

- [77] Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM: Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000, 136:91-5. (レベル V)
- [78] Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Altmeyer P: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol* 2005, 141:847-52. (レベル V)
- [79] Torok KS, Arkachaisri T: Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol* 2012, 39:286-94. (レベル V)
- [80] Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI: Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphoea) in children. *Br J Dermatol* 2006, 155:1013-20. (レベル V)
- [81] Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM: Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol* 2009, 160:1075-82. (レベル V)
- [82] Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, Cron RQ: Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006, 33:609-14. (レベル V)
- [83] Cox D, O' Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R: Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci* 2008, 177:343-6. (レベル V)
- [84] Strauss RM, Bhushan M, Goodfield MJ: Good response of linear scleroderma in a child to ciclosporin. *Br J Dermatol* 2004, 150:790-2. (レベル V)
- [85] Pérez Crespo M, Betlloch Mas I, Mataix Díaz J, Lucas Costa A, Ballester Nortes I: Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol* 2009, 26:118-20. (レベル V)
- [86] Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F: Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48:1410-3. (レベル V)
- [87] Strober BE: Generalized morphea. *Dermatol Online J* 2003, 9:24. (レベル V)
- [88] Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M: Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy. *Lancet* 1994, 343:1233. (レベル V)

- [89] Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M: Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995, 346:1166. (レベルV)
- [90] Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, Boedeker R, Diepgen T, Dierks K, Goerz G, Ruzicka T, Krutmann J: High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36:938-44. (レベルIII)
- [91] Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, Dirschka T, Altmeyer P: Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38:21-6. (レベルV)
- [92] Gruss CJ, Von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC, Lininger J, Reuther T, Kerscher M, Altmeyer P: Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, 17:149-55. (レベルV)
- [93] de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD: Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 2003, 207:298-301. (レベルV)
- [94] Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A: Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60:786-91. (レベルIII)
- [95] Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B: Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol* 2010, 162:445-7. (レベルV)
- [96] Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K, Altmeyer P, von Kobyletzki G, Bacharach-Buhles M: Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001, 18:241-5. (レベルV)
- [97] Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J: UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008, 159:691-6. (レベルV)
- [98] Wang F, Garza LA, Cho S, Kafi R, Hammerberg C, Quan T, Hamilton T, Mayes M, Ratanatharathorn V, Voorhees JJ, Fisher GJ, Kang S: Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2008, 144:851-8. (レベルV)
- [99] Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M: PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996, 132:1280-2. (レベルV)

- [100] Usmani N, Murphy A, Veale D, Goulden V, Goodfield M: Photochemotherapy for localized morphea: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33:698-704. (レベルV)
- [101] El-Mofty M, Zaher H, Bosseila M, Yousef R, Saad B: Low-dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16:43-9. (レベルIII)
- [102] El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, Yousef R, Esmat S, El-Lawindy M, Assaf M, El-Enani G: Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004, 20:148-56. (レベルIII)
- [103] Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T: A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54:440-7. (レベルIII)
- [104] Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L: First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005, 153:815-20. (レベルV)
- [105] Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S: Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat* 2009, 20:10-3. (レベルV)
- [106] Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS: Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39:211-5. (レベルV)
- [107] Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA: Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol* 2010, 146:601-4. (レベルV)
- [108] Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N: Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2010, 63:e102-4. (レベルV)
- [109] Inamo Y, Ochiai T: Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate. *Pediatr Dermatol* 2013, 30:e191-3. (レベルV)
- [110] Coelho-Macias V, Mendes-Bastos P, Assis-Pacheco F, Cardoso J: Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *Int J Dermatol* 2014, 53:1299-302. (レベルV)
- [111] Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E: Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995, 191:25-31. (レベルV)
- [112] Schlaak M, Friedlein H, Kauer F, Renner R, Rogalski C, Simon JC: Successful therapy

- of a patient with therapy recalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photopheresis and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22:631-3. (レベルV)
- [113] Falanga V, Medsger TA: D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990, 126:609-12. (レベルV)
- [114] Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM: Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000, 80:26-7. (レベルV)
- [115] Batchelor R, Lamb S, Goulden V, Stables G, Goodfield M, Merchant W: Photodynamic therapy for the treatment of morphea. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33:661-3. (レベルIII)
- [116] Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC, Dijkmans BA: Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43:1017-23. (レベルII)
- [117] Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, Bell S, Muche R, Wehner-Caroli J, Gaus W, Krieg T: Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36:433-5. (レベルII)
- [118] Papadimitriou A, Chroni E, Anastasopoulos I, Avramidis T, Hadjigeorgiou G, Koutroumanidis M: Continuous muscle fiber activity associated with morphea (localized scleroderma). *Neurology* 1998, 51:1763-4. (レベルV)
- [119] Kim HJ, Jeon BS, Lee KW: Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 2000, 57:576-80. (レベルV)
- [120] Kumar A, Jain R, Daga J: Simultaneous occurrence of neuromyotonia and morphea: a cause-effect relationship? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:802. (レベルV)
- [121] Zivkovic SA, Lacomis D, Medsger TA: Muscle cramps associated with localized scleroderma skin lesions: focal dystonia, neuromyotonia, or nerve entrapment? *J Rheumatol* 2006, 33:2549. (レベルV)
- [122] Cañas CA, Orozco JL, Paredes AC, Bonilla-Abadía F: Successful treatment of hemifacial myokymia and dystonia associated to linear scleroderma "en coup de sabre" with repeated botox injections. *Case Rep Med* 2012, 2012:691314. (レベルV)
- [123] Saad Magalhães C, Fernandes TeA, Fernandes TD, Resende LA: A cross-sectional electromyography assessment in linear scleroderma patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014, 12:27. (レベルV)

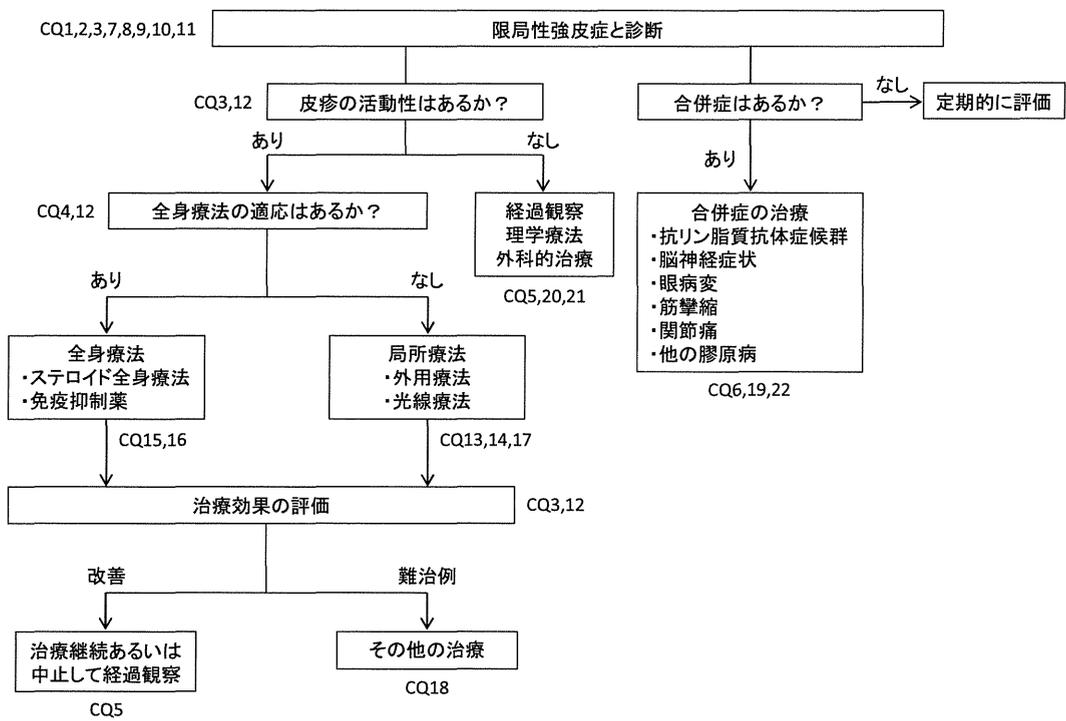
- [124] David J, Wilson J, Woo P: Scleroderma 'en coup de sabre'. *Ann Rheum Dis* 1991, 50:260-2. (レベルV)
- [125] Dunne JW, Heye N, Edis RH, Kakulas BA: Necrotizing inflammatory myopathy associated with localized scleroderma. *Muscle Nerve* 1996, 19:1040-2. (レベルV)
- [126] Richardson RF, Katirji B, Rodgers MS, Preston DC, Shapiro BE: Inflammatory myopathy in hemiatrophy resulting from linear scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis* 2000, 2:73-7. (レベルV)
- [127] Schwartz RA, Tedesco AS, Stern LZ, Kaminska AM, Haraldsen JM, Grekin DA: Myopathy associated with sclerodermal facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 1981, 38:592-4. (レベルV)
- [128] Sommerlad M, Bull R, Gorman C: Morphoea with myositis: a rare association. *Case Rep Rheumatol* 2011, 2011:134705. (レベルV)
- [129] Voermans NC, Pillen S, de Jong EM, Creemers MC, Lammens M, van Alfen N: Morphea profunda presenting as a neuromuscular mimic. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008, 9:407-14. (レベルV)
- [130] Miike T, Ohtani Y, Hattori S, Ono T, Kageshita T, Matsuda I: Childhood-type myositis and linear scleroderma. *Neurology* 1983, 33:928-30. (レベルV)
- [131] Zivković SA, Freiberg W, Lacomis D, Domsic RT, Medsger TA: Localized scleroderma and regional inflammatory myopathy. *Neuromuscul Disord* 2014, 24:425-30. (レベルV)
- [132] Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M: Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol* 2009, 145:127-30. (レベルV)
- [133] Rosenkranz ME, Agle LM, Efthimiou P, Lehman TJ: Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2006, 8:85-97. (レベルV)
- [134] Ghersetich I, Teofoli P, Benci M, Innocenti S, Lotti T: Localized scleroderma. *Clin Dermatol* 1994, 12:237-42. (レベルV)
- [135] Rudolph RI, Leyden JJ: Physiatrics for deforming linear scleroderma. *Arch Dermatol* 1976, 112:995-7. (レベルV)
- [136] Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, Orito H, Yanaba K, Komura K, Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ikuta M, Tachino K, Fujimoto M, Takehara K, Sato S: The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006, 33:1586-92. (レベルV)

- [137] CHAZEN EM, COOK CD, COHEN J: Focal scleroderma. Report of 19 cases in children. *J Pediatr* 1962, 60:385-93. (レベルV)
- [138] Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, Forrest CR, Pope E: En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol* 2010, 37:2174-9. (レベルV)
- [139] Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J: Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology* 2008, 71:1538-45. (レベルV)
- [140] Fain ET, Mannion M, Pope E, Young DW, Laxer RM, Cron RQ: Brain cavernomas associated with en coup de sabre linear scleroderma: Two case reports. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011, 9:18. (レベルV)
- [141] Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA: Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006, 117:e132-6. (レベルV)
- [142] MOURA RA: Progressive facial hemiatrophia. Report of a case showing ocular and neuro-ophthalmologic changes. *Am J Ophthalmol* 1963, 55:635-9. (レベルV)
- [143] Obermoser G, Pfausler BE, Linder DM, Sepp NT: Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:543-6. (レベルV)
- [144] Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrizi A, Gobbi G, Zulian F: Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27:64-7. (レベルV)
- [145] Stone J, Franks AJ, Guthrie JA, Johnson MH: Scleroderma "en coup de sabre": pathological evidence of intracerebral inflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:382-5. (レベルV)
- [146] Chiang KL, Chang KP, Wong TT, Hsu TR: Linear scleroderma "en coup de sabre": initial presentation as intractable partial seizures in a child. *Pediatr Neonatol* 2009, 50:294-8. (レベルV)
- [147] Grosso S, Fioravanti A, Biasi G, Conversano E, Marcolongo R, Morgese G, Balestri P: Linear scleroderma associated with progressive brain atrophy. *Brain Dev* 2003, 25:57-61. (レベルV)
- [148] Asher SW, Berg BO: Progressive hemifacial atrophy: report of three cases, including one observed over 43 years, and computed tomographic findings. *Arch Neurol* 1982, 39:44-6. (レベルV)

- [149] Verhelst HE, Beele H, Joos R, Vanneuville B, Van Coster RN: Hippocampal atrophy and developmental regression as first sign of linear scleroderma "en coup de sabre". *Eur J Paediatr Neurol* 2008, 12:508-11. (レベルV)
- [150] Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S: Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43:335-47. (レベルV)
- [151] Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszal E, Mandera M: Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial sclerodermia, and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006, 22:409-15. (レベルV)
- [152] Kasapçopur O, Ozkan HC, Tüysüz B: Linear scleroderma en coup de sabre and brain calcification: is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol* 2003, 30:2724-5: author reply 5. (レベルV)
- [153] Sathornsumetee S, Schanberg L, Rabinovich E, Lewis D, Weisleder P: Parry-Romberg syndrome with fatal brain stem involvement. *J Pediatr* 2005, 146:429-31. (レベルV)
- [154] Carreño M, Donaire A, Barceló MI, Rumià J, Falip M, Agudo R, Bargalló N, Setoain X, Boget T, Raspall A, Pintor L, Ribalta T: Parry Romberg syndrome and linear scleroderma in coup de sabre mimicking Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2007, 68:1308-10. (レベルV)
- [155] Chung MH, Sum J, Morrell MJ, Horoupian DS: Intracerebral involvement in scleroderma en coup de sabre: report of a case with neuropathologic findings. *Ann Neurol* 1995, 37:679-81. (レベルV)
- [156] Böckle BC, Willeit J, Freund M, Sepp NT: Neurological picture. Unexplained muscle atrophy as the unique preceding symptom of bilateral linear morphea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:310-1. (レベルV)
- [157] Hahn JS, Harris BT, Gutierrez K, Sandborg C: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 15-year-old boy with scleroderma and secondary amyloidosis. *Pediatrics* 1998, 102:1475-9. (レベルV)
- [158] Kanzato N, Matsuzaki T, Komine Y, Saito M, Saito A, Yoshio T, Suehara M: Localized scleroderma associated with progressing ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999, 163:86-9. (レベルV)
- [159] Unterberger I, Trinkla E, Engelhardt K, Muigg A, Eller P, Wagner M, Sepp N, Bauer G: Linear scleroderma "en coup de sabre" coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:661-4. (レベルV)

- [160] Holl-Wieden A, Klink T, Klink J, Warmuth-Metz M, Girschick HJ: Linear scleroderma 'en coup de sabre' associated with cerebral and ocular vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2006, 35:402-4. (レベルV)
- [161] Menascu S, Padeh S, Hoffman C, Ben-Zeev B: Parry-Romberg syndrome presenting as status migrainosus. *Pediatr Neurol* 2009, 40:321-3. (レベルV)
- [162] Higashi Y, Kanekura T, Fukumaru K, Kanzaki T: Scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement. *J Dermatol* 2000, 27:486-8. (レベルV)
- [163] Maletic J, Tsirka V, Ioannides P, Karacostas D, Taskos N: Parry-Romberg Syndrome Associated with Localized Scleroderma. *Case Rep Neurol* 2010, 2:57-62. (レベルV)

限局性強皮症の診療アルゴリズム



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 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	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

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

重症度分類

関節拘縮を伴うもの（上肢） 1点

関節拘縮を伴うもの（下肢） 1点

運動制限を伴うもの（上肢） 1点

運動制限を伴うもの（下肢） 1点

皮疹 が拡大増悪（症状が進行）しているもの

1点

2. 学会発表

なし

合計2点以上を重症とする

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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

1. 特許取得

2. 実用新案登録

3. その他

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

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	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	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	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、昨年度は clinical question (CQ) を設定し、今年度は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った。

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見て、厚生労働省強皮症調査研究班の班員と強皮症研究会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軽視としたものを CQ 案として収集した。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。

次にそれぞれの CQ に回答するため、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、[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 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た。

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□印で示した。

(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

本研究分担者は好酸球性筋膜炎の 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] 注意すべき合併症は何か?
- [CQ2] 本症の発症誘因には何があるか?
- [CQ3] 本症の診断にどのような臨床所見が有用か?
- [CQ4] 本症の診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か?
- [CQ5] 本症の診断や生検部位の検索・病勢の評価に画像検査は有用か?
- [CQ6] 皮膚生検は診断のために有用か?
- [CQ7] 末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜炎の好酸球浸潤は本症の診断に必須か?
- [CQ8] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か?
- [CQ9] 本症に副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か?
- [CQ10] 本症の寛解後に治療を中止することは可能か?
- [CQ11] 本症に外用薬は有用か?
- [CQ12] ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か?
- [CQ13] 光線療法は有用か?
- [CQ14] 皮膚硬化にリハビリテーションは有用か?
- [CQ15] 上記以外で有用な治療法はあるか?

[CQ16] 本症は自然寛解することがあるか？

(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、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る。

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 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)

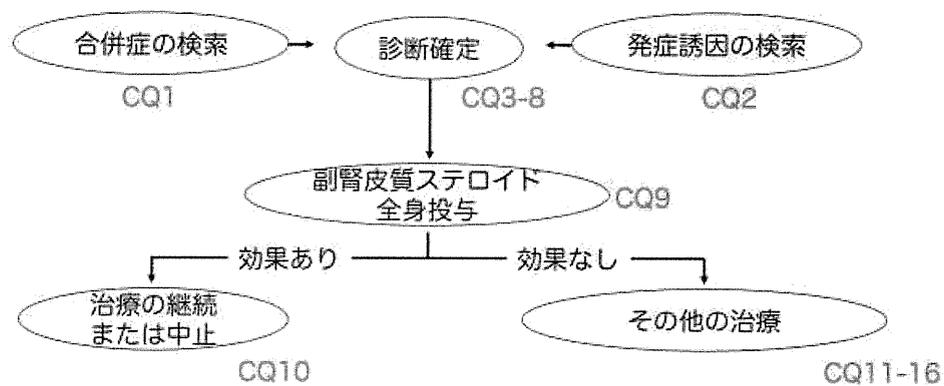
2) 患者Pに対して治療Cにくらべ治療Iを行うことを提案する(2C)
 = (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

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 ; 診療アルゴリズム

好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム



CQ1 発症誘因には何があるか？

推奨文：本症の発症に関連する因子として運動や労作を考慮する事を推奨する。

推奨度：1D

解説：

本症の一部には発症誘因の存在が疑われるケースがあり、例えば 30～46%の患者で発症直前に激しい運動、労作あるいは打撲などの外傷の既往を有することから、傷害された筋膜での非特異的炎症と組織から流出した抗原に対する自己免疫反応が発症機序の一つとして考えられている 1-3)。エビデンスレベルは低いですが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を 1D とした。

その他、限局性強皮症と同様に *Borrelia burgdorferi* 抗体陽性例が存在し、*Borrelia* 感染が発症に関与している可能性が指摘されている 4)。マイコプラズマ感染症との関連も報告されている 5)。

薬剤に関してはスタチン系薬剤 6, 7)、フェニトイン 8)、ACE 阻害薬の ramipril9)、ヘパリン 10)は本症の発症との関連が疑われている。L-トリプトファン製造過程で混入した不純物 11)や、トリクロロエチレン・トリクロロエタンなど有機溶媒との接触によっても本症類似の症状が出現することが知られている 12-14)。

また、血液透析の開始 15)、放射線療法 16)、Graft-versus-host disease (GVHD)も誘因となることが報告されている 17)。

CQ2 診断にどのような臨床所見が有用か？

推奨文：orange-peel-like appearance や groove sign を本症の診断に有用な臨床所見として推奨する。

推奨度：1D

解説：

本症は四肢対側性の板状の皮膚硬化と関節の運動制限を特徴とする。顔や手指は通常おかされない。また、病変部皮膚では特徴的な腫脹と皺の形成により orange peel-like appearance (peau d'orange appearance) を呈する。Berianu らの報告では 16 人中 8 人 (50%)に出現し、経過の長い症例に多い 18)。また、Groove sign は表在静脈にそって皮膚が陥凹する所見で、患肢を挙上する事で著明になる。表皮と真皮上層は真皮下層や血管周囲に比べて本症の線維化の影響を受けにくく可動性があるため、末梢血管の血流が減ると内側から引っ張られて陥凹すると考えられ、Lebeaux らの報告では 34 人中 18 人(53%)に認めている 19)。

これらの臨床所見の診断における有用性についてエビデンスレベルの高い検討はみられないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を 1D とした。

CQ3 診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か？

推奨文：末梢血好酸球数、血沈および血清アルドラーゼ値を本症の診断や疾患活動性のマーカーとして参考にする事を推奨する。

推奨度：1D

解説：

本症にみられる血液検査異常として、まず末梢血好酸球増多は報告によって基準が異なるが約 63～86%に出現する 20-22)。一過性で急性期にのみみられる事も多く、治療後に低下し疾患活動性と相関することが報告されている 23)。ときに鑑別が必要となる全身性強皮症では約 7%と稀であるため、鑑別の参考になる 20, 24)。

血清 IgG 値は約 35～72%で上昇し、病勢と相関する例もあるが、Seibold らの検討では有意な相関を認めていない 20,22,25-27]。一方、血沈亢進は約 29～80%にみられ、疾患活動性と相関する 20, 26, 27)。

血清クレアチニンキナーゼ値は通常正常であるが、血清アルドラーゼ値の上昇が約 60%にみられ、治療によって低下し皮膚症状の再燃時に再上昇することが報告されており、疾患活動性の指標として有用である 18, 23, 28, 29)。治療により他の検査異常よりも遅れて正常化し、再燃時には最も鋭敏に上昇するとする報告もある 23)。

これらに加えて、血清可溶性 IL-2 受容体値、血清 type III procollagen aminopeptide 値、血清免疫複合体値、血清 TIMP-1 値なども本症の疾患活動性のマーカーとしての有用性が報告されている 26, 27, 30, 31)。

以上より、エビデンスの高い報告は存在しないものの、末梢血好酸球数、血沈および血清アルドラーゼ値を本症の診断や疾患活動性の評価に有用な血液検査異常と考え、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと推奨度を 1D とした。

CQ4 診断や生検部位の検索・病勢の評価に画像検査は有用か？

推奨文：本症の診断に有用な画像検査として MRI を推奨し、超音波検査を提案する。また、MRI を症例によっては生検部位の決定や病勢・治療反応性の評価にも有用な検査として提案する。

推奨度：診断における MRI:1D、生検部位の検索・病勢の評価における MRI:2D、診断にお

ける超音波検査:2D

解説：

本症の診療に有用な可能性のある非侵襲的な画像検査として、まず MRI 検査は筋膜の浮腫・炎症の有無を同定することができ (32-34)、生検が出来ない症例においても診断に有用と考えられる。エビデンスレベルは低いが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。生検部位の決定や病勢・治療反応性の評価にも有用であった症例も報告されている (32-34)。

また、本症では正常対照群と比べて超音波検査(12-MHz・B-mode)にて皮下組織が菲薄化しているとされる (35)。また、プローブで皮膚を圧迫した際の皮下組織の圧縮率が本症では全身性強皮症などその他の線維化疾患と比べて有意に減少していると報告されており、本症の診断に有用である (35)。

一方、エビデンスには乏しいものの、MRI が施行できない場合には CT の使用も考慮される。

CQ5 皮膚生検は診断のために有用か？

推奨文： 皮膚生検は本症の診断に有用であり、皮膚から筋膜までの en bloc 生検を推奨する。

推奨度： 1D

解説：

本症の病変部の病理組織学的所見として、病初期には筋膜・皮下組織深部の浮腫とリンパ球・形質細胞・組織球および好酸球など多彩な炎症細胞の浸潤がみられる (36, 37)。病態の進行に伴い表皮の萎縮、筋膜の肥厚や皮下組織・真皮下層の膠原線維の膨化・増生が主体となる。多数例の検討では表皮萎縮は 16%、膠原線維の膨化・増生は 40-70%、好酸球浸潤は 65-80%程度にみとめ、皮下脂肪織の隔壁の肥厚は半数以上、筋膜肥厚はほぼ全ての症例で見られた (19, 23, 37, 38)。

文献上、本症が疑われた例のほとんどが皮膚生検により診断されており、とくに表皮から筋膜・筋肉表層まで含めた en bloc 生検が診断に有用である。一方、全身性強皮症や限局性強皮症では線維化の主座が真皮であるのに対し、本症の線維化は筋膜・皮下組織から発生し真皮深層に波及する (37)ため、筋膜・筋肉を含まない通常の皮膚生検は診断的価値が低い。また、パンチ生検では十分な深さまで採取できないため、本法を施行された 3 例では診断に結びつかなかったという報告がある (23)。したがって、本症の皮膚生検の際には、en bloc 生検で十分な深さまで採取することを心がける必要がある。エビデンスレベルは低いが、

当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。

CQ6 末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は診断に必須か？

推奨文：末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は本症の診断に有用だが必須ではなく、臨床像、検査所見および組織学的特徴より総合的に診断することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

本症がはじめて報告されたのは 1974 年で、Shulman が末梢血好酸球増多、四肢を中心とした深在性の皮膚硬化と肘・膝の屈曲拘縮を示した 2 例を報告し、Diffuse fasciitis with eosinophilia という疾患名を提唱した 1)。その後 Rodnan らは同様の 6 症例を報告したが、末梢血の好酸球増加だけではなく、筋膜にも好酸球が多数浸潤しているのを見出し、Eosinophilic fasciitis という病名を用いている 39)。このように当初は好酸球の関与が特徴の疾患と考えられ現在まで Eosinophilic fasciitis という疾患名が一般的になったが、その後末梢血での好酸球数増多に乏しい例や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤が目立たない症例も一定数存在することが明らかとなり、diffuse fasciitis with or without eosinophilia という疾患名も知られるようになっていく。実際、末梢血好酸球増多は報告によって基準が異なるが約 63～86%に出現するとされ全例には見られない 20-22, 24, 40)。一過性で急性期にのみみられる事も多い 23)。また、病理組織像における好酸球浸潤も局所的かつ一過性で 20 例中 13 例でしか見られなかったという報告もあり 23, 37)、Endo らの集計でも 76 例中 61 例(80.2%)である 38)。

以上より末梢血での好酸球数増多や病理組織像における好酸球浸潤は本症の診断に有用であるが必須ではなく、臨床像、検査所見および組織学的特徴より総合的に診断することを推奨する。エビデンスレベルは低いですが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。

CQ7 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

推奨文：好酸球性筋膜炎は強皮症で見られるような手指・顔面の皮膚硬化、爪郭部毛細血管異常や抗核抗体・全身性強皮症特異的自己抗体を欠き、orange peel-like appearance や好酸球増多を呈する事を両者の鑑別に有用な所見として考慮する事を推奨する。

推奨度：1D