座談会

全身性強皮症患者について考える

～全身性強皮症に伴う間質性肺疾患を中心に～

全身性強皮症（Systemic sclerosis；SSc）は、皮膚や各種臓器の線維化と血管障害を特徴とする代表的な膠原病の1つである。SScではさまざまな合併症が生じるが、中でも全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）はSSc患者における最大の死因とされ、その割合は約35％を占める。

本座談会ではSScおよびSSc-ILDがご専門の先生方にお集まりいただき、慶應義塾大学リウマチ・膠原病内科教授の竹内勤氏による司会の下、疫学、病態から診断上のポイント、予後不良因子まで、幅広いテーマでご討議いただいた。

●日時：2019年11月3日（日）　●場所：帝国ホテル東京

司会

●竹内　勤 氏
慶應義塾大学
リウマチ・膠原病内科 教授

コメンテーター（発言順）

●安岡　秀剛 氏
藤田医科大学
リウマチ・膠原病内科 教授

●渥美　達也 氏
北海道大学大学院医学研究院
免疫・代謝内科学 教授

●須田　隆文 氏
浜松医科大学
内科学第二講座 教授

●西岡　安彦 氏
徳島大学大学院医歯薬学研究部
呼吸器・膠原病内科学分野 教授

膠原病の疾患概念とSSc診療の変遷

竹内　膠原病の疾患概念は、自己免疫反応による炎症が結合組織で起こり、その結果として多臓器に障害が及ぶというものです。膠原病は自己免疫疾患、結合組織疾患、リウマチ性疾患の3つが重なったところに位置しており、代表的な疾患に関節リウマチ(RA)、全身性エリテマトーデス(SLE)、SSc、多発性筋炎(PM)／皮膚筋炎(DM)などがあります。患者数はRAが約60万～100万人[1]と最も多く、これにSLEの約6万人[2]、SScの約2.7万人[2]が続きます。SScの男女比は1：12と女性に多く、30～50歳代で好発します[3]。

SScの診療においては、海外では米国リウマチ学会(ACR)が1980年に「全身性強皮症分類予備基準」を策定し、日本では厚生省が1997年に強皮症研究会議を発足させたのを皮切りとして、幾つかの治療指針やガイドラインが作成されています。そこで本日は4人の先生方に、SScおよびSSc-ILDについてさまざまな方面からご解説いただき、その後討論を行いたいと思います。まずは安岡先生、SScはどのような病態の疾患なのでしょうか。

SScの三大病態－線維化、微小血管障害、免疫異常

安岡　SScは、皮膚や全身の臓器の線維化と血管障害を特徴とする自己免疫疾患です。線維化は四肢末端の皮膚から体の中心部に向かって進展し、肺や心臓、消化管など全身の臓器に及びます。SScの三大病態とされるのがこの線維化(皮膚硬化、ILDなど)、微小血管障害(レイノー現象、皮膚潰瘍など)と免疫異常(自己抗体の出現)ですが、これらの機序を一元的に説明できる原因は見つかっていません。

このうち、最も重要な病態は線維化です。血管障害が誘因となり、サイトカインや増殖因子が産生され、線維芽細胞の筋線維芽細胞への分化が促進されることで生じます。線維化の最初の段階で見られるのが微小血管障害で、循環血管内皮前駆細胞(CEP)の異常により血管内皮の修復が遅延するとともに、血管内皮細胞への分化が障害されて起こると考えられています[4]。

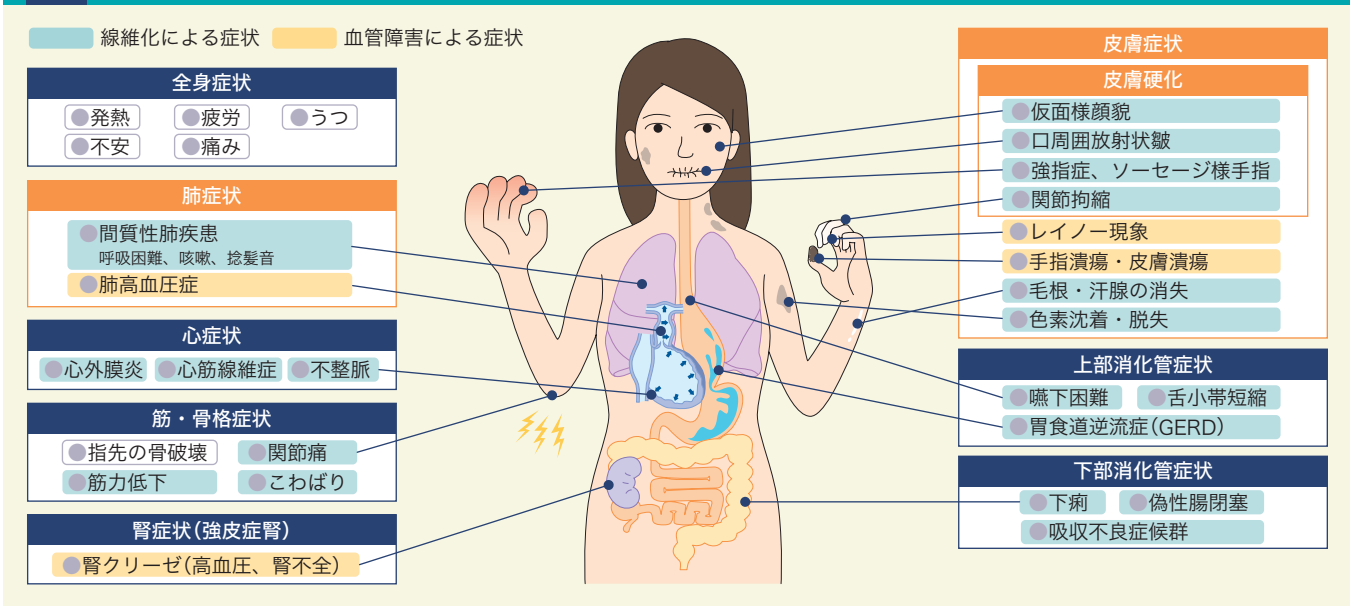
免疫異常としては、90％以上の患者で自己抗体が検出されることが知られています[5]。現在、抗トポイソメラーゼⅠ抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体、抗セントロメア抗体、抗U1RNP抗体の4つの検査が保険収載されています。検出された自己抗体によって、発症する臓器病変や皮膚硬化の病型が推定できます。

SScの病型別臨床経過と臓器病変の発現

安岡　SScの病型は、皮膚硬化が肘関節や膝関節より遠位にとどまる限局皮膚硬化型SSc(limited cutaneous SSc；lcSSc)と、肘関節や膝関節を超えるびまん皮膚硬化型SSc(diffuse cutaneous SSc；dcSSc)に大別され、病型間で皮膚硬化の進展や臓器病変の発現時期、頻度といった臨床経過が異なります。dcSScでは早期に皮膚硬化が一気に進んで発症後12～18カ月でピークに達し[5]、その後自然歴として徐々に改善が見られます[5]が、早期ではしばしばILD、心臓病変、腎クリーゼなどの重症臓器病変が起こります。このため、dcSScは緩徐に進行するlcSScに比べて予後が悪いとされており、5年生存率はlcSScの94％に対して86％、10年生存率は82％に対して72％と報告されています[6]。

SScでは全身の臓器で硬化性病変を来し、多彩な症状を呈します(**図1**)[7]。ほとんどの患者で皮膚硬化やレイノー現象が認められる他、肺病変として線維化によるSSc-

図1　SScの主な臓器病変



(医療情報科学研究所編. 病気がみえる vol.6 免疫・膠原病・感染症 第2版. メディックメディア, 2018より改変)

ILDや血管障害による肺動脈性肺高血圧症（PAH）も見られます。

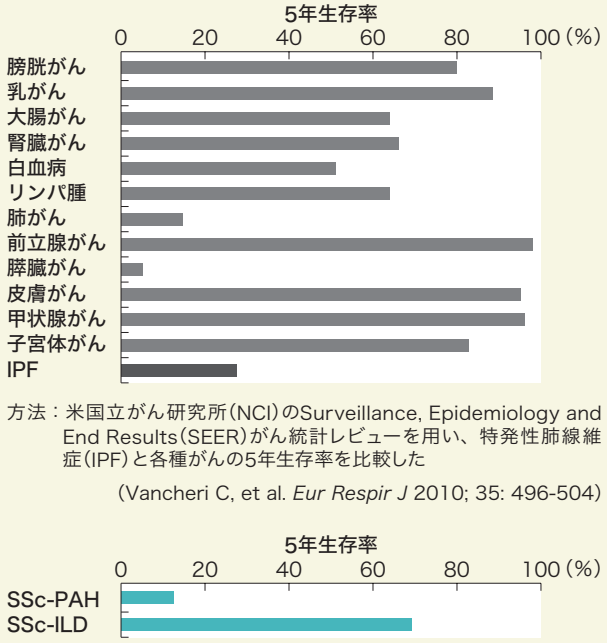
SScの死因としては、かつて最も高頻度だった強皮症腎クリーゼ（SRC）がACE阻害薬の登場により著明に減少し、代わってSSc-ILDとSScに伴うPAH（SSc-PAH）が増加しています[8]。SSc-ILD、SSc-PAHの予後は不良で、それらの5年生存率は悪性腫瘍と同程度と報告されています（**図2**）[9, 10]。Prognostic Scoreを用いてSScにおける死亡の危険因子を検討した報告[11]では、呼吸困難、DLco（肺拡散能）、%FVC（努力性肺活量）といった肺の症状・所見が予後予測因子として重要であることが分かるなど、生命予後悪化にSSc-ILDが及ぼす影響の大きさをうかがうことができます。他にも、SScでは皮膚や消化管の病変と同様に発症1年未満でDLcoが80%未満となる患者が75%近くに認められる[12]ことから、ILDはSScの病初期から出現すると考えられます。

SScの治療は、臓器障害の進展抑制、機能障害の軽減、生命予後の改善を目標とします。治療法は、自然経過を修飾する疾患修飾療法と、病変が完成した症例の予後や症状の改善を目的とする対症療法に分けられます。疾患修飾療法はdcSScの早期で皮膚硬化進展例、またはILDが活動性の症例に適応が限られます。

竹内　ありがとうございました。SScの病型分類についてお話しいただきましたが、ILDはlcSScとdcSScのどちらに多いのでしょうか。

安岡　やはりdcSScに多く、dcSScで抗トポイソメラーゼ

図2　SSc-ILDの予後は悪性腫瘍と同程度



方法：米国立がん研究所（NCI）のSurveillance, Epidemiology and End Results（SEER）がん統計レビューを用い、特発性肺線維症（IPF）と各種がんの5年生存率を比較した

（Vancheri C, et al. *Eur Respir J* 2010; 35: 496-504）

方法：SSc患者344例を前向きに追跡して得られたSSc–PAH患者17例と、SSc–ILD患者73例、主要な臓器合併症が無いSSc患者138例を対象に、Kaplan-Meier解析でそれぞれの生存率を算出した

（Koh ET, et al. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-993より作図）

Ⅰ抗体が陽性の場合、約7割でILDが認められます[13]。

竹内　そうすると、抗トポイソメラーゼⅠ抗体陽性で皮膚硬化が広範囲に進展していく症例では、病初期からILDの進行に注意が必要ということでしょうか。

安岡　はい。早期の治療介入が重要と考えられます。

膠原病の診断では自己抗体検査で「自己免疫疾患らしさ」を判断

竹内　次に渥美先生、SScの診断についてご解説ください。

渥美　SScと診断する前に、まずは膠原病が疑われる症状を確認します。全身性の非特異的症状である発熱、全身倦怠感などに加え、血管障害を示唆する皮膚症状（レイノー現象）、関節症状（関節痛、朝のこわばり）、肺症状（呼吸困難、息切れ）などが認められれば膠原病を疑い、スクリーニング検査を行います。

スクリーニング検査では、炎症反応の亢進を示唆するC反応性蛋白（CRP）、赤血球沈降速度（赤沈）、末梢血に加え、免疫異常を確認するため抗核抗体（ANA）、リウマトイド因子（RF）といった自己抗体を調べ、その上で検尿や血液検査など一般検査により臓器障害の有無をチェックします。ANAの陽性率は混合性結合組織病（MCTD）で100%、SLEで95～99%、SScで80～90%、RFの陽性率はRAで約75%、シェーグレン症候群で約70%とされています[7]。さらに、スクリーニング検査では抗好中球細胞質抗体（ANCA）や血清補体価（CH_{50}）を調べることもありますが、われわれリウマチ医は主にANAとRFから「自己免疫疾患らしさ」を判断します。

「自己免疫疾患らしさ」が認められたら、特異的検査による確定診断に進みます。疾患標識抗体として、SScでは抗トポイソメラーゼⅠ抗体など、RAでは抗環状シトルリン化ペプチド（CCP）抗体などを測定します。さらに臓器機能検査、画像検査などを加えた上で、各疾患の分類基準に沿って確定診断を行います（**図3**）[7]。

SScの皮膚硬化はmRSSで評価

渥美　SScの診断では、まずSScを疑う臨床所見があるかどうかを確認します。最も多い手指腫脹・硬化がなければSScは否定されますが、少しでも見られれば「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」で示され

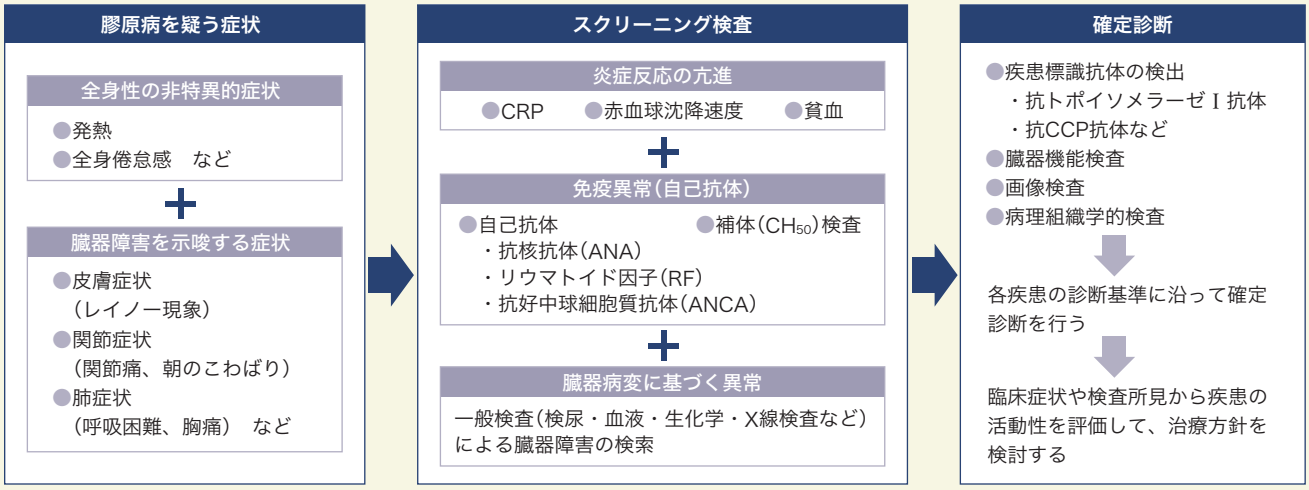
た診断基準[14]などを用いて確定診断を行います。もし他の膠原病の臨床所見があれば、オーバーラップ症候群またはMCTDとの鑑別を行う必要があります。SScであれば皮膚硬化の範囲からlcSScとdcSScを判別しますが、皮膚硬化が肘関節や膝関節より遠位でも早期dcSScである可能性を念頭に置く必要があります(**図4**)[15]。

日本の「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」では、大基準「両側性の手指を越える皮膚硬化」を満たせばSScと診断されます。大基準を満たさない場合、小基準「手指に限局する皮膚硬化」および他の4項目「爪郭部毛細血管異常」「手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍」「両側下肺野の間質性陰影」「抗Scl-70(トポイソメラーゼⅠ)抗体、抗セントロメア抗体、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体のいずれかが陽性」のうち1項目以上を満たせばSScと診断されます[14]。「両側下肺野の間質性陰影」が小基準に含まれる点からも、ILDが診断に際して重要な所見であることが分かります。

海外では、2013年にACR／欧州リウマチ学会(EULAR)が「全身性強皮症分類基準」を示しました。各項目に重み付けをして「SScらしさ」を分類するもので、合計ポイントが9以上の場合にSScと分類されます[16]。

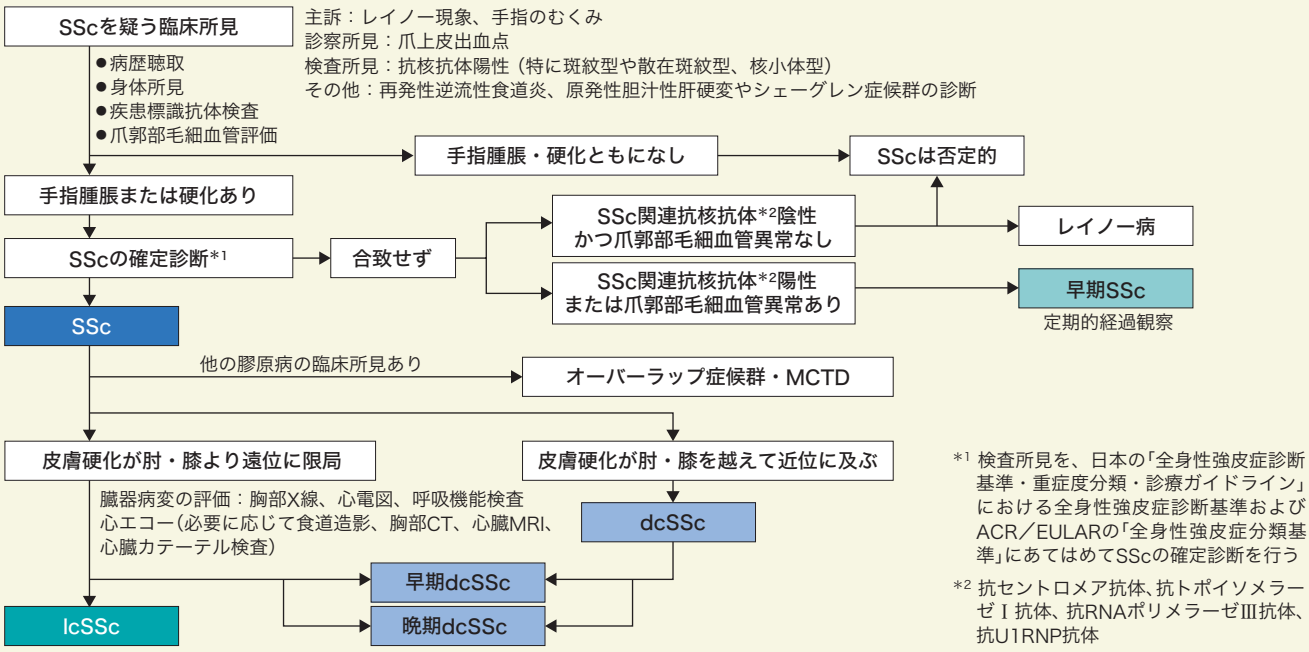
皮膚硬化の重症度評価では、17カ所の皮膚を指先でつまみ、硬さの程度を4段階で半定量的に調べるmodified Rodnan total skin thickness score(mRSS)を用います[5]。原始的ですが再現性は高く、何回かトレーニングするとスコアが一致するようになります。

図3　膠原病の診断の流れと検査



(医療情報科学研究所編. 病気がみえる vol.6 免疫・膠原病・感染症 第2版. メディックメディア, 2018より改変)

図4　SScの診断の流れ



(上阪等編. 膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート. 診断と治療社, 2016より改変)

竹内　ありがとうございました。一般医にとって非常に難しいとされるのは皮膚硬化の評価ですが、診断に際してのポイントはありますか。

渥美　肉体労働に従事して皮膚が厚くなった患者などでは、SScによる皮膚硬化との鑑別が難しいケースもあります。皮膚硬化の有無は診断の入口であり、皮膚硬化がないと判断した時点でSScは否定されてしまうので、皮膚硬化を疑った際は専門医にコンサルトしていただきたいと思います。

SSc-ILDの検査ではHRCTが最重要

竹内　それでは、続いてSSc-ILDの話題に移りたいと思います。須田先生、SSc-ILDの診断についてご解説ください。

須田　SScにおけるILDの合併頻度は検出法によって異なり、高解像度CT（HRCT）では50～60％です[14]。主要な肺病変として線維化によるSSc-ILDと血管障害によるSSc-PAHがあり、両者でSSc患者の死因の60％以上を占めることから[17]、肺病変の有無は生命予後に大きく影響すると考えられます。

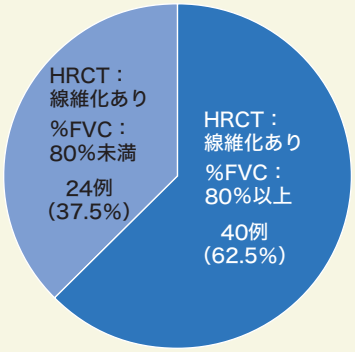
SSc-ILDの診断では、問診、聴診、画像検査が重要です（**表**）[18]。ただし、早期では無症状であるケースが多く、問診では気付きにくい点に注意が必要です。聴診では、多くの患者で比較的早期から両側下肺野の捻髪音（fine crackles）が聴かれます。胸部X線検査では、進行すると両側下肺野優位の網状影などが見られますが、早期には明らかな異常を呈さない場合もあります。%FVCやDLcoを評価する呼吸機能検査は、%FVCが80％未満、DLcoが80％未満または両者の組み合わせなどを検討した報告[19]において、感度、特異度とも十分とは言い難いなど、精度に難点があります。

最も重要な検査は、HRCTです。HRCTでILDが確認されたSSc患者の62.5％は%FVCが正常範囲内（80％以上）だった（**図5**）[20]ことからも、早期にSSc-ILDを見つけるには呼吸機能検査よりHRCTの方が有用と考えられます。なお、「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」では、HRCTについて「すべての例で高解像度CTによるILDのスクリーニングを行うことを推奨する（推奨度：1C）」と記載されています[14]。

HRCT所見はNSIPパターンとUIPパターンに分類

須田　SSc-ILDのHRCT所見は、肺底部優位の網状影およびすりガラス影が主体の非特異的間質性肺炎（NSIP）パターンと、肺底部・末梢優位の網状影および蜂巣肺が特徴の通常型間質性肺炎（UIP）パターンに分けられます。ただし、HRCT所見は経過とともに変化する場合があり、当施設で経験したSSc-ILD症例（55歳、男性）は、初診時にはすりガラス影と索引性気管支拡張を呈するNSIPパターンだったものの、その後に気管支拡張が進み、3年後の

図5　HRCTでILDが検出されたSSc患者64例における%FVC別の患者割合



対象：2010年5月～13年11月にスイス・チューリッヒ大学病院リウマチ科を受診し、ACR分類基準を満たしたSSc患者のうちHRCTでILDが検出された64例

（Suliman YA, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256-3261より作図）

表　SSc-ILDの検査と診断ポイント

項目	ポイント
問診（自覚症状）	疾患早期には無症状であることが多く、進行に伴って乾性咳嗽や労作時呼吸困難が見られる
聴診	両側下肺野の捻髪音（fine crackles）の有無
胸部X線検査	両側下肺野優位の網状影、進行例では肺容積の減少、ただし軽度の病変は検出できないため早期診断には適さない
高分解能CT（HRCT）	他の検査と比べてSSc-ILDの検出力が高く、SSc診断時に全ての症例に対して高分解能CT（HRCT）によるスクリーニングを実施することが推奨されている。すりガラス影・網状影が主体で、進行例では牽引性気管支拡張を伴い蜂巣肺に至ることもある。陰影の分布は肺底部優位で胸膜直下から見られる。NSIPパターンが最も多く、時にUIPパターンが見られる
呼吸機能検査	臨床的な重症度の評価に有用。肺活量（VC）、FVC、DLcoを評価する。%VCが80%以下の場合に拘束性換気障害と診断され、半年間に5%以上低下する場合に進行していると判断する
血清マーカー	血清中のKL-6やSP-D、CCL18の上昇が疾患活動性の指標になる
気管支肺胞洗浄（BAL）	進行性病変や治療反応性の予測に有用とする報告はなく、侵襲性の高さから日常診療では行われない。感染症との鑑別が必要な時に行われる
肺生検	進行性病変や治療反応性の予測に有用とする報告はなく、侵襲性の高さから日常診療では行われない
6分間歩行試験	活動性の指標として有用

（湯川尚一郎. リウマチ科 2016; 55: 377-383より作表）

死亡直前には蜂巣肺様の輪状影が認められました。

SSc-ILDの診断では、病理所見もNSIPパターンとUIPパターンに分類されています。NSIPパターンでは空間的、時相的に均一な線維化が認められ、UIPパターンは空間的、時相的に不均一な病巣の分布が特徴です。

SSc-ILDは特発性肺線維症（IPF）と異なり、①比較的若年の女性に多い、②肺以外にも全身性の線維化病変を伴う、③自己抗体が認められる、④HRCTですりガラス影主体の所見を呈する－といった点が特徴です。なお、SSc-ILDでも急性増悪を来す症例が24％認められ、そうした患者は予後不良との報告[21]があることから、急性増悪にも注意を払う必要があると考えられます。

竹内　ありがとうございました。NSIPパターンとUIPパターンで、画像所見以外に臨床像や自己抗体などの差は認められますか。

須田　その点についてはあまり検討されていませんが、SSc-ILDには多様な臨床所見があるため、NSIPパターンとUIPパターンで明確に分けることができないというのが正直なところです。予後や治療方針、治療反応性もほとんど変わらないと思われます。

ILDはSScにおける最大の死因

竹内　次に西岡先生、SSc-ILDの臨床経過と予後不良因子についてご解説ください。

西岡　SScではILDの合併が高率に認められます[12, 22]。発症率は、海外ではlcSScで34.7％、dcSScで53.4％、日本でもそれぞれ40％、71.1％と報告されています[23, 24]。ILDの発現頻度は他の臓器病変と比べて高く、SScにおける最大の死因と報告[17]されています（**図6**）。

SSc-ILDはIPFと異なり、一定の呼吸機能が保たれる非進行例が存在しますが、進行例では％FVCが低下を示します。したがって、臨床では進行例と非進行例の見極めが非常に重要です。

SSc-ILDの生命予後予測にはHRCTと％FVCを組み合わせたステージ分類が有用

西岡　SSc-ILDの生命予後は、ILD非合併例に比べて不良であり〔ハザード比（HR）3.47、95％CI 1.62～7.42、log-rank検定、P＝0.001〕[25]、診断時のHRCT所見における病変の広がりや％FVCが生命予後に関連する因子として報告されています[25, 26]。これらのことから、HRCT所見での病変の広がりが20％未満、または病変の広がりの判定が困難で％FVCが70％以上の症例をLimited disease、HRCT所見での病変の広がりが20％以上、または病変の広がりが判定困難で％FVCが70％未満の症例をExtensive diseaseとするといった分類法が提唱されています[26]。このステージ別に予後を比較した報告では、Extensive diseaseで生存率が低いことが示されています（HR 3.09、95％CI 1.93～4.94、log-rank検定、P＜0.0001）[25]。なお、「全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」では、HRCT 5スライスでの病変の広がりと％FVC、酸素療法の有無による重症度分類が提唱されています（**図7**）[14]。

以上から、予後不良のSSc-ILD進行例を見極める予測因子としてHRCT所見および％FVCが最も有用であり、実臨床では両者を定期的にモニタリングしながら治療介入を行うことが重要と考えられます。

竹内　ありがとうございました。HRCTと％FVCのモニタリングは、どの程度の間隔で行えばよいのでしょうか。

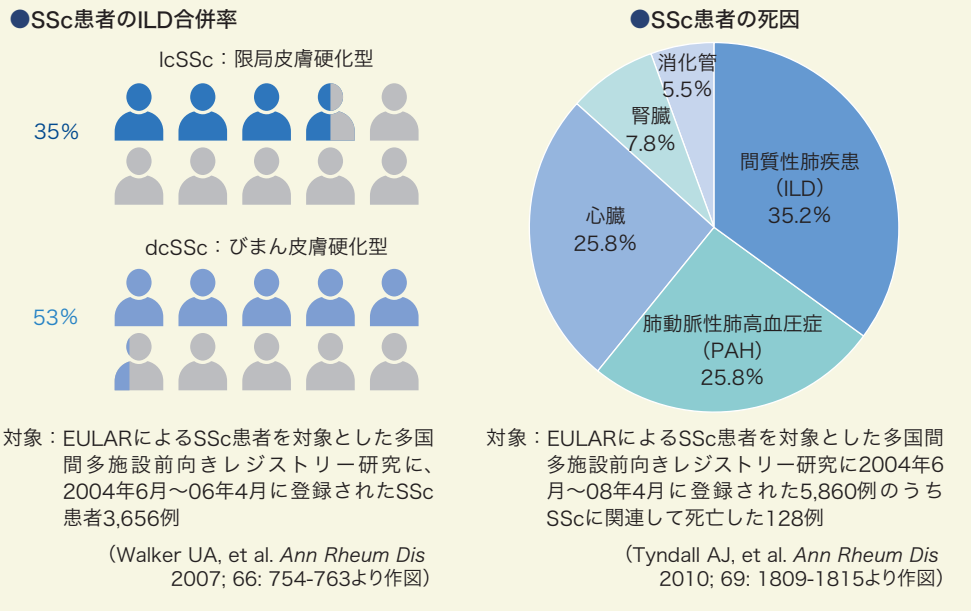
西岡　IPFでは3カ月ごとが一般的ですが、SSc-ILDは進行がより緩徐なので、症例ごとに経過を見ながら間隔を6カ月に近づけていくとよいかもしれません。

安岡　ステージ分類によるとHRCT所見での病変の広がりが20％を超えているか否かが生命予後のカットオフポイントになるようですが、治療介入のタイミングはそれ以前でもよいのでしょうか。

西岡　SSc-ILDでは、進行例か否かの判断が極めて重要です。進行例であれば、早期からの治療介入が重要と考えられます。

渥美　皮膚硬化と同様に、進

図6　SScの疾患特徴



対象：EULARによるSSc患者を対象とした多国間多施設前向きレジストリー研究に、2004年6月～06年4月に登録されたSSc患者3,656例

（Walker UA, et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763より作図）

対象：EULARによるSSc患者を対象とした多国間多施設前向きレジストリー研究に2004年6月～08年4月に登録された5,860例のうちSScに関連して死亡した128例

（Tyndall AJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-1815より作図）

行例で4年目ごろから%FVC低下が緩やかになるのはなぜでしょうか。何かブレーキをかける要素がその時期に働くのでしょうか。

竹内　皮膚硬化が進展して全身に及んだ際、炎症の構成要素が消失して症状が軽減される「天井効果」が肺でも同様に働いているのかもしれません。

リウマチ・膠原病内科と呼吸器内科の連携 間質性肺疾患を2つの診療科の視点で捉える

竹内　最後に、SSc-ILD診療におけるリウマチ・膠原病内科と呼吸器内科、あるいは他科との連携について、先生方に一言ずつ伺いたいと思います。

安岡　SSc-ILDを病理医や呼吸器内科医を含めて議論しつつ、膠原病内科医の立場から捉える現場ができれば、SSc-ILDも現在と違った視点で診療することができ、予後改善のチャンスが増えるのではないかという印象を持っています。

西岡　呼吸器内科医には、HRCTを深く読んで画像所見から呼吸器病変にコメントできるというアドバンテージがあります。そうしたコメントを参照しつつ、全身を診ることができる膠原病内科医が総合的に判断することが、正確なマネジメントのポイントとなるのではないでしょうか。

渥美　当施設では膠原病内科医が呼吸器内科医にコンサルトしてコメントをもらい、治療について議論するなど、両者が密接に連携して診療を行っています。さらに、診察日ごとに役割分担を明確化した診療体制の下で両者が治療介入できるプログラムを確立できればと考えています。

須田　『特発性間質性肺炎診断と治療の手引き』[27]でも、特発性間質性肺炎(IIPs)の鑑別ではリウマチ・膠原病内科医へのコンサルトを勧めていますので、呼吸器内科とリウマチ・膠原病内科の連携は今後ますます重要になるのではないでしょうか。

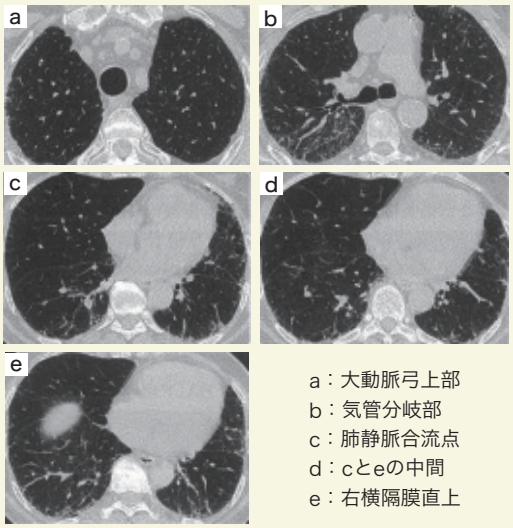
竹内　SSc-ILDに限らず、呼吸器内科と膠原病内科が関連する領域では連携を深めながら診療を進めることが大切ですね。本日は貴重なお話をありがとうございました。

出典

1) 厚生科学審議会疾病対策部会. リウマチ等対策委員会報告書, 平成30年11月.
2) 厚生労働省. 平成29年度衛生行政報告例 第10章 難病・小児慢性特定疾病 特定医療費(指定難病)受給者証所持者数, 年齢階級・対象疾患別.
3) 公益財団法人難病医学研究財団. 難病情報センターホームページ. http://www.nanbyou.or.jp/
4) 桑名正隆. 最新医学 2005; 60: 1393-1402.
5) 佐藤伸一編. 強皮症の基礎と臨床. 医薬ジャーナル社, 2016.
6) Nihtyanova SI, et ai. *Arthritis Rheumatol* 2014; 66: 1625-1635.
7) 医療情報科学研究所編. 病気がみえる vol.6 免疫・膠原病・感染症 第2版. メディックメディア, 2018.
8) Steen VD, Medsger TA. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 940-944.
9) Vancheri C, et al. *Eur Respir J* 2010; 35: 496-504.
10) Koh ET, et al. *Br J Rheumatol* 1996; 35: 989-993.
11) Elhai M, et al. *Ann Rheum Dis* 2017; 76: 1897-1905.
12) Jaeger VK, et al. *PLoS One* 2016; 11: e0163894.
13) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会. 日本皮膚科学会雑誌 2012; 122: 1293-1345.
14) 全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日本皮膚科学会雑誌 2016; 126: 1831-1896.
15) 上阪等編. 膠原病・リウマチ・アレルギー研修ノート. 診断と治療社, 2016.
16) van den Hoogen F, et al. *Arthritis Rheum* 2013; 65: 2737-2747.
17) Tyndall AJ, et al. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 1809-1815.
18) 湯川尚一郎. リウマチ科 2016; 55: 377-383.
19) Caron M, et al. *Eur Respir Rev* 2018; 27: 170102.
20) Suliman YA, et al. *Arthritis Rheumatol* 2015; 67: 3256-3261.
21) Tomiyama F, et al. *Tohoku J Exp Med* 2016; 239: 297-305.
22) Cottin V, Brown KK. *Respir Res* 2019; 20: 13.
23) Walker UA, et al. *Ann Rheum Dis* 2007; 66: 754-763.
24) Hashimoto A, et al. *Mod Rheumatol* 2012; 22: 272-279.
25) Hax V, et al. *Semin Arthritis Rheum* 2017; 47: 228-234.
26) Goh NS, et al. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1248-1254.
27) 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第3版. 南江堂, 2016.

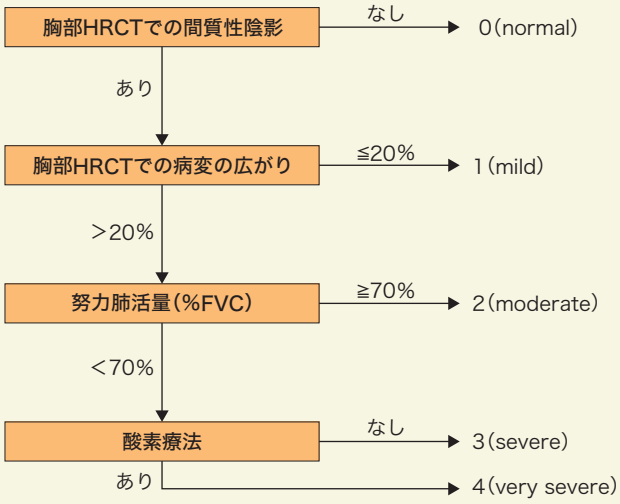
図7 SSc-ILDの重症度分類

●胸部HRCTによる病変の広がりの評価法(5スライス)



a：大動脈弓上部
b：気管分岐部
c：肺静脈合流点
d：cとeの中間
e：右横隔膜直上

●重症度分類



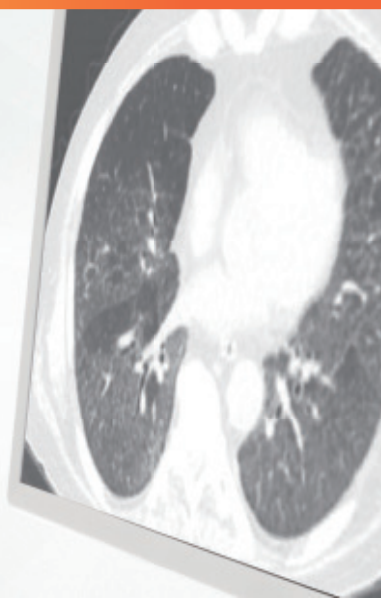
(全身性強皮症診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会. 日本皮膚科学会雑誌 2016; 126: 1831-1896より作図)

本特別企画は日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社の提供です

全身性強皮症に伴う間質性肺疾患（SSc-ILD）

立ち向かう

呼吸機能低下抑制を目指して



＊ **1. 警告**
本剤の使用は、本剤についての十分な知識と適応疾患の治療に十分な知識・経験をもつ医師のもとで行うこと。

2. 禁忌（次の患者には投与しないこと）
2.1 妊婦又は妊娠している可能性のある女性［9.5参照］
2.2 本剤の成分に対し過敏症の既往歴のある患者

＊ **4. 効能又は効果**

○特発性肺線維症
○全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

＊ **5. 効能又は効果に関連する注意**

〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
皮膚病変等の全身性強皮症に伴う間質性肺疾患以外の臓器病変に対する本剤の有効性は示されていない。

6. 用法及び用量

通常、成人にはニンテダニブとして1回150mgを1日2回、朝・夕食後に経口投与する。なお、患者の状態によりニンテダニブとして1 回100mgの1日2回投与へ減量する。

7. 用法及び用量に関連する注意

〈効能共通〉
7.1 下痢、悪心、嘔吐等の副作用が認められた場合は、対症療法などの適切な処置を行ったうえ、本剤の治療が可能な状態に回復するまでの間、減量又は治療の中断を検討すること。治療の中断後再開する場合は1回100mg、1日2回から再開することを検討すること。患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合は慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。
7.2 AST又はALTが基準値上限の3倍を超えた場合は、本剤の減量又は治療の中断を行い、十分な経過観察を行うこと。治療を中断し投与を再開する場合には、AST又はALTが投与前の状態に回復した後、1回100mg、1日2回から投与することとし、患者の状態に応じて1回150mg、1日2回へ増量することができる。再投与又は増量する場合には慎重に投与し、投与後は患者の状態を十分に観察すること。［8.1、11.1.2参照］
〈全身性強皮症に伴う間質性肺疾患〉
＊ 7.3 シクロホスファミド、アザチオプリンとの併用時の有効性及び安全性は検討されていない。［17.1.3参照］

8. 重要な基本的注意

8.1 AST、ALT、ビリルビン等の上昇を伴う肝機能障害があらわれることがあるので、本剤投与開始前及び投与中は定期的に検査を行い、患者の状態を十分に観察すること。［7.2、11.1.2参照］
8.2 血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されているため、本剤投与中は定期的に血液検査を行うなど、観察を十分に行うこと。［11.1.4参照］
8.3 創傷治癒を遅らせる可能性があるので、手術時は投与を中断することが望ましい。手術後の投与再開は患者の状態に応じて判断すること。

9. 特定の背景を有する患者に関する注意

9.1 合併症・既往歴等のある患者
9.1.1 血栓塞栓症の既往歴及びその素因のある患者
血栓塞栓事象の発現を助長する可能性がある。
9.1.2 出血性素因のある患者、抗凝固剤治療を行っている患者
出血リスクを助長する可能性がある。
9.3 肝機能障害患者
9.3.1 中等度及び高度の肝機能障害（Child Pugh B、C）のある患者
治療上やむを得ないと判断される場合を除き、使用は避けること。使用する場合は、肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。また、中等度の肝機能障害（Child Pugh B）のある患者では血中濃度が上昇する。高度の肝機能障害（Child Pugh C）のある患者を対象とした有効性及び安全性を指標とした臨床試験は実施していない。［7.2、8.1、16.6.1参照］
9.3.2 軽度の肝機能障害（Child Pugh A）のある患者
肝機能検査をより頻回に行うなど、慎重に患者の状態を観察すること。肝機能障害が悪化するおそれがある。［7.2、8.1、16.6.1参照］
9.4 生殖能を有する者
妊娠可能な女性に対しては、本剤の投与中及び投与終了の少なくとも3カ月後までは適切な避妊を行うよう指導すること。［9.5参照］
9.5 妊婦
妊婦又は妊娠している可能性のある女性には投与しないこと。動物（ラット、ウサギ）を用いた生殖発生毒性試験で催奇形性作用及び胚・胎児致死作用が認められている。［2.1、9.4参照］
9.6 授乳婦
治療上の有益性及び母乳栄養の有益性を考慮し、授乳の継続又は中止を検討すること。動物実験（ラット）で乳汁中への移行が認められている。
9.7 小児等
小児等を対象とした臨床試験は実施していない。
9.8 高齢者
一般に生理機能が低下している。

10. 相互作用

本剤はP-糖蛋白の基質である。
10.2 併用注意（併用に注意すること）
P-糖蛋白阻害剤：エリスロマイシン、シクロスポリン等［16.7.1参照］、P-糖蛋白誘導剤：リファンピシン、カルバマゼピン、フェニトイン、セイヨウオトギリソウ（St. John's Wort、セント・ジョーンズ・ワート）含有食品等［16.7.2参照］

11. 副作用

次の副作用があらわれることがあるので、観察を十分に行い、異常が認められた場合には投与を中止するなど適切な処置を行うこと。
11.1 重大な副作用
＊ 11.1.1 重度の下痢（3.2%）
下痢症状がみられる場合は速やかに補液やロペラミド等の止瀉剤投与を行い、本剤による治療の中断を検討すること。これらの対症療法にもかかわらず持続するような重度の下痢の場合は、本剤による治療を中止し、再投与は行わないこと。［7.1参照］
＊ 11.1.2 肝機能障害（1.7%）
［7.2、8.1参照］
＊ 11.1.3 血栓塞栓症（静脈血栓塞栓（頻度不明）、動脈血栓塞栓（0.3%））
＊ 11.1.4 血小板減少（0.2%）
血小板減少があらわれ、出血に至った重篤な症例も報告されている。［8.2参照］
＊ 11.1.5 消化管穿孔（0.1%）
異常が認められた場合には、内視鏡、腹部X線、CT等の必要な検査を行うこと。
11.1.6 間質性肺炎（頻度不明）
胸部画像検査や呼吸機能検査で急激な悪化等の薬剤性の間質性肺炎の徴候がみられる場合は、本剤の投与を中止し、適切な処置を行うこと。
11.2 その他の副作用
下痢、悪心、腹痛、嘔吐　等（10%以上を記載）

21. 承認条件

21.1 医薬品リスク管理計画を策定の上、適切に実施すること。
〈特発性肺線維症〉
21.2 国内での治験症例が限られていることから、製造販売後、一定数の症例に係るデータが集積されるまでの間は、全症例を対象に使用成績調査を実施することにより、本剤使用患者の背景情報を把握するとともに、本剤の安全性及び有効性に関するデータを早期に収集し、本剤の適正使用に必要な措置を講じること。

●添付文書の改訂に十分ご留意ください。
●その他の使用上の注意については添付文書をご参照ください。

チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤
劇薬 処方箋医薬品 注意・医師等の処方箋により使用すること
薬価基準収載
オフェブ®カプセル 100mg 150mg
ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤　OFEV® Capsules 100mg・150mg

適応追加
全身性強皮症に伴う間質性肺疾患

Boehringer Ingelheim
製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）
日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DI センター
〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号 ThinkPark Tower
Tel：0120-189-779
＜受付時間＞9:00～18:00（土・日・祝日・弊社休業日を除く）

2020年4月作成
015056