

班員 4

[CQ1] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？

[CQ2] 皮膚硬化に対して MTX は有効か？

[CQ3] 皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？

[CQ4] 皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？

[CQ5] 皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？

[CQ6] 皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？

[CQ7] 骨格筋の攣縮に対して〇〇は有効か？

〇〇：芍薬甘草湯、メチコバル、タウリン、塩酸キニーネ、ダントリウム、五苓散、エルカルチン、フランドルテープ、神経ブロックなど

[CQ8] 小児の四肢に生じた限局性強皮症では成長障害を伴うか？

[CQ9] 小児の四肢に生じた限局性強皮症による成長障害に対して免疫抑制用法は有効か？

[CQ10] Parry-Romberg syndrome による顔面の脂肪萎縮、骨変形に免疫抑制療法は有効か？

[CQ11] 限局性強皮症(特に Parry-Romberg syndrome と剣傷状強皮症)に対して、整容面を改善させるための外科的治療は有効か？

[CQ12] 剣傷状強皮症患者に対して脳病変の精査を行うべきか？

[CQ13] 剣傷状強皮症に伴う中枢神経症状に対して免疫抑制療法は有効か？

[CQ14] 限局性強皮症患者に対して抗リン脂質抗体および血栓について精査を行うべきか？

[CQ15] 限局性強皮症患者に対してステロイド全身療法を行う際に、抗血栓療法を行う必要があるか？

[CQ16] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？

[CQ17] 皮膚硬化による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して外科的治療は有効か？

[CQ18] 皮膚硬化による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対してリハビリテーションは有効か？

[CQ19] 限局性強皮症において自己抗体は疾患活動性を反映するか？

班員 5

[CQ1] 副腎皮質ステロイドの外用は有用か？

[CQ2] 副腎皮質ステロイドの内服は有用か？

[CQ3] メソトレキセートの内服は有用か？

[CQ4] シクロスポリン A の内服は有用か？

[CQ5] 紫外線療法は有用か？

班員 6

- [CQ1] 限局性強皮症の診断に有用な臨床検査は何か？
- [CQ2] 限局性強皮症でどのような合併症を検索すべきか？
- [CQ3] 限局性強皮症の深達度の評価はどのようにすべきか？
- [CQ4] 限局性強皮症は、どのように分類できるか？
- [CQ5] 限局性強皮症のうちどのような症例に、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬の全身投与を行うべきか？
- [CQ6] 限局性強皮症に副腎皮質ステロイド内服は有用か？
- [CQ7] 限局性強皮症にシクロスポリン内服は有用か？
- [CQ8] 限局性強皮症にメトトレキサート内服は有用か？
- [CQ9] 限局性強皮症にシクロホスファミドは有用か？
- [CQ10] 限局性強皮症にトラニラスト内服は有用か？
- [CQ11] 限局性強皮症に紫外線療法は有用か？
- [CQ12] 限局性強皮症に外科的治療法は有用か？
- [CQ13] 限局性強皮症の病勢のマーカーとして有用なものはあるか？
- [CQ14] 限局性強皮症は、全身性強皮症に移行するのか？

班員 7

- [CQ1] ステロイド外用薬は有用か
- [CQ2] ステロイド内服薬は有用か
- [CQ3] 免疫抑制薬内服は有用か
- [CQ4] 免疫抑制薬（タクロリムス軟膏）外用は有用か
- [CQ5] 光線療法は有用か
- [CQ6] 手術療法は有用か
- [CQ7] イミキモド外用は有用か

表2 全体会議で議論の基盤とした CQ のまとめ

診断・検査について

- [CQ1] 限局性強皮症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 限局性強皮症と全身性強皮症の鑑別に役立つ臨床所見は何か？
- [CQ3] 限局性強皮症と全身性強皮症は合併するか？
- [CQ4] 限局性強皮症の診断に皮膚生検は有用か？
- [CQ5] 限局性強皮症の診断や病勢評価に有用な血清学的所見はあるか？
- [CQ6] 限局性強皮症の皮膚病変の深達度の評価はどのようにすべきか？
- [CQ7] 限局性強皮症ではどのような合併症を検索すべきか？

治療について

- [CQ8] どのような時期、程度の皮膚硬化を治療対象と考えるべきか？
- [CQ9] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？
- [CQ10] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して免疫抑制薬は有効か？
- [CQ11] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？
- [CQ12] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？
- [CQ13] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？
- [CQ14] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？
- [CQ15] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してトラニラスト内服は有効か？
- [CQ16] 限局性強皮症に伴う骨格筋の攣縮に対して有効な治療はあるか？
- [CQ17] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？
- [CQ18] 限局性強皮症による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有効な治療はあるか？
- [CQ19] 顔面・頭部の限局性強皮症（Parry-Romberg syndrome・剣傷状強皮症）に対して美容外科的手術は有効か？
- [CQ20] 限局性強皮症に伴う脳病変に対して有効な治療はあるか？

表3 限局性強皮症診療ガイドライン CQ案

- [CQ1] 本症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 皮膚生検は診断のために有用か？
- [CQ3] 本症の診断や疾患活動性の評価に有用な血液検査所見は何か？
- [CQ4] 本症の病変の広がりの評価に有用な画像検査は何か？
- [CQ5] 本症は自然寛解することがあるか？
- [CQ6] 本症の注意すべき合併症は何か？
- [CQ7] 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？
- [CQ8] 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？
- [CQ9] 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？
- [CQ10] 本症と深在性エリテマトーデスの鑑別に役立つ所見は何か？
- [CQ11] どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？
- [CQ12] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？
- [CQ13] 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？
- [CQ14] 皮膚病変に対して紫外線療法は有用か？
- [CQ15] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？
- [CQ16] 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？
- [CQ17] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・紫外線照射以外で有用な治療はあるか？
- [CQ18] 骨格筋の攣縮に対して有用な治療はあるか？
- [CQ19] 脱毛に対して有用な治療はあるか？
- [CQ20] 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有用な治療はあるか？
- [CQ21] 顔面・頭部の皮膚病変に対して美容外科的手術は整容面の改善に有用か？
- [CQ22] 脳病変に対して有用な治療はあるか？

好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類の作成に向けて

研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

好酸球性筋膜炎は、四肢の対称性びまん性皮膚硬化を生じるもので、手指の浮腫性腫脹やレイノー現象、内臓病変を欠く。組織学的には、筋膜の肥厚と好酸球を含む細胞浸潤を認める。本邦における本症の頻度は低いため、分類基準・診断基準は未だない。本研究では、好酸球性筋膜炎の診断基準項目を策定したが、全身性強皮症を始めとするいくつかの疾患を除外する必要がある。併せて、重症度分類も作成した。

A. 研究目的

好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類を作成する。

大項目 2 筋膜を含めた皮膚生検組織像で、筋膜の肥厚を伴う皮下結合織の線維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤

B. 研究方法

本症の検討ならびに過去の文献を渉猟し、好酸球性筋膜炎の診断基準項目の策定、ならびに重症度分類を試みた。

大項目 3 MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目 1 + 2 ないし 1 + 3 で診断確定

重症度分類

C. 研究結果

診断基準

大項目 1 四肢の対称性の板状硬化
但し、レイノー現象を欠き、全身性強皮症を除外しうる

軽症

関節拘縮あるいは運動制限を伴わない

重症

関節拘縮あるいは運動制限を伴う

D. 考案

以下の疾患を鑑別する必要がある。

L-tryptophane 投与後の eosinophilia-
myalgia syndrome
全身性強皮症
Generalized morphea
Hypereosinophilic syndrome
Churg-Strauss syndrome

E. 結論

本診断基準の有用性に関しては、今後検証
していく必要がある。

F. 文献

1. Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. Autoimmunity Rev 2014; 13: 379-382.
2. Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Yamada N, Takehara K. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1995; 22: 563-565.
3. Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). Best Prac Res Clin Rheumatol 2012; 26: 449-458.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン作成

研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

好酸球性筋膜炎のガイドラインの作成のため、今年度はまず clinical question (CQ)を設定した。全委員から CQ 案を集めて本研究分担者がまとめて、さらに班会議にて取捨選択した。来年度以降、最新のエビデンスをもとに各 CQ の推奨文や解説の作成を行う。

A. 研究目的

全身性強皮症をはじめとする皮膚線維化疾患は一般に難治であるため早期診断・早期治療が既存の治療法の有効性を高める最も効果的な方法である。全身性強皮症について、強皮症研究班では 2004 年 11 月に班研究として「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」を作成・公表したが、これに 2002 年に作成した診断基準を加え、さらに治療の進歩を盛り込んだものを 2007 改訂版とし、一般臨床の場に提供した。さらに 3 年後の 2010 年、欧米で多数のコントロール試験が行われ、EBM に基づいた診療ガイドラインを作成することが可能となってきた状況をみて、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会議の

代表世話人により構成された強皮症診療ガイドライン作成委員会により EBM に基づいたガイドラインが全く新たに作成された。今後もさらに強皮症診療医リストやオンライン患者相談を充実させることによって早期診断を促進するシステムが構築される予定である。また、2002 年に開始された重症型強皮症早期例の登録・経過観察事業を継続し、活動性や予後と関連する因子などの解析を続ける予定であり、これにより早期診断された症例のうち早期治療を行うべき症例が抽出可能となる。

一方、皮膚線維化疾患には他にも限局性強皮症、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎などがあるが、これらの診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは未だ作成されていない。本研究事業において我々は 3 年間でこれらの

皮膚線維化疾患の診断基準、重症度分類そして診療ガイドラインを作成する計画である。

B. 研究方法

・ガイドライン作成の流れ

最初に、全委員から治療上問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式としたものを CQ 案として収集する。本分担研究者がそのリストを整理した後、委員全員で検討し取捨選択した。

今後、それぞれの CQ に解答するため、国内外の文献や資料を網羅的に収集し、「エビデンスレベルの分類基準」に従ってレベル I から VI までの 6 段階に分類する(表 1)。

続いて、レベル分類した文献をもとに、本邦における医療状況や人種差も考慮しつつ、CQ に対する推奨文を作成する。さらに、Minds 診療グレード(表 2)に基づいて、[1]: 強く推奨する、[2]: 弱く推奨する、の 2 通りおよびエビデンスの強さ(A-D)を明記する。推奨文の後には「解説」を付記し、根拠となる文献の要約や解説を記載する。例えば文献的な推奨度と委員会が考える推奨度が異なる場合は、エキスパートオピニオンとして「文献的には推奨度は 2B であるが、委員会のコンセンサスを得て 1B とした」といった注釈を付ける予定である。

最終的に各疾患の診療ガイドラインをアルゴリズムで提示し、上述の CQ をこのアルゴリズム上に位置づける。原則として判断に関する項目は○印、治療行為に関する項目については□印で示す。

(倫理面への配慮)

企業から奨学寄付金は受けているが、文献の解析や推奨度・推奨文の決定に影響を及ぼしていない。

C. 研究結果

本研究分担者は好酸球性筋膜炎の CQ 作成を担当した。最初に、各委員からあつまった CQ 案は以下の通りである。

A 委員

[CQ1] 好酸球性筋膜炎は全身性強皮症の 1 型か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎の診断に好酸球上昇は必須か？

[CQ3] 好酸球性筋膜炎は paraneoplastic sign か？

[CQ4] 好酸球性筋膜炎と有機溶媒との接触は関係するか？

[CQ5] 好酸球性筋膜炎の治療法は何か？

[CQ6] Fasciitis-panniculitis syndrome と同じか？

[CQ7] モルフェアとどのような関係にあるか？

[CQ8] 男女差はあるか？

B 委員

[CQ1] 本症の患者に対してはどのような合併症の検索が必要か？

[CQ2] 皮膚から筋膜までの en bloc 生検は本症の診断に必須か？

[CQ3] 生検組織の病理組織像における筋膜の好酸球浸潤の存在は必発か？

[CQ4] 本症の診断や病勢を反映する血液検査

異常は何か？

[CQ5] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見にはどのようなものがあるか？

[CQ6] 画像検査は本症の診断や病勢の評価に有用か？

[CQ7] 副腎皮質ステロイド内服の際の初期投与量はいくらか？

[CQ8] 皮膚硬化の寛解後に副腎皮質ステロイド内服を中止することが可能か？

[CQ9] 副腎皮質ステロイドを内服した場合の日和見感染症対策は必要か？

[CQ10] 難治例で選択される治療方法は何か？

[CQ11] 本症の再燃率はどのくらいか？

[CQ12] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？

[CQ13] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？

C 委員

[CQ1] ステロイドパルス療法は皮膚硬化に有用か？

[CQ2] 免疫抑制剤は皮膚硬化に有用か？

[CQ3] 誘因には何があるか？

[CQ4] MRI は生検部位の検索や治療効果判定に有用か？

[CQ5] 進行を予測する指標は何か？

[CQ6] 自然寛解することはあるか？

[CQ7] 皮膚硬化、筋膜病変にエコーは有用か？

[CQ8] 合併症には何があるか？

D 委員

[CQ1] 副腎皮質ステロイドの全身投与は有効か？

[CQ2] ステロイド治療に抵抗性の症例に対して免疫抑制療法は有効か？

[CQ3] ステロイドパルス療法は有効か？

[CQ4] 筋原性酵素は疾患活動性および治療効果の判定に有用か？

[CQ5] 皮膚生検は診断に有用か？

[CQ6] 末梢血中の好酸球数は疾患活動性を反映するか？

E 委員

[CQ1] MRI による評価は有用か？

[CQ2] 副腎皮質ステロイドの内服は有用か？

[CQ3] メソトレキセートの内服は有用か？

[CQ4] シクロスポリン A の内服は有用か？

F 委員

[CQ1] 好酸球性筋膜炎の診断に有用な臨床検査は何か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎でどのような合併症を検索すべきか？

[CQ3] 好酸球性筋膜炎の診断には生検が必要か？

[CQ4] 好酸球性筋膜炎は全身性強皮症とどのように鑑別すべきか？

[CQ5] 好酸球性筋膜炎に副腎皮質ステロイド内服は有用か？

[CQ6] 好酸球性筋膜炎にシクロスポリン内服は有用か？

[CQ7] 好酸球性筋膜炎にメソトレキセート内服は有用か？

[CQ8] 好酸球性筋膜炎にシクロホスファミドは有用か？

[CQ9] 好酸球性筋膜炎にシメチジンは有用

か？

[CQ10] 好酸球性筋膜炎に紫外線療法は有用か？

[CQ11] 好酸球性筋膜炎にリハビリテーションは有用か？

[CQ12] 好酸球性筋膜炎の治療中に運動制限は必要か？

[CQ13] 好酸球性筋膜炎の病勢のマーカーとして有用なものはあるか？

G 委員

[CQ1] ステロイド内服薬は有用か

[CQ2] 免疫抑制薬内服は有用か

これらを本研究分担者は以下のように整理した。

[CQ1] 本症の患者に対してはどのような合併症の検索が必要か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎の発症誘因には何があるか？

[CQ3] 本症の患者に男女差は存在するか？

[CQ4] 本症と Fasciitis-panniculitis syndrome は同じ疾患か？

[CQ5] 本症の診断や疾患活動性の判定に有用な血液検査異常は何か？

[CQ6] 好酸球性筋膜炎の診断や疾患活動性の評価に末梢血中の好酸球数は有用か？

[CQ7] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見にはどのようなものがあるか？

[CQ8] MRI やエコーなどの画像検査は本症の診断や生検部位の検索・病勢の評価に有用か？

[CQ9] 皮膚生検は診断に有用か？

[CQ10] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？

[CQ11] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有効か？

[CQ12] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイドパルス療法は有効か？

[CQ13] 皮膚硬化の寛解後に副腎皮質ステロイド内服を中止することが可能か？

[CQ14] 副腎皮質ステロイドを内服した場合の日和見感染症対策は必要か？

[CQ15] ステロイド治療に抵抗性の症例に対して免疫抑制剤は有効か？

[CQ16] 皮膚硬化に対してシメチジンの内服は有効か？

[CQ17] 皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？

[CQ18] 本症は自然寛解することがあるか？

[CQ19] 本症の再燃率はどのくらいか？

[CQ20] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？

[CQ21] 好酸球性筋膜炎の治療中に運動制限は必要か？

さらに、班会議における討論によって、以下のように取捨選択した。

[CQ1] 本症患者で注意すべき合併症は何か？

[CQ2] 好酸球性筋膜炎の発症誘因には何があるか？

[CQ3] 本症の診断や疾患活動性の判定に有用な血液検査異常は何か？

[CQ4] 本症の診断や生検部位の検索・病勢の評価に有用な画像検査は何か？

[CQ5] 皮膚生検は診断のために有用か？

[CQ6] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

[CQ7] 皮膚硬化に副腎皮質ステロイド外用は有用か？

[CQ8] 皮膚硬化に副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

[CQ9] 皮膚硬化の寛解後に副腎皮質ステロイド内服を中止することはできるか？

[CQ10] ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制剤は有用か？

[CQ11] 皮膚硬化に紫外線療法は有用か？

[CQ12] 皮膚硬化にリハビリテーションは有用か？

[CQ13] ステロイド・免疫抑制剤・紫外線照射以外で有用な治療法はあるか？

[CQ14] 本症は自然寛解することがあるか？

D. 考案

本研究班の班員は、国際的にも活躍し、実績のある強皮症・皮膚線維化疾患の専門家である。本研究班でこれらの診断基準・重症度分類を作成し、さらに新しいエビデンスに基づいて診療ガイドラインを作成し、標準的診療方法を周知する本研究は国民の健康を守る観点から重要である。

患者にインターネットを通じて皮膚線維化疾患やその診療医の最新情報を発信していくことは患者の QOL や予後を改善するとともに、患者の不安を取り除く効果も期待される。今後、全身性強皮症同様、

- ・ホームページに公開した皮膚線維化疾患診療医リストの作成
- ・メールによるオンライン患者相談の確立

- ・ホームページ上の患者への情報更新と充実。
- ・診断法の普及のための研修会の開催。

などが必要であると考えます。

E. 結論

皮膚線維化疾患は一般に不可逆性で難治である。診断基準を設定するとともに、正確な重症度判定により既存の治療法の有効性を高め、同時に標準的治療の普及によって予後を改善させる必要がある。

F. 文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服
研究事業 平成 26 年度 班会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1; エビデンスのレベル分類

エビデンスのレベル分類 (質の高いもの順)	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス
II	1つ以上のランダム化比較試験による
III	非ランダム化比較試験による
IV a	分析疫学的研究 (コホート研究)
IV b	分析疫学的研究 (症例対照研究、横断研究)
V	記述研究 (症例報告やケース・シリーズ)
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見

表 2; Minds 推奨グレード

2) 推奨の強さの提示

推奨の強さの提示は、あらかじめスコープに記載してある方法で、ガイドライン作成グループが決定する。推奨の強さは、「1」：強く推奨する、推奨の強さ「2」：弱く推奨する(提案する)の2通りで提示されることが多い。どうしても推奨の強さを決められないときには、「なし」とし、明確な推奨ができない場合もある。推奨文は、上記推奨の強さ「1」にエビデンスの強さ(A, B, C, D)を併記し、以下のように記載する。

- 例) 1) 患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する (1A)
= (強い推奨, 強い根拠に基づく)
- 2) 患者 P に対して治療 C にくらべ治療 I を行うことを提案する (2C)
= (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)
- 3) 患者 P に対して治療 C も治療 I も行わないことを提案する (2D)
= (弱い推奨, とても弱い根拠に基づく)
- 4) 患者 P に対して治療 I を行わないことを強く推奨する (1B)
= (強い推奨, 中程度の根拠に基づく)

硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類

研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	茂木精一郎	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、女性の外陰部に好発する硬化局面を呈する疾患である。病変による難治性の瘙痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛、陰唇の癒着や膣口狭窄によって患者のQOLは著しく低下する。また、本症を母地として有棘細胞癌を発症することもある。特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、診断基準と重症度分類の作成を試みた。診断基準としては、①臨床所見として、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があること、②病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、真皮内の浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の硝子様均質化(透明帯)などの所見がみられることの2点より診断し、限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬を除外できることとした。重症度分類については、軽症：病変による日常生活の支障なし、重症：病変による日常生活の支障あり、の2つに分類した。

A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、1887年にHallopeauによって初めて報告された疾患である[1]。その後は限局性強皮症との異同が論じられてきたが、現在では独立した疾患と考えられている。最近では、英文文献においては硬化性苔癬(lichen sclerosus)という病名が用いられて

いる。閉経後の女性の外陰部に好発することが知られているが全身のいずれの部位にも発症しうる。これまでは、特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類の作成を試みた。

B. 研究方法

これまでに、本邦や海外における本疾患に関する論文、文献（reviewや症例報告）を検索し、本疾患の疫学、臨床症状、組織所見などを参考にして本邦における硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。本研究は過去の報告、文献を参考にして行ったため、患者情報は匿名化されており、倫理上の問題は生じない。

C. 研究結果

事前に作成した診断基準と重症度分類の案を元に意見交換を行った。臨床症状と病理組織所見を詳しく記載したほうが好ましいとの意見があり、これらの意見を元に下記の診断基準に訂正した。

「診断基準」

1. 境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面がある。
2. 病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性、真皮内の浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の硝子様均質化（透明帯）などの所見がみられる。

上記の1と2を満たせば硬化性萎縮性苔癬と診断。

（以下の疾患を除外する：限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬）

「重症度分類」

軽症と重症の2群に分類すべき。悪性腫瘍の記述は適さない。などの意見を元に下記の重症度分類に変更した。

軽症：病変による日常生活の支障なし。

重症：病変による日常生活の支障あり。

D. 考案

疫学・病因

女性に多く見られ、男女比は1:6から1:10との報告がある[2-4]。好発年齢は、男性は30~40歳代の青壮年期、女性は、中高年、特に50~60歳代に好発する[5]。陰部外病変は若年者に多い。

病因は不明であるが、自己免疫性疾患（自己免疫性甲状腺疾患など）や細胞外マトリックス蛋白（extracellular matrix protein 1: ECM1）に対する自己抗体などの関与も指摘されている[6-8]。男性の外陰部の病変では、外傷と自己免疫疾患の既往がリスクファクターとしてあげられている[9]。また、HLA DQ7との関与も報告されている[10]。閉経後に好発することよりエストロゲンの関与も疑われているが、ホルモン補充療法では改善がみられていない。その他、機械的刺激やウイルス感染なども考えられている。

診断基準について

臨床症状については、これまでに様々な報告があるが、その多くは境界明瞭な硬化局面で局所の痒みや灼熱感を伴うとされている。病初期はいわゆる「陶器様」と称される白色斑ないし角化性白色丘疹から始まり、次第に融合して光沢を有する角化性白色硬化性局面に至るのが典型的である。また、斑状出血[11]、紅斑、紫斑、びらん、水疱[12]を伴うことも

ある。晩期では萎縮し、軽度陥凹することもある。病変部が萎縮すると、陰核、小陰唇の消失、肛門、膣口の狭小化などをきたす。

男性の外陰部では、亀頭部および亀頭包皮に白色浸潤性病変を生じ、徐々に白色硬化性局面となり陰茎萎縮症を呈する。尿道口に達すると尿道の狭窄や閉塞といった排尿障害を伴うこともある。陰茎包皮に全周性に病変が見られ、皮膚硬化によって包茎の状態となり、性生活に支障を来すこともある。

発症部位について本邦報告例をまとめた報告によると、外陰部が 42.9%と最も多く、次に体幹が 26.7%で、顔面、頭頸部が 18.7%、四肢が 10.1%であったが、体のいずれの部位にも発症する[13]。外陰外病変の多くは自覚症状を欠く。

以上より、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があることを基準にした。

病理組織学的所見では、表皮では、過角化、表皮の萎縮がみられる。毛孔性角栓がみられることもある。表皮-真皮境界部では、液状変性がみられる。乳頭層の浮腫により表皮下水疱がみられることもある。真皮上層では著明な浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の均質化がみられる[14]。浮腫の範囲や細胞浸潤の部位は病期によって異なり、初期病変では、真皮内にリンパ球浸潤が目立ち、晩期病変ではリンパ球浸潤は少なくなり、浮腫や線維化（膠原線維の膨化、増生）が目立つようになる。

また、鑑別診断として類似した臨床症状を呈する疾患を除外できることとした。外陰部以外に生じる硬化性萎縮性苔癬は限局性強皮症、特にモルフェア（斑状強皮症）との鑑別

が問題になる。臨床的鑑別は困難であるが、病理組織学的には、限局性強皮症では、表皮突起は保たれており、液状変性や真皮乳頭層の均質化はみられないといった所見より鑑別可能である。

また、扁平苔癬も鑑別疾患として挙げられる。多角形の扁平隆起性局面でケブネル現象がみられる。病理組織学的所見では、表皮の不規則な肥厚と真皮上層の帯状のリンパ球浸潤が見られるが、膠原線維の膨化や均質化はみられない。

重症度分類について

病変による難治性の瘙癢や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛のほか、進行すると陰唇の癒着や膣口狭窄をきたす。これらの症状は患者のQOLを著しく低下させる[15-19]。また、陰茎包皮に全周性病変を生じた場合、包茎の状態となり、性生活に支障がみられる。これらの症状の様に、病変によって日常生活に支障がある症例を重症と分類した。

また、外陰部発症の硬化性萎縮性苔癬は悪性化することが知られている。有棘細胞癌は3~21%に発生すると報告されている[19, 20]。よって、定期的な経過観察が必要である。

E. 結 論

硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。

F. 文 献

1. Hallopeau H. Lichen plan et sa forme atrophique. Union Med Can. 1887; 14:

- 729-733.
2. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. *Trans St John's Hosp Dermatol Soc.* 1971; 57: 9-30.
 3. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. *J Am Acad Dermatol.* 1995; 32: 393-416.
 4. Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosus of the penis: a rare complication. *J Dermatol.* 2004; 31: 239-241.
 5. 本間 眞 : 皮膚病診療 1996; 18: 485-492.
 6. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosus and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563-566.
 7. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D' Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosus. *Lancet.* 2003; 362: 118-123.
 8. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosus in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol.* 2013 ;93: 238-241.
 9. Bjekić M, Šipetić S, Marinković J. Risk factors for genital lichen sclerosus in men. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 325-329.
 10. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosus and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 197-203.
 11. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 672-682.
 12. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol.* 2004; 140: 702-706.
 13. 清水智子、種瀬啓士、新関寛徳、渡辺知雄、山崎雄一郎 : 臨床皮膚科 2003; 57: 798-800.
 14. Lever WF, *Histopathology of the skin,* 10th Ed, Lippincott, 2009, pp308-311.
 15. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet.* 1999; 353: 1777-1783.
 16. Funaro D. Lichen sclerosus: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004; 17: 28-37.
 17. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 128-133.

18. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosus et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1975; 45: 369-377.
19. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosus: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14: 27-47.
20. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC Jr. Vulvar lichen sclerosus and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998; 29: 932-948.
3. その他
なし

G. 研究発表

1. 論文発表
なし
2. 学会発表
なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし

硬化性萎縮性苔癬

研究分担者	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学 教授
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授
研究分担者	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 准教授
研究分担者	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚科学 教授
研究分担者	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科 教授
協力者	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
研究代表者	尹 浩信	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 教授

研究要旨

硬化性萎縮性苔癬（硬化性苔癬）は、白色調の萎縮性丘疹が集簇して白色局面を形成し、進行すると瘢痕形成に至る原因不明の稀な慢性炎症性皮膚疾患である。女性の外陰部から肛囲に好発するが、小児、男性にも生じ、他の部位にもみられることがある。本症の診断や治療に関するガイドラインは世界的にも明らかなものがなく、我々は診療ガイドラインを作成することとした。本年度は、まず clinical question (CQ)を確定することとし、研究代表者や研究分担者が実際に集まって会議をしたり、メール会議を行い、最終的に7つのCQが確定した。

A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬（硬化性苔癬）は、白色調の萎縮性丘疹が集簇して白色局面を形成する原因不明の稀な慢性炎症性皮膚疾患で、進行してしばしば瘢痕形成に至る。閉経後の女性の外陰部から肛囲にかけて好発するが、小児や男性、そして他部位の皮膚や粘膜にも生じうる。また、痒みやひりひりした痛みを感じるが多い。診断上は、限局性強皮症などと鑑別が問題になる場合もある。治療としては、副腎皮質ステロイドの外用がよく行われているが、その診断や治療に関しては、世界的にもガイドラインが見当たらない。そこ

で今回我々は、本症の診断や治療に関するガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

ガイドライン作成にあたり、本年度はまず clinical question (CQ)を決めることとした。強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成事業研究班（限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬）の研究代表者や研究分担者がCQの候補を挙げ、実際に集まって会議をしたり、メール会議を行って、重要と考えられるCQを選択することとした。

C. 研究結果

研究班の中でまず、13のCQの候補が提案されたが、会議の中で十分に検討した結果、以下の7つのCQをガイドラインにとりあげることとなった。

- [CQ1] 診断に有用な臨床所見は何か？
- [CQ2] 必要な検査は何か？
- [CQ3] 自然寛解することはあるか？
- [CQ4] 副腎皮質ステロイドの外用は有用か？
- [CQ5] タクロリムス軟膏の外用は有用か？
- [CQ6] 紫外線療法は有用か？
- [CQ7] 外科的切除は有用か？

D. 考案

最初は、“好発部位はどこか？”“限局性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？”などのCQが提案されていたが、これらをまとめて[CQ1]の“診断に有用な臨床所見は何か？”とし、他の疾患との鑑別で重要な臨床のポイントを記載していくこととなった。

また、“免疫異常を伴うか？”“生検は必要か？”などのCQも提案されたが、これらをひとまとめにして、[CQ2]の“必要な検査は何か？”とすることに決定した。

成人では慢性に経過して難治性であることが多いが、小児例では自然消退する場合もあり、どの程度の頻度で自然軽快がみられるのかを示すために、[CQ3]“自然寛解することはあるか？”を採用することとなった。

治療については、第1選択と考えられる副腎皮質ステロイドの外用に関して、“[CQ4]副腎皮質ステロイドの外用は有用か？”とい

うCQを設けた。”副腎皮質ステロイドの内服は有用か？”“副腎皮質ステロイドの局注は有用か？”というCQも提案されたが、これらの治療が行われる頻度は低いと考えられるため、独立したCQにはせず、[CQ4]の中でコメントすることとなった。

外用治療の第2選択と考えられるタクロリムス軟膏の外用に関しては、[CQ5]として“タクロリムス軟膏の外用は有用か？”というCQを設定した。

紫外線療法が行われることも少なくないため、[CQ6]の“紫外線療法は有用か？”を採用した。

最後に、[CQ7]として“外科的切除は有用か？”というCQを作成し、本疾患による陰門狭窄、尿道狭窄への治療についても解説することとなった。

来年度以降は、各CQに関して文献的な考察を行い、エビデンスレベルを明らかにし、推奨度を決めていく予定である。

E. 結論

硬化性萎縮性苔癬のガイドライン作成にあたり、今年度はまずCQを確定することに専念し、7つのCQが決定した。

F. 文献

1. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosus. *Lancet*. 1999; 353: 1777-1783.
2. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosus influence its prognosis? *Arch Dermatol*. 2004;140:702-706.

3. Zendell K, Edwards L. Lichen sclerosus with vaginal involvement—report of 2 cases and review of the literature. JAMA Dermatol. 2013;149:1199–1202.

G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

H. 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む)

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし
3. その他 なし