

ラジオNIKKEI ■放送 毎週木曜日 21:00~21:15

マルホ皮膚科セミナー

2012年6月28日放送

「第63回日本皮膚科学会西部支部学術大会②

教育講演3 全身性強皮症の臨床・治療と最近の話題」

熊本大学大学院 皮膚病態治療再建学

教授 尹 浩信

はじめに

全身性強皮症は、皮膚および内臓諸臓器における硬化性変化を主徴とする疾患です。全身性強皮症は均一な疾患ではなく、多様な臨床像を呈するため、診療にあたって戸惑うことも多く、その評価には種々の病型分類や、重症度や予後と相関する特異抗核抗体が用いられ、また内臓病変の精査の後、個々の患者さんの重症度・予後を判定し、治療方針を決定することが一般的です。

全身性強皮症は一般的には稀な疾患と考えられていますが、日本全国で確実例が約5万人程度存在し、強皮症関連病態という強皮症早期例や将来強皮症に発展すると考えられる症例はその10倍程度存在すると考えられ、決して稀な疾患ではないと考えます。また全身性強皮症の重傷分類は皮膚硬化の範囲で規定され、また内臓病変を伴わず、皮膚症状のみを有する症例が多いことも重要です。

私も参加しています厚生労働省強皮症調査研究班が作成しました、全身性強皮症の治療指針が治療に際して参考になるかと思しますので是非一度御覧下さい。

強皮症の基礎治療として二重盲検試験で有効性が確認された薬剤は残念ながらありません。そのため治療のポイントは、皮膚を含めた各臓器の重症度を把握し、臓器毎に治療を考慮することが重要と考えられます。

全身性強皮症の頻度

	全国	熊本県	熊本市
申請者	約2万人	約400人	約200人
確実例	約5万人	約1000人	約500人
強皮症関連病態	約50万人	約1万人	約5000人

全身性強皮症の皮膚症状

まず皮膚症状についてですが、強皮症の皮膚症状は線維化、すなわち皮膚硬化による症状と末梢血管障害による症状とに分けられます。

レイノー現象のような軽度の末梢血管障害に対してはビタミン E 製剤、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤、セロトニン拮抗薬、血小板凝集抑制薬などの内服が適応となります。指尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽などが生ずる場合はプロスタグランジン製剤や抗トロンビン薬の静注が必要となります。局所には抗生物質含有軟膏、プロスタグランジン製剤軟膏など各種皮膚潰瘍治療薬の外用が必要となりますし、場合によっては手術も適応となりますので、皮膚科専門医に御相談下さい。ただし、安易に指趾切断はさけるべきであると考えられています。

皮膚硬化に対する治療としては、びまん型で皮膚硬化発症 6 年以内か範囲や程度が進行する症例は、副腎皮質ステロイド（プレドニゾロン換算で 20～30mg/日）内服の適応となります。強皮症の皮膚硬化に対する副腎皮質ステロイド内服治療で注意することは、減量を通常よりゆっくりと行なうことです。また近年、強皮症の皮膚硬化に対する治療として γ -グロブリン大量静注療法（0.4g/kg/日、5 日間連続投与）の有効性が注目を集めています。また免疫抑制薬であるシクロフォスファミドの皮膚硬化に対する有効性が二重盲検試験で確認されました。

皮膚症状

• 線維化（硬化）による症状

強指症、手指屈曲拘縮、仮面様顔貌、舌小帯短縮、小口症

• 血管障害による症状

指尖虫喰状瘡痕、指趾潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽、毛細血管拡張

皮膚病変の治療

• 血管障害に対する治療

レイノー現象に対して

（ビタミンE製剤）、カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤、セロトニン拮抗薬、血小板凝集抑制薬などの内服

指尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対して

上記に加え

プロスタグランジン製剤点滴

抗トロンビン薬点滴

皮膚病変の治療

• 皮膚硬化に対する治療

1. 中等量のステロイド内服（20～30mg/day）びまん型、皮膚硬化発症6年以内、進行例減量をゆっくり

2. 免疫グロブリン大量療法（400mg/kg/day点滴5日間）

3. シクロフォスファミド内服ないし大量点滴療法

全身性強皮症の内臓病変

強皮症の内臓病変として頻度が最も高いのは、消化管病変であり、上部消化管病変と下部消化管病変に分けられます。上部消化管病変では、食道下部蠕動運動低下、胃食道逆流症、逆流性食道炎、嚥下困難などがみられ、患者さんの QOL を著しく損なうため、十分な治療が必要です。治療の第一選択はプロトンポンプ阻害剤です。ヒスタミン H₂ 受容体拮抗薬も使われますが効果が不十分です。プロトンポンプ阻害剤でなお効果が不十分な場合は、防御因子増強薬（エカベトナトリウム）の追加が有効であり、また食道下部蠕動運動低下による嚥下困難や下部消化管蠕動運動低下による便秘には、消化管運動賦活薬であるクエン酸モサプリドが有効です。また少量を何度かに分けて摂取するという食事指導も重要です。下部消化管病変としてあげられる偽性腸閉塞や囊腫様腸管気腫、虚血性腸炎などに対しては、禁飲食にて保存的に対応することが多いのが実情です。

肺線維症に対しては、高解像度 CT 所見、呼吸機能検査所見を参考にして、肺全体の 30%以上に肺病変がおよび肺活量が 70%以下である場合、シクロフォスファミド大量静注療法の有用性が報告されています。後療法としてアザチオプリンなどの免疫抑制薬の内服が必要です。ただ本邦では適応となる症例は少ないと考えられます。

肺高血圧症の合併は、強皮症で約 10%程度みられます。プロスタグランジン製剤内服が一般的に行なわれていますが、その効果は乏しいのが現状です。近年重症例ではプロスタサイクリン持続静注療法の有用性が報告されています。経口エンドセリン受容体拮抗薬である、ボセンタンやアンブリセタンも本邦で認可され、発売されています。またシルデナフィルの有効性が報告され、本邦で認可され、これらの薬剤を組み合わせることで治療することが可能となりました。従来から行なわれている在宅酸素療法も、効果は不十分ながら、増悪を押さえる意味もあり、行なわれています。また肺血流シンチなどで肺梗塞や微小血栓が多発する場合、抗凝固療法も行なわれています。肺線維症を伴い、二次性の肺高血圧症と考えられる場合、肺線維症の治療が主体となります。

頻度は少ないのですが心病変も合併症としてあげられます。強皮症の心病変は心筋の線維化によって生じると考えられ、不整脈、心膜炎などが生じますが、頻度も低く、治療の必要がある程のものは少ないのが現状です。心筋の線維化は、心筋シンチグラフィで欠損像としてみられ、高アルドステロン血症を伴う場合スピロラクトンが有効であるとの報告もあります。

強皮症腎の合併も本邦では頻度が少なく、統計によって差がありますが、1〜3%の症

消化器症状の治療

- 食道蠕動運動低下、逆流性食道炎、胃潰瘍、食道裂孔ヘルニア

PPIが第一選択

軽症例にはH₂ blockerも

PPIで改善しなければ防御因子増強薬、

食道運動機能亢進薬も併用

食事指導も重要

例で生じると報告されています。強皮症腎では、突然の頭痛、嘔気を伴い、高度の高血圧を認め、検査上蛋白尿、尿潜血陽性、腎機能障害によって診断されます。起床時の血漿レニン活性上昇も重要な所見です。治療としては、アンギオテンシン変換酵素阻害剤カプトプリルを早期より投与し、血圧が低下しない場合カルシウム拮抗薬などの他の降圧剤の併用も考慮して下さい。近年アンギオテンシン受容体阻害剤の有効性も報告されています。

教科書にはあまり書いてありませんが、原発性胆汁性肝硬変（PBC）は、強皮症に合併する頻度が高く、注意が必要です。抗ミトコンドリア抗体はPBCのほぼ全例に陽性であり、特異度も高く、診断的価値が最も高いものですが、強皮症の軽症例に検出される抗セントロメア抗体と共存することが多いことが知られています。したがって、抗セントロメア抗体陽性の強皮症軽症例にPBCの合併がよく見られることに注意が必要です。臨床検査では、ALPや γ GTPの胆道系酵素が上昇しますが、場合によってはASTやALTも軽度から中等度上昇します。強皮症に合併するPBCは比較的軽症であることが知られています。治療としては、胆汁酸利胆薬であるウルソデスオキシコール酸が一般に使用されています。

抗リン脂質抗体症候群も頻度は少ないながら、注意が必要です。梅毒反応の生物学的偽陽性、抗カルジオリピン抗体、 β 2-glycoprotein-I依存性抗カルジオリピン抗体、ループスアンチコアグラントなどが存在し、臨床症状として、血栓症または習慣性流産を認めます。血栓症は動脈性あるいは静脈性に分けられますが、動脈血栓症はほとんど脳硬塞です。静脈血栓症としては、深部静脈血栓症と肺梗塞が有名です。動脈血栓症ではアスピリン投与、静脈血栓症にはワーファリンをPT-INR 2.0~3.0程度となるように投与することが一般的です。

これも、教科書には書いていないことですが、甲状腺機能異常も強皮症に合併する頻度が高く、注意が必要です。我々の検討では、13%程度に合併し、またほとんどが甲状腺機能低下症であることが明らかとなりました。臨床検査では遊離 T_3 あるいは遊離 T_4 の低下、TSHの上昇、抗サイログロブリン抗体、抗TPO抗体陽性の所見より診断されます。治療は甲状腺ホルモンであるレボチロキシナトリウム内服が一般的です。

おわりに

冒頭でも述べましたが、強皮症の治療においては、皮膚を含めた各臓器の重症度を把

内臓病変

- 消化器症状
食道蠕動運動低下、逆流性食道炎、胃潰瘍、
食道裂孔ヘルニア
偽性腸閉塞、腸管気腫症、虚血性腸炎
- 肺線維症
- 肺高血圧症
- 原発性胆汁性肝硬変
- 強皮症腎
- 心筋線維化 →AV blockなどの不整脈
- 甲状腺機能異常（橋本病）
- 抗リン脂質抗体症候群

握し、臓器毎に治療を考慮することが大切です。今回のお話が皆様の日常診療に役立てば幸いです。

