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チ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チ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、治療を包括したエン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 日時点に 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、本ガン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

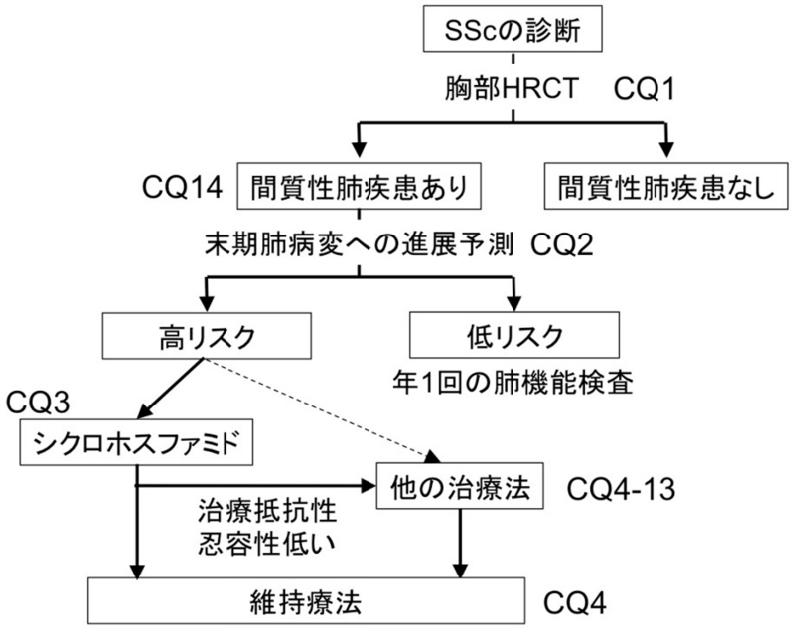

図 1.　全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の診療アルゴリズム