

全身性強皮症肺病変（間質性肺疾患）の診療ガイドラインの作成

研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野	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	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科	臨床教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科	准教授
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分子病態学	教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科	助教
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

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患（ILD）で、予後規定因子としてきわめて重要である。現状では SSc-ILD の診断、将来の進行予測、治療の適応と内容については主に各施設での経験に基づいて実施されてきた。そこで、診療の標準化を目指し、現状で公表されている研究成果に基づいた診療ガイドライン案を作成した。文献検索から SSc-ILD の診断、評価法、予後予測因子、治療を扱った研究成果を無作為に抽出し、その中からエビデンスレベルを考慮した上で診療に有用と考えられるものを選択した。さらに、14 のクリニカルクエスションに層別化して各論文を落とし込み、推奨文、推奨度、さらに解説文を作成した。また、診療に関するアルゴリズムを作成し、各クリニカルクエスションの位置付けをその中に記載した。今後、パブリックコメントを求めた上で最終案を策定する予定である。

A. 研究目的

全身性強皮症（SSc）の死因の第一位は間質性肺疾患（ILD）で、予後規定因子としてきわめて重要である。おもに支持療法の進歩により SSc の生命予後は改善傾向にあるが、死因に占める ILD の割合はむしろ増えている。ILD の経過は多様で、初診時から全く進行しない例から数年の経過を経て呼吸不全に陥る例まで幅広い。ただし、特発性肺線維症にみ

られる急性増悪や皮膚筋炎など他の膠原病に特に伴う急速進行性の経過を呈することは少ない。症例数が少なく、またエビデンスレベルの高い研究が少ないことから、診療における診断、予後予測による病型分類、治療法について、専門施設でも必ずしもコンセンサスが得られていないのが現状である。そこで、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成は、診療の標準化を促進することできわめて

有用と考えられる。国際的には、ヨーロッパリウマチ学会（EULAR）の委員会（EULAR Scleroderma Trials and Research group; EUSTAR）により 2009 年に公表された SSc 治療レコメンデーションがあるものの、治療に限定した内容となっている¹⁾。この中で ILD の治療に関する記載があるが、すでに 6 年を経過しているため情報のアップデートが必要である。そこで、今回は 2015 年 5 月時点で公表されている研究成果をもとに、SSc-ILD の診断、病型分類、治療を包括したエビデンスに基づいた診療ガイドライン案の作成を試みた。

B. 研究方法

PubMed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/>) を用いて 2015 年 5 月 1 日現在、systemic sclerosis または scleroderma と interstitial lung disease または interstitial pneumonia、pulmonary fibrosis、pulmonary interstitial fibrosis の両者をキーワードとして設定して論文を検索した。その上で、症例報告（case report）、言語が英語以外の論文を除外した。抽出されたすべての論文の抄録から SSc における ILD の診断、評価法、予後予測因子、治療を扱ったものを選び、全文を入手した。個々の論文を上記カテゴリーに分類した上でエビデンスレベルを判断した。最終的には昨年度に設定した 14 のクリニカルクエスチョンに分けて各論文を落とし込み、推奨文、推奨度、さらに解説文を作成した。また、診療に関するアルゴリズムを作成し、各クリニカルクエスチョンの位置付けをその中に記載した。

（倫理面への配慮）

本研究は一般に公開されている情報をもとに実施したため、倫理面への配慮は不要である。

C. 研究結果

2015 年 5 月 1 日時点で PubMed を用いてキーワード検索でヒットした 1441 件の論文のうち、SSc-ILD の診断、評価法、予後予測因子、治療を扱った 122 件の論文を抽出した。それらの論文を 14 のクリニカルクエスチョンをカテゴリーとして分類し、推奨文、推奨度、さらに解説文を作成した（表 1）。また、SSc の診断から ILD の評価、進行リスク評価、治療法について順を追って理解しやすいアルゴリズムを作成した（図 1）。

D. 考 案

今回、文献検索から SSc-ILD の診療ガイドライン案を作成した。SSc-ILD の治療薬の多くでエビデンスレベルの高い無作為二重盲検比較試験が実施されていない。そのため、高いエビデンスを有するシクロホスファミド以外は推奨度が 2 となっている。現在、ミコフェノール酸モフェチル、トシリズマブ、ニンテダニブなどの SSc-ILD に対して有用な可能性のある治療薬の大規模臨床試験が実施中であるが、現時点で結果が未発表なため今回のガイドラインには含めていない。今後数年以内にこれらの研究成果が発表されることが予想され、本ガイドラインのアップデートが必要になる可能性がある。

E. 結 論

文献検索から現状でのエビデンスに基づいた SSc-ILD の診療ガイドライン案を作成した。今後、本ガイドラインについてパブリックコメントを求めた上で最終化する予定である。

F. 文 献

1. Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, et al. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis 2009; 68(5): 620-8.

G. 研究発表

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

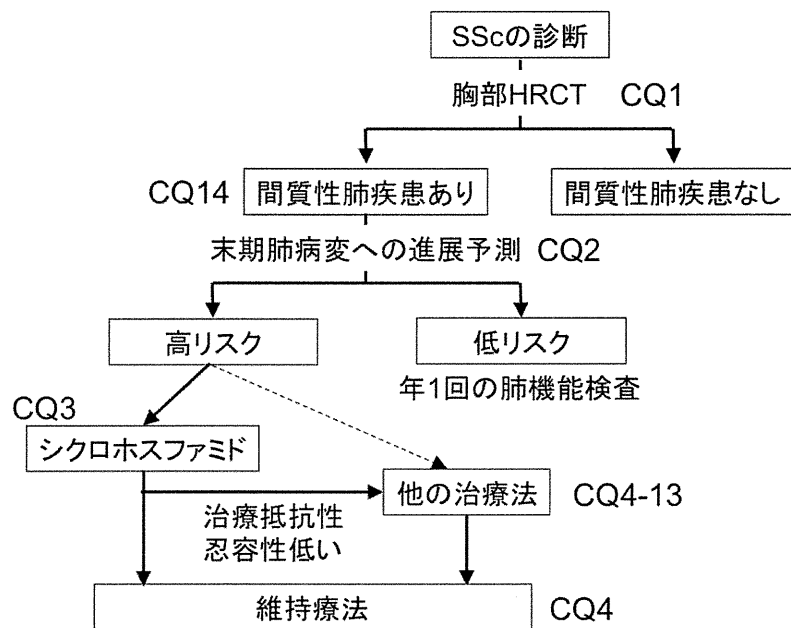


図 1. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の診療アルゴリズム

全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業

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 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 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分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
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

2010 年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、今年度はまず clinical question (CQ) の見直しを検討した。来年度以降、最新のエビデンスをもとに各 CQ の推奨文や解説の改訂を行う。

A. 研究目的

全身性強皮症は難治性で予後の悪い疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状の完成した症例ではそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

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。この 2010 年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ) に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

本研究事業において我々は最新のエビデンスに基づく 2010 年度版ガイドラインの改訂を 3 年間かけて行い、標準的治療のさらなる

周知に努めたい。本研究分担者は血管病変を担当する。

B. 研究方法

①2010年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が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でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、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段階に分類した(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した。さらに、Minds診療グレード(表2)に基づいて各推奨文の推奨度をAからDまでに分類した。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した。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C1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした」といった注釈を付けている。

最終的に各主要臓器病変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た。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□印で示している。

②2010年度版ガイドラインのCQは以下の

通りである。

CQ1.禁煙は血管病変に有用か?。

CQ2.カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?

CQ3.抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?。

CQ4.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?。

CQ5.アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシンII受容体拮抗薬は血管病変に有用か?

CQ6.抗トロンビン薬は血管病変に有用か?。

CQ7.ボセンタンは血管病変に有用か?

CQ8.シルデナフィルは血管病変に有用か?

CQ9.高圧酸素療法は血管病変に有用か?

CQ10.手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?。

CQ11.交感神経切除術は血管病変に有用か?。

CQ12.交感神経ブロックは血管病変に有用か?。CQ13.スタチンは血管病変に有用か?。

CQ14.皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は?。

各CQの推奨文や解説は別紙に添付する。

(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

(1) CQ作成

本研究分担者は血管病変のCQ作成を担当した。各委員からあつまったCQ案をもとに、以下のようなCQを作成した。

CQ1. 血管病変の出現を予測する指標はある

か？

CQ2.禁煙は血管病変の予防・改善に有用か？

CQ3.カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？

CQ4.抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か？

CQ5.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？

CQ6.アンジオテンシン変換酵素阻害薬、アンジオテンシン II 受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

CQ7.抗トロンビン薬は血管病変に有用か？

CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤は血管病変に有用か？

CQ10.高圧酸素療法は血管病変に有用か？

CQ11.手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？

CQ12.交感神経切除術は血管病変に有用か？

CQ13.交感神経ブロックは血管病変に有用か？

CQ14.スタチンは血管病変に有用か？

CQ15.皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は？

CQ16.上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？

(2) 推奨文・解説作成と推奨度の設定

次に、各 CQ において推奨文と解説文を作成し、また、推奨度を設定した(添付資料参照)。

(3) 診療アルゴリズム作成

最後に、重症度分類とこれらの CQ を統合したアルゴリズムを作成した(図 1)。

D. 考案

本ガイドラインでは、現在の強皮症の診療

現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM) を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものと考えられる。本研究班の班員は、業績の豊富な強皮症の専門家であり国際的に活躍しているため、全身性強皮症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。

E. 結論

3 年間で全身性強皮症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 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。

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 27 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)

図 1 ; 重症度分類・診療アルゴリズム

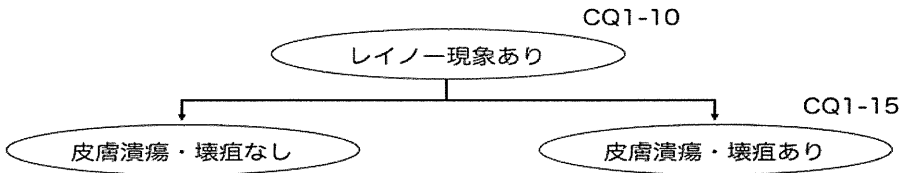
重症度分類

0	(normal)	normal
1	(mild)	Raynaud's phenomenon
2	(moderate)	digital pitting ulcers
3	(severe)	other skin ulcerations
4	(very severe)	digital gangrene

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

*Digital pitting ulcersは、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

血管病変の診療アルゴリズム



全身性強皮症のリハビリテーションCQと診療アルゴリズム

研究協力者	麦井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士
研究分担者	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
研究分担者	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授
研究分担者	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野 教授
研究分担者	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科 准教授
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分子病態学 教授
研究分担者	波多野将	東京大学医学部附属病院循環器内科 助教
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
協力者	澤田幸恵	金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部
協力者	染矢富士子	金沢大学医薬保健研究域保健学系リハビリテーション科学教授
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

全身性強皮症 診療ガイドラインの改定にて、リハビリテーションの項目が追加された。全身性強皮症の機能評価について、手指のリハビリテーションについて、間質性肺炎・肺高血圧症合併に対するリハビリテーションについて、顔のリハビリテーションについての4項目のCQと診療アルゴリズムを作成し、専門的リハビリテーションの有用性と適応を検討した。

A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚硬化による手指をはじめとした関節可動域制限や指尖部皮膚潰瘍による疼痛、間質性肺炎や肺高血圧症合併による息切れなどにより日常生活の諸動作が困難となり、生活に支障をきたす。それを改善する治療の選択肢の1つとしてリハビリテーションは用いられる。

全身性強皮症 診療ガイドラインでは、リハビリテーションについては皮膚の項目のCQの1つとして取り上げられてきた。今回の改定にて、リハビリテーションの項目が追加された。その詳細を報告する。

B. 研究方法

全身性強皮症のリハビリテーションの分野より、過去の国内外の文献を検索し、それらを参考にCQと診療アルゴリズムを作成した。CQについては、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の班員より意見をきき、修正を加えた。

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

CQ1: 全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度にはどのようなものがあるか?

推奨文

HAQ は全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度として一般的であり、推奨する。一般的な QOL スコアとして SF-36 の使用も散見する。ただし全身性強皮症の QOL を反映しているとはいいきれない。呼吸機能評価としては、Saint George' s Respiratory Questionnaire の使用が多く、使用を提案する。また CAT も簡便であり、使用を提案する。

推奨度：HAQ は 1 A、呼吸機能評価の Saint George' s Respiratory Questionnaire は 2 C、CAT は 2 C

解説

全身性強皮症の機能障害は、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって手指を中心とした関節可動域制限や筋力低下、巧緻運動障害が生じる。そして皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の運動が制限、開口制限がみられる。さらに間質性肺炎や肺高血圧症がみられる場合は呼吸障害が生じる。

これら機能障害の評価尺度として最も一般的なものは HAQ である¹⁾。HAQ は日本語版がある。HAQ は治療効果の判定等、幅広く使用されている。個々の機能障害に関して、手は Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS)²⁾、Duruoz' s Hand Index (DHI)³⁾、Hand functional disability scale⁴⁾、ABILHAND (著作権あり)⁵⁾、さらに間質性肺炎合併の呼吸機能評価としては、Saint George' s Respiratory Questionnaire⁶⁾ や COPD

assessment test (CAT)⁷⁾ の使用が報告されている。Saint George' s Respiratory Questionnaire は日本語版の使用には許可が必要である。口腔機能障害では Mouthon L らの MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis) がある⁸⁾ が日本語版はない。

CQ2: 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り、推奨する。装具療法は末梢循環障害を考慮すると行わないことを提案する。

推奨度：手指の屈曲伸展運動は 1 B、装具療法は 2 C

解説

全身性強皮症ではびまん皮膚硬化型でより手指に強く皮膚硬化がみられ、屈曲・伸展が困難なために日常生活活動が困難なケースが多く存在する。

手指の屈曲伸展運動は温熱療法との併用として、また Mugii らのようにストレッチによる ROM 訓練⁹⁾ として Poole が効果をレビューしている¹⁰⁾。

パラフィン浴と手指の屈曲伸展運動の併用では、Askew らは 10 例を対象に関節可動域や握力の有意な改善¹¹⁾。Pils らはコントロールにはパラフィン浴なしと RCT 各 8 例で 3 か月間の治療、全例で関節可動域の改善がみられたが、パラフィン浴の有無で有意差はなかった¹²⁾。同様に Sandqvist らはコントロールにはパラフィン浴なしと RCT 各 17 例で 1 か月間の治療、全例で関節可動域の改善がみられ、パラフィン浴ありで有意な改善であった¹³⁾。

Mancuso と Poole は 3 例で 8 週間行った。3 例とも関節可動域が改善した¹⁴⁾。温熱療法との併用が多く報告されているが、皮膚潰瘍の状態によっては感染なども考慮し、使用する必要がある。Seeger らは 19 例に 2 週間の装具療法を実施したが効果はなく、半数以上が脱落した。また皮膚に対する持続的圧迫や伸張などを考慮すると皮膚潰瘍などの末梢循環障害のリスクも高い¹⁵⁾。

CQ3:全身性強皮症に伴う間質性肺炎や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや心臓リハビリテーションは有用か？

推奨文

間質性肺炎に対するリハビリテーションは有用であり、治療の選択肢の 1 つとして提案する。肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは、強皮症に対して報告は少なく有効性は示されていないが、廃用予防の 1 つとして考慮してもよい。

推奨度：間質性肺炎に対するリハビリテーションは 2C、肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは 2D

解説

呼吸のリハビリテーションでは間質性肺炎に対するリハビリテーションの効果の報告は少なかった。近年は閉塞性肺疾患に対するリハビリテーションと類似した方法で能力改善の報告を散見する。麦井らは 2 ヶ月間の短期¹⁶⁾、7 か月間の中期にわたるリハビリテーションの介入効果を症例報告した¹⁷⁾。呼吸リハビリテーションでは、間質性肺炎の運動時の低酸素化の特徴を踏まえ、休憩を挟むインターバ

ルトレーニングが有効である。Someya らは 16 名の間質性肺炎を伴う全身性強皮症に平均 55 日間のリハビリテーションを施行、6 分間歩行距離の延長を認めた¹⁸⁾。

肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは全身性強皮症に限定した報告はなく、エビデンスが確立されていない。6 分間歩行などの機能評価の報告にとどまっている。過度の安静に対しては、運動時の低酸素化や心拍数をモニターし、休憩を挟むインターバルトレニングによる廃用予防が必要である。

CQ4:全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？

推奨文

顔面、口腔に対しての自動ストレッチ運動は有用であり、治療の選択肢の 1 つとして提案する。

推奨度：2C

解説

これまでの顔面、口腔に対してのリハビリテーションでは、Melvin が顔面の表情をつくる様々な筋肉の自動運動を 16 種類に分けて紹介している^{19, 20)}。また、Naylor は開口運動を徒手によりストレッチすることや舌圧子による口腔内のストレッチを報告している^{21, 22)}。麦井らの行った自動ストレッチ運動は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvin の紹介したプログラムを毎日継続していけるように、より簡便に絞り込み、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れた。35 例を対象とした自動ストレッチ運動は 1 ヶ月の短期でも 2 年の経過でも開口幅に効果がみら

れた^{23, 24)}。Maddali-Bongi らは週 2 回 9 週間の徒手療法と自主訓練により、開口幅、顔のスキンスコア、MHISS に改善を認めた²⁵⁾。Yuen らは 48 例を対象に 6 ヶ月間のランダム化比較試験を実施、3 ヶ月で開口幅は改善、6 ヶ月時点では脱落者が多く改善なしという結果であった²⁶⁾。

次にリハビリテーションの診療アルゴリズムを紹介する。現在 3 案を検討中であり、各々の特徴を踏まえ、説明する。図 1 に示す診療アルゴリズムは、1 番シンプルに作成してある。診断後機能障害を評価し、問題点がみられた場合に専門的リハビリテーションを行うという流れに作成した。図 2 に示す診療アルゴリズムは、皮膚硬化の度をびまん皮膚硬化型と限局皮膚硬化型に分類し、より臨床問題となってくるびまん皮膚硬化型がリハビリテーションにおいて重要であることを強調した。また限局皮膚硬化型では、皮膚潰瘍を有する場合に拘縮に対する専門的リハビリテーションが必要であるという流れを作成した。図 3 に示す診療アルゴリズムは図 2 を若干簡便にして顔のリハビリテーションの対象の判断を皮膚硬化の範囲を考慮してびまん皮膚硬化型の部位として作成した。

D. 考 案

全身性強皮症のリハビリテーションについて、1 つの項目として診療ガイドラインに取り上げられた。CQ については、班員の意見より修正され、4 つの項目が取り上げられた。診療アルゴリズムは、2010 年の診療ガイドラインでは検討されておらず、今後の検討課題である。全身性強皮症のリハビリテーション

が日常診療で行われている施設は多いとはいえず、リハビリテーション分野の学会報告も稀である。今後、診療ガイドラインが改定された際には、どのような臨床症状に対してリハビリテーションの適応があるかを明確にする必要がある。手指の皮膚硬化による関節可動域制限がみられる場合でもその程度は、病型分類ではびまん皮膚硬化型の制限が強い。一方で限局皮膚硬化型の手指の関節可動域制限はストレッチ運動の自主トレーニングで維持できることが多い。ただし難治性の皮膚潰瘍を有する場合、付近の関節の不動による関節拘縮の危険性があり、リハビリテーション介入は必要である。このような詳細を示した診療アルゴリズムは図 2 であるが、図 1 と比較すると簡便とはいいがたいかもしれない。今後班員で検討を加え、明確とする必要がある。

本邦において、全身性強皮症のリハビリテーションの必要性についてはまだ十分に知られていないが、これを機に議論を深め、よりよいリハビリテーションの流れができればと考える。

E. 結 論

全身性強皮症 診療ガイドラインにおいて、リハビリテーションの項目が追加された。機能評価、手指のリハビリテーション、呼吸のリハビリテーション、顔のリハビリテーションの 4 つの CQ と診療アルゴリズムを提案した。

F. 文 献

1) Poole JL, Steen VD. The use of the Health

- Assessment Questionnaire(HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*.1991; 4: 27-31.
- 2)Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care & Research*. 2000; 6: 382-387.
- 3)Silman A et al. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. *J Rheumatol* 1998; 25: 79-83.
- 4)Sandqvist G, Eklund M et al. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol*. 2004; 33: 102-107.
- 5)Vanthuyne M et al.Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Research*. 2009; 61: 695-703.
- 6)Beretta L. et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2007; 46: 296-301.
- 7)Someya F. et al. Application of the COPD assessment test (CAT) to patients with interstitial lung disease. *Health* 2014; 6: 2562-2569.
- 8)Mouthon L et al.Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. *Ann Rheum Dis*. 2007; 66: 1651-1655.
- 9)Mugii N. Hasegawa M et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *The Journal of Rheumatology*. 2006; 33: 1586-1592.
- 10)Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*. 2010;22:205
- 11)Askew LJ, Beckett VL, An K, et al. Objective evaluation of hand function in scleroderma to assess effectiveness of physical therapy. *Br J Rheumatol*. 1983; 22: 224-232.
- 12)Pils K, Graninger W, Sadil F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil*. 1991; 1: 19-21.
- 13)Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 2004; 26:981-987.
- 14)Mancuso T, Poole JL. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. *J Hand Ther* 2009; 22:71-77.
- 15)Seeger MW, Furst DE. Effects of splinting in the treatment of hand contractures in progressive systemic sclerosis. *AJOT*. 1987; 41: 118-121.
- 16)麦井直樹, 他. 間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション. *総合リハ*. 2002; 30 : 563-566.
- 17)Mugii N, et al. Reduced hypoxia risk in a systemic sclerosis patient with interstitial lung disease after long-term pulmonary rehabilitation. *Clinical Medicine Insights: Case Reports*. 2011; 4: 53-56.
- 18)Someya F, et al. Pulmonary rehabilitation outcome of exercise-induced oxygen desaturation in systemic sclerosis with interstitial lung disease. *Health*. 2013; 5: 1-5.
- 19)Melvin JL. Systemic sclerosis. In : Melvin JL ,ed. *Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation*. Philadelphia: FA Davis, 1989.
- 20)Melvin JL : *Caring for our hands and face*, AOTA, 1994.
- 21)Naylor WP. Oral management of the scleroderma patient. *J Am Dent Assoc*. 1982; 105: 814-817.

22)Naylor WP, et al. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. Oral Surg. 1984; 57: 508-511.

23)麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者の表情筋に対するリハビリテーションの試み, 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 18 年度総括・分担研究報告書: 2006; 224-232.

24)麦井直樹, 長谷川稔他. 全身性強皮症の顔に対するリハビリテーション. 2010; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 22 年度総括・分担研究報告書: 191-198.

25)Maddali-Bongi S, et al. The rehabilitation of

facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. Rheumatol Int 2010; 18: 1382-1389.

26)Yuen HK, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. Disabil Rehabil.2012; 34: 84-89.

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

図1 リハビリテーションの診療アルゴリズム1案 簡便編

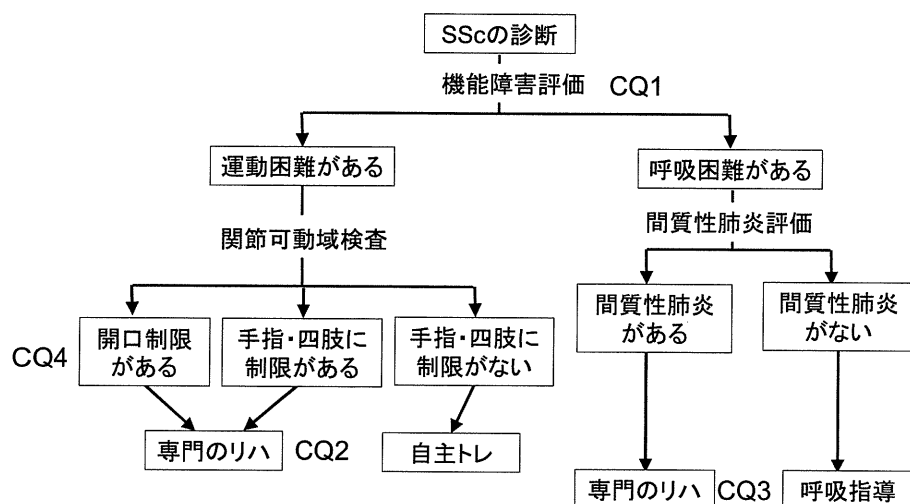


図1

図2 リハビリテーションの診療アルゴリズム2案 詳細編

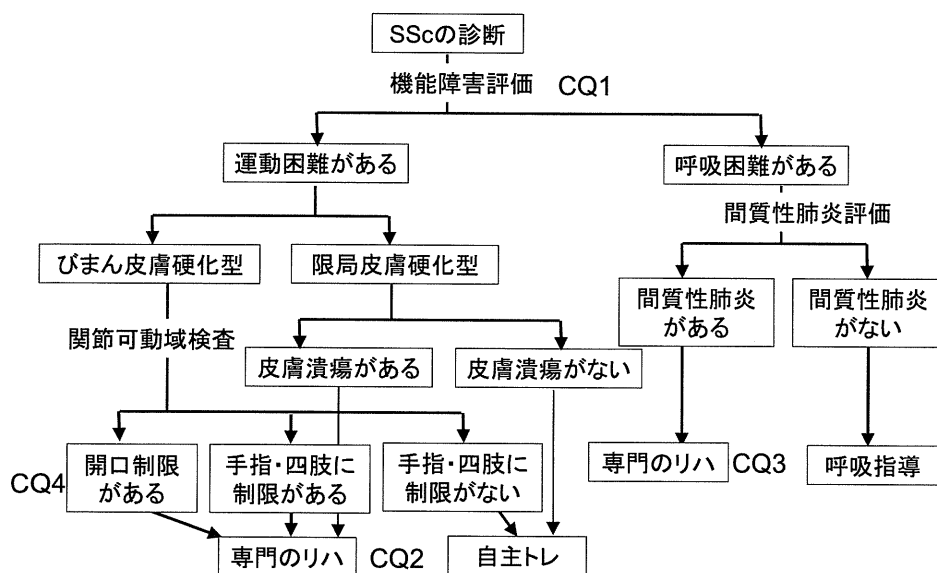


図2

図3 リハビリテーションの診療アルゴリズム3案 折衷案

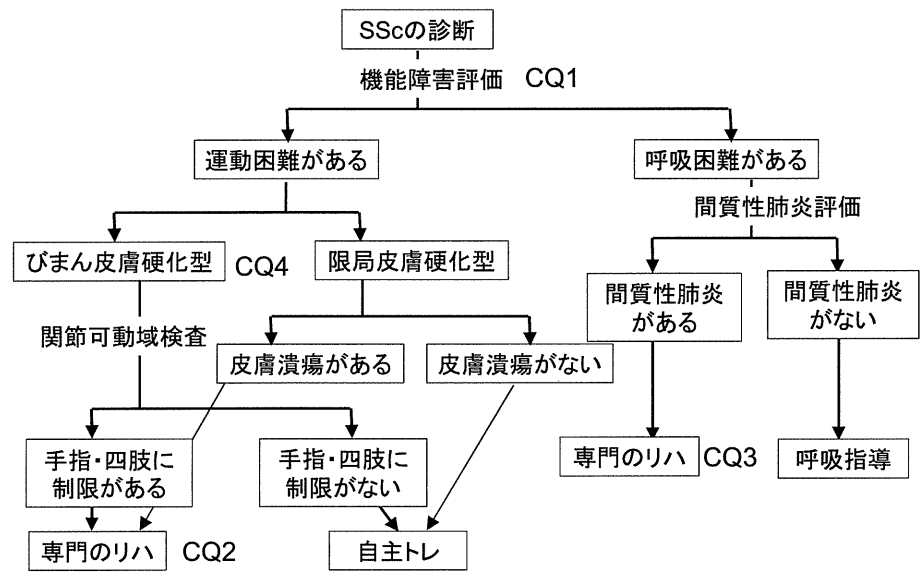


図3

限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の作成

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 浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授
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分子病態学 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 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 沖山奈緒子 筑波大学医学医療系皮膚科 講師
協力者 渡辺 玲 筑波大学医学医療系皮膚科 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

限局性強皮症は、皮膚およびその下床の硬化性変化を来す疾患であり、根治的療法は存在しない。本症は小児に好発し、四肢の成長障害や機能障害をきたし、また顔面などに剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患であり、QOL を大きく障害するため、その診断と重症度の把握は重要である。本疾患の診断基準と重症度分類を作成した。

A. 研究目的

限局性強皮症は、皮膚およびその下床（皮下、筋、骨）の硬化性変化を来す疾患である。本症は、全身性強皮症と異なり、レイノー現象などの循環障害はともなわず、間質性肺炎、逆流性食道炎、肺高血圧、腎クリーゼなどの内臓病変もともなわない。本症は小児に好発し、しばしば四肢の成長障害・機能障害を生じる。また顔面や頭部に剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患である。このように、本症の存在は生命予後には直接関わらないものの、生活の質（QOL）を大

く障害する疾患である。

限局性強皮症の病因は不明であるが、抗核抗体、抗ヒストン抗体、抗1本鎖DNA抗体、リウマチ因子などの自己抗体が高率に出現することから、自己免疫的な機序が発症に関与すると推定されており、皮膚およびその下床を標的とした臓器特異的自己免疫疾患と位置づける考え方が中心となっている。さらに発症の場を決める因子のひとつとして、線状強皮症では多くの例がBlaschko線に沿うことが示されている(1)。Blaschko線は、胎生期において皮膚が形成される過程で、皮膚を構成する幹細胞が増

殖・進展していく線と考えられており、線状強皮症のように若年者に好発する病型では、発生期のモザイクなどに由来する部位特異的な異常が発症に関与している可能性がある。しかしながら、本症の発症機序はいまだに不明であり、今後も厚労省研究班により疫学、病因・病態、治療法についての研究が求められている。

限局性強皮症の診断基準は国内外で明確に定められたものはない。しかしながら、本症を正確に診断し、またその重症度を把握するために、診断基準の作成と重症度の基準の設定が不可欠である。このため、新しく診断基準と重症度基準を作成することとした。

B. 研究方法

過去の国内外の文献を渉猟し、それらを参考にして、限局性強皮症の診断基準と重症度基準を作成した。

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

限局性強皮症の診断基準について、以下に示す案を作成した。

限局性強皮症の診断基準案

- ・境界明瞭な皮膚硬化局面がある
- ・病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある
- ・以下の疾患を除外できる（ただし、合併

している場合を除く）

全身性強皮症、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）瘢痕、硬化性脂肪織炎

重症度分類については、以下に示す案を作成した。

限局性強皮症の重症度基準案

各点数を合計して 2 点以上のものを重症とする

- ・筋病変をともなうもの（画像診断あるいは血清筋酵素上昇） 2 点
- ・関節拘縮による機能障害をともなうもの 2 点

- ・患肢の成長障害をともなうもの 2 点

- ・中枢神経障害をともなうもの 2 点

- ・脳血管障害をともなうもの 2 点

- ・皮疹が多発しているもの* 1 点

- ・顔面・頭部に線状皮疹（剣創状）をともなうもの 1 点

皮疹の新生または拡大がみられるもの 1 点

*皮疹の多発とは次のように定義する

- ・3cm 以上の皮疹が 4 個以上認められるもの

- ・全身を頭頸部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の 7 箇所に分けた場合、その 2 つ以上の部位に皮疹が分布しているもの