

高齢者の抗セントロメア抗体陽性、レイノー症候群の治療法

日本医科大学リウマチ・膠原病内科教授

桑名 正隆

(聞き手 池脇克則)

高齢者の抗セントロメア抗体陽性、レイノー症候群の患者を多数診るようになってきました。教科書的にはステロイドの効果は明らかでなく、重篤化も少ないと考えていますが、他科より（私は内科ですが）ステロイドの継続使用をすすめられます。また、レイノー現象には保温程度しか効果がなく、PG、抗血小板剤などはほとんど有効性を示しません。

ステロイドを使用する理由、および有効な治療法についてご教示ください。

<三重県開業医>

池脇 まず、レイノー現象についてですが、定義はあるのでしょうか。

桑名 レイノー現象には明確な定義があります。指先の冷感とレイノー現象は明確に異なります。

レイノー現象とは、寒冷や精神的なストレスを契機に指先の色調の変化がみられる現象で、可逆性の血管攣縮による反応です。まず指先の血流が途絶えることで虚血、すなわち白くなります。5～10分程度持続すると、末梢に還元ヘモグロビンが蓄積して、チアノーゼを呈して、青もしくは紫になります。さらに時間が経過し、血流が再開通すると赤くなります。白、紫、赤の

3色の色調変化が連続的に起こる現象をレイノー現象と呼びます。

ただし、症例によっては3相性の変化が明確でない場合もあるので、臨床的には2色以上の変化があればレイノー現象とします。

池脇 レイノー現象は末梢の血管の攣縮、スパズムで、一過的にひどい虚血が起こる。それが皮膚の色の変化として現れるものがレイノー現象であると。患者さんが冷たいというものではなくて、目に見えるかたちで、3色なのか2色の変化なのか、多少のバリエーションはあっても、それが条件ということなのですね。

桑名 はい。かつて診察室で色調変化を観察することは難しかったのですが、今は多くの患者さんがスマホをお持ちなので、色が変わったときに写真を撮って記録することを指示すると、非常にきれいな写真を持ってきてくれます。

池脇 質問にはレイノー症候群と書いてありますけれども、レイノー現象を起こす症候群ということですね。

さて、抗セントロメア抗体陽性ということで、強皮症に関連する自己抗体、たぶん幾つかあると思うのですが、その意味合いはどういうことなのでしょう。

桑名 自己抗体は、強皮症をはじめとした膠原病の診断や病型分類に極めて有用とされています。特に、抗セントロメア抗体、抗Scl-70、あるいはトポイソメラーゼⅠ抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体の3つが、強皮症に特異性が高いとされています。強皮症患者のおおよそ2～3割の方にそれぞれの抗体が検出されます。

ただし、幅広い対象でこれら自己抗体を測定すると、必ずしも強皮症患者にだけ検出されるものではないことが明らかにされています。特に抗セントロメア抗体は強皮症以外、膠原病であれば、シェーグレン症候群や関節リウマチ、さらに自己免疫性肝炎、原発性胆汁性胆管炎でも陽性になります。また、ご高齢の方で全く膠原病の要素の

ない方で陽性になることも時にみられます。

池脇 極めて特異性が高いというわけではなくて、強皮症以外の疾患で、あるいは全く病気を持っていない高齢者でも陽性になる自己抗体だという認識が必要ですね。

桑名 はい。当然ですが、抗体検査のみで病気を診断するのではなく、それにプラスして、例えばレイノー現象がある、あるいは皮膚硬化がある、それらを複合して診断するのが基本です。

池脇 自己抗体のありなしで診断するのではなくて、全体を見てということですね。総合的にというと、ほかにどういうものがあるのでしょうか。

桑名 レイノー現象をきたす疾患は多彩です。膠原病では、強皮症での頻度が最も高いですが、SLEや混合性結合組織病でもレイノー現象を高率に認めます。一方、膠原病以外では、パージャー病のような末梢動脈疾患、あるいは多血症でもみられます。特に、喫煙者では喫煙自体が血管の攣縮を引き起こすのに加えて、多血傾向があるので、レイノー現象を高率に認めます。また、職業で振動工具を使っている方は血管が過敏になって攣縮が起こりやすいことが知られています。このようにレイノー現象をきたす病態だけでも様々です。

したがって、レイノー現象のみでは診断における有用性は高くありません

が、それに加えて抗セントロメア抗体など、強皮症関連自己抗体が陽性の場合に強皮症を強く疑います。

池脇 強皮症だけではなくて、いろいろな状況でレイノー現象が出てくると頭の中に入れておかなければいけないのですね。

強皮症も治療が手強い疾患だと理解しているのですが、より早期に診断するという意味では、こういうレイノー現象というのが早期診断の決め手の一つなのでしょうか。

桑名 そのとおりで、強皮症患者の初発症状の7割近くはレイノー現象ですから、レイノー現象を契機に医療機関を受診する患者さんが多いのは事実です。その際に、強皮症を強く疑うほかの所見として、今話題に上がった強皮症関連の自己抗体があります。

もう一つの所見として、手指腫脹があります。なかなか客観的な判断は難しいのですが、手指全体が非炎症性に腫れる状態を指します。強皮症には、中年以降の女性が多いので、指輪が入りづらくなるという訴えもよくみられます。身体所見上は、手指全体がむくみ、本来あるしわがなく、つるつるした外観を呈します。強皮症に比較的特徴的な所見です。

レイノー現象、抗セントロメア抗体、さらに手指腫脹がそろそろ強皮症あるいはその早期の可能性が高くなります。このような事例では、できるだけ速や

かに専門医にコンサルテーションすることが望ましいと思います。

池脇 治療に関して、特にステロイドの使い方、そもそも使うべきなのかどうか。その有効性も含めて、ステロイドはこういった疾患に対してどうなのでしょう。

桑名 レイノー現象の本態は血管の攣縮ですので、それに対して有効な薬剤はCa拮抗薬です。基礎疾患が強皮症でも他であっても、有効なことがメタ解析で示されています。保険診療で適応症の問題はありますが、冠動脈攣縮による狭心症と同じように、Ca拮抗薬が最初の治療選択肢です。

ステロイドは、レイノー現象に対して効果は全くありません。強皮症自体に対しての効果も世界的には否定されています。

池脇 日本の治療のレジュメの中にはステロイドが載っているけれども、ヨーロッパでは載っていないという話を聞きました。有効性に関しては厳しく見ているところもあるということですね。

桑名 強皮症に対して有効な治療がないため、ステロイドを使うことで得られる、だるさやむくみが取れたり、気分が高揚するなどの作用のため、エビデンスがないにもかかわらず、わが国では使われてきた経緯があると思います。現在、強皮症に対する有効性のポテンシャルが高い薬剤の臨床試験が

次々行われており、今後、有効のエビデンスを有する薬剤が保険診療で使えるようになる時代も近いと思います。そのような薬剤が使用できるようになれば、ステロイドという発想がなくなると思います。

池脇 強皮症の患者さんのレイノー現象に対しては、Ca拮抗薬とか、場合によってはプロスタサイクリン製剤もいいのかもかもしれませんが、強皮症に対する有効な治療は残念ながら今のところ確立されたものはない。将来的に可能性があるのは、具体的にはどのようなタイプの薬なのでしょうか。

桑名 強皮症に見られる線維化ある

いは血管病変の上流にある病態は免疫、炎症であることが基礎研究で明らかにされています。現在、有望な薬剤として、トシリズマブという関節リウマチに使われているIL-6受容体に対する抗体製剤、あるいは悪性リンパ腫の治療薬のリツキシマブがあります。別の切り口の血管に作用する薬として、肺動脈性肺高血圧症の治療に使われているリオシグアトもあります。

池脇 強皮症も抗体製剤の時代が来る可能性があるのですね。

桑名 それを我々も望んでいます。

池脇 どうもありがとうございました。