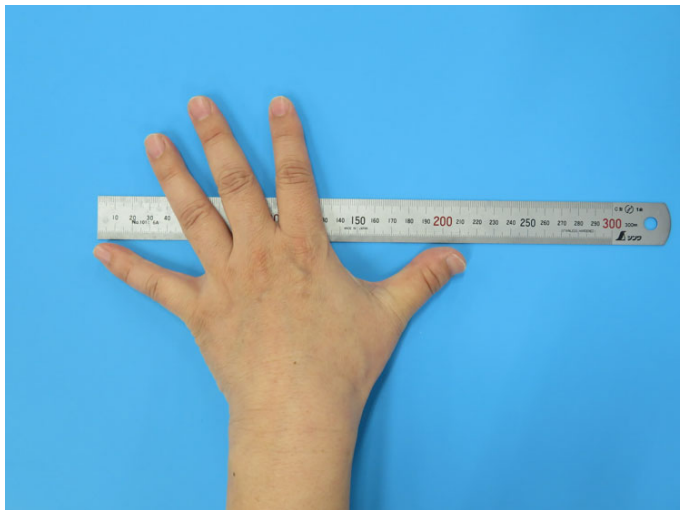
回答：

皮膚硬化の程度や日常生活の障害の程度を数値化した評価法（テスト）があります。

解説：

機能的な見方では、母指と小指の距離を測定すると皮膚硬化の程度がわかりやすく数値化できます。機能・能力をチェックするものに HAQ（Health Assessment Questionnaire: 健康評価質問票）という簡便な評価表があります⁸。困難となった項目が多くなったら医師と相談してもよいかもしれません。

手の伸張



日本語版 Health Assessment Questionnaire Disability Index; HAQ-DI

	簡単にひとり でできる (0点)	何とかひと りでできる (1点)	かなり困難 だができる (2点)	全くで きない (3点)
着衣と身繕い	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
1. 服を着たり、ボタンをする	☐	☐	☐	☐
2. 髪を洗う	☐	☐	☐	☐
起立	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
3. 肘掛けのない椅子から立ち上がる	☐	☐	☐	☐
4. 寝床に入ったり、寝床から起き上がる	☐	☐	☐	☐
食事	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
5. 箸で食べ物をつかむ	☐	☐	☐	☐
6. 飲み物のいっぱい入ったコップを口ま でもっていく	☐	☐	☐	☐
7. 缶ジュースのふたをあける	☐	☐	☐	☐
歩行	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
8. 平地を3分間位、自分のペースで歩く	☐	☐	☐	☐
9. 階段を5段のぼる	☐	☐	☐	☐
衛生	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
10. 入浴時に全身を洗い、タオルでふく	☐	☐	☐	☐
11. 浴槽にはいる	☐	☐	☐	☐
12. 洋式便座に座り、立ち上がる	☐	☐	☐	☐
動作	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			

13. 棚の上の 2 kg 程度の物に手を伸ばして、降ろす	☐	☐	☐	☐
14. 前かがみになって、床の上の物を拾い上げる	☐	☐	☐	☐
握力	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
15. 自動車のドアをあける	☐	☐	☐	☐
16. ガラスびんのふたを回してあける	☐	☐	☐	☐
17. 水道の蛇口の開け閉め	☐	☐	☐	☐
その他	このカテゴリーの最高値 (index) : _____			
18. 近所の商店街に買い物へ行く	☐	☐	☐	☐
19. 自動車の乗り降り	☐	☐	☐	☐
20. 洗濯や掃除などの家事をする	☐	☐	☐	☐
HAQ-DI : _____ (各カテゴリーの index の平均値)				

【Q10. 病気になってから、大きく口が開けられません。何かリハビリテーションありますか？】

(対応するガイドライン：CQ4)

回答：

顔や口周囲に皮膚硬化がある場合、自分で行う、大きく口を開ける、頬を膨らますといった口周囲の運動が有用です。

解説：

口周囲の皮膚硬化がみられる場合、開口制限がみられます。また口腔内の容積も減少する傾向があります。病前より頬が膨らまないこともあります。欧米では一部で器具を用いた方法もみられますが、まずは、皮膚硬化の治療と運動を併用することがよろしいかと思えます。まずは、大きく口を開ける、頬を膨らますといった口周囲の運動をお勧めします⁹⁾。そして、一時でなく継続することが大切になります。

【文献】

1. Poole JL. Curr Opin Rheumatol 2010; 22: 205.
2. Mugii N, et al. J Rheumatol 2006; 33: 1586-92.
3. Mugii N, et al. Mod Rheumatol 2019; 29: 484-90.
4. Seeger MW, et al. Am J Occup Ther 1987; 41: 118-21.
5. 有菌信一ほか：日本呼吸ケア・リハビリテーション学会誌. 2023; 32: 8-11.

6. Dowman LM, et al. *Respirology*. 2021; 26: 1076-9.
7. Mugii N, et al. *J Scleroderma Relat Disord* 2018; 3: 71-80.
8. Poole JL, et al. *Arthritis Care Res* 1991; 4: 27-31.
9. 麦井直樹ほか：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：191-8.

10. 小児

【Q1. 小児の全身性強皮症はどのように診断されるのですか？】

(対応するガイドライン：CQ1)

回答：

小児の全身性強皮症の診断は大人の診断基準・分類基準を参考に行います。

解説：

最初に診断基準と分類基準について説明します。日本で用いられている「診断基準」は、指定難病制度において医療費公費負担の対象となる患者さんを抽出するために作られた基準です。つまり、典型的な症状がある患者さんを対象としたもので、非典型例や不全型、および早期例の診断には無力です。最新版の診断基準は2016年に作成されています（表1）。一方、欧米で作成された「分類基準」は、臨床試験の対象となる患者さんを適切に抽出するための基準です。臨床試験で新しい治療薬の効果を正しく評価するには、治療に反応しやすい発症早期の患者さんに参加していただく必要があります。そのためには、診断が確実で、かつ早期例の患者さんを抽出できる基準が必要です。最新版の分類基準は2013年に作成されましたが（2013 ACR/EULAR 分類基準^{1,2}と言います [表2]）、この分類基準は典型的な症状を持つ患者さんのみでなく、発症早期の方や非典型的な症状を呈する方（例えば、SSc sine scleroderma[Q4 参照]）も含めて高い感度（本当に病気の人をきちんと「陽性」と診断できる割合です。「見逃さない力」とお考え下さい）と特異度（本当に病気でない人をきちんと「陰性」と診断できる割合です。「誤って病気としない力」とお考え下さい）があることが示されています。「分類基準」は本来「診断基準」として用いるべきではありませんが、上記の通り高い感度と特異度があるので、実質的に「診断基準」として用いられているのが現状です。なお、「分類基準」を満たしてしまう他疾患があるので、そのような疾患はこの基準を適用する前にあらかじめ除外しなければなりません。

日本小児リウマチ学会から発表されている「診断の手引き 全身性強皮症」では、2010年厚労省診断基準（表3）（2010年版を改訂したものが2016年版です。爪郭部毛細血管異常が追加され、一部文言が修正されました）に皮膚病理所見（患者さんから採取した皮膚を顕微鏡で調べて得ることができる情報）の項目を追加したものを診断基準としています（表4）。「成人の2010年診断基準を満たす患者さん」をDefinite例（診断確実例）とし、「成人の2010年診断基準を満たさず、かつ皮膚病理所見を満たし、かつ全身性強皮症に類似した疾患を除外できる患者さん」をProbable例（おそらく全身性強皮症と考えられる患者さん）と定義しています。小児では内臓に合併症がないかあっても軽いことから、probable例を加えることで他の病気と区別しやすくなります。

海外では欧州小児リウマチ学会、米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会が合同で小児の暫定的分類基準を提案しています（2007年小児分類基準と呼びます）³（表5）。2007年小児分類基準では、手や指の皮膚が硬くなることが必要で（大基準）、その他にも2つ以上の条

件（小基準）を満たす必要があります。小基準には、皮膚の症状：強指症、手指・足趾の血の巡りが悪いことを反映した症状：レイノー現象、爪郭部（爪の甘皮の部分）の毛細血管の異常、指先の潰瘍、消化管の症状：飲み込みにくさ、胸焼け、心臓の症状：不整脈、心不全、呼吸器の症状：肺線維症、肺の機能低下（肺拡散能低下）、肺高血圧症、神経系の症状：神経障害、手根管症候群、筋骨格系の症状：腱摩擦音（手首を上下に動かした時に生じる擦れるような音）、関節炎、筋炎、採血での免疫に関する異常：抗核抗体、全身性強皮症に関連した自己抗体（抗セントロメア抗体、抗 Scl-70[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）が含まれます。

手や指の皮膚の硬さがはっきりしない患者さん、または症状が軽い初期の段階の患者さんでは、本邦の小児診断基準、2007 年小児分類基準のいずれも満たさないことがあります。この場合は上述の「2013 ACR/EULAR 分類基準」が用いられます。小児の患者さんに大人の分類基準が役立つかを調べた報告は少ないですが、2011 年以降に新たに診断された小児の全身性強皮症の患者さん 25 名について検討した報告では、25 名中 17 名（68%）が 2007 年小児分類基準、21 名（84%）が 2013 年 ACR/EULAR 分類基準を満たしました⁴。なお、大人で重視されている爪郭部（爪の甘皮の部分）毛細血管異常が小児でも重要かどうかは、現時点では十分に検討されていません。

以上より、「全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」では小児の患者さんの診断には、大人の診断基準・分類基準を用いることを提案しています。また、小児の患者さんの診断に迷う場合には、小児リウマチを専門とする医師との連携が望ましいです。

表 1. 全身性強皮症の診断基準（2016 年）

大基準

両側性の手指を超える皮膚硬化

小基準

- ① 手指に局限する皮膚硬化*1
- ② 爪郭部毛細血管異常*2
- ③ 手指尖端の陥凹性瘢痕，あるいは指尖潰瘍*3
- ④ 両側下肺野の間質性陰影
- ⑤ 抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体，抗セントロメア抗体，抗 RNA ポリメラーゼIII抗体のいずれかが陽性

除外基準

以下の疾患を除外すること

腎性全身性線維症，汎発型限局性強皮症，好酸球性筋膜炎，糖尿病性浮腫性硬化症，硬化性粘液水腫，ポルフィリン症，硬化性萎縮性苔癬，移植片対宿主病，糖尿病性手関節症，Crow-Fukase 症候群，Werner 症候群

診断の判定

大基準，あるいは小基準①及び②～⑤のうち 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断する。

注釈

*1 MCP 関節よりも遠位にとどまり，かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る

*2 肉眼的に爪上皮出血点が 2 本以上の指に認められる[#]，または capillaroscopy あるいは dermoscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる^{##}

*3 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

[#] 爪上皮出血点は出現・消退を繰り返すため，経過中に 2 本以上の指に認められた場合に陽性と判断する

^{##} 毛細血管の拡張（矢頭），消失（点線内），出血（矢印）など

表 2. 2013 年 ACR/EULAR の全身性強皮症分類基準

項目	副項目	スコア
両手指 MCP 関節より近位の皮膚硬化	—	9
手指の皮膚所見 (スコアの高いほう)	手指腫張 (puffy fingers) のみ	2
	PIP から MCP 関節までの皮膚硬化	4
指潰瘍または瘢痕 (どちらか一方をスコア)	指尖の潰瘍	2
	指尖の陥凹性瘢痕	3
毛細血管拡張	—	2
爪郭部毛細血管異常	—	2
肺動脈性肺高血圧症、および/もしくは間質性肺疾患 (最大スコア 2)	肺動脈性肺高血圧症	2
	間質性肺疾患	2
Raynaud 現象	—	3
SSc 関連特異的自己抗体 (最大スコア 3)	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 III 抗体	3

- 手指硬化のない場合、類似する疾患（腎性全身性線維症、全身性斑状強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、紅痛症、ポルフィリン症、硬化性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症など）には適応しない
- 合計スコア 9 点以上で全身性硬化症と分類する

表 3. 全身性強皮症の診断基準（2010 年）

大基準

手指あるいは足趾を超える皮膚硬化*

小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖部の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮**
- 3) 両側性肺基底部の線維症
- 4) 抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体，抗セントロメア抗体，抗 RNA ポリメラーゼⅢ陽性

基準のカテゴリー

大基準，あるいは小基準 1) かつ 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（いわゆるモルフェア）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

表 4. 日本小児リウマチ学会が作成した小児全身性強皮症の診断基準

I. 大基準

手指あるいは足趾を超える皮膚硬化^{*1}

II. 小基準

- 1) 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 2) 手指尖部の陥凹性瘢痕, あるいは手指の萎縮^{*2}
- 3) 両側性肺基底部の線維症
- 4) 抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体, 抗セントロメア抗体または抗 RNA ポリメラーゼ III 陽性^{*3}

III. 皮膚病理組織所見**Definite 例**

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 definite 例と診断する

Probable 例

Definite 例の診断基準を満たさない症例で、全身性強皮症に特徴的な皮膚病理所見^{*4}を認め、かつ以下の全身性強皮症に類似した疾患を除外^{*5}できる例を probable 例と診断する。

^{*1} 限局性強皮症 (morphea:モルフェア/モルフィア) を除外する

^{*2} 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

^{*3} 自己抗体検査として抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が強皮症の診断に保険収載となったため、厚生労働省強皮症調査研究班 (2003) に本抗体を追加した。

^{*4} 強皮症に特徴的な病理所見：病期初期に認める真皮層の浮腫性変化 (浮腫期) と、病期の進行により真皮層の膠原繊維束が太く緊密化し、硬化局面を形成する (硬化期)、さらに硬化期の後、硬化局面が拡大進行、もしくは硬化局面が菲薄化し萎縮する (萎縮期) である。

^{*5} 除外診断：腎性全身性線維症、全身性斑状強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、紅痛症、ポルフィリン症、硬化性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症など限局性強皮症と強皮症に類似した疾患

表 5. 欧州小児リウマチ学会、米国リウマチ学会、欧州リウマチ学会が合同で作成した小児全身性強皮症の暫定的分類基準

大基準

近位皮膚硬化

小基準（少なくとも 2 項目を満たす）

皮膚

強指症

末梢循環障害

レイノー現象

爪郭部の毛細血管異常

指尖潰瘍

消化管

嚥下障害

胃食道逆流

心臓

不整脈

心不全

腎臓

腎クリーゼ

新規発症の動脈性高血圧

呼吸器

間質性肺疾患

肺拡散能低下

肺動脈性高血圧症

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

免疫学的異常

抗核抗体

全身性強皮症に関連した自己抗体（抗セントロメア抗体, 抗トポイソメラーゼ I [Scl-70]抗体, 抗 U3RNP 抗体, 抗 PM-Scl 抗体, 抗フィブリリン抗体, 抗 RNA ポリメラーゼ I or III 抗体）

大基準を満たし、かつ 2 つ以上の小基準を満たした場合に小児全身性強皮症に分類する

【Q2. 小児の全身性強皮症の頻度はどのくらいですか？】

(対応するガイドライン：CQ2)

回答：

小児の全身性強皮症の患者さんは大人を含めた全ての全身性強皮症患者さんのうち 1～9%程度と考えられます。

解説：

1997 年の日本からの報告では、小児リウマチ性疾患における全身性強皮症の割合は 0.9% でした⁵。日本における小児の全身性強皮症の患者さんの罹患率（ある期間に新しくその病気になった人の割合）、有病率（ある時点でその病気を持っている人の割合）に関する検討はされていませんが、海外からの報告では、小児の全身性強皮症の患者さんの罹患率は 100 万人の小児あたり 0.27～0.5 人/年^{6,7}、有病率は 3 人でした^{8,9}。

大人の患者さんも含めた全ての全身性強皮症の患者さん全体における小児の患者さんの割合について検討した日本の報告では、全身性強皮症の患者さん 321 名のうち 11 名(3.4%) が 16 歳以下での発症でした¹⁰。海外からの報告では、727 名の全身性強皮症の患者さんのうち 11 名（1.5%）が 0～9 歳発症、52 名（7.2%）が 10～19 歳発症だったとする報告¹¹、2670 名の全身性強皮症の患者さんのうち 111 名（4.2%）が 15 歳未満発症だったとする報告¹²、802 名の全身性強皮症の患者さんのうち 9 名（1.1%）が小児期の発症だったとする報告¹³があります。また、2023 年の日本での検討では小児リウマチ性疾患の 1%が全身性強皮症でした¹⁴。

以上より、全身性強皮症の患者さんのうち 1～9%程度が小児期の発症と考えられます。小児の患者さんには小児期に全身性強皮症と診断された患者さんと、全身性強皮症の最初の症状が小児の時に現れ、大人になってから全身性強皮症と診断される場合が含まれると考えられます。したがって、どちらの定義を用いるかで小児の全身性強皮症の患者さんの頻度が異なります。小児の全身性強皮症の患者さんの頻度を検討するためには詳細な調査が必要です。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）：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、小児の全身性強皮症の患者さんの頻度について調査をしています。

【Q3. 小児の全身性強皮症には大人の全身性強皮症と異なる特徴がありますか？】

(対応するガイドライン：CQ3)

回答：

小児の全身性強皮症患者さんは大人の患者さんに比べ、男児が多い、びまん皮膚硬化型が多い、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体の頻度が高い、抗セントロメア抗体の頻度が低

い、血管障害の重症度が高い、などの特徴があります。

解説：

小児の全身性強皮症の患者さんは大人の患者さんに比べ、男児が多い（大人では女性が9割）、皮膚硬化が広範囲に及ぶタイプ（びまん皮膚硬化型）が多いという特徴があります。また、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体の頻度が高い一方で、抗セントロメア抗体はあまりみられません。時に血管の障害（皮膚潰瘍など）が強く出ることがあります。

日本の小児の全身性強皮症の患者さんにどのような症状がみられたかを検討した報告が2つあります。1つ目の報告では11名の患者さん¹⁰、2つ目の報告では61名の患者さん¹⁵をまとめています。海外での検討では、135名をまとめた欧州からの報告¹⁶と111名をまとめた米国からの報告¹²があります。

発症年齢は、9±5歳（2013年、日本）¹⁰、8.3歳（2007年、日本）¹⁵、9±3歳（欧州）¹⁶と報告しており、小児の全身性強皮症の患者さんは9歳前後が好発年齢と考えられます。

男女比については、男児の割合が55%（11名中6名：2013年、日本）¹⁰、26%（50名中16名：2007年、日本）¹⁵、26%（135名中35名：欧州）¹⁶、17%（111名中19名：米国）¹²でした。大人の全身性強皮症の患者さんは90%以上が女性ですので、小児では男性の割合が高いと考えられます。

皮膚硬化の範囲が広いびまん皮膚硬化型の割合は、73%（11名中8名：2013年、日本）¹⁰、92%（52名中48名：2007年、日本）¹⁵、56%（111名中62名：米国）¹²と報告しています。大人におけるびまん皮膚硬化型の割合は40%前後ですので、小児の全身性強皮症の患者さんは、特に日本においてびまん皮膚硬化型の割合が大人より高いと考えられます。

1人の患者さんが複数の膠原病を合併している場合はオーバーラップ症候群と診断されます。小児の全身性強皮症の患者さんが別の膠原病を合併してオーバーラップ症候群と診断される割合は6.3%～55%と報告により幅がありますが、20%～30%程度とする報告が多いです^{12,16-20}。合併する膠原病は筋炎（多発性筋炎/皮膚筋炎）が最も頻度が高く、次が全身性エリテマトーデスです。

自己抗体については、日本からの報告では11名中10名（91%、2013年）¹⁰、35名中21名（60%、2007年）¹⁵が抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体が陽性でした。日本では大人の全身性強皮症の患者さんにおける抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体は約30～40%で陽性になります^{21,22}。したがって、日本では小児の全身性強皮症の患者さんでは大人より抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体の頻度が高いと考えられます。一方、海外の検討では、抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体は102名中20名（20%、米国）¹²で陽性であり、小児と大人で抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体の陽性率に差はみられませんでした。また、複数の検討をまとめた別の報告でも、小児と大人の間で抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体の頻度に差はありませんでした²³。したがって、小児の全身性強皮症の患者さんにおいて抗 Scl-70（トポイソメラーゼ I）抗体の陽性率は人種によって異なっている可能性があります。

す。抗セントロメア抗体については、日本では2名の患者さんについて報告があるものの²⁴、2つの検討では抗セントロメア抗体が陽性だった患者さんはなく^{10,15}、海外からの報告でも8%（102名中8名）でした。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の全身性強皮症の患者さんでは頻度が低いと考えられます。

小児の全身性強皮症の患者さんでもレイノー現象は80%以上にみられます²³。指先の傷（手指尖端の陥凹性瘢痕／指尖潰瘍）について検討した報告は少なく、日本では1つの報告のみですが、その報告では11名中10名（91%）に指先の潰瘍がみられました。したがって、小児の全身性強皮症の患者さんでは指先の傷がみられる頻度が高い可能性があります。

間質性肺疾患（いわゆる間質性肺炎のことです）についての日本からの報告（2013年）では、全身性強皮症を発症した時には11名中1名（9%）にしかみられなかったものの、平均6年間の経過観察期間中に10名中6名（60%）が間質性肺疾患を発症しました¹⁰。別の日本からの報告（2007年）では、24%で間質性肺疾患がみられました¹⁵。海外からの報告では、1つの報告では50%¹⁶、別の報告では55%¹²で肺の合併症がみられたと報告していますが、この2つの報告では肺の合併症に肺高血圧症を含めているため、間質性肺疾患のみの頻度は不明です。ブラジルにおける検討では、31名の小児の全身性強皮症の患者さんのうち、平均14年の経過観察期間中に32%で間質性肺疾患がみられました²⁵。大人になってから全身性強皮症を発症した患者さんでは間質性肺疾患の頻度は44～64%前後です^{21-23,26}。小児の全身性強皮症の患者さんでは発症した時に間質性肺疾患がなくても経過中に発症することがありますので、最終的に間質性肺疾患を合併する頻度は大人になってから発症した全身性強皮症と同程度の可能性があります。

心臓の病変は、日本での検討（2013年）では11名の患者さんのいずれにも発症した時には認めませんでした。平均6年の経過観察期間中に10名中2名（20%）が発症しました¹⁰。別の日本での検討（2007年）では29%に心臓病変がみられました¹⁵。海外での検討では、44%（欧州）¹⁶、17%（米国）¹²に心臓病変を認めました。小児の全身性強皮症の患者さん134名の検討（海外）では、発症時に8.4%、平均9.6年の観察期間中に24%に心臓病変がみられました²⁷。小児の全身性強皮症の患者さんが命を落とす原因として心臓病変は50%を占めており、最も頻度が高い死因です^{28,29}。大人では心臓病変の頻度は10～25%前後です^{21-23,26}、小児においても心臓病変の頻度は大人と同程度で、命に関わる重要な合併症と考えられます。

肺高血圧症は、日本での検討（2013年）では平均6年の経過観察期間中に発症した方はいませんでしたが¹⁰、海外からの報告では平均14年の経過観察期間中に31名中1名（3.2%）が肺高血圧症を発症しました²⁵。小児の全身性強皮症の患者さんでは肺高血圧症の頻度は低いものの、発症から長い期間を経てから合併することがあるため、注意深く経過をみる必要があります。

強皮症腎クリーゼの頻度は日本、欧米とも小児の全身性強皮症の患者さんでは低いとされています^{10,12,15,16}

小児の全身性強皮症の患者さんでどのような症状がみられるのかについての検討は限られています。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）：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、小児の全身性強皮症の患者さんの臨床症状について調査をしています。

【Q4. 小児の全身性強皮症の重症度と経過は大人と異なっていますか？】

（対応するガイドライン：CQ4）

回答：

小児の全身性強皮症の患者さんは大人の患者さん比べ命に関わる合併症を伴うことは少ないです。しかし、少数ながら一部の患者さんでは心臓病変を中心とする内臓の合併症が急速に進み、発症から短い期間で命に関わる合併症を伴うことがあります。

解説：

小児の全身性強皮症の患者さんの重症度と経過について大人と比較した日本からの報告は乏しく、海外での検討が中心になります。小児期に発症した全身性強皮症の患者さん 135 名をまとめた検討では、平均 5 年の観察期間中、82 名（61%）が活動期で治療を必要としていましたが、36 名（27%）は非活動期、16 名（12%）が無治療寛解期で治療を必要としませんでした。4 年生存率は 95%で短期的には命を落とす患者さんは少なく、全般的な経過は良好でした¹⁶。一方、亡くなった患者さんは 8 名（6%）で、そのうち 5 名が心不全が死因でした。発症してから亡くなるまでの期間の中央値は 2 年で、8 名中 7 名が発症してから 5 年以内に亡くなっていました。

16 歳未満発症の小児の全身性強皮症の患者さん（オーバーラップ症候群、混合性結合組織病を含む）111 名、16～40 歳に発症したグループ、40 歳以上で発症したグループの 3 群で経過を比較したところ、全身性強皮症に関連した心臓病変での死亡率はそれぞれ 15%、9%、7%で、小児期に発症したグループで高率でした¹²。この報告（海外）では、小児期に発症したグループの心臓病変の頻度は 14 名（17%）で他の年齢層と差はありませんでしたが、このうち筋炎を合併していた 9 名中 8 名が心臓病変で亡くなっており、小児期に発症した患者さんで筋炎を合併した場合は心臓の合併症に特に注意する必要があります。一方で皮膚硬化は大人より軽症で、腎臓の合併症は小児期に発症した患者さんでは頻度が低く、腎臓の合併症による死亡率は 4%、7%、11%と発症年齢が高くなるほど死亡率が高くなっていました。

小児期に発症した全身性強皮症の患者さん 153 名（平均観察期間 3.9 年 [0.2～18.8 年]）をまとめた別の報告（海外）では、追跡することができた 127 名中 15 名（12%）が亡くなり、死因は心不全が 10 名（2 名が肺高血圧症を合併）、腎不全（1 名が肺高血圧症を合併）

と呼吸不全が2名ずつで、4名は診断されてから1年以内に、11名は診断されてから5年以内に亡くなっていました²⁷。亡くなった患者さんの特徴として、①生存例に比べ、診断時に特に心臓、呼吸器、消化器に合併症がみられた頻度が高かったこと、②自己抗体や血液検査所見には差がなかったこと、③統計学的解析では、胸部レントゲン写真で間質性肺疾患がみられること、採血で血中クレアチニンが上昇していること、心外膜炎を合併していると亡くなる可能性が高くなりました²⁹。

皮膚硬化がみられない全身性強皮症のことをSSc sine scleroderma（日本語病名無し）と呼びます（SScは全身性強皮症、sclerodermaは皮膚硬化、sineは英語のwithoutに該当するラテン語です）。小児でSSc sine sclerodermaと診断された患者さん7名（発症年齢3～16歳）のうち6名に心臓の合併症があり（3名が心筋症、3名が肺高血圧症による心臓病変）、このうち2名が亡くなり1名が心臓移植を受けました³⁰。SSc sine sclerodermaは皮膚硬化がないため診断されるまでの期間が典型的な全身性強皮症より長いですが、心臓の合併症の頻度が高く、亡くなることが多いです。したがって、皮膚硬化がないからといって軽視できず、注意する必要があります。

全身性強皮症の患者さんの長期間の経過について検討した海外での報告では、小児期に発症した患者さん52名（平均年齢35歳、罹病期間21年）と大人になってから発症した患者さん954名を比較したところ、10年生存率は小児期に発症したグループで98%、大人になってから発症したグループで75%であり、小児期に発症したグループの方が高いことが示されました¹⁷。しかし、小児期に発症した全身性強皮症の20年生存率は限局皮膚硬化型で95%と良好な一方、びまん皮膚硬化型では59%で、びまん皮膚硬化型の長期経過は良好ではありませんでした。これは、間質性肺疾患を20年間に発症する頻度が限局皮膚硬化型では14%であったのに対し、びまん皮膚硬化型では63%と高頻度であったことと関係していると考えられます。一方、間質性肺疾患を10年間に発症する頻度は小児期に発症したグループが21%、大人になってから発症したグループが22%と間質性肺疾患の発症率自体には小児期の発症と大人になってからの発症で差はありませんでした。肺高血圧症を10年間に発症する頻度は、小児期に発症したグループが2%であるのに対し、大人になってから発症したグループでは14%でした。

小児期に発症した全身性強皮症は、発症から早い時期に心臓に合併症が生じて急に病気が進行して数年で亡くなってしまうグループと、緩やかに経過して大人になってから発症したグループよりも命に関わることが少ないグループの2つに分類できることが報告されています³¹。しかしながら、緩やかに経過するグループでもびまん皮膚硬化型の場合には、長期的には間質性肺疾患を合併すると命に関わる可能性があります。

【Q5. 小児の全身性強皮症の治療方針はどのように決めますか？】

（対応するガイドライン：CQ5）

回答：

小児の全身性強皮症の患者さんは少ないため、それぞれの合併症の重症度にあわせて大人の全身性強皮症で推奨されている治療法を参考に治療方針を決めます。

解説：

小児の全身性強皮症の患者さんは大変少ないため、たくさんの患者さんを集めてお薬の効果を調べることは難しく、小児の全身性強皮症の患者さんの治療に関する科学的な証拠は十分に集まっていません。そのため、大人の全身性強皮症の患者さんの治療法を参考にし、それぞれの合併症の症状の重さに応じてお薬を選んで使うことが推奨されています。しかし、小児での使用経験が少ないお薬も多く、小児に使う場合は特に副作用について注意し、投与量や投与期間を慎重に決めます。

2020 年に、欧州の小児リウマチの専門家グループから、小児の全身性強皮症の治療に関する 14 の指針が発表されました³²。このうち 6 つが病気の評価について、8 つが治療についてです。病気の活動性の評価には Juvenile Systemic Sclerosis Severity Score (J4S)³³ (表) を用いることを提唱しています。治療に関するアルゴリズム³² (図) と推奨文を以下に記載します。個別の薬剤については Q6 で解説します。

- 1) 活動期の皮膚硬化には副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）の全身投与と疾患修飾薬（Disease modified anti rheumatic drug: DMARD）の併用を選択肢の一つとして提案する。
- 2) 診断時にメトトレキサート（本邦では全身性強皮症に保険適用なし）など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。
- 3) メトトレキサートが効果不十分の場合はミコフェノール酸モフェチルなどの免疫抑制薬の追加を選択肢の一つとして提案する。
- 4) 心臓病変、肺病変にはシクロフォスファミドが選択肢の一つとなるが、投与する患者さんを慎重に選ぶ必要がある。
- 5) 手指の血流障害や傷（手指潰瘍）にはイロプロスト（本邦では点滴製剤は保険適用なし）が選択肢の一つとなるが、投与する患者さんを慎重に選ぶ必要がある。
- 6) NYHA（New York stage）Ⅱ度の肺高血圧症、通常の治療では治すのが難しい手指の傷（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。
- 7) 重症あるいは様々な治療をしてもよくならない患者さんでは生物学的製剤、特にトシリズマブ（本邦では全身性強皮症に対して保険適用なし）とリツキシマブを選択肢の一つとして提案する。
- 8) 免疫抑制療法でよくならず進行する患者さんでは自家幹細胞移植（本邦では全身性強皮症に保険適用なし）が選択肢の一つとなるが、対象となる患者さんを慎重に選ぶ必要がある。

【Q6. 小児の全身性強皮症にはどのような治療がありますか？】

(対応するガイドライン：CQ5)

回答：

小児の全身性強皮症の治療に使うお薬に関するエビデンスは少ないため、大人の全身性強皮症で推奨されているお薬を参考に治療します。

解説：

小児の全身性強皮症の患者さんに対して使われるお薬について、欧州の小児リウマチの専門家グループから提案されたものを解説します。

① 副腎皮質ステロイド（グルココルチコイド）

小児の全身性強皮症に対して副腎皮質ステロイドが有効かどうかを検討した報告は少ないですが、特に筋炎や関節炎を合併している患者さんでは早期に副腎皮質ステロイドを使うのがよいとされています³²。副腎皮質ステロイドのみで使うことは少なく、メトトレキサートと併用することが多いです³⁴。小児の全身性強皮症の患者さんでは腎クリーゼはきわめて稀ですので、大人より副腎皮質ステロイドを使いやすいです。しかし、内服量をどの程度にするか、どれくらいの期間内服するかについて決まりはなく、患者さんごとに内服量や内服する期間について検討します。特に小児では内服量や内服する期間によっては成長障害を生じることには注意が必要です。

② メトトレキサート

メトトレキサートは、大人の全身性強皮症の患者さんでは発症後の早い時期から使うことで皮膚硬化に対して効果があったことから^{35,36}、欧州リウマチ学会はメトトレキサートをを使うことを推奨しています³⁷。小児では他のリウマチ性疾患にメトトレキサートはよく使用されており、安全性も確認されていることから、発症後の早い時期から使うことが推奨されています。海外からの報告では、メトトレキサートは小児の全身性強皮症の患者さんの43.5%²⁷、42%¹⁸に使われており、欧米の小児の全身性強皮症では使用頻度が高いお薬です。

③ ミコフェノール酸モフェチル

大人の全身性強皮症の患者さんでは皮膚³⁸と間質性肺疾患³⁹に対してミコフェノール酸モフェチルが有効だったため、メトトレキサートの効果が不十分な患者さんに対して（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が推奨されています。

④ シクロフォスファミド

シクロフォスファミドは大人の全身性強皮症の患者さんでは進行する間質性肺疾患に対して推奨されていますが³⁷、心臓の合併症に対しては言及がありません。小児の全身性強皮症の患者さんでは全身性エリテマトーデスの使用法に準じて 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⁴⁰、総投与量を抑えて副作用を軽減する観点から内服より点滴が望ましいと考えられています。シクロフォスファミドの短期的な副作用として骨髄の働きが弱くなること（骨髄抑制）、出血性膀胱炎、血液中のナトリウムが低下する（抗利尿ホルモン不適合分泌症候群、SIADH と呼ばれます）、悪心などがあります。長期的には性腺機能障害（妊孕性の低下：生理がなくなって妊娠できなくなる）、がんの発症リスクが高くなることが問題になります。性腺機能障害は使われたシクロフォスファミドの総量が多いほど、また投与時年齢が高いほどリスクが上昇するため⁴¹、使用する際にはメリットとリスクについて十分な説明を受けてください。

⑤ イロプロスト

手指の血の巡り（循環障害）や傷（皮膚潰瘍）を改善させる目的でイロプロストを点滴することは本邦では承認されていませんが、海外では小児の全身性強皮症の患者さん 6 名を含む小児膠原病の患者さん 15 名にイロプロストを点滴したところ、手指の血の巡りや傷が良くなり、レイノー現象が軽くなるなどの効果が報告されています⁴²。

⑥ ボセンタン

小児の全身性強皮症の患者さんにみられた肺高血圧症に対するお薬の効果は十分に調べられていないため、大人の全身性強皮症の患者さんや小児の肺動脈性肺高血圧症の患者さんの治療に準じて治療します。2019 年に欧州から発表された小児肺高血圧症の提言⁴³や大人を対象とした欧州リウマチ学会の勧告³⁵では、低～中間リスク群では働きの異なるお薬を併用すること、高リスク群、重症例ではエボプロステノールが推奨されているため⁴⁴、小児の全身性強皮症でも重症度に応じてこれらを参考にして治療方針を検討します⁴⁵。

2023 年現在、日本において小児の肺動脈性高血圧症に対して保険で認められているのはボセンタン（小児用分散錠のみ）、シルデナフィル（1 歳以上、先発品のみ）、アンブリセンタン（8 歳以上、先発品のみ）、エボプロステノール（後発品「ACT/ヤンセン」*のみ）の 4 剤です。このうち、アンブリセンタン以外は全身性強皮症に合併する肺高血圧症に対する有効性・安全性は確立されていません。また、ボセンタンは小児において手指の傷（手指潰瘍）に対して保険適用はありません。アンブリセンタンの副作用として間質性肺疾患が増悪する可能性があり、注意が必要です。

⑦ トシリズマブ

トシリズマブについて、小児の全身性強皮症の患者さん 9 名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たところ、7名の患者さんで胸部CTでの影と患者さんの自覚症状が改善し、6名の患者さんで肺呼吸機能検査の1項目である肺拡散能が上昇、全ての患者でスキンスコアとJ4Sが低下しました⁴⁶。

⑧ リツキシマブ

リツキシマブについて、8～17歳の全身性強皮症の患者さん4名（3名は心臓病変、1名は重度の肺病変あり）に対して少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を併用してリツキシマブ375 mg/m²を初回、2週後、以降3か月間隔で投与したところ、1年後に全ての患者さんでJ4Sが明らかに改善し、レイノー現象、皮膚病変も改善しました⁴⁷。心臓病変を合併した3名のうち、2名は心臓の機能が改善し（左室駆出率がそれぞれ+37%、+19%上昇）、1名は不整脈が消失しました。肺病変を合併していた患者さんでは呼吸機能が改善し、肺拡散能が上昇しました。いずれも重い副反応はなく、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病気が進行して命に関わる状態の小児の全身性強皮症に対して治療選択肢になり得ると考えられます。

⑨ 骨髄移植

骨髄移植には複数の種類があります。自家幹細胞移植は自分の骨髄を自分に戻す移植で、同種幹細胞移植は他人の骨髄を自分に移植します。末梢血幹細胞移植は血液の元となる幹細胞を骨髄からではなく静脈から採取します。海外で行われた多数の全身性強皮症の患者さんを対象とした造血幹細胞移植の臨床試験には18歳未満の小児は含まれていません。しかし、全身性強皮症の患者さん57名を対象とした別の検討では、18歳未満の小児の患者さんが5名（4名がびまん皮膚硬化型、1名が限局皮膚硬化型、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受けました⁴⁸。全例に肺病変があり、診断から移植までの期間は中央値が62か月（26-85か月）、37.5か月（13.5-67.6か月）の観察期間中は全員が生存し、4名が完全寛解、1名が部分寛解し、1名では病気が進行しました。完全寛解した1名は移植から9.2か月後に再発しました。18歳以上の患者さんでは移植に関連して死亡した患者さんが5名、病気が進行して亡くなった患者さんは13名でした。北米を中心とした検討では、造血幹細胞移植を施行された全身性強皮症の患者さん15名のうち、10-17歳の小児の全身性強皮症が4名含まれており、11歳と17歳の患者さんがそれぞれ内臓合併症、血栓性血小板減少性紫斑病で移植後の早い時期に亡くなりました⁴⁹。

小児における自家末梢血幹細胞移植については、どのような患者さんが適応となるのか、有効性、安全性、移植に関連する死亡のリスクなどの科学的根拠が不十分ですので、今後、更なる検討が必要です。

小児の全身性強皮症に対する治療について留意することとして、大人の全身性強皮症患者さんにとっては標準的な治療であっても、小児の患者さんでは効果や副作用に対する十分

な情報が得られていない場合があります。全身性強皮症は非常に多様性がある病気ですので、主治医の先生とよく相談してそれぞれの小児患者さんにあった治療を検討していくことが重要です。

【Q7. 小児の全身性強皮症で小児期から大人への移行について気を付けることは何ですか？】

(対応するガイドライン：CQ6)

回答：

年齢によって病状や合併症が変化することを念頭に、スムーズな引き継ぎが出来るように診療科と医療機関を検討します。

解説：

移行期とは小児から大人へと移り変わる段階を指し、その期間の医療を移行期医療と呼びます。年齢が上がるにつれて病気の状態や合併する問題が変わることがあります。そのため、小児の医療から大人の医療へスムーズに移行できるように、患者さん一人一人に合った医療を提供することが大切です。日本では、この「移行期医療」と呼ばれる段階において、いくつかの原則が提案されています。これには、患者さん自身の意思決定を尊重し、成長に伴う変化に応じた医療を提供することが含まれます。

1) 支援の取り組みとガイドライン

2014年、日本小児科学会の「小児慢性疾患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⁶、「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、移行期医療の概念として、①自己決定権の尊重、②年齢（加齢）により変化する病態や合併症への対応、③人格の成熟に基づいた対応と年齢相応の医療の3骨子を提案しています⁵⁰。この提言以降、日本小児科学会が移行支援に取り組み、それぞれの小児期発症慢性疾患において専門性に依拠して移行を支援する活動を推進しています。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整備されつつあり、行政が①小児診療科と成人（大人）診療科間の連携支援、関係機関との連携、研修の実施など、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、主な病気について一般・行政向けの疾患別移行支援ガイドを順次作成することに取り組んでいます。

全身性強皮症の疾患別移行支援ガイドライン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患対策委員会、日本小児リウマチ学会運営委員会、日本リウマチ学会が協力して作成されました。

2) 病気の進行について

小児期に発症した全身性強皮症の患者さんの経過については、Q4 で解説したとおり、発症から早い時期に心臓に合併症が生じて急に病気が進行して数年で亡くなってしまうグループと、緩やかに経過して大人になってから発症したグループよりも命に関わることが少ないグループの2つに分類できることが報告されています³¹。しかしながら、緩やかに経過するグループでもびまん皮膚硬化型の場合には長期的には間質性肺疾患を合併すると命に関わる可能性があると考えられます。

実際に小児期に発症した全身性強皮症の患者さんがどのような学校生活や社会生活を送っているのか、数年～数10年後にどのような経過をたどっているかについては十分な情報がなく、今後の検討課題となっています。近年、全身性強皮症に対する新規治療薬の開発が進んでいます。病気の進行についても早期に診断して適切な治療を受けることで、これまでだったら命に関わる合併症であっても病気の進行を抑えられるようになることが期待されています。

3) 妊娠について

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を内服している患者さんは早産のリスクがあること、子宮内胎児発育不全の頻度が高いという報告があるため、病気の活動性が高い時期は妊娠を避けることが望ましいとされています。妊娠・出産を希望する場合、それぞれの内臓が妊娠・出産に適した状態であるかについて、特に腎臓、心臓（肺高血圧症）、肺（間質性肺疾患）に重症な合併症があるかどうかを確認します。これらの合併症を伴う場合には、主治医や専門医師と十分に相談して妊娠が可能かどうか検討し、妊娠期間中にどのように管理するかについて確認します。

4) 移行期における診療科の選択について

小児科から成人診療科への移行や転科に際しては、重症な内臓病変がある場合、その内臓に関連した診療科を第一の診療科とし、病気の勢いが落ち着いていれば全身性強皮症の診療経験が豊富な医師のいる膠原病内科あるいは皮膚科を第一選択とすることが望ましいです。

5) 経済的な支援について

公費負担制度については、全身性強皮症は小児慢性特定疾病の膠原病疾患群に含まれているため、18歳まで新規申請が可能です。医療費助成対象として認められれば、更新により20歳まで有効です。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ます。

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、給付されます。就労の際は身体障害者枠での雇用が該当する場合があります。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ます。

【文献】

1. van den Hoogen F, et al. *Ann Rheum Dis* 2013; 72: 1747-55.
2. van den Hoogen F, et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-47.
3. Zulian F, et al. *Arthritis Rheum* 2007; 57: 203-12.
4. Zulian F, et al. *Expert Rev Clin Immunol* 2017; 13: 361-9.
5. Fujita Y, et al. *Acta Paediatr Jpn* 1997; 39: 263-7.
6. Pelkonen PM, et al. *J Rheumatol* 1994; 21: 2143-6.
7. Herrick AL, et al. *Arthritis Care Res* 2010; 62: 213-8.
8. Royle JG, et al. *Clin Rheumatol* 2018; 37: 2601.
9. Hamaguchi Y. *J Dermatol* 2010; 37: 42-53.
10. Hatta Y, et al. *Mod Rheumatol* 2013. doi: 10.1007/s10165-013-0884-1.
11. Tuffanelli DL, et al. *Arch Dermatol* 1961; 84: 359-71.
12. Scalapino K, et al. *J Rheumatol* 2006; 33: 1004-13.
13. Foeldvari I. *Rheumatology (Oxford)* 2006; 45 Suppl 3: iii28-9.
14. Narazaki H, et al. *Mod Rheumatol* 2023; 33: 1021-9.
15. Aoyama K, et al. *J Dermatol* 2007; 34: 658-61.
16. Foeldvari I, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39: 556-9.
17. Foeldvari I, et al. *J Rheumatol* 2010; 37: 2422-6.
18. Stevens BE, et al. *Arthritis Care Res* 2018; 70: 1806-13.
19. Jindal AK, et al. *Clin Exp Rheumatol* 2021; 39 Suppl 131: 149-56.
20. Foeldvari I, et al. *Arthritis Care Res* 2022; 74: 1575-84.
21. Kuwana M, et al. *Arthritis Rheum* 1994; 37: 75-83.
22. Hamaguchi Y, et al. *Br J Dermatol* 2008; 158: 487-95.
23. Stevens AM, et al. *Front Immunol* 2019; 10: 1352.
24. Inamo Y. *Pediatr Int* 2012; 54: 941-4.
25. Sampaio-Barros PD, et al. *J Scleroderma Relat Dis* 2019; 4: 43-8.
26. Steen VD. *Semin Arthritis Rheum* 2005; 35: 35-42.
27. Martini G, et al. *Arthritis Rheum* 2006; 54: 3971-8.
28. Quartier P, et al. *J Rheumatol* 2002; 29: 1767-73.
29. Martini G, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48: 119-22.
30. Zulian F, et al. *Rheumatology (Oxford)* 2021.
31. Rabinovich CE. *Nat Rev Rheumatol* 2011; 7: 676-80.

32. Foeldvari I, et al. Rheumatology (Oxford) 2021; 60: 1651-8.
33. La Torre F, et al. Arthritis Rheum 2012; 64: 4143-50.
34. Adrovic A, et al. Arch Rheumatol 2018; 33: 344-51.
35. Pope JE, et al. Arthritis Rheum 2001; 44: 1351-8.
36. Johnson SR, et al. J Rheumatol 2009; 36: 323-9.
37. Kowal-Bielecka O, et al. Ann Rheum Dis 2017; 76: 1327-39.
38. Mendoza FA, et al. J Rheumatol 2012; 39: 1241-7.
39. Tashkin DP, et al. Lancet Respir Med 2016; 4: 708-19.
40. Zulian F. Best Pract Res Clin Rheumatol 2017; 31: 576-95.
41. Boumpas DT, et al. Ann Intern Med 1993; 119: 366-9.
42. Zulian F, et al. Rheumatology (Oxford) 2004; 43: 229-33.
43. Hansmann G, et al. J Heart Lung Transplant 2019; 38: 879-901.
44. Rosenzweig EB, et al. Eur Respir J 2019; 53: 1801916.
45. Apitz C, et al. Cardiovasc Diagn Ther 2021; 11: 1137-43.
46. Adrovic A, et al. Rheumatol Int 2021; 41: 121-8.
47. Zulian F, et al. Rheumatology (Oxford) 2020; 59: 3793-7.
48. Farge D, et al. Ann Rheum Dis 2004; 63: 974-81.
49. Pasquini MC, et al. Biol Blood Marrow Transplant 2012; 18: 1471-8.
50. 横谷進ほか：日児誌 2014;118: 118:98-116.