

## 強皮症

日本医科大学リウマチ膠原病内科教授

桑名正隆

(聞き手 大西 真)

**大西** 桑名先生、強皮症についてうかがいたいと思います。

まず、強皮症の疫学的なこと、予後や診療の現状といったことから教えていただけますか。

**桑名** 強皮症は膠原病の一つで、指定難病に分類される疾患です。わが国の患者数は3万人程度といわれていて、軽症や未診断の方を含めると患者数はさらに増えると考えられています。多くの膠原病の生命予後が飛躍的に改善していますが、予後の改善が乏しい疾患の代表が強皮症です。

**大西** 病気にかかれる方は中年の女性が多いのでしょうか。

**桑名** 圧倒的に女性が多く、男女比は1対9です。発症年齢のピークは50代で、閉経期の女性が大半を占めます。

**大西** ホルモンと少し関係があるのでしょうか。

**桑名** 全身性エリテマトーデス (SLE) では若年発症の女性が多いので、女性ホルモンとの関係が指摘されています。一方、強皮症では閉経後の発症

が多いことから、女性ホルモンの影響は少ないと考えられています。

**大西** 諸外国と比べて日本人の特徴のようなものはあるのでしょうか。

**桑名** 有病率に関しては世界的に差はあまりないといわれています。日本人では、皮膚硬化の程度が欧米白人に比べると軽く、一方で間質性肺疾患、肺の線維化の程度は強いといわれています。

**大西** 次に診断に移りたいのですが、まず症状は非常に多彩なのですね。

**桑名** この病気の特徴として、皮膚や内臓・諸臓器の線維化、もう一つがレイノー現象に代表される末梢循環障害が挙げられます。寒冷や緊張の刺激で指先が白くなり、時間とともに紫、さらに赤くなる色調変化をレイノー現象と呼び、初発症状として最多です。

**大西** 皮膚所見はその後、いろいろ出てくるのでしょうか。

**桑名** 通常はレイノー現象と手指腫脹が先行して、その後、皮膚硬化が指の先から体幹に向かって広がります。

## 図 強皮症早期発見に有用な所見

レイノー現象

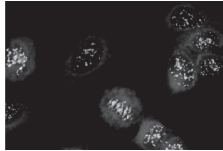
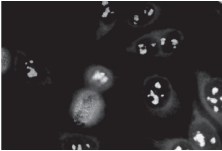


手指腫脹



### 強皮症特異自己抗体

抗Scl-70/トポイソメラーゼ I 抗体、  
抗RNAポリメラーゼ III 抗体、抗セントロメア抗体



したがって早期には多くの患者さんが指が太くなった、指輪が入りづらいことを訴えますが、皮膚硬化が徐々に手背、前腕と広がってくると、手を握りづらいと訴えます。

**大西** 皮膚は少し黒ずんでくるのでしょうか。

**桑名** 病初期は浮腫が中心になりますが、経過とともに硬化局面となり、ピークを過ぎると、自然経過でも皮膚が萎縮し、やわらかくなります。その過程で色素沈着がみられます。経過が長くなると色素沈着局面の中に斑状の色素脱出が混ざり、特徴的な salt and pepper like appearance といわれる外観を呈します。

**大西** 病型分類がされているとうかがっていますが、そのあたりを教えてくださいいただけますか。

**桑名** 同じ強皮症の患者さんでも、軽症で、手指に局限した皮膚硬化のみで、内臓病変のない方から、短期間のうちに皮膚硬化が全身に広がり、肺や心臓等の機能不全を呈する方まで、非常に幅広いです。

実際の診察で、診断したら次に必要なことは重症度分類、そして病型分類です。広く使われている病型分類は皮膚硬化範囲によるもので、びまん皮膚硬化型と、局限皮膚硬化型に分類されます。手指から始まった皮膚硬化が、肘や膝を越えて体幹側まで広がる病型

をびまん皮膚硬化型と呼びます。びまん皮膚硬化型の症例のほうが線維化病変が強く、間質性肺疾患や心機能障害、あるいは腎クリーゼと呼ばれる高血圧を伴う急性腎不全を起こしやすいことが知られています。

**大西** 限局型ですっと推移するケースもあるのですか。

**桑名** 手指だけの硬化で、20年以上にわたって顕著な症状を呈さない例もあります。ただし、そのような限局皮膚硬化型の一部で、10年以上の罹病期間を経て肺動脈性肺高血圧症をきたす場合があります。そのため、皮膚硬化が軽症であっても、長期にわたって慎重な経過観察が必要です。

**大西** 診断にあたって血液検査なども補助になるかと思いますが、どういった検査を行われますか。

**桑名** 皮膚硬化範囲による病型分類に加えて自己抗体を組み合わせて、さらに詳細な分類が可能です。わが国の保険診療で測定できる主な自己抗体が3つあります。まず、抗セントロメア抗体陽性の患者さんの多くは皮膚硬化が軽症の限局皮膚硬化型です。一方、びまん皮膚硬化型では抗トポイソメラーゼⅠ、あるいはScl-70抗体と、RNAポリメラーゼⅢ抗体の2種類が高率に陽性になります。興味深いことに、この2種類のびまん皮膚硬化型と関連する自己抗体と臨床症状は大きく異なります。抗トポイソメラーゼⅠ抗体陽性例

では間質性肺疾患が進行して呼吸不全で亡くなる方が多いのに対して、RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性例では腎クリーゼを起こすリスクが高いことが知られています。

**大西** あとは画像所見なども補助的には使われるのでしょうか。

**桑名** 診断はレイノー現象などの問診と皮膚硬化などの身体所見のみで可能です。画像所見はむしろ臓器障害の程度の評価に用います。強皮症で障害されやすい肺では高解像度CT、心臓ではエコーやMRI、消化管では造影検査で適宜評価します。

**大西** 次に治療のことをうかがいたいのですが、以前はそれぞれの症状の対症療法が主体だったように思います。最近はいよいよ変わってきているのでしょうか。

**桑名** 強皮症の予後が悪い一番の理由は、他の膠原病で有効なステロイドで効果がないことに起因しています。特に、線維化や血管リモデリングが病態の中心となる強皮症では、コラーゲンなどの膠原線維を産生する線維芽細胞の活性化を抑制することがポイントになります。そのため、これまでは対症療法に頼らざるを得なかったという現状があります。

ただし、最近は病態解析が進み、強皮症病態の中心となる線維芽細胞の活性化をもたらす様々な細胞や液性因子等が同定され、それらを標的とした分

子標的療法が次々と開発されています。現在、それら薬剤の臨床試験がグローバルで複数展開されています。今後、それら薬剤の幾つかの有効性が証明され、日常診療で活用できる時代も遠くはないことを期待しています。

**大西** そのあたりは今後の進歩が期待されるのですね。あと、患者さんの日々の生活指導などはどのように行われているのでしょうか。

**桑名** この病気においては、特に循環障害が前景に出ます。その誘因になるのは寒冷への曝露ですので、日々の生活で常に保温に心掛けることが基本です。喫煙は循環障害を極端に悪化させ、また間質性肺疾患の増悪要因でもあるので、すべての患者さんに禁煙を強く指導する必要があります。

**大西** お話をうかがいますと、やはり早期発見が非常に重要なことがよくわかりました。まだまだ早期発見もたいへんだと思いますが、何かコツのようなものはありますか。

**桑名** 今後、新しい治療法が導入されつつありますが、それら薬剤も、線維化が進行して機能障害が進行してしまった症例に対する効果が乏しいことは明白です。そのため、我々臨床医に

とって重要なことは、いかに早い段階で強皮症の症例を見つけて専門医に送るか、すなわち早期発見です。

そのときに重要なポイントが3つあります。1つは先ほど述べたレイノー現象です。発症年齢が50代女性に多いため、更年期症状と片付けられてしまうケースがあります。大切なことは、色調変化を問診での確に患者さんから聴取することです。最近、スマホ等で色の変化した指の写真を撮ってきてもらうことでレイノー現象を正確に評価できるようになりました。

2つ目は手指腫脹です。指の太さには個人差があり、判断が難しい場合もありますが、指輪をはめている方では従来使っていた指輪がはめづらい、または抜けないことで気づく場合もあります。

3つ目は自己抗体検査です。強皮症に限らず膠原病全般で広く行われる抗核抗体検査が陽性の場合に、先ほど挙げた3つの強皮症に特徴的な自己抗体を測ることも参考になります。

このように、レイノー現象、手指腫脹、自己抗体が強皮症の早期発見のきっかけになります。

**大西** ありがとうございます。