

C プリント 2015/05/18 担当 近藤

強皮症について

【概要】

皮膚や様々な内臓が硬化する原因不明の自己免疫疾患である。

病態としては間質の繊維化、小血管病変、実質細胞の萎縮、単核球の浸潤が組み合わさって形成される。TGF- β などの発現が増強し、繊維化が進むことがわかっているが、原因は分かっていない。

全身性强皮症は、diffuse cutaneous SSc(びまん皮膚硬化型全身性强皮症 dcSSc)と limited cutaneous SSc(限局皮膚硬化型全身性强皮症 lcSSc)とに分類される。

dcSSc は皮膚硬化が四肢末梢から体幹に及ぶもので進行が早く、内臓障害も強い。

lcSSc は皮膚硬化が肘関節より末梢および顔面に限局するもので進行は遅く、内臓繊維病変の頻度は低く、軽症である。

皮膚組織の病理像の特徴として、病期初期には真皮層に浮腫性変化が観察される(浮腫期)。進行すると、真皮層の膠原繊維束が太くなり緊密化し、いわゆる硬化局面を形成する(硬化期)。硬化期を迎えた後、硬化局面が拡大進行していく例と、一旦硬化した局面が菲薄化し、萎縮してくる例(萎縮期)とに分かれる。

【疫学】

本邦の患者数は約 16000 人で男女比は 1 : 7。好発年齢は 40 歳代で小児発症はまれ。

【症状】

・皮膚病変

皮膚の硬化、レイノー症状(40~60%最も多い)、可動域制限、皮膚の色素沈着、爪上皮内出血点、指末節の萎縮、指尖部癒痕

・消化器病変

舌小帯の短縮、食道病変、下部消化管病変

・肺・心臓病変

間質性肺炎、肺高血圧症、心病変

・腎病変

強皮症腎(腎クリーゼ)(5%とされている)

※CREST 症候群

皮下に多数の石灰沈着(calcinosis cutis)、レイノー現象(Raynaud phenomenon)、下部食道の拡張(esophageal dysmotility)、手指皮膚硬化(sclerodactyly)、毛細血管拡張症(telangiectasia)

【検査】

病初期には CRP、赤沈亢進が認められる。

抗 γ -グロブリン血症(50%)、抗核抗体(90%以上)に認められ、抗核抗体には抗トポイソメラーゼ抗体(25%)、抗セントロメア抗体(10~20%)、抗 RNA ポリメラーゼ抗体、抗 U1-RNP 抗体が見られる。強皮症腎発症者では、抗 RNA ポリメラーゼⅢ抗体の陽性者が多いと報告されている。抗トポイソメラーゼ I 抗体は dcSSc で検出されることが多く、抗セントロメア抗体は lcSSc で検出されることが多い。

間質性肺炎は胸部 CT・呼吸機能(肺活量)・KL6 値、肺高血圧症は心臓超音波・心臓カテーター・BNP 値、食道病変は食道造影・内視鏡、などの検査で、診断や評価が行われる。

【診断】

全身性強皮症の診断基準：厚生労働省 2003 年

大基準

手指あるいは足指を超える皮膚硬化

小基準

- 1) 手指あるいは足指に局限する皮膚硬化
- 2) 手指先端の陥凹性癬痕あるいは指腹の萎縮
- 3) 肺基底部の線維症(両側性)
- 4) 抗トポイソメラーゼ抗体(抗 Scl70 抗体)、抗セントロメア抗体

大基準を満たす場合、あるいは、小基準の 1)および 2)-4)の 1 項目を満たす場合、診断する

【治療】

① 薬物治療

明らかな原因が特定されていないため各症状に対する対症療法が中心となる。関節リウマチや SLE と異なり、ステロイドの全身性強皮症への効果は限定的である。本邦での全身性強皮症研究会議の治療指針ではステロイドの使用が記載されているが、ヨーロッパリウマチ学会の治療指針にはステロイドは記載されていない。皮膚病変に対する免疫抑制剤としては、欧米において多施設でのランダム化比較試験で、**Methotrexate (MTX)**の皮膚硬化への治療効果が確認されている。しかしながら、MTX は有害事象として間質性肺炎を起こすことがあり、肺線維症の頻度が高い全身性強皮症患者への適応は一般には普及していない。肺線維症に対しては、免疫抑制薬であるシクロホスファミドの有効性が報告されている。

肺動脈性肺高血圧症については、血管内皮増殖の抑制および血管狭窄に対する対応が治療となる。血管内皮増殖に対するステロイドや免疫抑制薬の効果が期待されるが、現時点では効果は限定的である。血管拡張作用を有する薬剤として、プロスタグランジン I₂ 製剤、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬などが使用される。強皮症腎の進展では、血中レニン・アルドステロンの濃度上昇と血圧上昇、次いで血圧上昇による腎障害進展といった悪循環が発生することから、強皮症腎に対してはアンギオテンシン変換酵素阻害剤 (ACEI)、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬(ARB)を用いた強力なレニン・アルドステロン系の抑制が必要である。

② 物理的治療

全身性強皮症では、レイノー現象や肺高血圧症など多彩な血行不良を伴う症状があり、血流保持のために寒冷暴露を避けるよう指導する必要がある。日本では、冬期の部屋単位での暖房が行われるため各部屋、廊下、脱衣所などの温度差に留意し、買い物時に冷蔵冷凍食品類をなるべく素手で持たないなど患者指導が必要である。夏季は冷房の強く効いている場所へは、近寄らないなどの注意も必要である。

【予後】

内臓病変の出現が予測不能ではあるが 10 年生存率は 65%である。半数以上に間質性肺炎が出現し、予後に大きく影響する。