

各論 SSc-SRC

- Recommendation : 2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm
- Guideline : 2016 UKSSG
- Review : 2016 Nat Rev Nephrology

日本皮膚科学会ガイドライン(2016)

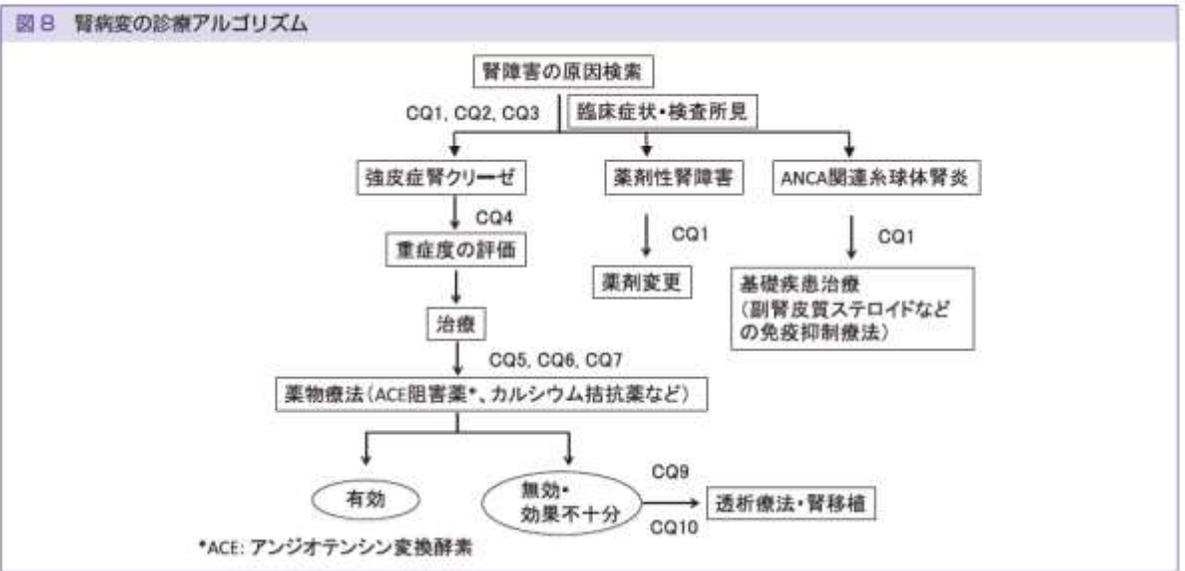


表9 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ (SRC) 以外の病態も存在するか?	1C	SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ以外に存在し、薬剤性腎障害、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎との鑑別をすることを推奨する。
CQ2 正常血圧性SRCは、どのように診断するか?	1C	SRCの数パーセントには、高血圧症を伴わない病態が存在する。血漿レニン活性高値などの所見を参考にして診断することを推奨する。
CQ3 SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か?	抗RNAポリメラーゼ抗体陽性: 1A, 発症4年以内のびまん皮膚硬化型・急速に皮膚硬化が進行・新規の貧血・新規の心嚢液貯留・うっ血性心不全・高用量副腎皮質ステロイド使用: 2C	SRCの発症を予測する危険因子として、抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性を考慮することを推奨する。 発症4年以内のびまん皮膚硬化型、急速に皮膚硬化が進行、新規の貧血、新規の心嚢液貯留、うっ血性心不全、高用量副腎皮質ステロイド使用を考慮することを提案する。
CQ4 SRCにおける重症度や予後を決する因子は何か?	1C	SRCの重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量 (eGFR) にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清スタチン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。
CQ5 SRCの治療にはアンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害薬は有用か?	1C	アンジオテンシン変換酵素阻害薬はSRC治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。
CQ6 SRCの治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か?	2C	アンジオテンシン受容体拮抗薬は、SRCの第一選択薬としては使用しないことを提案する。
CQ7 ACE阻害薬に治療抵抗性のSRCに有用な治療薬は何か?	2D	ACE阻害薬にて治療を行っても、正常の血圧を維持できない場合には、カルシウム拮抗薬の併用を選択薬のひとつとして提案する。
CQ8 SRCの予防にACE阻害薬は有用か?	1B	SRCの予防効果の報告はなく、SRC予防のために投薬しないことを推奨する。
CQ9 SRCにおける血液透析は有用か?	1C	SRCは、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があり、そのような症例では血液透析での治療を推奨する。
CQ10 SRCの腎移植療法は有用か?	2C	SRCによる透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢のひとつとして提案する。

- SRCリスク:
 - 1A: 抗RNApol抗体
 - 2C: 発症4年以内のdcSSc, 皮膚硬化の急速進行, 新規貧血, 新規心嚢液貯留, うっ血性心不全, 高用量PSL使用
- SRC治療 1st choice: ACE阻害薬. 予防的投与は推奨しない
ARBは1st choiceにはしない
- SRC治療 2nd choice: カルシウム拮抗薬. ACEiで血圧下げられない場合

BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis (2016)

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Renal complications

SSc renal crisis (SRC) is a severe and life-threatening complication of SSc, estimated to affect 5–10% of all patients [19], predominantly in the diffuse subset [21]. Several studies identified a number of risk factors that predict the occurrence of SRC [22, 23]. Among these are SSc duration <4 years, diffuse and rapidly progressive skin thickening, new anaemia, new cardiac events (e.g. pericardial effusion or congestive heart failure), anti-RNA-polymerase III antibodies and CS therapy (prednisone >15 mg/day; III, C). Final consensus 80% [24].

Recommendations for treatment of SRC

- (i) Patients at risk of SRC should be followed closely and their blood pressure monitored at least weekly.
- (ii) Prompt recognition of SRC and initiation of therapy with an angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibitor offers the best opportunity for a good outcome (III, C). Final consensus 90%.
- (iii) Other anti-hypertensive agents may be considered for management of refractory hypertension in conjunction with ACE inhibitor in SRC (III, C). Final consensus 90%.

- SRCは重篤でlife-threateningな合併症であり, 全患者の5-10%に認める. 主にdcSSc.
- SRCリスク因子は発症<4年, dcSScで急速進行性硬化, 新たな貧血, 新たな心病変(心嚢水, CHF), anti RNAPol3 Ab, PSL>15mg.
 - I. SRCリスクのある患者は血圧を少なくとも毎週確認する.
 - II. SRCを直ちに認識しACE阻害薬で加療することが最も重要.
 - III. 降圧剤不応性の高血圧の場合はACE阻害薬とともに他の降圧剤を検討する.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

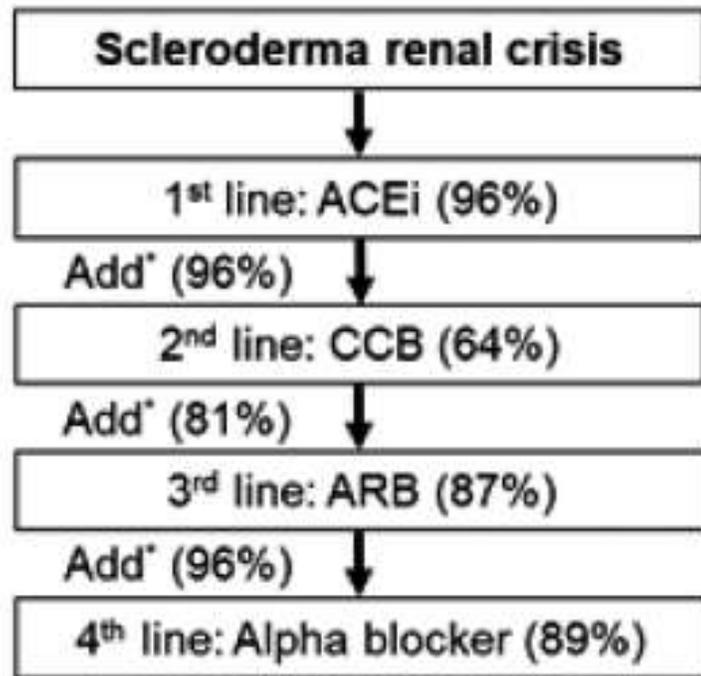
[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

V. SRC	Several cohort studies showed benefit in survival with use of <i>ACE inhibitors</i> in patients with SRC. Experts recommend immediate use of ACE inhibitors in the treatment of SRC.	C	8.52
	Several retrospective studies suggest that <i>glucocorticoids</i> are associated with a higher risk of SRC. Blood pressure and renal function should be carefully monitored in patients with SSc treated with glucocorticoids.	C	8.10

- ACEiの有効性: RCTはない(Rare状況で死亡率高いため). コホート研究の生存率向上報告に限られる.
 - ACE inhibitors (captopril n=47, enalapril n=8) が有意に1年生存率 (76% vs noACEi 15%), 5年生存率 (ACEi 66% vs noACEi 10%)改善 (Age/BP調整後も p=0.001) [Ann Intern Med 1990;113:352–7.].
 - ACEi and/or ARB での1年生存率(71%, 82%), 5年生存率(59%, 60%), 10年生存率(42%, 47%). [Rheumatology (Oxford) 2012;51:460–7. n=91], [QJM 2007;100:485–94. n=110]
- ただちに高容量のACEiを投与することが予後改善には重要 (Expert opinion).
- ACEiの予防投与は死亡率や予後を改善しないので非推奨 (Expert opinion) [Ann Rheum Dis 2008;67:110–16.], [Rheumatology (Oxford) 2012;51:460–7.], [Semin Arthritis Rheum 2014;43:666–72.].
- GCはSRCのリスクであり血圧・腎機能に注意する.
 - 220人の解析: SRC 36%がPSL 15mg以上SRC 発症6ヶ月以内, 12%がcontrol (OR 4.4). [Arthritis Rheum 1998;41:1613–19.]
 - SRCの主要リスク: Skin score高い, 関節炎, PSL 10mg使用 [Arthritis Rheum 2002;46:2983–9.]
 - GC使用がSRCの独立予測因子 (OR 4.98 N=518) [Rheumatology (Oxford) 2012;51:460–7.], (HR 1.105 N=410) [Clin Exp Rheumatol 2013;31(Suppl 76):135–9.]
 - SRC 3カ月前のPSL 1mgごとに1.5% SRCリスクが上がる [Clin Exp Rheumatol 2013;31(Suppl 76):135–9.]

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

[Arthritis Rheum. 2018;70(11):1820-8.]

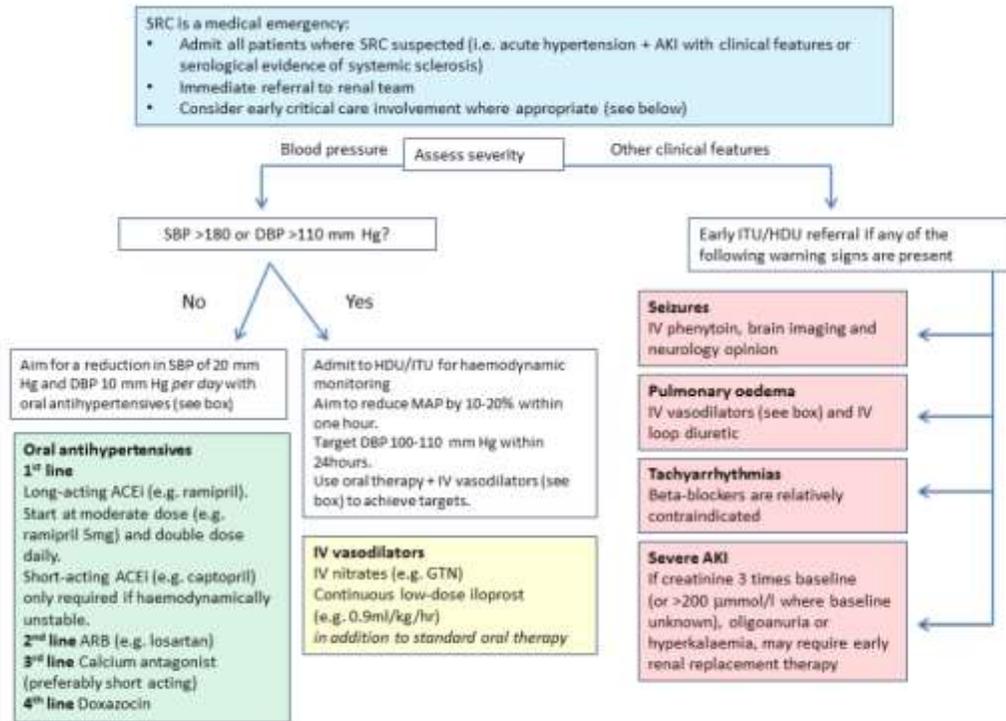


- SRC: 以前のアルゴリズムと変更点なし.
- 目標血圧：140/85 mmHg (39%同意) or $\leq 120/80$ mmHg (37%同意).
- 目標血圧までの時間：<24 hr (15%同意), 24–48 hr (44%), 48 hr to 1 week (33%).
- 1st line：ACE inhibitors
- 2nd line：Calcium-channel blockers (CCBs)追加. Nifedipine 30 mg/日 (37%同意), 10 mg x 3回/日 (30%), 30 mg x 2回/日 (11%), 20 mg x 3回/日 (22%).

UK Scleroderma Study Group (UKSSG) Guidelines on the Diagnosis and Management of Scleroderma Renal Crisis (2016)

[Clin Exp Rheumatol. 2016 Sep-Oct;34 Suppl 100(5):106-109.]

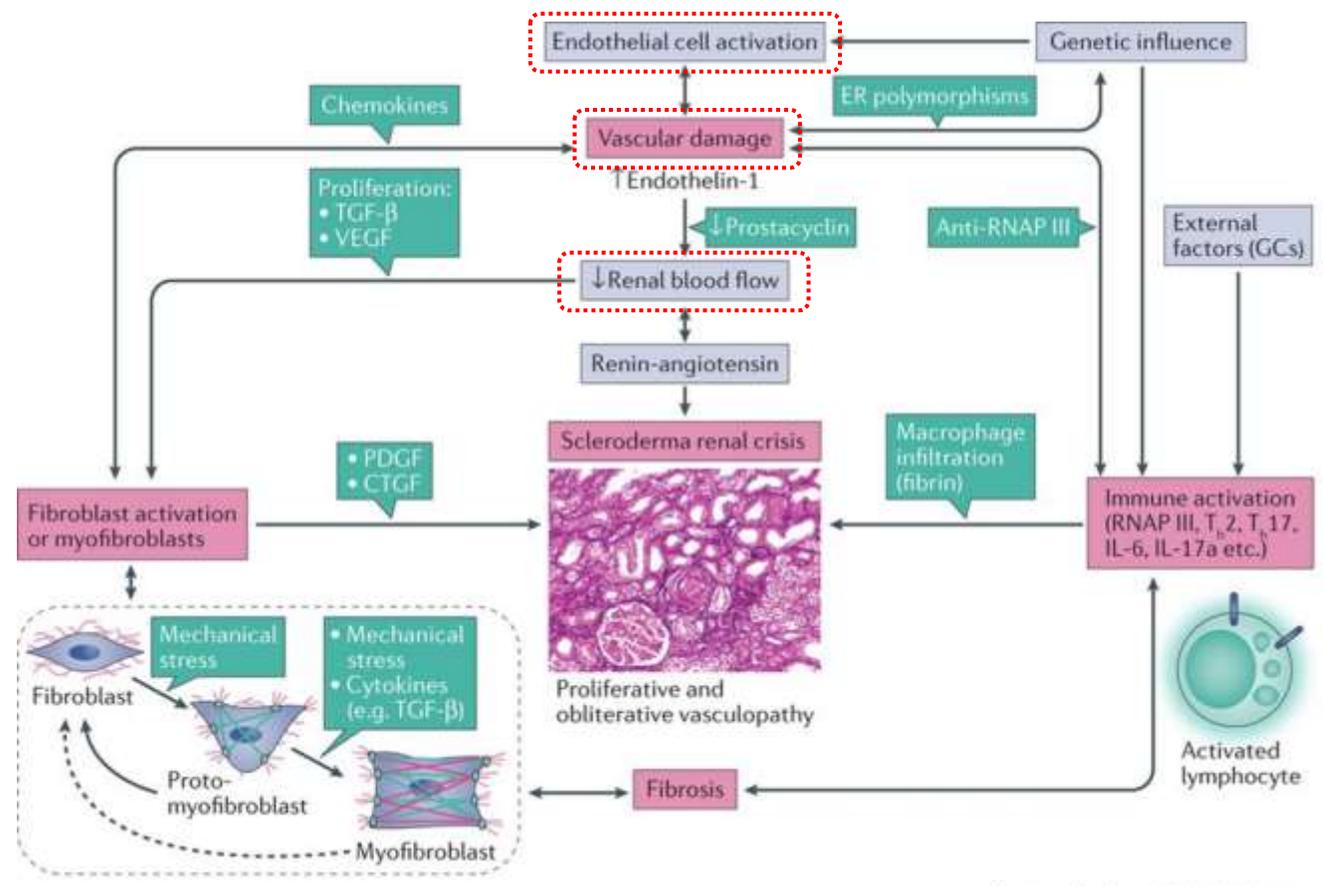
Diagnostic criteria (essential)
New onset BP >150/85 mmHg or Increase \geq 20 mmHg from usual systolic BP
Acute Kidney Injury stage 1 or higher: >50% increase in serum creatinine from stable baseline or an absolute increase of 26.5 μ mol/L)
Supportive evidence (desirable)
Microangiopathic haemolytic anaemia on blood film, thrombocytopenia and other biochemical findings consistent with haemolysis
Findings consistent with accelerated hypertension on retinal examination
Microscopic haematuria on urine dipstick and/or red blood cells on urine microscopy
Oliguria or anuria
Renal biopsy with typical features of SRC including onion skin proliferation within the walls of intrarenal arteries and arterioles, fibrinoid necrosis, glomerular shrinkage.
Flash pulmonary oedema



- dcSScの10-15%, lcSScでは1-2%と非常にレア(2,3).
- SSc発症平均7.5か月, 66%が発症1年以内と早期に認める(2,4). 原因も遺伝子も不明.
- SRCのリスク: 早期dcSSc/ Rapid progressive skin/ tendon friction rubs/ 最近のPSL>15mg投与/ RNApol3+.
- ARA+はriskの25%, SRCの59%がARA+(2,5). ホルモン補充療法, 心嚢水, 心不全, Skin score高, 大関節炎(6)もrisk. 貧血, Plt減少はリスクというより早期合併症だが早めに気付くに役立つ.
- SRC診断(必須): 新規高血圧とAKI. **150/85mmHg 以上** or **sBP>20mmHg**, AKIstage1 or Cr>50% or Cr>26.5mol/l
- SRC診断(随伴): MAHA/Plt↓/溶血. 尿蛋白2+ or U-OB>1+. 乏尿. 肺水腫(著しい後負荷上昇による). 高血圧性網膜症. 腎生検所見(onion skin proliferation, fibrinoid necrosis, 糸球体委縮)
- UCGでEF低下し, 頻脈もみられる.
- 腎生検はAAV除外には役立つが, BP改善までは出血のため禁止.
- 治療: 1st ACE, 2nd ARB, 3rd CCB. 直ちに降圧(ACEi/長時間のラミフル=日本未発売). 予防的ACEi投与は予後を悪化させ不適切(11.12). 60%が透析が必要.

Figure 1: Management of scleroderma renal crisis.
ACEi – Angiotensin converting enzyme inhibitor, AKI – Acute kidney injury, ARB – Angiotensin receptor blocker, DBP – Diastolic blood pressure, HDU – High dependency unit, ITU – Intensive therapy unit, MAP – Mean arterial pressure, SBP – Systolic blood pressure.

Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis [Nat Rev Nephrol. 2016;12:678-91.]



疫学

- 全SScの5-13%, dcSScの15%. lcSScの2%.
- 頻度は低下している. Risk把握とPSL回避による?

臨床所見と定義

- 特徴は新規発症の高血圧 and/or Cr急性上昇
- ~50%に微小血管障害性溶血性貧血(MAHA)認める.
- 正常血圧SRCは10%にある.
- 腎生検は原因不明で予後推測に有用なときに考慮.

病理

- ①Endothelial cell activation(内皮障害/微小血栓/MAHA) → ②Vasculopathy: 小葉間・弓状動脈の内膜肥厚と線維化領域を伴う増殖性閉塞性血管症 (Onion skin lesions) → ③腎血流低下でrenin-angiotensin系亢進 と想定されている.
- レニンは常にSRCで上昇するが, severityとは関連なし.Endothelin(ET)-1が関連か.
- SRCの腎生検病理では基本的に炎症細胞浸潤はない. 免疫系の活性化よりは内膜肥厚/fibrinoid necrosisなど虚血を伴う血管障害が主体であることを示唆.
- RNAPol3 Abがリスクなことを考えると自己免疫の関与が想定されるが機序はまだ不明.

Nature Reviews | Nephrology



SRCの特徴的な病理
a: 高血圧性血管障害, 血栓性血管閉塞, 糸球体虚血性荒廃, diffuse tubular 変性
b: Onion skin lesions
c: 内膜 myoid 蓄積, 外膜線維化

Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis

[Nat Rev Nephrol. 2016;12:678-91.]

Box 1 | Mitigating the risks of scleroderma renal crisis

Monitor blood pressure and serum creatinine levels and periodically perform urinalysis in patients with the following features:

- Early, diffuse cutaneous disease^{11,14,37,39}
- Rapid progression of skin thickening; modified Rodnan skin score >20⁸
- Serum anti-RNA polymerase III antibodies^{14,34,49,100}
- Tendon friction rubs⁴⁸
- Large joint contractures⁹
- Arthralgias/synovitis^{12,13,24}
- Glucocorticoid use^{8,13,34,53,54}

Use lowest dose of glucocorticoids for the minimum duration to treat patients with inflammatory symptoms^{8,54,76}

Treat patients with essential hypertension with non-angiotensin-converting-enzyme inhibitor regimens that include a calcium channel blocker whenever possible⁷⁸

Use calcium channel blockers for patients with peripheral vasculopathy⁷⁸

リスク

- 早期のdiffuse SSc, mRSS>20のsevere皮膚硬化
- Anti RNA pol III Ab [OR 3.8, PPV 25%, NPV 98%]
- Tendon friction rub [SRC腎病理に炎症所見ないが]
- 大関節の拘縮
- 関節炎[OR 4.2]・滑膜炎
- Glucocorticoid 使用 (PSL >30mg)

診断

- 急性の血圧上昇
- 急性のCr上昇
- 新規貧血
- 新規心臓イベント: 心膜炎, 心嚢水 in CHF

鑑別診断

- AAV: ANCA+, 正常血圧, 腎病理で半月体や壊死性糸球体腎炎
- TTP: 抗ADAMTS-13抗体を伴う. ADAMTS-13活性の欠損. 正常血圧が多い.

腎生検で糸球体血管障害 [SRCは糸球体外血管障害]

治療

- ACE阻害薬: **できる限り早く<130/90 mmHgに, 72時間以内に血圧正常化.**
- Captoprilを用いる; 半減期短く調整しやすい)→ 半減期長いEnalaprilに変更試みる (Captoprilではほてりや頭痛が起きやすい)
- ACEiを予防投与で使うことはSRC発症に気付かなくなるためか予後不良 (SRC前投与死亡率 50%, 非前投与死亡率 32%) → **予防投与推奨しない.**
- ARBはACEiよりGFR低下/K上昇が起きやすいので避けるという報告もある.
- ACEi最大量で降圧できない場合, Ca channel blocker (dihydropyridine)や利尿剤で降圧する. β-blockerを避ける (Raynaud phenomenonを増悪させるから).
- ET-1受容体拮抗薬: 腎生検でET-1陽性で有効の可能性あるがBosentanは報告レベル
- 1日数回血圧モニタ, 毎日Cr確認.
- 血圧や症状 (頭痛/乏尿/Cr上昇/共通/呼吸苦/CNS症状) があればICU入院

予後

- ACE阻害薬を使用すると1年死亡率は15%, 無使用の場合は76%. ある報告ではACE阻害薬使用で予後良好61%(うち透析不要38%), 一時透析必要23%, 予後不良38%(うち19%が透析で生存, 19%は6か月以内に死亡).
- NT-proBNPと透析予測: NT-proBNP3373pg/mlで永久的透析. 1729pg/mlで一時透析. 119pg/mlで透析が不要.
- SRCの再発率は低い(1.9-2.1%)

Box 2 | Diagnosis and pre-emptive treatment of scleroderma renal crisis

Diagnosis

- Acute increase in blood pressure during self monitoring
- Acute increase in serum creatinine levels^{7,14}
- New anaemia^{11,53}
- New cardiac events: pericarditis, or pericardial effusion in congestive heart failure^{11,14}

Treatment

- Administration of angiotensin-converting-enzyme inhibitors as rapidly as possible to control blood pressure to <130/90 mmHg
- Timely addition of calcium channel blockers and other medications (except β-blockers) as needed
- Monitoring of blood pressure several times per day
- Monitoring of serum creatinine levels daily
- Admission to intensive care if inadequate blood pressure, and/or increasing symptoms such as headache, oliguria, increasing serum creatinine, chest pain, dyspnoea, or central nervous system symptoms

SRCのリスクについて (住友作成資料：2020/6)

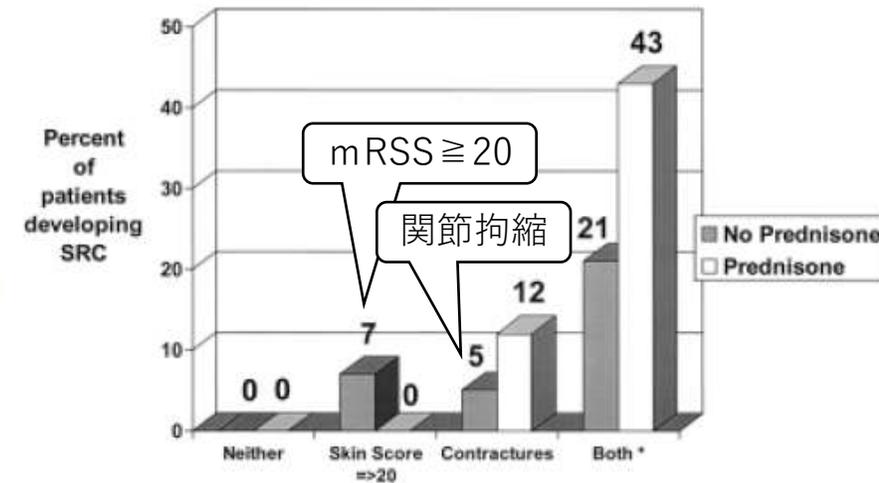
- 強皮症腎クラーゼ (Sclerosis renal crisis : SRC) は、急激な血圧上昇と急速に進行する腎機能低下を特徴とする、比較的稀ながら (強皮症の4-5%) 重篤な病態である。多くの場合、高血圧性網膜症や高血圧性脳症などの悪性高血圧の症状を伴う。びまん皮膚硬化型全身性強皮症 (diffuse cutaneous systemic sclerosis : dcSSc) の10-15%、限局皮膚硬化型全身性強皮症 (limited cutaneous systemic sclerosis : lcSSc) の1-2%で見られ、SRCの中ではdcSScが85%、lcSScが10-15%とdsSScが多くを占める。また、SRCはSScの発症4年以内の比較的初期にみられる合併症である。
- 代表的なSRCの発症リスク因子としては、広範な皮膚硬化とその急速な進行、抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性、先行するステロイド加療が挙げられる。
- 広範な皮膚硬化とその急速な進行：急速に進行する広範な皮膚硬化は、最も重要なSRCのリスク因子である。134人のSSc患者の解析からは、皮膚硬化スコア (modified Rodnan skin score) 20以上がSRCのリスク因子として抽出された。
- 抗RNAポリメラーゼIII抗体陽性：多くの報告で、抗RNAポリメラーゼIII抗体の存在がSRC発症のリスクを高めることが示されている (OR 6.4~21.6)。また、抗RNAポリメラーゼIII抗体 ELISA indexが157以上の場合、OR 2.4×10^9 と報告されている。一方、抗セントロメア抗体陽性SSc患者のSRCは極めてまれである (OR 0.05)。
- 先行するステロイド加療：過去6か月間のステロイド加療 (PSL 15 mg/日以上) はSRC発症リスクを上げる (OR 4.37)。また、別の報告では、3か月前・1か月前のステロイド投与のSRC発症のオッズ比はそれぞれ17.4, 24.1であった。
- その他のSRCリスク因子として、腱摩擦音 (tendon friction rub: 関節を動かした時に周辺で感じる組織が擦れ合う感覚)、大関節の拘縮、関節炎が挙げられている。

The High-Dose Versus Low-Dose D-Penicillamine in Early Diffuse Systemic Sclerosis Trial

Table 3. Baseline variables that correlated with or predicted scleroderma renal crisis (n = 133)*

Variable	Logistic Regression			Group at risk	Kaplan-Meier	
	OR	95% CI	P		Log-rank P	Wilcoxon P
Skin thickness	10.00	2.213-45.907	0.003	Skin score ≥ 20	0.0004	0.0007
Large joint contractures	16.12	2.075-125.254	0.008	Presence of large joint contractures	0.0006	0.0007
Prednisone use	3.63	1.304-10.051	0.014	Prednisone use	0.0201	0.0202
Heart involvement	2.93	1.010-8.482	0.048	Heart involvement	0.0104	0.0075

* OR = odds ratio; 95% CI = 95% confidence interval.



- 多施設共同D-Pen study参加したearly dcSSc 134人コホートの後ろ向き解析.
- 134人のSScのうち18人でSRC発症 (13%). 平均11月. 9人死亡 (50%)
- SRC: 皮膚硬化 OR 10, 大関節拘縮 OR 16.12, PSL使用 OR 3.63, 心病変 OR 2.93
- SRCを予測する因子: modified Rodnan skin thickness score of ≥ 20 (平均スコアより高い), 心拡大, 大関節拘縮 (肩・肘・手首), はじめからPSL投与.
- SRC予測と関係しないもの: 年齢・性別・人種・HAQ・手の広がり・肺病変・筋力低下・ESR・Plt数.

Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes

H. PENN¹, A.J. HOWIE², E.J. KINGDON³, C.C. BUNN⁴, R.J. STRATTON¹, C.M. BLACK¹, A. BURNS⁵ and C.P. DENTON¹

[Q J Med 2007; 100:485–494.]

Table 1 Renal crisis classification

In the presence of limited or diffuse cutaneous systemic sclerosis:

1. A new onset of blood pressure >150/85 mmHg obtained at least twice over a 24-h period. This blood pressure is chosen because it is that defined by the New York Heart Association as significant hypertension.
2. A documented decrease in the renal function as defined by a decrement of at least 30% in the calculated glomerular filtration rate (eGFR). When possible, a repeat serum creatinine concentration and recalculation of the eGFR should be obtained to corroborate the initial results.

To corroborate further the occurrence of acute renal crisis, it would be desirable to have any of the following, if available:

- Microangiopathic haemolytic anaemia on blood smear
- Retinopathy typical of acute hypertensive crisis
- New onset of urinary RBCs (excluding other causes)
- Flash pulmonary oedema
- Oliguria or anuria
- Renal biopsy showing characteristic changes

Renal biopsy showing an alternative cause excludes the case from classification as SRC

Table 2 Antibody status in SRC and non-SRC SSc patients with odds ratios. RNA polymerase antibodies are associated with increased risk of SRC.

	All SRC	All non-SRC	Odds ratio (95%CI)	p**
ANA—Speckled	66 (60%)	183 (12.1%)	10.9 (7.3–16.5)	<0.001
RNA polymerase*	56 (59%)	54 (11.7%)	NA	NA
ANA negative	3 (2.7%)	14 (0.9%)	3.0 (0.92–10.0)	0.10
PMScl	5 (4.5%)	47 (3.1%)	(0.6–3.2)	0.40
Scl 70	19 (17.2%)	286 (18.9%)	0.90 (0.54–1.50)	0.80
nRNP	2 (1.8%)	116 (7.6%)	0.22 (0.06–0.83)	0.02
ACA	2 (1.8%)	438 (28.9%)	0.05 (0.01–0.17)	<0.001
Other	13 (12%)	432 (28.5%)		
Total	110 (100%)	1516 (100%)		

*RNA polymerase only tested in 96 SRC serum, and 'All non-SRC' is based on findings in 735 SSc patients. **Fishers exact test.

- 1990-2005の1施設後ろ向き解析. 110人がSRCの基準を満たした (SSc 1997人の5%). 78%がdcSSc, 59%がRNApol抗体.
- SRCの基準: 1) 新規BP>150/85mmHgが24時間で2回以上. 2) eGFR 30%以上低下. 以下が望ましい[retinopathy/肺水腫/乏尿/腎病理/スミアでmicroangiopathic 溶血性貧血]
- 腎予後不良との関連項目: 高齢, 発症時低血圧, HD必要
- microangiopathic溶血性貧血, PSL投与, 抗体Profileは腎予後と関連せず.
- 腎病理所見では, 動脈mucoid intimal thickening, arterioleのfibrinoid necrosisが腎予後と関連する.
- 死亡率は高い (5年で59%生存) .
- Abでのオッズ比: ANA speckledはOR 10.9. RNApolはORないが多い(59% vs 11%). 抗セントロメア抗体 OR 0.05と有意に低い.

Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients

L Teixeira,¹ L Mouthon,¹ A Mahr,¹ A Berezné,¹ C Agard,² M Mehrenberger,³ L-H Noël,³ P Trolliet,⁴ C Frances,⁵ J Cabane,⁶ L Guillevin,¹ for the Group Français de Recherche sur le Sclérodemie (GFRS) [Ann Rheum Dis 2008;67:110–116.]

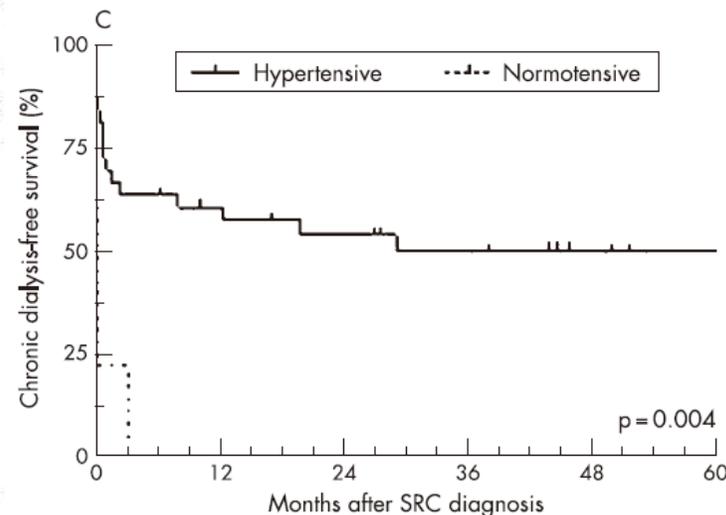
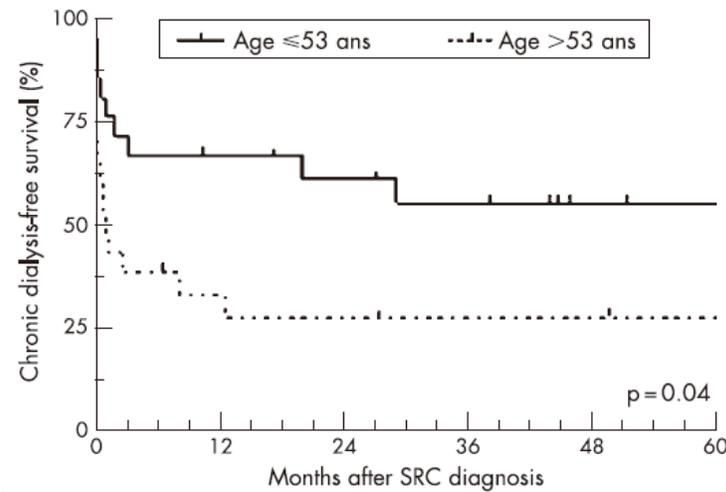
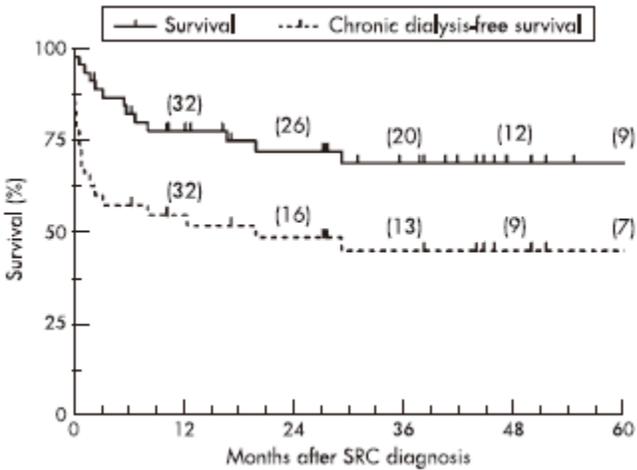


Table 5 Uni- and multivariate analysis (using Cox proportional hazards regression model) of survival for 50 patients with scleroderma renal crisis

Parameter	Univariate analysis		Multivariate analysis	
	p Value	p Value	HR (CI 95%)	
Gender	0.99	—	—	—
Age > 53 years	0.04	0.04	2.5 (1.1–5.8)	
Diffuse vs non-diffuse SSc	0.81	—	—	—
Heart	0.67	—	—	—
Interstitial lung disease	0.39	—	—	—
Gastrointestinal tract involvement	0.81	—	—	—
Blood pressure <140/90	0.004	0.001	6.7 (2.1–20.8)	
Creatinaemia >280 μmoles/l	0.15	NS	—	—
Initial dialysis (temporary or chronic)	0.04	NS	—	—
Thrombotic microangiopathy	0.99	—	—	—
Previous CS Exposure	0.45	—	—	—

HR, hazard ratio; NS, non-significant; SSc, systemic sclerosis; CS, corticosteroids.

- 50人SRCの解析.
- dcSSc 43人(86%), lcSSc 5人(10%), sine scleroderma 2人(4%).
- 平均53.3歳, 罹患27.7か月後発症.
- 20% ACEi投与中. 56% HD要する.
- 11人腎生検行い全例SRC所見あり.
- 多変量解析: 53歳以上, 正常血圧が腎予後不良因子として抽出.
- 60%でSRC前にPSL投与している.
- オッズ比は1月前のPSL投与 24.1, 3月前のPSL投与 17.4
- PSL投与はリスクを上げる.
- 死亡率は高い (5年生存率 69%, 5年HD free survival 41%)

Risk Factors for Future Scleroderma Renal Crisis at Systemic Sclerosis Diagnosis

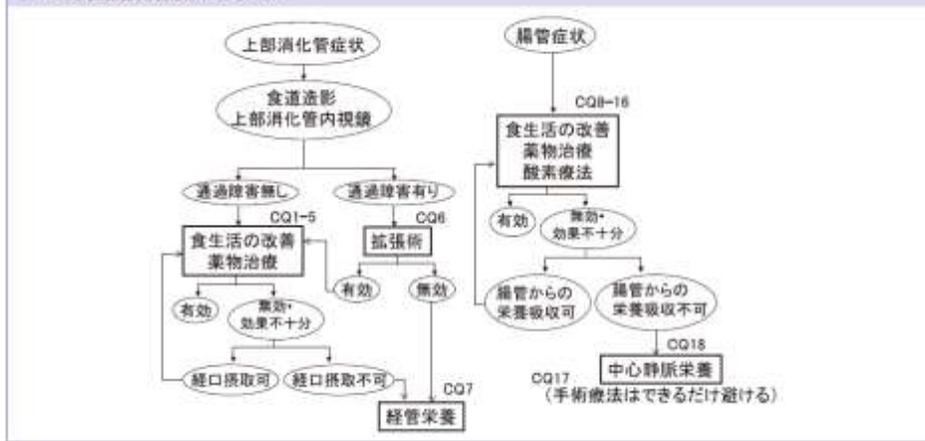
Sarah M. Gordon, Rodger S. Stitt, Robert Nee, Wayne T. Bailey, Dustin J. Little, Kendral R. Knight, James B. Hughes, Jess D. Edison, and Stephen W. Olson

[J Rheumatol 2019;46;85-92]

- 既知のPSL加療, ARA(RNA-pol3 Ab), 皮膚硬化, friction rub以外のSRCリスクを探索
- 2005-2016のSRC 31人と非SRC-SSc 322人を比較. SRCでPSL投与, dcSSc, 肺高血圧が有意に高い.
- 多変量ロジスティック解析でのSRC関連リスク.
 1. proteinuria ($p < 0.001$; OR 183, 95% CI 19.1–1750)
 2. anemia ($p = 0.001$; OR 9.9, 95% CI 2.7–36.2)
 3. hypertension ($p < 0.001$; OR 13.1, 95% CI 4.7–36.6)
 4. CKD ($p = 0.008$; OR 20.7, 95% CI 2.2–190.7)
 5. elevated ESR ($p < 0.001$; OR 14.3, 95% CI 4.8–43.0)
 6. thrombocytopenia ($p = 0.03$; OR 7.0, 95% CI 1.2–42.7)
 7. hypothyroidism ($p = 0.01$; OR 2.8, 95% CI 1.2–6.7)
 8. Anti-Ro antibody ($p = 0.003$; OR 3.9, 95% CI 1.6–9.8)
 9. ARA (RNA-pol3 Ab) ($p = 0.02$; OR 4.1, 95% CI 1.2–13.8)
- リスクを3以上持つ場合SRC感度77%, 特異度97%. リスク4つ以上の患者に非SRC-SScはいない.
- ハイリスク患者の血圧・蛋白尿・GFRをclose watchして早期介入することに利点がある.

各論 SSc-腸管

- Recommendation : 2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm



- 上部: PPI, 六君子湯
- 上部消化管機能改善薬:
 - 1B: ドンペリドン [ドパミン/Dopamin受容体antagonist] BBB通過せず神経症状出にくい
エリスロマイシン [マクロライド系抗菌薬だが、モリン作用により胃や小腸の蠕動運動を改善する]
モサプリド [カスチン/下部/Serotonin 5-HT4受容体agonist]
 - 2B: メクロプラミド [ドパミン/Dopamin受容体antagonist]
 - 2C: イトプリド [カチン:上部機能改善/Dopamin拮抗+AchEi]
アコチアミド [アコチアミド/ChE阻害薬/デイスベシア治療]
トリメプテン [セレキノン/ヒスタミン受容体作動薬]
- 下部: オクトレオチド, 大建中湯, パントテン酸, 副交感神経薬 [ネオスチグミン/ベサコリン] ChEi
- 下部消化管機能改善薬:
 - ドンペリドン [ドパミン] 偽性腸閉塞に有用
 - メクロプラミド [ドパミン] 小腸と大腸の蠕動運動改善作用
 - モサプリド [カスチン] 上部消化管に加え腸管にも有効
- 腸内細菌異常増殖→抗菌薬 [キノロン/AMPC/MNZ] rotation, 腸管気腫→酸素
- チョコレートなどの甘いもの, 香辛料, 繊維質を避ける, 分食

表8 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善は有用か?	1C	上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことを推奨する。
CQ2 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か?	1C	ドンペリドンとモサプリド、エリスロマイシン：1B、メクロプラミド：2B、イトプリド、アコチアミド、トリメプテン：2C。 嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨満、偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを推奨する。
CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) は有用か?	1A	胃食道逆流症に対して PPI 投与を行うことを強く推奨する。
CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か?	2D	上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か?	2D	推奨文：上部消化管の胃食道逆流症に対して、限られた症例においてのみ、適切な術式での手術療法を選択肢の一つとして提案する。
CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か?	2D	上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。
CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か?	2D	上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。
CQ8 腸内細菌異常増殖に抗菌薬は有用か?	1D	腸内細菌異常増殖に対して、細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することを推奨する。
CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か?	2D	腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。
CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か?	1D	腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を推奨する。
CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か?	2B	腸の蠕動運動低下に対して、消化管機能改善薬が無効の症例においてオクトレオチドでの治療を提案する。
CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か?	2D	腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か?	2D	腸の蠕動運動低下に対して、パントテン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か?	2D	腸の蠕動運動低下に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か?	2D	腸管囊腫様気腫症に対して、高圧酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か?	2D	腸の蠕動運動低下に対して、ネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案する。
CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か?	1D	重篤な下部消化管病変による通過障害に対して、限られた場合を除き、手術療法を行わないことを推奨する。
CQ18 重篤な下部消化管病変に対して在宅中心静脈栄養は有用か?	2D	重篤な下部消化管病変である蠕動運動低下による偽性イレウスや吸収障害に対して、在宅中心静脈栄養法を選択肢の一つとして提案する。

BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis (2016)

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Gut disease

The gastrointestinal (GI) tract is the most frequent internal organ system affected by SSc and is responsible for substantial morbidity. This guideline focuses on the evidence for the drug treatment of gut disease and not its screening, investigation or overall management (which is covered by the UK Scleroderma Study Group consensus best practice recommendation on GI involvement [20]).

- PPIとH2-blockerはGERDと嚥下困難へ使用する，維持療法が必要な時がある。
- Prokinetic dopamine antagonistは嚥下困難・逆流に使用できる。
- 経静脈栄養は経腸栄養で体重減少する場合検討する。
- 間欠的広域抗菌薬投与(ciprofloxacin)は腸管overgrowthで推奨・Rotationも
- 止瀉薬(ロペラミド)や下剤は症状緩和に使われる。

Recommendations for GI manifestations in SSc

The following therapeutic approaches and drugs are considered by experts to be of value in treatment of GI tract complications of SSc.

- (i) Proton pump inhibitors and histamine H2 receptor antagonists are recommended for treatment of gastro-oesophageal reflux and dysphagia and may require maintenance therapy (III, C). Final consensus 100%.
- (ii) Prokinetic dopamine antagonists may be used for dysphagia and reflux (III, C). Final consensus 90%.
- (iii) Parenteral nutrition should be considered for patients with severe weight loss refractory to enteral supplementation (III, C). Final consensus 100%.
- (iv) Intermittent broad-spectrum oral antibiotics (e.g. ciprofloxacin) are recommended for intestinal overgrowth, and rotational regimes may be helpful (III, C). Final consensus 100%.
- (v) Anti-diarhoeal agents (e.g. loperamide) or laxatives may be used for symptomatic management of diarrhoea or constipation, which often alternate as clinical problems (III, C). Final consensus 100%.

EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis (2017)

[Ann Rheum Dis 2017;76:1327–1339.]

VI. SSc-related gastrointestinal disease

Despite the lack of large, specific RCT, experts recommend that *PPI* should be used for the treatment of SSc-related GERD and prevention of oesophageal ulcers and strictures

Despite the lack of RCTs in patients with SSc, experts recommend that *prokinetic drugs* should be used for the management of SSc-related symptomatic motility disturbances (dysphagia, GERD, early satiety, bloating, pseudo-obstruction, etc).

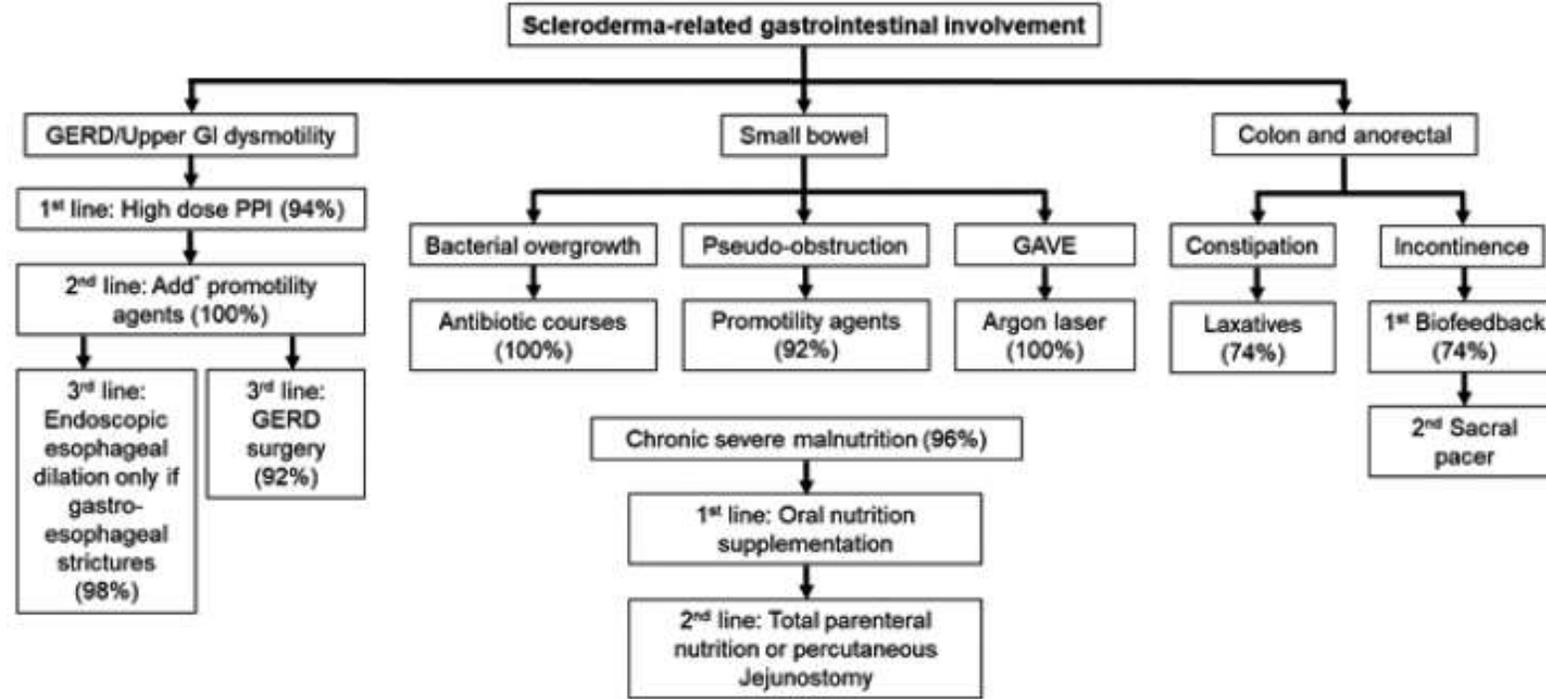
Despite the lack of RCTs in patients with SSc, the experts recommend the use of intermittent or rotating *antibiotics* to treat symptomatic small intestine bacterial overgrowth in patients with SSc.

- B • RCTはないがSSc-GERDと潰瘍予防にはPPIを推奨する。
- C • RCTはないがSSc-有症状腸管運動低下(嚥下困難[dysphagia], GERD, 早期満腹[early satiety], 膨満[bloating], 偽閉塞)に対し蠕動運動改善薬は推奨される。
- D • RCTはないが有症状の小腸内細菌増殖の治療目的に抗菌薬間欠投与もしくはrotatingは推奨される。

- PPI長期投与は腸管吸収を低下させるor感染リスク上昇の低栄養をきたし得るため注意して使用する。
- 胃を空にするためにCisaprideが有用という小さいRCTはあったが、多くの国で long QT syndromeのため販売中止となっている。
- SScのSIBO(small intestine bacterial overgrowth)の症状を抗菌薬が改善する小さい non-RCT, uncontrolled, small studyはある [Am J Gastroenterol 2008;103:1257–62. /Rheumatology 2009;48:1314–19].
- 好気・嫌気性腸内菌に対する広域抗菌薬をempiricに使用 [キノロン, AMPC/CA, メロニダゾール, ネオマイシン, トキシサイクリン]. レビュー [Aliment Pharmacol Ther 2013;38:674–88].

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

[Arthritis Rheum. 2018;70(11):1820-8.]



- Promotility agentsへのexpert賛同率

- メクログラミド [プリンペラン] 44%
- ドンペリドン [ナウゼリン] 31%
- エリスロマイシン 15%
- オクトレオチド 15%

- 抗菌剤へのexpert賛同率

- メロニダゾール 60%
- シプロフロキサシン 60%
- rifaximin 35%
- doxycycline 23%

各論 SSc-関節炎, 皮膚石灰化

- Recommendation : 2016 JDA, 2016 BCR, 2017 EULAR, 2018 Algorithm

BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis (2016)

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Calcinosis in SSc

There is a very limited evidence base (mainly case reports and small series) to guide clinicians on the management of calcinosis in patients with SSc, and none of the therapies listed below have positive trial data to support routine use, making this a key area in need of research [35].

Recommendations for treatment of calcinosis in SSc

- (i) Superadded infection of calcinosis should be recognized early and treated with appropriate antibiotic therapy (III, D). Final consensus 100%.
- (ii) Surgical intervention should be considered in severe, refractory calcinosis, which is severely impacting upon functional ability and quality of life (III, D). Final consensus 90%.
- (iii) Therapeutic options that have been tried include aluminium hydroxide, bisphosphonates, calcium channel blockers, colchicine, infliximab, i.v. immunoglobulin, minocycline [33], rituximab and warfarin (III, D). Final consensus 80%.
- (iv) Interventional options include extracorporeal shock wave lithotripsy or intralesional steroid and laser therapy (III, D). Final consensus 80%.

- 皮膚石灰化の治療のevidenceは限られている。Case reportなどのみ。
 - I. 石灰化と感染の重畳は早期診断し適切な抗菌治療をするべき。
 - II. 外科的切除は機能やQOLに障害がある重症例・再発例で検討する。
 - III. 治療選択肢: aluminium hydroxide, infliximab, IVIG, minocycline, RTX, ワーファリン
 - IV. 体外衝撃波碎石術(ESWL)やステロイド注射, レーザー治療もある

BSR and BHPR guideline for the treatment of systemic sclerosis (2016)

[Rheumatology 2016;55:1906-10.]

Musculoskeletal manifestations

Musculoskeletal complications in SSc are common and debilitating and can occur either as a primary manifestation of the condition or as a result of an overlap disorder with another autoimmune rheumatic disease. For the latter, a recent study from a single-centre cohort showed that a fifth of patients with SSc have a coexisting autoimmune rheumatic disease; a third had RA and another 40% had myositis [36]. Primary involvement occurs because of deformity and restricted movement of joints, tendon or soft tissue contractures, fibrosis or inflammatory changes in or around tendons and joints and involvement of skeletal muscle.

There is limited evidence to support specific treatment of musculoskeletal involvement, but it is likely that these manifestations will benefit from treatments given for skin or other manifestations, especially as the agents used are in widespread use for treatment of other forms of inflammatory musculoskeletal disease.

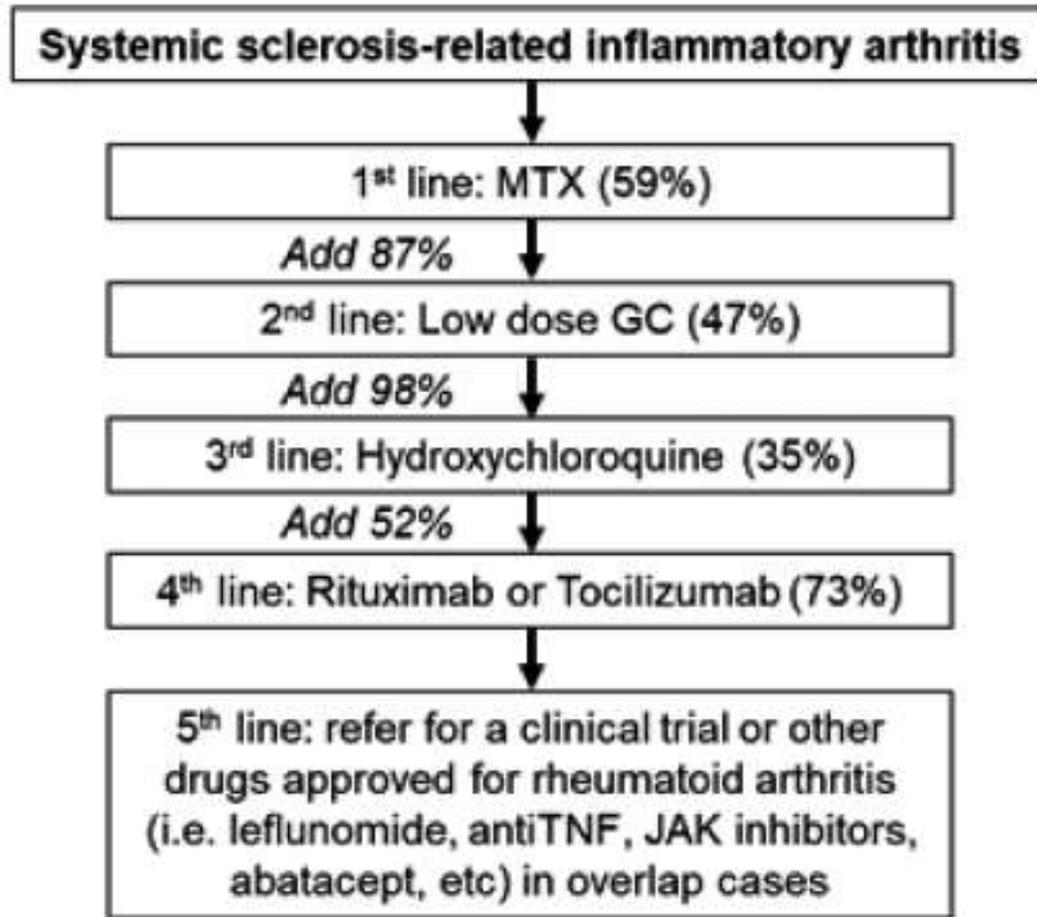
Recommendations for musculoskeletal manifestations in SSc

- (i) Musculoskeletal manifestations of SSc may benefit from immunomodulatory treatments given for other aspects of the disease, such as skin (III, C). Final consensus 100%.
- (ii) When arthritis or myositis is more severe, generally in the context of an overlap SSc syndrome, management is in line with similar clinical conditions occurring outside the context of SSc (III, C). Final consensus 100%.

- SScの1/5は他のCTD合併しており筋骨格病変はそれに影響を受ける。その1/3はRAで40%は筋炎。Evidenceは限られる。
 - I. SScの筋骨格病変は皮膚その他の臓器病変加療で改善する。
 - II. SSc overlap synd.の関節炎と筋炎は重篤でありSScの文脈外で加療する。

Treatment Algorithms for Systemic Sclerosis According to Experts (2018)

[Arthritis Rheum. 2018;70(11):1820-8.]



SScの炎症性関節炎について

- 1st line治療のexpertの賛同率
- MTX (59%)
- HCQ (27%)
- GCs は75%が処方, NSAIDsは77%
 - GCs dose: <7.5mg (54%), 7.5-20mg (41%)
 - GC期間: <3M (67%), 3-6M (8%), >6M (25%)
- Bio (RTX or TCZ) : 4th line
- 5th lineはRA合併症例としてのLEF, TNFi, JAKi, ABT