

膠原病（強皮症）

1. 疾患名ならびに病態

膠原病（強皮症）

強皮症（大分類：皮膚・結合組織疾患）。助成対象は全身性強皮症(Systemic sclerosis、SSc)である。限局性強皮症（localized scleroderma）は皮膚硬化が部分的であり、原則として内臓病変を欠く。他方、SScは皮膚硬化が手指末梢から左右対称性に中枢側へと進行する。皮膚硬化が肘・膝を超えない限局皮膚硬化型SSc(limited cutaneous SSc)と肘・膝を超えるびまん皮膚硬化型SSc(diffuse cutaneous SSc)とに大別される。この限局皮膚硬化型全身性強皮症(limited cutaneous SSc)は限局性強皮症(localized scleroderma)とは別疾患であり、限局性強皮症は小慢対策、指定難病に含まれていない。

2. 小児期における一般的な診療

◇ 主な症状

jSScではdiffuse cutaneous SScが90%を占め、aSScが36-60%であるのと大きな差がみられる1。しかし、aSScに比べて間質性肺疾患等の臓器障害の程度は軽く、生命予後は良いとされている1、2。

◇ 診断の時期と検査法

幼児期以降に発症する。臨床症状から可能性の高い疾患を絞り込み、疾患特異性の高い検査と臓器障害の程度を検査する。

jSScの分類基準案が欧米の小児リウマチ専門家から提唱されている3。この分類基準案では、大基準(Major criterion)である中手指関節を超える近位皮膚硬化または硬結が必須であり、さらに小基準(Minor criteria)を2項目以上満たすとjSScと分類している。小基準には、皮膚：強指症、末梢血管：レイノー現象、後爪郭毛細血管異常、指先尖潰瘍、消化管：嚥下障害、逆流性食道炎胃食道逆流症、心臓：不整脈、心不全、腎臓：腎クリーゼ、新規発症の高血圧症、呼吸器：HRCTまたはX線による肺線維症肺線維症、肺拡散能(DLco)低下、肺動脈性肺高血圧症、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、免疫血栓学検査：抗核抗体、抗セントロメア抗体抗体、抗トポイソメラーゼ-1 I(Sc1-70)抗体、RNAポリメラーゼIII抗体、他、が挙げられている。

診断に必要な一般的検査として、血算、生化学検査、尿検査、抗トポイソメラーゼ-1 I(Sc1-70)抗体、RNAポリメラーゼIII抗体、抗セントロメア抗体、肺HRCT、肺機能検査、食道内視鏡および食道蠕動運動検査などから、実施可能なものを行う。なお、aSScに比べてjSSc全体としての抗セントロメア抗体陽性頻度は低いが4、発症年齢が高くなるにつれて陽性例が増加する傾向にあるとされている5。

◇ 経過観察のための検査法

各症例において病勢を反映する症状、検査値を見出して指標とし、病勢と治療効果を評価判

定しながら経過観察する。

◇ 治療法

治療の基本戦略と治療上の注意点は成人患者と同じであるが、小児患者では成長障害、および妊孕性も考慮して薬剤を選択する必要がある。

jSSc では発症初期（線維化が完成する前の浮腫期）に中等量の副腎皮質ステロイドまたはメトトレキサートを単独、または両者を併用して使用することが多い。また、循環障害、内臓病変の程度によって様々な薬剤が対症療法として用いられる。

循環障害：カルシウム拮抗薬、抗血小板薬（塩酸サルボグレラート、ベラプロストナトリウムなど）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン）、プロスタグランジン E1 製剤（リマプロストアルファデクス、注射薬はアルプロスタジル、プロスタンディン）など。

肺高血圧症：PDE-5 阻害薬（シルデナフィルクエン酸塩、タダラフィル）、可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬（リオシグアト）など。

間質性肺疾患：シクロホスファミド、ミコフェノール酸モフェチルなど

心病変：心不全に対してはアンギオテンシン変換酵素阻害薬（カプトプリル、エナラプリルマレイン酸塩など）、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬（ロサルタンカリウム、カンデサルタンシレキセチルなど）など。不整脈に対しては抗不整脈薬、完全房室ブロックの場合はペースメーカー挿入。

消化管病変：逆流性食道炎に対しては、プロトンポンプ阻害薬（オメプラゾール、ランソプラゾール、エソメプラゾールなど）、H2 ブロッカー（ファモチジン、シメチジンなど）など。

下部消化管症状に対しては、ドパミン受容体拮抗薬（メトクロプラミド、ドンパリドンなど）、生菌製剤（ラクトミン製剤、酪酸菌、ビフィズス菌など）など。

腎病変：強皮症腎クリーゼに対してはアンギオテンシン変換酵素阻害薬

◇ 合併症および障がいとその対応

若年発症全身性強皮症（juvenile systemic sclerosis: jSSc）は本邦の小児リウマチ性疾患の1%程度とされている。ヨーロッパおよび南米大陸の小児リウマチ疾患専門 46 施設の jSSc135 名の予後調査では1、8 名が死亡し（肺・心病変 5 例、腎クリーゼ 1 例、敗血症 1 例、不明 1 例）、うち 7 名は発症 4 年以内に死亡していた。この患者群の 1 年生存率は 99%、2 年生存率 97%、4 年生存率 95%、8 年生存率 94%であり、日本人の成人発症全身性強皮症（adult SSs: aSSc）患者の 10 年生存率 88%より高い。また、生存している jSSc 患者の 82%は疾患活動性があり治療を受けてはいるものの、90%は活発に日常生活を送っていたとされている。このように、jSSc 患者さんでは発病初期に急速進行性の経過をとる少数例を除き、多くは病勢がある程度落ち着いた状態で成人期へ移行すると考えられる。

<<合併症対策>>

皮膚硬化とともに、肺、食道、消化管、心臓、腎動脈などに線維化を来す。皮膚硬化が肘・膝を超える diffuse cutaneous SSs では内臓病変が重篤なことが多い。皮膚硬化が肘・膝を超えない limited cutaneous SSs では重篤な内臓病変は稀だが、肺動脈性肺高血圧症には注意が必要である。間質性肺疾患、不整脈、心不全などが死因となることが多い。皮膚病変は自然軽快するが、強指症とそれによる屈曲拘縮は残ることが多い。機能維持を目的としたリハビリを積極的に行う。冬季に指趾先端部に潰瘍を生じ、難治化することが多い。寒冷

刺激を避けるよう指導する。

<<生活上の障害に対する対応>>

寒冷刺激を避け、禁煙指導する。皮膚病変はやがて軽快するが、強指症による屈曲拘縮は残ることが多い。機能維持を目的としてリハビリを積極的に行う。冬季に指趾尖端部に潰瘍を生じ、難治化することが多い。

3. 成人期以降も継続すべき診療

◇ 移行・転科の時期のポイント

病因未解明の全身性疾患であるため、医療機関への定期的通院が必要である。成人診療科への交替は患者さん自身の理解、了承が得られてからが望ましい。高度の臓器障害がある場合、その臓器に関連する診療科を主科とする。病勢が安定していれば強皮症に精通した医師のいる膠原病内科ないし皮膚科を第一選択とする。難病情報センターのHPには指定難病に対応可能な指定医療機関が掲載されており、その医療機関の医師に専門医師のいる医療機関を尋ねるとよい。

◇ 成人期の診療の概要

成人期へと移行した jSSc 患者さんが SSc 全体に占める割合は約 10%（10 歳以下の発症が 1.5%、10-19 歳の発症が 7.2%）との報告がある 6、7。

成人期の治療も基本的には小児期の治療と同じである。SSc の 5 年生存率は全身性エリテマトーデスよりも下回る（アメリカの Steen ら 8 のデータでは 10 年生存率は皮膚硬化改善有り群 80%、改善なし群 60%だが、Hashimoto ら 9 の日本人データでは 10 年生存率 88%）。aSSc の死因としては間質性肺疾患、心不全が多い。

4. 成人期の課題

◇ 医学的問題

SSc は原因不明の疾患であり、寛解状態にあつて治療を中止すべき時期の明確な基準はない。病勢を評価しつつ副腎皮質ステロイドや他の免疫抑制薬の服用量を必要最小量にすることを目標とする。特定の臓器の慢性進行性障害や臓器傷害の非可逆的後遺症が存在する場合には、それらに対する対症療法を継続する。

◇ 生殖の問題

妊娠自体は SSc の病勢に影響を及ぼさないというのが現在の考えである。発症 4 年以内のびまん皮膚硬化型およびステロイド内服は早産のリスク因子であること、子宮内胎児発育不全は高頻度に診られたとする報告がある。従って、疾患活動性の高い時期での妊娠は避けることが望ましい。妊娠を希望する場合、まずは臓器予備能を確認する必要がある。重篤な腎病変、心病変、間質性肺疾患、肺高血圧症がある場合、主治医、専門医師と十分に話し合う。

SSc は全身性エリテマトーデスと比べて遺伝因子の寄与度は低く、子に遺伝することはまずない。副腎皮質ステロイド 20 mg/日以下の内服であれば胎児への影響（催奇形性という意味において）はないと考えられている。

◇ 社会的問題

通常、疾患活動性が高いのは発症 4 年以内のことが多く、発症後の経過が長くなるにつれて病勢は落ち着いてくる。高度の臓器障害がなければ、進学、就職に支障はない。高度の臓器障害がある場合でも、教育制度と福祉制度の充実および周囲の人々の理解によって大学や社会で活躍する機会は十分にある。

5. 社会支援

◇ 医療費助成

【小児慢性疾患】

SSc は小児慢性疾患の膠原病疾患群に含まれており、指定難病にも指定されている。

成人の場合、指定難病として医療費助成の対象となるのは、原則として「SSc」と診断され、「重症度分類等」に照らして病状が一定程度以上に存在する場合である。具体的には、①皮膚、②肺、③心臓、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度スコアの高いものが moderate（中等度）以上であることと規定されている。なお、アメリカリウマチ学会と欧州リウマチ学会が 2013 年に提唱した SSc 分類基準 12 には消化管、心臓、筋骨格系の項目は含まれておらず、疾患特異性の高い身体所見が含まれているため、SSc 診療に精通した医師による評価が不可欠である。jSSc 分類基準案を満たしていれば SSc 分類基準は満たすと考えられる。

一方、小児慢性特定疾病として医療費助成の対象となるのは、jSSc と診断され、治療で非ステロイド系抗炎症薬、副腎皮質ステロイド、免疫調整薬、免疫抑制薬、抗凝固療法、ガンマグロブリン製剤、強心利尿薬、理学作業療法、生物学的製剤又は血漿交換療法のうち一つ以上を用いている場合とされている。このように、医療費助成の判定基準が小児と成人では異なることには注意されたい。

◇ 生活支援

指定難病に認定されて重症と判断されれば、世帯の年間収入額に応じて医療費補助（一般では自己負担月額 0 円～30,000 円）を受けることができる。

◇ 社会支援

社会支援 13)

身体障害者手帳の交付申請は共通の書式であり、該当すれば重症度に応じて等級が判定されて給付される。

生活用具支給補助は厚労省の補助によって市町村が行う地域生活支援事業である。難病指定患者は市町村に所定の書式に記載して申請し、認められれば補助を受けることができる。利用者の負担額は市町村の判断による。

【参考文献】

<<引用文献>>

1. Foeldvari I. Update on juvenile systemic sclerosis. Curr Rheumatol Rep. 17:18, 2015
2. Foeldvari I, et al. Favourable outcome in 135 children with juvenile systemic sclerosis: results of a multi-national survey. Rheumatology (Oxford). 39:556-9, 2000

3. Zulian F, et al. The pediatric rheumatology European society/American college of rheumatology/European league against rheumatism provisional classification criteria for juvenile systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 57: 203-12, 2007
4. Altman RD, et al. Predictors of survival in systemic sclerosis (scleroderma). *Arthritis Rheum* 34: 403-13, 1991
5. Hesselstrand R, Scheja A, Akesson A. Mortality and cause of death in a Swedish series of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 57: 682-6, 1991
6. Uziel Y, Miller ML, Laxer RM. Scleroderma in children. *Pediatr Clin North Am* 42: 1171-1203, 1995
7. Tuffanelli DL, Winkelmann RK. Systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 84: 359-71, 1961
8. Steen VD, Medsger TA Jr. Improvement in skin thickening in systemic sclerosis associated with improved survival. *Arthritis Rheum*. 44:2828-35, 2001
9. Hashimoto A, et al. Predictors of survival and causes of death in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 38:1931-9, 2011
10. 難病情報センター <https://www.nanbyou.or.jp/>
11. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 日皮会誌:126: 1831-96, 2016
12. van den Hoogen F, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum*. 65:2737-47, 2013
13. 生活用具等給付事業の概要
<https://www.mhlw.go.jp/bunya/shougaihoken/yogu/seikatsu.html>

〔参考文献〕

- ・全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン 11)
- ・小児慢性特定疾病情報センター. 診断の手引き. 強皮症 (小児の診断基準について)
https://www.shouman.jp/disease/instructions/06_04_013/ (2020年1月13日記載)
- ・改訂新版 発症から検査, 治療, サポート 苔癬まで 強皮症のすべてがわかる本. 尹浩信, 竹原和彦, 佐藤伸一, 桑名正隆編. 保健同人社, 東京, 2019

〔文責〕

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 (順不同)