

# 全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する クリニカルクエスチョンの作成と重症度基準の検討

研究分担者	<b>藤本 学</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 教授
研究分担者	<b>浅野善英</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 講師
研究分担者	<b>川口鎮司</b>	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	<b>桑名正隆</b>	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科 教授
研究分担者	<b>後藤大輔</b>	筑波大学医学医療系内科 准教授
研究分担者	<b>神人正寿</b>	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	<b>竹原和彦</b>	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	<b>波多野将</b>	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
協力者	<b>佐藤伸一</b>	東京大学医学部附属病院皮膚科 教授
協力者	<b>冲山奈緒子</b>	筑波大学医学医療系皮膚科 講師
研究代表者	<b>尹 浩信</b>	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

皮膚硬化は、全身性強皮症における中心的な症状であるが、その治療には確立したものはなく、状況に応じた判断が必要とされる。本邦における全身性強皮症診療ガイドラインは、2010年に厚生労働省研究班によって作成され、国内において本症の診療に広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在するため、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれていた。このような目的から、新たに作成するガイドラインにおける皮膚硬化に対するクリニカルクエスチョンを作成した。また、本症の皮膚硬化に関する重症度基準についても、検討を加えた。

## A. 研究目的

全身性強皮症は、全身の諸臓器の線維性硬化性変化を主徴とする膠原病であるが、中でも、皮膚硬化は、その代表的な症状である。皮膚硬化は通常肢端よりはじまり、皮膚硬化の範囲は、肘や膝を越えて中枢にまで及びまん皮膚硬化型と硬化がそれよりも遠位に留まる限局皮膚硬化型に分類される。また、皮

膚硬化の時期は、初期の浮腫性硬化を主体とする浮腫期、続いて硬化性変化が前景となる硬化期、さらには萎縮性変化が主体となる萎縮期に分類される。全身性強皮症の皮膚硬化の診療にあたっては、このような病型や病期などを考慮に入れた上で、各人に最適な治療法を選択する必要がある。全身性強皮症は、いまだに根治療法ばかりか皮膚硬化を改善す

る標準的な対症療法も確立していないことから、その治療の選択に迷う場合も多く、客観的な立場から包括的にまとめられて、誰もが簡単に参照できる診療ガイドラインが望まれる。特に、全身性強皮症は、希少疾患であるため、すべての医師がその診療に十分習熟しているとはいえないため、この診療ガイドラインは、エビデンスに基づいた標準医療を行う上で重要な位置づけにある。

本邦における全身性強皮症診療ガイドライン<sup>1)</sup>は、2009年に厚生労働省研究班によって作成され、本症の幅広い病態に網羅的に対応していることから、本邦における全身性強皮症の診療において広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在する。このような状況から、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれている。このため、新しく診療ガイドラインが改訂されることとなり、新ガイドラインにおける「皮膚」の治療に関してのクリニカルクエスチョン(CQ)の作成を試みるようになった。さらに、皮膚硬化の重症度基準についても検討を加えた。

## B. 研究方法

クリニカルクエスチョンの作成にあたっては、前回のガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンを参考にしつつ、その後国内外で使用されるようになりつつある薬剤について、本研究班の研究者ならびにその関連する専門家の意見を集約し、作成することにし

た。

また、本症の重症度基準についても同様に検討を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

前回の全身性強皮症診療ガイドラインにおいて作成された「皮膚硬化」に関するクリニカルクエスチョンとその推奨文および推奨度は、以下のとおりである。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

●推奨文： MRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用である。

推奨度 A

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

●推奨文： 皮膚硬化出現6年以内の dcSSc、急速な皮膚硬化の進行（数ヶ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を対象とすべきである。抗核抗体も参考にする。

推奨度 C1

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文： 副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用である。

推奨度 B

Q04 副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

推奨文：副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターする。

推奨度 B

Q05 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文：D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられている。

推奨度 C2

Q06 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に考慮してよい。

推奨度 B

Q07 メソトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文：メソトレキサート(MTX)は皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。

推奨度 C1

Q08 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノレートモフェティルは、それぞれの有効例は報告されているものの、皮膚硬化に対する有用性は確立されていない。

推奨度：シクロスポリン C1、タクロリムス C2、

アザチオプリン C2、ミコフェノレートモフェル C1

Q09 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：皮膚硬化に対する有用性が確立している薬剤はない。

推奨度：インターフェロン C2、インターフェロン D、ミノサイクリン C2、トラニラスト C2、イマチニブ C1、ビタミン D1 C1、リツキシマブ C1、免疫グロブリン大量静注療法 C1

Q10 造血幹細胞移植は皮膚硬化に有用か？

推奨文：皮膚硬化に対する有効性が示されているが、重篤な副作用や治療関連死亡率も高いことから、現段階では実験的治療であり、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは推奨されない。

推奨度 C1

Q11 紫外線療法は皮膚硬化に有用か？

推奨文：長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合がある。

推奨度 C1

Q12 リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？

推奨文：手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用である。

推奨度 B

これらのクリニカルクエスチョンのうち、CQ1-CQ8 は、現在においても変更する必要の

ないクリニカルクエスチョンと考えられたので、現在のままを用いて、推奨文および推奨度に変更がないかどうかを検討することとした。免疫抑制薬の種類がこのままでよいかどうかは今後のさらなる検討が必要かもしれない。

CQ9 に関しては、近年生物学的製剤や低分子の分子標的薬をはじめとして様々な開発の進んでいる分野である。このため、クリニカルクエスチョンをいくつかにわけることとした。

CQ10 および CQ11 も、CQ1-CQ8 と同様に、そのまま用いて、推奨文や推奨度に関して新たに変更が必要かどうかを今後検討することとした。

CQ12 はリハビリテーションについてであり、これは別項にて新たに作成することとなったので、本項からは除外した。

以上より、以下のようなクリニカルクエスチョンを用意することになった。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の判定に有用か？

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？

用か？

CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化に有用なものがあるか？

CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

CQ14 紫外線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

今後、これらのクリニカルクエスチョンに関して、従来と同じものも含めて、文献等のエビデンスを集めて、推奨文と推奨度、さらにその理由を提示していく予定である。

一方、重症度分類については、前の診療ガイドラインに基づき、MRSS によって、

0 normal

1-9 mild

10-19 moderate

20-29 severe

>30 very severe

の 5 段階に分類することが提唱されている。

今回の改訂に当たっては、これを暫定的に採用し、その妥当性について、今後検討を加えていくこととした。

## D. 考案

全身性強皮症は、皮膚および内臓諸臓器に様々な症状を呈する全身性疾患である。本症の根治的な治療法はいまだに存在しないが、皮膚硬化をはじめとする個々の症状に対して、各人の症状や病期にあわせて、きめこまやかに治療することによって、生命予後のみならず生活の質（quality of life: QOL）をも大きく改善することが可能と考えられる。しかしながら、このような多彩な症状に対してこれまでに報告されている数多くの治療の中で何が本当に有用なのかを判断することは必ずしも容易ではない。また、個々の医師の経験を越えて客観的な科学的エビデンスに基づいた医療（evidence-based medicine: EBM）に対するニーズも高まっていることから、本症についてもそのような診療を実践するための治療指針の重要性はさらに高まっている。

国内外における全身性強皮症の治療指針としては、ここ最近においては、本邦における診療ガイドラインのほかに、ヨーロッパリウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）によるリコメンデーションが発表されている<sup>2)</sup>。本邦ガイドラインと EULAR リコメンデーションは、当然のことながら多くの部分で一致しているが、いくつかの相違点も存在する。大きな違いとしては、本邦ガイドラインには 81 個の CQ があるのに対して、EULAR リコメンデーションは 14 のみしかない。すなわち、本邦ガイドラインでは、包括的な指針の作成を目指し、可能な限り多くの治療上のオプションを提示しようとしているのに対し、EULAR リコメンデーションはエビデンスやコンセンサスから完全に確立さ

れているもののみを提示しているためである。今回の改訂においても、皮膚硬化だけでなく多くの項において、さらにクリニカルクエスチョンが増えると考えられるため、これまで以上に包括的なガイドラインとなり有意義に活用されることが期待できる。

また、強皮症の臨床症状には少なからず人種差があることが知られており、また各国においてそれぞれ医療状況も異なっているため、そのような点から具体的な内容に差異が生じることも当然ともいえる。日本人におけるエビデンスも勘案したガイドラインは本邦でしか作成されないため、このような見地から、本症において診療上問題となる点を網羅した本邦のガイドラインを作成し、またタイムリーに改訂していくことは、国内における本症の診療の質を確保する上で非常に意義が高いと考えられた。重症度基準についても、同様に本邦の患者を対象にしたものが必要であると考えられる。

## E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインのクリニカルクエスチョンおよび重症度基準を作成した。今後、国内外の文献を渉猟し、エビデンスに基づいた推奨文および推奨度を作成する予定である。

## F. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年
- 2) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J,

Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K, Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68:620-8.

## **G. 研究発表**

1. 論文発表
2. 学会発表

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

(予定を含む)

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

