

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。

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
<p>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。</p>
<p>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)</p>
<p>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)</p>
<p>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)</p>
<p>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)</p>