

## 限局性強皮症 CQ

|       |             |                             |
|-------|-------------|-----------------------------|
| 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>石川 治</b> | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 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>長谷川稔</b> | 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 | <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>山本俊幸</b> | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授           |
| 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           |
| 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

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織障害・破壊を特徴とする疾患である。典型例では組織障害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認められる症例では脳病変を伴う場合があること、抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインについては研究班で議論を重ね、22項目のCQ案を作成した。本報告書ではその作成過程について解説する。

### A. 研究目的

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織障害・破壊を特徴とする疾患である。<sup>1</sup>典型例では組織障害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚

や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認

められる症例では脳病変を伴う場合があること、<sup>2</sup>抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、<sup>3</sup>などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインがこれまで存在しなかったことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインの作成に際しては、上記のような状況を鑑み、診断・治療のみでなく、本症の疾患概念、合併症についても言及して疾患の理解を深めることを目的として CQ とその推奨文を作成することとした。

## B. 研究方法

本邦において限局性強皮症の診療経験が豊富な皮膚科医から班員を選抜し、「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）」を立ち上げた。作業を完了するまでの期間は3年間であるが、まず2014年11月までに各疾患のCQ案を固定することを目標に掲げた。各疾患について7名の班員より個別にCQ案を募り、班員による議論を重ね、限局性強皮症については最終的に22項目のCQ案を作成した。

## C. 研究結果

表1に示すように、7名の班員より計71個のCQが提案された。重複を削除するなどして表2に示す20項目のCQ案に整理し、これらを基にして班員で議論を重ね、文言の修正・統一、CQの推奨文・解説に含める内容の確認、CQの追加などの作業を経て、最終的に表3に示す22項目のCQ案を作成した。疾患の認知度の低さを鑑み、CQ1-10は疾患の分類、診断、疫学に関するもの、CQ11-22は治療に関するものとした。本症の皮膚病変以外の合併症に関しても認知度が低いので、脳病変、抗リン脂質抗体症候群などに関してCQ中で詳しく説明を加える方針とした。また、確立された治療は現時点では存在しない点を考慮し、比較的報告が多い副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、紫外線療法に加えて試行的治療に関しても幅広く取り上げる方針とした。

## D. 考案

限局性強皮症は決して稀な疾患ではないが皮膚科領域以外ではその認知度は低く、また皮膚科医であってもその臨床症状の多様さ故に診断が容易でない場合も多々ある。また、本症は「全身性強皮症」とは異なる疾患であるが、しばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同され、患者は全身性強皮症と勘違いして不要な不安にさいなまれ、また医師側の誤解により不要な全身精査が行われる場合も稀ではない。このような状況の背景として、本症に関する診断基準や診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。本診療ガイドラインでは、本症の疾患認知度をあげる目的

もあり、単なる診療ガイドラインではなく疾患概念・病態に関する説明を加えることとした。

限局性強皮症は比較的少ない疾患であり、また汎発型に伴う関節の屈曲拘縮、剣傷状強皮症に伴う脱毛、Parry-Romberg syndromeに見られる顔面の変形などは不可逆的な変化となり生涯残る。したがって、医療倫理的な面からも無作為化二重盲検試験が行われることはほとんどない。その点を考慮し、治療についてはエビデンスレベルに固執することなく試行的なものも含め幅広く記載する予定である。

## E. 結 論

限局性強皮症診療ガイドラインを作成する上での基盤となる CQ 案の作成を行った。今後、文献検索を行いエビデンスを集積して個々の CQ 案に対して推奨文・解説を作成していく予定である。

## F. 文 献

1. 佐藤伸一、限局性強皮症の診断と治療 皮膚科の臨床 52; 8: 1047-1056.
2. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. Neurology. 2008; 71: 1538-1545.
3. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 771-774.

## 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

表 1 各班員から提案された CQ の候補

**班員 1**

- [CQ1] 限局性強皮症のどのタイプにステロイドや免疫抑制剤を投与するか？
- [CQ2] 限局性強皮症に免疫異常を伴うか？
- [CQ3] 限局性強皮症は自然治癒するか？
- [CQ4] 限局性強皮症は皮膚外症状を伴うか？
- [CQ5] 限局性強皮症は、全身性強皮症に合併するか？

**班員 2**

- [CQ1] 限局性強皮症は全身性強皮症に移行するか？
- [CQ2] 診断や病勢を反映する血液検査異常にはどのようなものがあるか？
- [CQ3] 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？
- [CQ4] 画像検査は本症の診断や病勢の評価に有用か？
- [CQ5] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？
- [CQ6] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服が考慮されるのはどのような場合か？
- [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] 副腎皮質ステロイド内服に反応しない難治例で選択される治療方法は何か？
- [CQ9] 皮膚硬化に対してメソトレキサート内服は有効か？
- [CQ10] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？
- [CQ11] 皮膚硬化に対して外科的切除は有効か？
- [CQ12] 頭部の皮疹は脳波異常の原因となるか？

**班員 3**

- [CQ1] 皮膚硬化にステロイド内服は有用か？
- [CQ2] 皮膚硬化に免疫抑制剤は有用か？
- [CQ3] 皮膚硬化に紫外線療法は有用か？
- [CQ4] 急速進行例及び骨、筋病変が強い症例に有用な治療は？
- [CQ5] 診断(ないし重症度判定)に有用な血清学的所見は？
- [CQ6] 関節拘縮や変形、筋病変を伴う皮膚硬化にリハビリテーションは有用か？
- [CQ7] 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？
- [CQ8] 剣創状強皮症の整容目的での外科的治療は有効か？
- [CQ9] 小児例における限局性強皮症におけるステロイドや免疫抑制剤投与の対象は？

#### 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、メチコパール、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へ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？