● 原著

全身性強皮症のレイノー現象に対する beraprost sodium の 有用性と有効例の臨床特徴

鏑木 淳^{1*,2*}・桑名 正隆^{2*}・秋月 正史^{2*}
高野 慎^{1*}・東條 毅^{3*}

Jpn. J. Clin. Immun., 18 (1) : 29~35, 1995.

Efficacy of beraprost sodium on Raynaud's phenomenon in patients with systemic sclerosis

Junichi Kaburaki^{1*,2*}, Masataka Kuwana^{2*}, Masashi Akizuki^{2*},
Makoto Takano^{1*} and Takeshi Tojo^{3*}

Department of Internal Medicine, ^{1}Tokyo Electric Power Company Hospital,*

^{2}Keio University School of Medicine, ^{3*}Second Tokyo National Hospital*

【Summary】

Raynaud's phenomenon is an important clinical manifestation in patients with systemic sclerosis (SSc). No effective therapy, however, has been established for this phenomenon. Beraprost sodium, a stable prostacycline (PGI₂) analogue, has been reported to improve hemorrheological impairment in patients with rheumatic diseases. In this study, we, therefore, examined the efficacy of beraprost sodium on Raynaud's phenomenon in 30 patients with SSc.

Sixty μ g per day of beraprost sodium was found to be effective in 14 patients (47%) in the period of 15.0 ± 12.5 weeks. Raynaud's phenomenon in patients who responded to beraprost sodium was characterized by infrequent nail fold thrombosis and narrower hand areas affected by Raynaud's phenomenon, with mild secondary symptoms such as pain.

These results indicate that beraprost sodium is effective for mild forms of Raynaud's phenomenon in patients with SSc.

Key words : systemic sclerosis,
scleroderma,
Raynaud's phenomenon,
beraprost sodium

^{1*}東京電力病院内科 ^{2*}慶応義塾大学内科 ^{3*}国立東京第2病院臨床研究部・内科 (1994・8・24 受付)

【概 要】

全身性強皮症 (SSc: systemic sclerosis) のレイノー現象に対して、経口 PGI₂ 誘導体である beraprost sodium (BS) の有用性を調べ、有効例の臨床特徴を明らかにすることを目的とした。SSc 30 例を対象とし BS 60 μ g/日あるいは 120 μ g/日を、 15.0 ± 12.5 (4~40) 週投与し、レイノー日記によるアンケート調査および患者評価、身体所見、検査結果を追跡調査した。14 例 (47%) が、有効と判定された。副作用として、頭重が 1 例に認められたが、薬剤投与中止後、軽快した。有効例に特徴的な抗核抗体は、見いだされなかった。有効例では、不変・悪化例に比べ、爪郭部点状出血の頻度が少なかった。また、有効例では、レイノー現象の出現範囲が近位指節間関節より遠位に局限する症例、随伴症状として痛みが軽度以下である症例の頻度が多かった。上の成績から、BS は SSc におけるレイノー現象の軽症例に有効であることが示唆された。

I. 緒 言

レイノー現象は、さまざまな疾患で見られるが、全身性強皮症 (systemic sclerosis: SSc) では、約 95~100% と高頻度に認められる^{1,2)}。また、レイノー現象は、SSc 周辺疾患とされる scleroderma spectrum disorders の主要症状であり、SSc の早期診断でも重要な臨床所見である^{3,4)}。レイノー現象は、寒冷刺激などにより発作性に血管がれん縮し、血流が途絶する結果生じる可逆性の変化として把握される¹⁾。このため、レイノー現象の治療薬剤には、血流の改善作用を有する薬剤が期待される。しかし、有効な治療方法は、十分に確立されていなかった。

Beraprost sodium は、血小板凝集抑制作用と血管拡張作用⁵⁾、赤血球変形能の改善作用⁶⁾を有する経口 PGI₂ 誘導体制剤である。Beraprost sodium は、臨床的に、膠原病各疾患におけるレイノー現象の治療薬剤として有用であることが報告された^{7~9)}。そこで、本研究では、長期投与例を含め、SSc のレイノー現象に対する beraprost sodium の有用性を再評価し、有効例の臨床特徴を明らかにすることを目的とした。

II. 対象と方法

1. 対 象

アメリカリウマチ協会の SSc 分類予備基準¹⁰⁾に合致した 30 例 (男女比 4:26, 平均年齢 48.8 ± 12.9 歳, limited scleroderma 29 例および diffuse scleroderma 1 例) を対象とした。いずれの症例にも振動工具の使用、塩化ビニールなど化学薬品の接触、bleomycin, cisplatin の投与はみられなかった。

2. 薬剤投与方法

1993 年 4 月以降 1994 年 1 月まで、beraprost sodium 60 μ g/日を 29 例、120 μ g/日を 1 例に、1~3 回毎食後、経口投与した。他の血管拡張剤および血小板凝集抑制剤を投与していた症例では、wash out 期間として、2 週間以上、これらの薬剤投与を中止後、beraprost sodium の投与を開始した。さらに試験期間中、これらの薬剤は併用されず、糖質コルチコイド薬 (PSL) については投与量を一定とした。担当医師は、各症例に対して本薬剤投与に関する試験を十分に説明し、口答で同意を得た。全例が通院にて beraprost sodium の投与を受け、また、保温に関する生活指導も受けていた。

3. 評価方法

岡野らの方法¹¹⁾に準じて、レイノー日記 (図 1) によるアンケート調査および患者評価、身体所見、検査結果を追跡調査した。すなわち、レイノー日記ではレイノー現象の 1 日平均発生回数、1 日平均持続時間、出現範囲、三相性の有無、随伴症状として、冷感・びれ感・痛みの程度を調査した。患者評価として、左端に改善、中央に不変、右端に悪化を示した直線上患者自身の評価を記入した。身体所見では皮膚硬化範囲、爪上皮延長、爪郭部点状出血などを調べた。検査結果では、末梢血 (白血球数、赤血球数、ヘモグロビン値、ヘマトクリット値、血小板数)、生化学検査 (総蛋白、アルブミン、総ビリルビン値、GOT、GPT、Al-p、LDH、 γ GTP、総コレステロール値、尿素窒素、クレアチニン、電解質)、検尿 (蛋白、糖、潜血、尿沈異常の有無) について調べた。

評価方法は、投与前に比べレイノー日記における患者評価の変動、レイノー日記における項目および身

平成____年____月____日, 御名前_____

レイノー日記

レイノー現象について以下の質問にお答え下さい。

受診日の前数日間を振り返って、

- ① 1日平均の発生回数は何回ぐらいでしたか。

／回

- ② 1回当たりの平均持続時間は何分ぐらいでしたか。

／分

- ③ レイノー現象の出た指とその範囲について斜線を引いて下さい。

- ④ レイノー現象の次の症状別変化について○印でお答え下さい。

指の色の变化	白→紫→充血 (A)	白→紫 (B)	紫→充血 (C)	白色変化のみ (D)
冷感の程度	強い (3)	中くらい (2)	弱い (1)	なし (0)
しびれ感の程度	強い (3)	中くらい (2)	弱い (1)	なし (0)
痛みの程度	強い (3)	中くらい (2)	弱い (1)	なし (0)

この数日間を振り返って、あなたのレイノー現象は、薬を服用する前と比べてどう変化しましたか。下の線の上に×をつけて示してください。非常に悪くなった場合は右端、非常によかった場合は左端、変わらなければ中央になります。あなたの変化の状態をこの線上で表すとどこになりますか。

- ⑤ この1週間を振り返って、タバコを1日平均何本すいましたか。

1. _____本すった。 2. すわない

図1 調査に用いたレイノー日記

レイノー日記により、レイノー現象の量的変動・性状、患者評価を調べた。

図 2 Beraprost sodium 有効例における臨床症状

爪郭部点状出血の頻度は、beraprost sodium 有効例において、不変・悪化例に比べ有意に少なかった

所見の変化による医師評価を行った。これらの中で3項目以上で変動を認めるとき、改善あるいは悪化とした。総合評価は投与最終日に行い、副作用出現の有無を加え、有用性を判定した。なお、投与開始日が、1993年10月以降の20例については、投与開始日と投与最終日を比較した。1993年4月より9月までに投与開始した10例については、投与期間中、レイノー現象の発生回数・持続時間・範囲といった程度が強かった時点と投与最終日を比較した。

4. 有効例の臨床特徴

有効例の臨床特徴を明らかにするために、総合評価で有効例と不変、悪化例における臨床評価を比較検討した。抗核抗体は、間接蛍光抗体法、免疫ブロット法、免疫沈降法⁹⁾により調べた、有意差は、 χ^2 検定により求めた。

III. 成績

1. 有用性

総合評価として有効は14例(47%)、不変は14例(47%)、悪化は1例(3%)に分類された。有効14例において改善を認めた調査項目として、患者自身の評価14例、冷感9例、1日平均発生回数8例、出現範囲7例、1日平均持続時間6例、色調の変化5例、しびれ感4例、痛みおよび爪郭部点状出血の改善2例が

みられた。

副作用として頭重感のため、1例(3%)で投与開始1週間後に薬剤投与を中止した。末梢血、生化学検査、検尿といった検査結果には、副作用と考えられる検査値の変動はみられなかった。

中止した1例を除き、薬剤投与期間は 15.0 ± 12.5 (4~40)週であった。

2. 有効例の臨床特徴

投与期間は有効14例で 16.2 ± 13.6 週、不変・悪化15例で 13.9 ± 11.7 週であり、両群の間に有意の差はみられなかった。

Beraprost sodium 120 μ g/日投与例は、不変と評価された。病型として limited scleroderma は、両群で各々14例みられ、これには有意の差はなかった。また、diffuse scleroderma 1例は、不変と評価された。性別、年齢、発症からの期間、および初発症状として、レイノー現象の頻度にも両群間で有意の差は認められなかった。すなわち、男女比は有効例で3:11、不変・悪化例で1:14、平均年齢は有効例で 48.2 ± 11.8 歳、不変・悪化例で 51.1 ± 12.4 歳、発症からの平均期間は有効例で 7.4 ± 6.2 年、不変・悪化例で 12.7 ± 7.6 年、また、レイノー現象を初発症状とする頻度は有効例で12例(86%)、不変・悪化例で11例(73%)であった。

図3 Beraprost sodium 有効例におけるレイノー現象の性状

レイノー現象の範囲が近位指節間関節の遠位に局限する頻度は、beraprost sodium 有効例において、不変・悪化例に比べ有意に多かった。

抗核抗体の頻度・種類には、有意の差は得られなかった。すなわち、抗 U1-RNP 抗体は有効例で 6 例、不変・悪化例で 6 例、抗セントロメア抗体は有効例で 3 例、不変・悪化例で 7 例に陽性であった。抗 DNA topoisomerase I 抗体は有効例で 2 例、抗 U3-RNP 抗体は不変・悪化例で 1 例に検出された。抗核抗体陰性は有効例で 3 例、不変・悪化例で 1 例に見出された。

臨床症状では、皮膚硬化範囲において手指硬化症のみの症例および爪上皮延長の頻度には、両群間で有意の差はみられなかった（図 2）。しかし、爪郭部点状出血は有効例の 21% に認められた。これは不変・悪化例における 73% に比べ有意に ($p<0.05$) 少なかった。なお、皮膚潰瘍は全例で認められなかった。

レイノー現象の性状として、3 相性の変化は、全例でみられた。レイノー現象の 1 日平均発生回数が 5 回以下の症例、および 1 日平均持続時間が 5 分以下の症例の頻度には、両群間で、有意の差はみられなかった（図 3）。しかし、その出現範囲が近位指節間関節より遠位に局限する症例は、有効例の 93% に見出された。これは、不変・悪化例における 53% に比べ有意に ($p<0.05$) 多かった。

レイノー現象の随伴症状として冷感、しびれ感が軽度以下と回答した症例の頻度には、両群間で有意の差はみられなかった（図 4）。しかし、痛みが軽度以下の症例は、有効例の 93% にみられた。これは、不

変・悪化例における 40% に比べ有意に ($p<0.05$) 高率であった。

喫煙は、全例でみられなかった。

IV. 考 案

レイノー現象を生じる基礎疾患として、膠原病が最も多い¹⁾。特にレイノー現象は、SSc の約 95~100% に認められる。本現象は、その早期診断および肺高血圧症合併時に予後を推定する臨床所見として有用とされる^{1~4)}。しかし、その治療方法には交感神経切除術、reserpine, nifedipine などの薬剤投与が試みられたが、いずれの治療効果も不十分であった¹⁾。

経口 PGI₂ 誘導体制剤である beraprost sodium は、その薬理作用^{5,6)}（血小板凝集抑制作用、血管拡張作用、赤血球変形能改善作用など）から、レイノー現象の治療薬剤として期待されてきた。これまで、阪口らによるレイノー病・レイノー症候群などを対象とした二重盲検比較試験⁷⁾、佐川ら⁸⁾あるいは田村ら⁹⁾による膠原病各疾患（SSc、混合性結合組織病、全身性エリテマトーデスなど）を対象とした研究から、本薬剤のレイノー現象に対する有用性が示された。また、渥美らは、beraprost sodium を 6~12 週間投与した後、冷水負荷試験における手指表面温度の上昇を確認した¹²⁾。しかし、レイノー現象に対する他の薬剤に関する研究を含め、いずれの研究でも、試験期間は主に 6

図 4 Beraprost sodium 有効例におけるレイノー現象の随伴症状

レイノー現象の随伴症状として、痛みが軽度以下である頻度は、beraprost sodium 有効例において、不変・悪化例に比べ有意に多かった。

週間と短かった。特に、外気温が低下する 10 月以降の期間を含めた長期投与例の追跡研究および薬剤有効例の臨床特徴を明らかにした研究は、これまでになかった。本研究では、長期投与例を含め、beraprost sodium のレイノー現象に対する有用性を追跡調査した。

本研究における評価方法で、1993 年 4 月から 9 月までに薬剤投与を開始した症例については、投与期間中、外気温低下などに伴い、レイノー現象の程度が強くなった時期と投与最終日を比較検討した。これにより、薬剤の長期投与による直接効果を調べることが可能であると考えられた。また、従来の教室の研究で、レイノー現象の出現頻度は、1 月に最も高率になることから²⁾、投与最終時期を 1994 年 1 月とした。

本研究における薬剤投与期間は、 15.0 ± 12.5 週であり、これまでの研究に比べ長かった。総合評価で有効例は 47% に認められ、これは、従来の成績⁷⁻⁹⁾にほぼ一致した。また、薬剤投与中止に至った副作用は 1 例の頭重感のみで、その程度も軽度であった。さらに検査結果でも、その安全性が確認された。以上の成績から、beraprost sodium は、長期投与例においてもレイノー現象の治療に有用であることが考えられた。有効例において、患者評価による改善が全例にみられた。この成績は、レイノー現象改善の判定項目として、自覚症状が重要であるとする岡野らの成績¹¹⁾に一

致した。また、冷感の改善が 9 例、64% と高頻度であったことは、渥美らのサーモグラフィーによる成績¹²⁾を、臨床的に再確認しようと考えられた。

次に、beraprost sodium 有効例の臨床特徴を分析した。投与期間には有効例と不変・悪化例との間に、有意の差はなく、両群の臨床所見を対比可能と考えられた。120 μ g/日投与例、あるいは diffuse scleroderma の症例は、各々 1 例のみであったが、不変と判定された。このため、他の臨床所見を追跡すべきと考えられた。抗核抗体の点で、レイノー現象は SSc で抗セントロメア抗体、抗 DNA topoisomerase I 抗体に関連し、subset 形成における重要な臨床症状であることが報告された²⁾。本研究では、beraprost sodium 有効例に特徴的な抗核抗体は見出されなかった。このことから、本薬剤は、1 つの subset に限らず有効であることが示唆された。

爪郭部点状出血は、scleroderma spectrum disorders および SSc 早期診断のために重要な臨床症状である^{3,4)}。また、爪郭部点状出血は、長期間持続する血流障害により生じることが考えられる。本研究では、爪郭部点状出血の頻度は、beraprost sodium の有効例で少なかった。この成績から、beraprost sodium は血流障害の少ない症例、すなわちレイノー現象の軽症例に有効であることが考えられた。このことは、本薬剤の有効例で、レイノー現象の出現範囲が

近位指節間関節の遠位に限局する頻度、随伴症状として痛みが軽度以下である頻度が多かったことから確認された。レイノー現象はSScの約98%で毎年みられ、また約63%で手指以外足趾にも生じる²⁾。今後、beraprost sodiumの有用性をさらに明らかにするために、レイノー現象の経年的変動、足趾を含めた量的

変動も吟味し、randomized open trial、二重盲検比較試験による評価を行う必要性が残された。

本研究の一部は、厚生省特定疾患強皮症調査研究班・研究費によった。

文 献

- 1) 本間光夫：膠原病におけるレイノー現象。結合組織, 19: 47~53, 1987.
- 2) 李彰哲：膠原病におけるレイノー現象に関する研究。慶応医学, 66: 1141~1149, 1989.
- 3) Maricq, H.R., Weinrich, M.C., Keil, J.E. et al.: Prevalence of scleroderma spectrum disorders in the general population of South Carolina. Arthritis Rheum., 32: 998~1006, 1989.
- 4) 鎗木淳一・桑名正隆・東條 毅・他1名：全身性強皮症疑診例より確診例抽出のための臨床特徴。Connect Tissue, 25: 189~194, 1993.
- 5) Umetsu, T., Murata, T., Tanaka, Y. et al.: Antithrombotic effect of TRK-100, a novel, stable PGI₂ analogue. Japan J. Pharmacol., 43: 81~90, 1987.
- 6) 平野哲也・西村志真・深津祐子・他6名：ラット赤血球変形能、血液粘度および血栓形成に対するberaprost sodium (TRK-100)の作用。血栓止血誌, 1: 94~105, 1990.
- 7) 阪口周吉・田辺達三・三島好雄・他4名：レイノー病およびレイノー症候群に対するberaprost sodium (PGI₂誘導体)の薬効評価。臨床と研究, 67: 234~242, 1990.
- 8) 佐川 昭・天崎吉晴・勝俣一晃・他9名：膠原病に合併するレイノー症状に対するBeraprost sodium錠の効果。リウマチ科, 2: 578~588, 1989.
- 9) 田村多絵子・石川 治・大塚 勤・他1名：膠原病患者にみられるレイノー症状に対するプロサイリン®錠の効果。皮膚科紀要, 88: 479~481, 1993.
- 10) Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association diagnostic and therapeutic criteria committee: Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Arthritis Rheum., 23: 581~590, 1980.
- 11) 岡野 裕・稲田進一・吉田 正・他2名：レイノー現象の治療薬としての塩酸マニジピン (カルスロット®)の臨床的評価。臨床と研究, 71: 239~242, 1994.
- 12) 渥美達也・藤咲 淳・小椋庸隆・他4名：レイノー症状を呈する膠原病患者へのberaprost sodiumの投与ーサーモグラフィーを用いた冷水負荷試験による検討一。日本臨床免疫学会会誌, 16: 409~414, 1993.