

関節リウマチに合併しやすい膠原病 2

— MCTD、SSc —

国立病院機構九州医療センター 膠原病内科

宮村 知也

(2019年 第20回博多リウマチセミナー)

1. はじめに

関節リウマチ (RA) の治療は生物学的製剤 (bDMARD) や分子標的抗リウマチ薬 (tsDMARD) の登場により飛躍的に進歩し寛解が現実的なゴールとなった。寛解率を改善させるために RA の早期診断が提唱され、2010年 ACR/EULAR 新分類基準が使用されているが、その使用においては、鑑別疾患としての全身性結合組織疾患 (膠原病) の除外は重要である。今回は、RA に合併しやすく鑑別が難しい膠原病として、混合性結合組織病、全身性強皮症について解説をする。

2. 混合性結合組織病 (mixed connective tissue disease : MCTD)

2.1. 疾患概念

MCTD は 1972 年に米国の Sharp らによって提唱された概念である¹⁾。全身性エリテマトーデス (SLE)、全身性強皮症 (SSc) および多発性筋炎 (PM) の 3 つの疾患のうち 2 つ以上の臨床所見が、同一患者に同時にあるいは経過とともに認められ、かつ血清中の抗 U1-RNP 抗体が高値陽性を特徴とする全身性疾患である。Sharp らの提唱した MCTD では、SLE、SSc、PM はいずれもその診断には至らない。一方、合併する個々の疾患がそれぞれの診断基準を満たす場合は重複症候群 (overlap syndrome) とされている。今日では一般に MCTD は広義の重複症候群の一病型として分類されることが多い。

MCTD 患者を長期にフォローすると SLE や PM 様症状は改善し、SSc 様症状のみ残ることから、MCTD を独立した疾患概念とはみなさずに、SSc の一病型とする説もあり、米国ではこの説を支持する研究者が多い。しかし、MCTD では病初期から最終観察時に至るまで手と手指の腫脹が高頻度に認められたことが SSc と異なっており、さらに、MCTD における肺動脈性肺高血圧症 (PAH) 合併率は他の膠原病に比較して有意に高い。このような成績は MCTD が他の膠原病の一病型や途中経過の病態ではなく、独立した疾患概念であると考えられる。わが国では厚生労働省が 1992 年に MCTD を特定疾患に指定していることもあり、MCTD の診断名は広く用いられている。

MCTD は特定疾患治療研究事業対象疾患の一つである。受給者証交付件数によると我が国の推定患者数は 10,935 人 (2016 年度統計) で、近年はほぼ 10,000 人前後を推移している。女/男比は 13 : 1~16 : 1 と女性が圧倒的に多い疾患である。30~40 歳代の発症が多いが、小児から高齢者までいずれの年代でも発症がみられる。

2.2. 病因・病態

MCTD の病因については、他の膠原病と同様にいまだ不明である。臨床的には SLE、SSc、PM の症状を部分的に共有し、抗 U1-RNP 抗体および T 細胞の免疫反応を有し、独立した疾患単位と考えられている。抗 U1-RNP 抗体陽性頻度は、欧米に比べ我が国に多いが、抗 U1-RNP 抗体陽性頻度と MCTD の発症頻度との関連性は明らかにされていない。遺伝学的背景因子として、MCTD または抗 U1-RNP 抗体と HLA 抗原の関連については様々な報告があり、欧米では HLA-DR4 との関連が報告されている^{2,3)}。わが国では、抗 U1-RNP

抗体と DQB1*0302 の有意な相関が報告されている⁴⁾。抗 U1-RNP 抗体の出現は MCTD の発症と強く相関していることから、同抗体が神経症状の発症にも影響していると考えられる。特に無菌性髄膜炎、三叉神経障害と抗 U1-RNP 抗体との関連性は高い。しかし、抗体がどのような機序により作用し、症状を引き起こしているかについては不明である。

Kelly らは、U1-RNP の構成成分である U1-RNA は、Toll 様受容体 (TLR) -7 を介して樹状細胞における type1 インターフェロンを誘導し、その分化を誘導することを明らかにして、U1-RNA が内在性のアジュバントとして、自己免疫の病態の誘導に重要な役割を担っている可能性を論じている⁵⁾。一方、抗 UI-RNP 抗体は ex vivo の実験系で U1-RNP の細胞内機能である mRNA 前駆体のスプライシングを抑制することが知られているものの、抗体自体の病因的意義は不明である。

2.3. 診断基準

MCTD の診断基準は、欧米では Sharp や Alarcon-Segovia らがそれぞれ提唱している。わが国では厚生省の MCTD 研究班によって検討され、粕川らが作成した「診断の手引き」をもとに、1996 年東篠らが付記として注釈を加えた改訂版が示され、国際的にも認知されている⁶⁾。MCTD 研究班は 1999 年から抗 U1-RNP 抗体陽性症例の臨床経過に関する前向き多施設共同研究を行い、MCTD 診断例と非診断例について検討した。共通所見であるレイノー現象と手指ないし手背の腫脹、SSc 様症状、PM 様症状および PAH は MCTD 群で有意に高率であった。そこで 2004 年に MCTD の予後に重要な PAH を強調する意味も含めて、共通所見 (レイノー現象、手指ないし手背の腫脹) に PAH を加え、これらを中核所見と変更し、「診断の手引き」から「診断基準」へ名称が変更になった (表 1)。

2.4. 臨床症状

MCTD は SLE 様症状、SSc 様症状、PM 様症状が混在して認められる。一般に若年ほど SLE 様症状が強く、老年になるにつれて SSc 様症状が強くなる傾向がある。MCTD 診断時には、レイノー現象、手指ないし手背の腫脹、多発関節炎、手指に限局した皮膚硬化、白血球減少、筋力低下、肺機能障害が高頻度に認めら

混合性結合組織病の概念:
全身性エリテマトーデス、強皮症、多発性筋炎などにみられる症状や所見が混在し、血清中に抗 U1-RNP 抗体がみられる疾患である

I. 共通所見

1. Raynaud 現象
2. 指ないし手背の腫脹
3. 肺高血圧症

II. 免疫学的所見
抗 U1-RNP 抗体陽性

III. 混合所見

A. 全身性エリテマトーデス様所見

1. 多発関節炎
2. リンパ節腫脹
3. 顔面紅斑
4. 心膜炎または胸膜炎
5. 白血球減少(4,000/ μ l 以下)または血小板減少(100,000/ μ l 以下)

B. 強皮症様所見

1. 手指に限局した皮膚硬化
2. 肺線維症、肺拘束性換気障害(%VC=80%以下)または肺拡散能低下(%DL_{CO}=70%以下)
3. 食道蠕動低下または拡張

C. 多発性筋炎様所見

1. 筋力低下
2. 筋原性酵素(CK)上昇
3. 筋電図における筋原性異常所見

診断:

1. I の 1 所見以上が陽性
2. II の所見が陽性
3. III の A、B、C 項のうち、2 項目以上につき、それぞれ 1 所見以上が陽性以上の 3 項目を満たす場合を混合性結合組織病と診断する

付記:

1. 抗 U1-RNP 抗体の検出は二重免疫拡散法あるいは酵素免疫測定法(ELISA)のいずれでもよい。ただし、二重免疫拡散法が陽性で ELISA の結果と一致しない場合には、二重免疫拡散法を優先する。

表 1 : 混合性結合組織病診断基準 (2004 年度改訂版) ¹⁰⁾

	1992 成績 (n = 850) 陽性%	1994 研究班症例* (n = 304) 陽性%
①レイノー現象	97.4%	99.7%
②指ないし手背の腫脹	91.8	79.9
③多発関節炎	81.2	74.4
④手指に限局した皮膚硬化	58.4	63.1
⑤白血球減少	44.4	51.8
⑥筋力低下	41.7	41.5
⑦肺拡散能低下	37.2	48.6

* MCTD 診断時の頻度

表 2 : MCTD で頻度の高い臨床所見と陽性率 ¹⁰⁾

れた（表 2）。

- 共通所見

- ✓ レイノー現象

ほぼ全例で見られる。寒冷刺激や精神的に緊張した時に指先部位が白くなり、その後紫色に変色し、最後に赤くなって元に戻る皮膚症状である（3 相性変化）。一時的に微小血管が痙縮して循環不全となり、その結果しびれや冷感を伴う。末梢循環不全が原因と考えられる。寒冷時に起こることが多いので、問診が重要である。

- ✓ ソーセージ様手指と手背の腫脹

手の甲や指がはれぼったくなり、指輪が入りづらいなどの自覚症状から発見されることもある。MCTD の約 70%に認め、全経過を通して認められる。

- ✓ 肺動脈性高血圧症（PAH）

PAH は、安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上となる病態で、心臓と肺を結ぶ肺動脈が狭くなり、心臓に負担がかかる。自覚症状として動悸、労作時息切れ、胸痛（胸骨後部痛）がある。症状が出たときは既に高度の PAH が存在することが多いため、症状がないときから心臓超音波検査を行い、早期に診断・治療できるようにする。MCTD の 5~10%に合併する PAH は重篤な合併症であり、我が国における MCTD の死因の第 1 位である。

- 混合症状

- ✓ SLE 様所見

SLE によく似た症状として発熱、顔面紅斑、リンパ節腫脹、多発関節炎、漿膜炎（胸膜炎および心外膜炎）が認められる。多発関節炎は特に頻度が高く（約 80%）、通常は一過性で治療によく反応するが、一部には RA と区別のつきにくい関節変形や関節破壊をきたすことがある。腎障害（タンパク尿や血尿など）は約 20%に認められるが、ネフローゼ症候群や腎不全などの重篤なものは少ない。

- ✓ PM 様所見

約 40~50%の患者において筋炎を認め、四肢近位筋優位の筋力低下、CK 等の筋原性酵素上昇を認める。多発性筋炎に比べて軽症の患者が多く、ステロイドへの反応性も良好でその他の免疫抑制剤が必要になることは少ない。

- ✓ SSc 様所見

SSc によく似た症状として手指に限局した皮膚の硬化、肺線維症（間質性肺炎）、食道運動機能の低下が比較的高頻度に認められる。しかし、皮膚症状はほぼ手指に限局し、皮膚硬化が肘を越えて全身に及ぶことはまれである。自覚症状として、間質性肺炎や肺線維症があると空咳や息切れを呈することがあり、食道の運動機能が低下すると胸焼けがしたり食物（特に固形物）が飲み込みにくくなる。

- 特殊な症状

MCTD に特殊な症状として、無菌性髄膜炎と三叉神経障害がある。

三森らは MCTD152 例中 26 例（17.1%）に中枢神経症状を認め、4 例が髄膜炎であったと報告した⁷⁾。中枢神経症状に占める髄膜炎の割合は MCTD で 15.4%であり、SLE に比し約 3 倍の頻度であった。岡田らの報告では、無菌性髄膜炎を呈した膠原病 14 例中 13 例で抗 U1-RNP 抗体陽性であり、抗 U1-RNP 抗体との関連が示唆される⁸⁾。誘因として薬剤の投与、特にイブプロフェンの関与が知られている。その他非ステロイド性抗炎症剤（NSAIDs）や抗菌薬（ペニシリン、サルファ剤、ST 合剤、イソニアジドなど）が報告されている。

約 10%の MCTD 患者に三叉神経障害が合併するとされ、初発症状として見られた報告もある⁹⁾。多くは、片側性ないし両側性に徐々に発症し、顔面のしびれ感と味覚障害を呈する。発症機序は不明であるが、レイノ

一現象や抗 U1-RNP 抗体の密接な関連性より、その発症には循環障害の関与が示唆されている。

2.5. 治療

MCTD は原因が不明であるため、原因に基づく治療ができない。MCTD の治療は症状や重症度に応じた、ステロイドを中心とする薬物療法が基本となる¹⁰⁾。内臓病変を有する場合は軽症のものから重症のものまで、ステロイドの使用が中心となるが、病状によって使用する量が異なる。

● レイノー現象

レイノー現象の確立した治療薬は開発されていないため、保温や禁煙などの生活上の注意が第一である。たばこのニコチンは血管を収縮させて症状を悪化させる。症状がひどい場合には血管拡張薬(カルシウム拮抗薬、プロスタグランジン製剤)が用いられる。寒い環境やストレスを避ける。薬剤としては、ビタミン E 製剤、血管拡張作用のあるカルシウム拮抗薬、アンギオテンシン II 受容体拮抗薬、プロスタグランジン製剤などが循環改善薬として使用される。

● 軽症～中等症例

関節炎に対しては、消炎鎮痛剤やステロイドを使用する。破壊性の関節炎を認める場合には、RA の治療に準じて抗リウマチ薬 (DMARDs) を使う場合もある。

発熱、関節炎、胸膜炎、軽症筋炎、胸膜炎・心膜炎などの場合は、ステロイドとして PSL 20～30mg/日が用いられる。

● 重症例

ネフローゼ症候群や間質性肺炎の急性増悪、重症筋炎、出血傾向を伴う血小板減少症、中枢神経症状など重症例に対しては PSL 1mg/kg/日 (40～60mg/日) 程度の大量ステロイド療法を必要とする。効果が不十分な場合はステロイドパルス療法 (mPSL 500～1000mg/日点滴静注 3 日間) を行う。ステロイドの効果が十分でない場合、重篤な副作用のためにステロイド大量投与ができない場合には、免疫抑制薬 (アザチオプリンまたはシクロホスファミド) を併用することがある。

● 肺動脈性肺高血圧症 (PAH)

MCTD の PAH の治療は、基本的には特発性肺動脈性 PAH の治療を行い、肺血管拡張薬であるプロスタサイクリン製剤やエンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬、リオシグアトを使う (表 3)¹¹⁾。MCTD の PAH では免疫抑制療法で効果がある場合がある。免疫抑制療法に反応する症例として、PAH の診断時あるいは増悪時に発熱、紅斑、腎炎、低血清補体価などの疾患活動性を伴うか、PAH が進行性の場合が知られている。程度が重く、心不全を起こした場合は、酸素療法や強心薬、利尿薬が使われる。また、在宅酸素療法や利尿薬が有効なこともある。しかし、いずれも対症療法である。PAH で最も大切なのは、早期から治療するということで

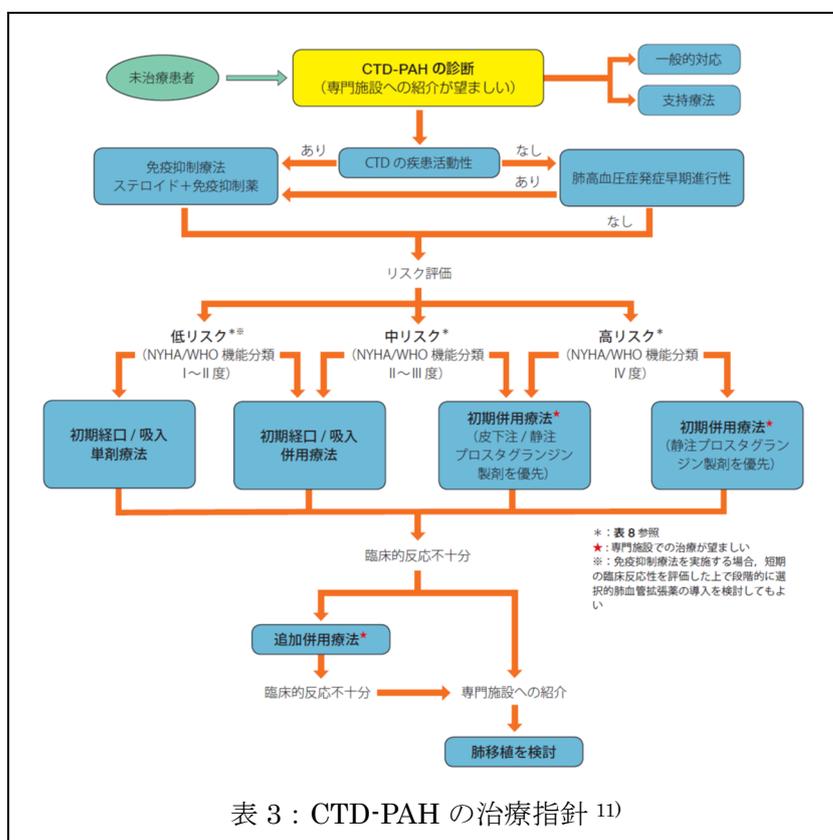


表 3 : CTD-PAH の治療指針¹¹⁾

ある。MCTD と診断された場合には、呼吸困難症状がなくても定期的に心臓超音波検査が必要である。

2.6. 経過と予後

MCTD の経過を追うと SLE・PM 様症状は治療で良くなるが、レイノー現象や SSc 様症状はステロイドが効きにくいいため最後まで残る場合が多い。また、一度良くなったと思っても、薬剤の減量中に再燃することがある。MCTD は当初生命予後が比較的良い疾患と考えられていたが、PAH の合併があると予後の悪い例が多いことが明らかとなった。PAH がいない場合、発病からの 5 年生存率は 96.9% で、初診時からの 5 年生存率は 94.2% である。主な死因は肺高血圧、呼吸不全、心不全で心肺系の死因が全体の 60% を占めている。

3. 全身性強皮症 (systemic sclerosis : SSc)

3.1. 疾患概念

SSc は、多臓器に繊維化、血管内皮障害が生じる原因不明の疾患である¹²⁾。SSc では疾患特異的な自己抗体 (抗トポイソメラーゼ-1/ScI-70 抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体、抗セントロメア抗体、抗 U1-RNP 抗体) の出現がみられ、自己免疫異常が病態形成に影響を及ぼしていることが推察される。初発症状としてはレイノー症状が最も多く、その後、手指・足趾より皮膚硬化が進行する。同時に、関節炎、筋炎、間質性肺疾患、消化管障害、心筋障害、肺動脈性肺高血圧症、腎機能障害などへの進行が知られているが、神経系の障害は極めて稀である。これらの内臓病変の有無が生命予後や QOL に関与してくる。急激に全身の皮膚に硬化を呈する症例もあるが、多くの症例では緩やかに進行し、なかには、ほとんど進行しない症例も存在する。

米国での SSc 発症率は、毎年 100 万人に対して 2.7~19.1 と報告されており、我が国における SSc 推定患者数は約 3 万人程度である。診断技術の進歩により、近年発症率が増えてきている。小児から高齢者まで幅広い年齢層にみられるが、好発年齢は 30~50 歳で男女比は 1 : 10 と圧倒的に女性に多い。生命予後は、10 年生存率が 70~80% とする報告が多い¹³⁾。予後に関しては、強皮症の皮膚硬化による分類、自己抗体の種類により差がみられる。

3.2. 病因・病態

SSc の臨床症状は、線維化と血管障害により形成されており、その解析が、病態解明に結びつくと考えられる。SSc のこの 2 つの病態は、どちらが先に発生しているか、どちらが主要なものなのかは不明である。

● 線維化

SSc に生じている線維化は、病変局所に存在する線維芽細胞の細胞外マトリックス (コラーゲン、フィブロネクチンなど) 産生能の亢進に起因していると考えられている¹⁴⁾。この線維芽細胞の異常の原因はいまだ不明であるが、種々のサイトカインや成長因子の関与が示唆されている。特に TGF- β 、PDGF などが線維芽細胞に作用して細胞外マトリックスの産生過剰を惹起している^{15,16)}。組織に細胞外マトリックスが過剰に蓄積する機序として、線維芽細胞の matrix metalloproteinase (MMP) の産生低下あるいは活性低下が関与している可能性が示唆されている。TGF- β が、線維芽細胞に作用し、tissue inhibitor of matrix metalloproteinase type 1 (TIMP-1) の産生を誘導する。SSc 線維芽細胞では、TGF- β の刺激により正常と比べ有意に TIMP-1 の産生を増加させることが報告された¹⁷⁾。これらの結果より、局所で TIMP-1 の作用により細胞外マトリックスの分解が低下し、過剰な蓄積が生じ線維化の病態が形成されている可能性がある。

● 血管障害

レイノー現象は、SSc にほぼ必発の症状であり、その発症の機序には血管作動因子の関与が指摘されている。また、肺線維症を伴わない肺動脈性肺高血圧症 (PAH) が 10% 程度の患者で合併することが知られている。PAH では肺動脈の内膜、中膜の肥厚がみられ、血管内腔の狭小化が認められる。この PAH の病態にも血管作動因子の関与が報告されている。特に、血管収縮因子としてのエンドセリン-1 がレイノー現象、PAH を有す

る患者血漿中にて健常人と比較して有意に上昇をしている¹⁸⁾。また、線維化病変局所の皮膚組織には、エンドセリン-1の発現が亢進している。エンドセリン-1は、血管収縮因子としての機能のほかに、血管内皮細胞、血管平滑筋細胞に対して増殖因子として作用し、SScの血管病変としての血管内膜の肥厚に関与している。一方、血管内皮障害の機序に、血管修復機構の破綻が関与している。末梢血管内皮細胞に障害が生じると骨髄由来の血管内皮前駆細胞が供給され、血管の障害を修復する。しかし、SSc患者では、血管内皮前駆細胞の末梢血中の量が低下しており、その血管修復機能も低下している¹⁹⁾。

3.3. 診断基準

SScの診断には、1980年にアメリカリウマチ学会の委員会が提唱した分類予備基準が長く用いられてきたが、感度の低さが指摘されていた。そこで、早期・軽症例の取り込みに主眼を置いた新しい分類基準が2013年にアメリカリウマチ学会とヨーロッパリウマチ学会共同で作成された(表4)²⁰⁾。新基準では、皮膚硬化があっても手指に硬化がない例や臨床所見を説明できる他疾患を有する例などのSSc類似疾患の除外を前提とする。ポイント制を採用しており、皮膚硬化が中手指節間関節を越えて近位まで存在すれば単独で基準を満たす。注目すべきは、早期診断に有用なレイノー現象、手指腫脹、爪郭毛細血管異常が加わった点である。爪郭部の毛細血管ループの減少、残存する血管の巨大化、分枝や蛇行した異常血管の新生のうち2項目があれば爪郭毛細血管異常と見なす。新基準は感度95%、特異度93%と1980年基準に比べて格段に向上している。わが国における診断基準は、2016年改正され、1980年ACR分類基準をもとに爪郭部毛細血管異常と自己抗体を付け加えた基準が用いられている(表5)。

3.4. 臨床症状

病型分類に役立つもう一つの指標は自己抗体である。我が国で測定可能なSSc関連自己抗体は、抗トポイソメラーゼ-1/Scl-70抗体、抗RNAポリメラーゼIII抗体、抗セントロメア抗体、抗U1-RNP抗体の4種で、SSc患者の70%程度をカバーできる。SSc関連自己抗体は診断の補助としてだけではなく、病型分類、将来起こりえる臓器障害の予測にも極めて有用である。

臨床症状は極めて多彩で、皮膚硬化や内臓病変の程度は個々の患者で大きく異なる。皮膚硬化は、通常は手足の指先から中枢側に向かって進展する。末梢循環障害もほぼ全例でみられ、特にレイノー現象は、多くの例

ドメイン	基準項目	ポイント
手指硬化がMCP関節を越えて近位まで存在(近位皮膚硬化)		9
手指の皮膚硬化	手指腫脹(puffy fingers)	2
(ポイントの高い方を採用)	MCP関節より遠位に限局した皮膚硬化	4
指尖部所見	手指潰瘍	2
(ポイントの高い方を採用)	指尖陥凹性瘻痕	3
爪郭毛細血管異常		2
毛細血管拡張		2
肺病変	肺動脈性肺高血圧症	2
(いずれか陽性)	間質性肺疾患	
レイノー現象		3
SSc関連自己抗体	抗セントロメア抗体	3
(いずれか陽性)	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	

以下のスコアリングに当てはめ、合計9以上であればSScに分類する。
*皮膚硬化を有するが手指に皮膚硬化がない例、臨床所見を説明できる他疾患を有する例には本基準を適用しない。

表4: 2013ACR/EULARによるSSc分類基準²⁰⁾

大基準	両側性の手指を越える皮膚硬化
小基準	① 手指に限局する皮膚硬化*1 ② 爪郭部毛細血管異常*2 ③ 手指尖端の陥凹性瘻痕、あるいは指尖潰瘍*3 ④ 両側下肺野の間質性陰影 ⑤ 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
除外基準	以下の疾患を除外すること 腎性全身性線維症、汎発性限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、ポルフィリン症、硬化性萎縮性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症、Crow-Fukase症候群、Werner症候群
診断の判定	大基準、あるいは小基準①及び②~⑤のうち1項目以上を満たせば全身性強皮症と診断する。
注釈	*1 MCP関節よりも遠位にとどまり、かつPIP関節よりも近位に及ぶものに限る *2 肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる#、またはcapillaroscopyあるいはdermoscopyで全身性強皮症に特徴的な所見が認められる## *3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

表5: 全身性強皮症の診断基準²²⁾

で初発症状となる。循環障害が高度になると指尖に潰瘍や壊疽をきたす。また、爪郭毛細血管の変化が病初期からみられ、早期診断に有用であることが示されている。健常者では規則正しくループ状に並んだ毛細血管がSSc患者では顕著に減少し、残った血管は巨大化する。罹病期間が長くなると正常血管は消失し、分枝や吻合を伴う異常血管の新生がみられる。

内臓障害として最も頻度が高いのは上部消化管病変で、下部食道の蠕動能低下、拡張による胃食道逆流症を高率に伴う。生命予後に関わる病変として、間質性肺疾患、PAH、心病変（心筋の線維化による拡張・収縮機能障害、伝導障害、期外収縮など不整脈）、腎クリーゼに代表される腎障害、腸管の線維化により蠕動能低下と吸収不良をきたす下部消化管病変がある。

SScでは個々の症例の経過は極めて多彩なため、機能・生命予後に基づいた病型分類が必要である。現在広く用いられている分類は、経過中にみられる最も広い皮膚硬化範囲に基づく。皮膚硬化のピークが肘あるいは膝を越えるか否かでびまん皮膚硬化型（diffuse cutaneous SSc : dcSSc）、限局皮膚硬化型（limited cutaneous SSc : lcSSc）に分類する²¹⁾。これら病型で皮膚硬化の進展速度、臓器障害の種類と出現時期が大きく異なる。dcSScでは、発症後1~2年間は皮膚硬化が急速に進行し、2~5年後にピークに達するが、その後は無治療でもゆっくりと改善する。一方、lcSScはレイノー現象が数年から十数年先行し、皮膚硬化は軽度で変化に乏しく、ピークは明確ではない。これらの病型は移行しないことが前提で、dcSScが長い罹病期間を経て萎縮期に入り皮膚硬化が改善してもdcSScと分類する。

この分類により臓器障害の出現様式の予測が可能である。dcSScでは、頻度は少ないながらも皮膚硬化の進行期に腎クリーゼ、心筋障害によるうっ血性心不全（収縮機能障害）をきたす。消化管や肺の線維化は緩徐に進行し、皮膚硬化がピークに達する頃に機能障害が顕性化することが多い。一方、両病型ともに血管病変が緩徐に進行し、10年以上の罹病期間を経てPAH、消化管機能障害、心筋病変（主に拡張機能障害）が顕性化する。

3.5. 治療

近年、多くの膠原病において病態および生命予後の改善が得られているが、SScに特異的な治療法はいまだ確立されておらず、難治性病態として取り残されている。その理由は、病変が一度確立してしまうと組織構造が改変し、非可逆性となるからである。そのため、早期に診断して的確な治療介入をすることで進行を未然に防ぐことが極めて重要と考えられている²²⁾。

● レイノー現象・指尖部潰瘍

レイノー現象は、微小血管の狭小化および血管の異常収縮が関与している。SScの血管病変としては、血管内膜の肥厚、線維化により血管内腔の閉塞が生じる。多くの場合、血管炎の存在は認められない。治療としては、血管拡張剤が用いられている。特に、カルシウム拮抗薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬、プロスタグランジン製剤の有効性が報告されている²³⁾。

近年、PAHの治療薬として開発されたホスホジエステラーゼ5（PDE-5）阻害薬やエンドセリン受容体拮抗薬が、指尖部潰瘍に有効性があることが示された。39例を対象としたメタ解析では、PDE-5阻害薬は潰瘍治癒患者数、潰瘍改善患者数ともに有意に改善した²⁴⁾。また、エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンは、SScにおける新規指尖部潰瘍発症数を有意に改善させ、特に、指尖部潰瘍数が4以上の場合効果が発揮された²⁵⁾。

● 皮膚硬化

皮膚硬化に対する治療方法として、従来、D-ペニシラミンが用いられていたが、米国の検討で、有効性が

認められなかった。わが国では、急速に皮膚硬化が進行する症例や浮腫性硬化を認める症例に、20～30mgのプレドニゾロンの治療が推奨されている（図1）。しかし、欧米ではステロイドに対する推奨はなく、MTX、シクロホスファミド（CY）が推奨されている。MTXは早期のdcSScにおいて、プラセボと比較して有意にスキンスコア（mRSS）を改善することが報告されており²⁶⁾、さらに、CYはRCTが行われ、12か月後プラセボではmRSSが0.9低下したのに対し、CYではmRSSが3.6低下し、有意であったと報告されている²⁷⁾。

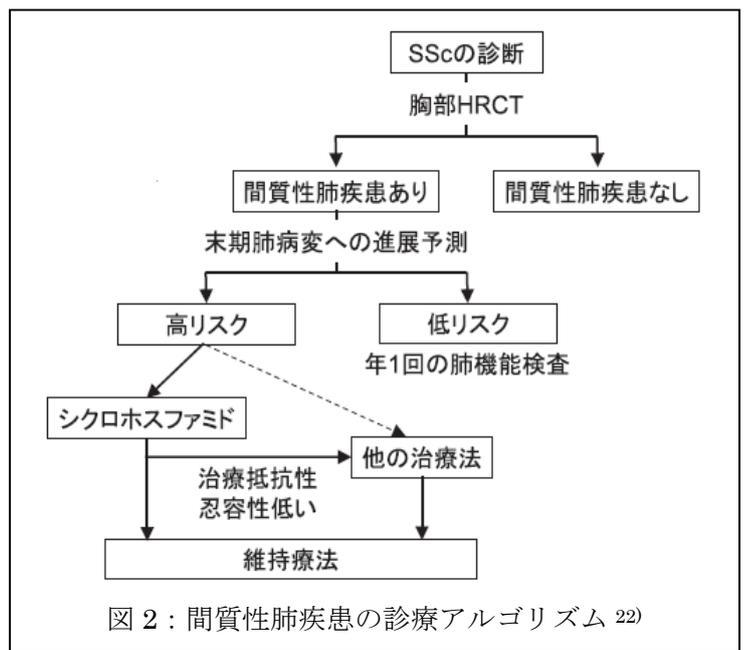
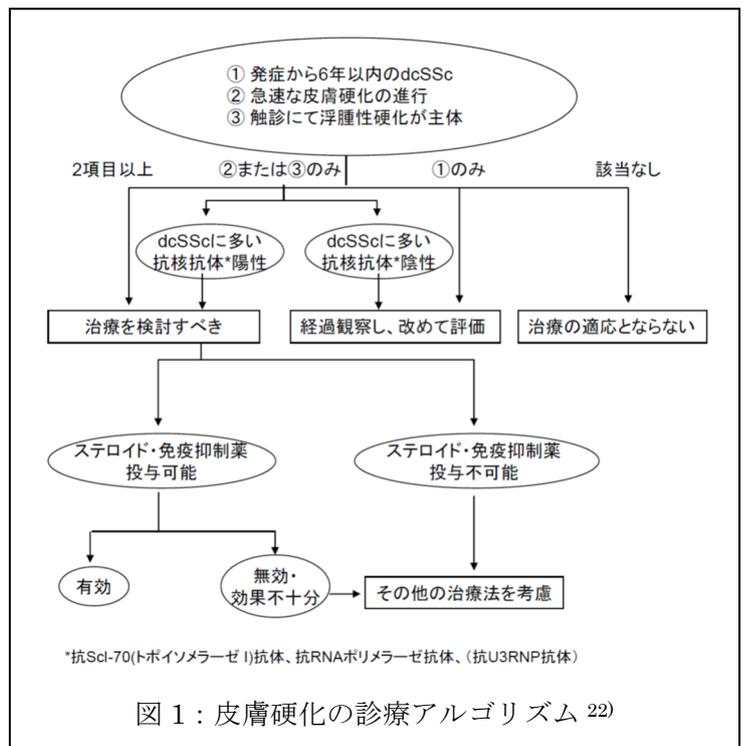
● 間質性肺病変

間質性肺病変（interstitial lung disease : ILD）は、SScの52～75%にみられ、予後にかかわる重要な合併症である。わが国におけるガイドラインでは、すりガラス陰影・線維化陰影を認め、%VC>50%の症例において免疫抑制療法を考慮するとなっている（図2）。158例の活動性間質性肺炎を伴うSScを対象にしたRCTでは、CY1～2mg/kg/日の経口投与は、プラセボと比較して12か月後の肺機能低下、呼吸苦スコア、QOLを有意に改善したと報告された²⁷⁾。また、SSc45例を対象としたRCTでは、CY600mg/m²/月静注を6回と続けてアザチオプリン2.5mg/kg/日を6か月の治療で、プラセボと比較して肺機能が改善する傾向を認めた²⁸⁾。さらに、CY2mg/kg/日経口12か月の後休薬12か月の群とMMF3,000mg/日24か月の群で、%FVCの改善は同程度で、安全性はMMFの方が高いとするScleroderma Lung Study IIが報告されている²⁹⁾。この結果から、安全性のため特に米国ではCYはほとんど使用されなくなり、現在ではMMFが第1選択になっている。

造血幹細胞移植（HSCT）は、第Ⅲ相の無作為化オープンラベル比較試験（ASTIS試験）（多施設）において、mRSS≥I5で臓器病変あり、mRSS>20の早期dcSSc156例を対象にHSCTとCY（750mg/m²/月を12か月）を比較したところ、全生存率、無病生存率、mRSS、%FVC、%TLCを有意に改善している³⁰⁾。しかし、HSCTの方が1年目の治療関連死が有意に多く、HSCTはCY静注よりも有効性が上回るが、移植関連死のリスクもある。急速に病状が進行し、臓器不全のリスクがあるSScを選択して考慮すべきとされている。

● 肺動脈性肺高血圧症（PAH）

SScの生命予後に関与する最も重要な合併症が、PAHである。肺動脈の中膜、内膜の肥厚が生じ、その結果、内腔の狭小化が引き起こされる。機序として、エンドセリン-1、一酸化窒素、プロスタノイドなどの異常



な反応が想定されており、これらの血管作動因子に対する治療薬が使用される。しかしながら、進行し不可逆的損傷を受けた症例では、治療の有効性は低く、早期に診断することが必要である。

膠原病を含むさまざまなタイプの PAH を対象とした RCT により、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン、アンプリセンタン、マシテンタン）、PDE-5 阻害薬（シルデナフィル、タダラフィル）、リオシグアトは、運動耐容能と臨床症状増悪までの期間を有意に改善することが示された。SSc-PAH に特化したこれらの薬剤のエビデンスは弱いものの、PAH の国際的なガイドラインに従って、SSc-PAH にもエンドセリン受容体拮抗薬・PDE-5 阻害薬・リオシグアトの使用を考慮すべきである³¹⁾。また、重症あるいは進行性の PAH 症例では、他の系統の PAH 治療薬を複数併用することも考慮すべきである。PAH 治療薬の併用と単剤の有効性を比較した AMBITION 試験の SSc-PAH のサブ解析結果が報告され、併用群が単剤群より臨床症状増悪までの期間を有意に改善することが示された³²⁾。

SSc-PAH 111 例を対象とした RCT により、プロスタサイクリン製剤であるエポプロステノールの静注は運動耐容能、機能分類、血行動態を改善することが示された³³⁾。エポプロステノール投与のための皮下経静脈カテーテルの感染や薬剤の急な中止によるリバウンドなどの有害事象もあるが、リスク・ベネフィットの観点から、エポプロステノール静注は WHO クラス III、IV 度の重症 SSc-PAH に考慮すべきである。

● 腎クリーゼ

腎障害の発症は、日本人 SSc 患者の 10%以下に認められる低頻度の合併症であるが、生命予後に関与するとされている重要な症状である。1952 年に Moore と Sheehan が高血圧を伴って、病理学的には血管内皮細胞、血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖を伴う内膜の肥厚が認められる腎障害を報告した。また、高レニン、アンジオテンシン II 血症を呈していることが報告されており、アンジオテンシン II の細胞増殖作用および血管収縮作用が生じ、血管内腔の狭小化が進行すると考えられている。90%以上の症例で進行する高血圧症状が認められるが、正常範囲の血圧を維持する患者も 10%前後にみられる。これらの患者は、正常血圧強皮症腎とよばれ、MPO-ANCA 陽性を示し、肺胞出血を合併することがある。

治療としては、アンジオテンシン変換酵素（ACE）阻害薬の投与が行われるようになり、著明な予後の改善がみられるようになった。腎クリーゼへの ACE 阻害薬の有効性に関する RCT は行われていないが、多数の症例報告やコホート研究がある。108 例の腎クリーゼ症例への前向き研究によると、ACE 阻害薬を使用した群では、非使用群と比較して有意に 1 年後、5 年後の生存率が高かった³⁴⁾。一方で、腎グリーゼに対する ACE 阻害薬の予防効果は示されていない。

ステロイド投与と腎クリーゼ発症との関連については複数の後ろ向き観察研究がある。いずれもステロイド投与をリスク因子としており、報告によって異なるが、PSL 換算で 10mg/日、15mg/日、30mg/日以上が関連するとしている³⁵⁾。SSc の診療上、特に間質性肺疾患や皮膚硬化、筋骨格系病変に対してステロイドが使用されることがあるが、ステロイド投与が腎クリーゼのリスク因子となることから、ステロイドを投与する際は、血圧測定や腎機能障害を注意深くモニタリングすべきである。

● 心臓病変

心臓病変の発現率は、20～25%と報告されているが、剖検例においては、30～81%に心筋の線維化が認められるとされている。動悸、息切れ、胸痛といった臨床症状の発現は、遅れて生じることが多く、無症候性の心臓病変が多く存在するとされている。Medsker らは、症候性の心病変を有する患者の 5 生存率は約 70%と報告している³⁶⁾。治療法としては、心病変の種類により対症療法が行われている。SSc の血管病変に関しては、血管拡張剤の投与が行われ、カルシウム拮抗薬、ACE 阻害薬の有効性が報告されている。ただし、β ブロッカーはレイノー現象の悪化が懸念される。

● 消化管病変

SSc 患者の 90%以上に消化管病変を有していると考えられおり、病変の部位は、90%以上が食道である。食道病変の病因としては、食道下部の平滑筋層に生じる線維化に伴い、逆流性食道炎 (GERD) が惹起される。小腸の蠕動運動低下に伴う吐き気、腹部膨満感の症状を約半数の患者にて認める。治療としては、GERD に対し胃酸の逆流を防ぐ目的で、H2 受容体拮抗薬、プロトンポンプ阻害薬の投与を行う。難治性と考えられていたが、近年プロトンポンプ阻害薬の投与により予後が著明に改善している³⁷⁾。

4. MCTD、SSc の関節症状

MCTD、SSc の初発症状は、レイノー現象がもっとも多いが、次いで関節症状が多い。関節症状が初発症状となり、RA と間違われたりする場合も少なくない。さらに、多関節炎症状を呈する症例では、関節炎症状を SSc、MCTD の関節症状とするか、RA の合併 (オーバーラップ症候群) とするかは議論のあるところであり、厳密な鑑別は困難である。

4.1. MCTD の関節症状

MCTD において関節炎 (関節痛) は、経過中に 70~80%と極めて高頻度に出現する。初発症状となる場合も多いため、その臨床像の把握は重要である³⁸⁾。多発性・対称性で、末梢の小関節に好発し、朝のこわばりを伴うことも多い。基本的には、骨びらんや破壊を伴わず、1 年以上持続した場合も X 線画像で骨破壊が見いだされることはまれである。約 30%程度の症例で RA と鑑別困難なびらん性関節炎がみられる。そのため、慢性経過の多関節炎である場合には、骨破壊の進行に留意が必要である。

血液検査において、RA の診断に繁用されるリウマトイド因子 (RF) は、MCTD の 50~70%で陽性となる。一方、RA に特異度の高い抗 CCP 抗体の陽性率は、1987 年 ACR の RA 分類基準を満たす症例でも 50%程度で³⁹⁾、抗 CCP 抗体陰性であることが少なくない。抗 CCP 抗体陰性の症例であっても、骨びらんの出現に注意し、経過観察が必要である。単純 X 線検査で、骨破壊が 30%程度の症例でみられることがある。罹病期間の短い場合は、骨変化をきたしていない症例もあるので MRI 検査で早期の滑膜炎の検出を考慮する (表 6)。

<p>①RF・抗 CCP 抗体 RF は MCTD の 50~70%で陽性となる²⁾。一方、MCTD における抗 CCP 抗体の陽性率は ACR の 1987 年 RA 基準を満たす場合でも 50%程度で、抗 CCP 抗体が陰性であっても骨びらんの出現に注意する³⁾。</p> <p>②赤沈値・CRP・MMP-3 多関節炎は一般に疾患活動性の高い時期に認められる。赤沈値や CRP は MCTD 関節炎および他の臓器病変の活動性の指標となりうる。一方で MMP-3 はステロイド服用例、腎障害例で非特異的に上昇するので、参考にとどめる。</p> <p>③関節 X 線検査 関節炎が持続する場合には X 線検査を行い、骨びらんの出現に注意する。</p> <p>④関節 MRI 検査 関節 X 線では明らかな変化がなくとも、早期の滑膜炎を検出できる。またステロイド大量投与後の症例では、無菌性骨壊死の鑑別も重要である。</p> <p>⑤関節液検査 化膿性関節炎が疑われる場合には必須であるが、疾患活動性と平行した多関節炎の場合には通常行わない。</p>
<p>表 6 : MCTD 関節炎の治療を決定するために必要な検査¹⁰⁾</p>

関節炎の治療の原則は、NSAIDs およびステロイド薬である。単関節炎、関節炎の程度が軽い場合には、NSAIDs の外用、疼痛の強い場合には、NSAIDs の内服を考慮する。MCTD あるいは抗 U1-RNP 抗体陽性患者において、イブプロフェン、スリダクによる無菌性髄膜炎の報告があり、NSAIDs を選択する際に注意が必要である。NSAIDs で効果不十分な場合は、少量ステロイド薬の適応となる。関節炎に対して、PSL 換算で 20 mg/日以上を要することは極めて少ない。抗 CCP 抗体陽性例、骨びらんを認める症例、PSL 15mg/日以上が効果不十分な例では、RA の治療に準じ DMARDs を考慮する。生物学的製剤の有効性は、現時点で明らかでない。

4.2. SSc の関節症状

SSc において関節痛は、自覚症状としてはもっとも多いものの一つであり、SSc 全体の約半数にみられる^{40) 41)}。関節痛は、程度はそれほど強くないが慢性的であり、手指の関節 (PIP 関節、MCP 関節)、手関節、膝関節、足関節に多くみられる。SSc でみられる関節周囲の疼痛は、主に腱病変と関節病変に起因する。

腱病変は、硬化した皮膚において深部の腱周囲の結合組織（腱鞘滑膜）にまで線維化が及び生じる。傍関節領域では、関節拘縮の原因となる。また、腱自体に炎症をきたす場合があり、腱鞘滑膜炎をきたし、腱の長軸方向に沿って疼痛を自覚する。

関節病変には、関節拘縮と関節炎（滑膜炎）がある（表 7）。関節拘縮は、関節を構成する滑膜、関節包、靭帯などが炎症や損傷により萎縮・癒着したり、関節を取り巻く皮膚、皮下組織、腱が線維化をきたすことで、軟部結合組織が伸展性を失い、関節可動域が制限された状態である。関節拘縮は、関節炎以外にも線維化などによっても生じるので、関節炎より頻度が高い。また、関節拘縮も関節炎も、dcSSc、lcSSc の両方に生じるが、特に関節拘縮は dcSSc に多くみられる。

	病型	症例数	関節拘縮	関節炎	報告者	報告年
1	dsSSc	55	71%	16%	Ostojić	2006
	lcSSc	50	26%	16%		
2	dsSSc +	73 +	-	60%	Malcarne	2007
	lcSSc	41				
3	dcSSc	134	56% (大関節)	38%	Clements	1993
4	dcSSc	2393	49%	20%	Avouac	2010
	lcSSc	4210	23%	14%		

表 7：強皮症における関節拘縮と関節炎の頻度

関節炎は、他のリウマチ性疾患と同様に滑膜の炎症である。関節炎の分布は、多関節 61%、少数関節 22%、単関節 17%と多関節が傷害される頻度が高い。また、100 例の SSc の観察研究によると、手には関節痛が 9%、関節炎が 11% 生じ、足に関しては関節痛が 23%、関節炎が 14% と足の方がやや多い⁴²⁾。

SSc で左右対称性の多関節炎が生じた場合、これを RA の合併（systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap）をとらえるか、強皮症固有の関節病変（systemic sclerosis arthropathy）をとらえるかは議論のあるところであり、実際に厳密に区別することは困難である。RA の合併に関する報告は複数ある⁴³⁻⁴⁴⁾。SSc において、1987 年の ACR の RA 分類基準を満足する割合は、5% 前後と共通している。また、SSc における抗 CCP 抗体陽性頻度は 1.5 ~ 12% である^{44, 45)}。抗 CCP 抗体陽性だからといって必ずしも RA と診断できるわけではないが、感度は高く、RA 合併を診断するうえで参考になる（表 8）。

	症例数	ACPA 陽性頻度	RA 合併例における ACPA の感度	報告者	報告年
1	120	1.5%	100%	Avouac	2006
2	114	2.6%	86%	Morita	2008
3	55	7%	50%	Generini	2009
4	60	8%	83%	Marrone	2007
5	75	11%	75%	Ingegnoli	2007
6	146	12%	64%	Ueda—Hayakawa	2010

表 8：強皮症における抗 CCP 抗体陽性頻度

関節病変については、画像所見も重要である。X 線所見は、①RA でもみられるような傍関節領域の骨粗鬆症、関節裂隙の狭小化、骨びらんが DIP・PIP・MCP 関節に認められたり、②乾癬性関節炎でみられるような DIP 関節の pencil-in-cap 像、③手指末節骨の骨融解、④母指 CMC 関節症と多様である⁴⁶⁾。びらん性関節炎を RA と区別するのが困難であるが、RA は MCP、PIP に多いのに対し、強皮症は DIP、PIP に多い傾向にある。関節エコーや関節 MRI は、SSc においても滑膜炎、関節液貯留、腱鞘滑膜炎の描出に優れる。

SSc による関節炎であれば NSAIDs を使用し、効果不十分の場合は、少量ステロイドや RA に準じて DMARDs を使用することもあるが、エビデンスに乏しく、治療法は確立していない。ただし、RA の合併と診断できる場合は DMARDs を考慮する。

5. おわりに

今回、RA に合併しやすい膠原病として、MCTD、SSc について概説した。両疾患とも初発症状としてレイノー症状を呈し、関節症状も高頻度に合併することが共通している。特に関節症状を呈する症例において、RA との合併とするか、MCTD や SSc の関節症状とするかは大変難しい問題である。両疾患とも RA に類似した症状を呈する疾患であり、RA 診断時には、関節症状だけでなく、その他のレイノー症状や皮膚症状など

の診察を十分に行い、鑑別を行う必要があると考えられる。

文献

- 1) Sharp GC, Irvin WS, Tan EM, et al. Mixed connective tissue disease--an apparently distinct rheumatic disease syndrome associated with a specific antibody to an extractable nuclear antigen (ENA). *Am J Med.* 1972;52(2):148-59.
- 2) Ruuska P, Hämeenkorpi R, Forsberg S, et al. Differences in HLA antigens between patients with mixed connective tissue disease and systemic lupus erythematosus. *Ann Rheum Dis.* 1992;51(1):52-5.
- 3) Kaneoka H, Hsu KC, Takeda Y, et al. Molecular genetic analysis of HLA-DR and HLA-DQ genes among anti-U1-70-kd autoantibody positive connective tissue disease patients. *Arthritis Rheum.* 1992;35(1):83-94.
- 4) Kuwana M, Okano Y, Kaburaki J, et al. Major histocompatibility complex class II gene associations with anti-U1 small nuclear ribonucleoprotein antibody. Relationship to immunoreactivity with individual constituent proteins. *Arthritis Rheum.* 1995;38(3):396-405.
- 5) Kelly KM, Zhuang H, Nacionales DC, et al. "Endogenous adjuvant" activity of the RNA components of lupus autoantigens Sm/RNP and Ro 60. *Arthritis Rheum.* 2006;54(5):1557-67.
- 6) Kasukawa R. Mixed connective tissue disease. *Intern Med.* 1999;38(5):386-93.
- 7) Mimori T, Yasuoka H, Suzuki M, et al. Meningitis in mixed connective tissue disease. *Nihon Rinsho Meneki Gakkai Kaishi.* 2000;23(6):647-51.
- 8) Okada J, Hamana T, Kondo H. Anti-U1RNP antibody and aseptic meningitis in connective tissue diseases. *Scand J Rheumatol.* 2003;32(4):247-52.
- 9) Hojaili B, Barland P. Trigeminal neuralgia as the first manifestation of mixed connective tissue disorder. *J Clin Rheumatol.* 2006;12(3):145-7.
- 10) 三森 経世 編集. 混合性結合組織病の診療ガイドライン (改訂第3版) 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患国副事業 混合性結合組織病の病態解明と治療法の確立に関する研究班. 2011.
- 11) 福田 恵一 班長. 肺高血圧症治療ガイドライン (2017年改訂版). 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「難治性呼吸器疾患・肺高血圧症に関する調査研究」班. 厚生労働省難治性疾患等政策研究事業「自己免疫疾患に関する調査研究」班
- 12) Denton CP, Khanna D. Systemic sclerosis. *Lancet.* 2017;390(10103):1685-1699.
- 13) Bryan C, Knight C, Black CM, et al. Prediction of five-year survival following presentation with scleroderma: development of a simple model using three disease factors at first visit. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2660-5.
- 14) LeRoy EC. Increased collagen synthesis by scleroderma skin fibroblasts in vitro: a possible defect in the regulation or activation of the scleroderma fibroblast. *J Clin Invest.* 1974;54(4):880-9.
- 15) Kulozik M, Hogg A, Lankat-Buttgereit B, et al. Co-localization of transforming growth factor beta 2 with alpha 1(I) procollagen mRNA in tissue sections of patients with systemic sclerosis. *J Clin Invest.* 1990;86(3):917-22.
- 16) Yamakage A, Kikuchi K, Smith EA, et al. Selective upregulation of platelet-derived growth factor alpha receptors by transforming growth factor beta in scleroderma fibroblasts. *J Exp Med.* 1992;175(5):1227-34.
- 17) Kikuchi K, Kadono T, Furue M, et al. Tissue inhibitor of metalloproteinase 1 (TIMP-1) may be an autocrine growth factor in scleroderma fibroblasts. *J Invest Dermatol.* 1997;108(3):281-4.
- 18) Stewart DJ, Levy RD, Cernacek P, et al. Increased plasma endothelin-1 in pulmonary hypertension: marker or mediator of disease? *Ann Intern Med.* 1991;114(6):464-9.
- 19) Kuwana M, Okazaki Y, Yasuoka H, et al. Defective vasculogenesis in systemic sclerosis. *Lancet.* 2004;364(9434):603-10.

- 20) van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, et al. 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. *Arthritis Rheum.* 2013 Nov;65(11):2737-47.
- 21) LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol.* 1988;15(2):202-5.
- 22) 浅野善英、神人正寿、川口鎮司、他. 全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン. 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. *日皮会誌.* 2016;126(10):1831-96.
- 23) Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma: clinical and biochemical findings in a fifteen-week, randomized, parallel-group, controlled trial. *Arthritis Rheum.* 1999;42(12):2646-55.
- 24) Tingey T, Shu J, Smuczek J, et al. Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res (Hoboken).* 2013;65(9):1460-71.
- 25) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011;70(1):32-8.
- 26) Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol.* 2009;36(2):323-9.
- 27) Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med.* 2006;354(25):2655-66.
- 28) Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum.* 2006;54(12):3962-70.
- 29) Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):708-719.
- 30) van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2014;311(24):2490-8.
- 31) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, et al. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension. *Eur Heart J.* 2016;37(1):67-119.
- 32) Coghlan JG, Galiè N, Barberà JA, et al. Initial combination therapy with ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. *Ann Rheum Dis.* 2017;76(7):1219-1227.
- 33) Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2000;132(6):425-34.
- 34) Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med.* 1990;113(5):352-7.
- 35) Steen VD, Medsger TA Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(9):1613-9.
- 36) Medsger TA Jr, Masi AT. Survival with scleroderma. II. A life-table analysis of clinical and demographic factors in 358 male U.S. veteran patients. *J Chronic Dis.* 1973;26(10):647-60.
- 37) Hendel L, Hage E, Hendel J, et al. Omeprazole in the long-term treatment of severe gastro-oesophageal reflux disease in patients with systemic sclerosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 1992;6(5):565-77.
- 38) Burdt MA, Hoffman RW, Deutscher SL, et al. Long-term outcome in mixed connective tissue disease: longitudinal clinical

and serologic findings. *Arthritis Rheum.* 1999;42(5):899-909.

- 39) Takasaki Y, Yamanaka K, Takasaki C, et al. Anticyclic citrullinated peptide antibodies in patients with mixed connective tissue disease. *Mod Rheumatol.* 2004;14(5):367-75.
- 40) Malcarne VL, Hansdottir I, McKinney A, et al. Medical signs and symptoms associated with disability, pain, and psychosocial adjustment in systemic sclerosis. *J Rheumatol.* 2007;34(2):359-67.
- 41) Avouac J, Walker U, Tyndall A, et al. Characteristics of joint involvement and relationships with systemic inflammation in systemic sclerosis: results from the EULAR Scleroderma Trial and Research Group (EUSTAR) database. *J Rheumatol.* 2010;37(7):1488-501.
- 42) La Montagna G, Baruffo A, Tirri R, et al. Foot involvement in systemic sclerosis: a longitudinal study of 100 patients. *Semin Arthritis Rheum.* 2002;31(4):248-55.
- 43) Szűcs G, Szekanecz Z, Zilahi E, et al. Systemic sclerosis-rheumatoid arthritis overlap syndrome: a unique combination of features suggests a distinct genetic, serological and clinical entity. *Rheumatology (Oxford).* 2007;46(6):989-93.
- 44) Ueda-Hayakawa I, Hasegawa M, Kumada S, et al. Usefulness of anti-cyclic citrullinated peptide antibody and rheumatoid factor to detect rheumatoid arthritis in patients with systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2010;49(11):2135-9.
- 45) Generini S, Steiner G, Miniati I, et al. Anti-hnRNP and other autoantibodies in systemic sclerosis with joint involvement. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48(8):920-5.
- 46) Avouac J, Clements PJ, Khanna D, et al. Articular involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford).* 2012;51(8):1347-56.