

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	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分野 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	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座 特任准教授
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分野 教授

研究要旨

間質性肺疾患（ILD）は全身性強皮症（SSc）の死因の第一位を占め、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、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いる。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重症度分類と診療ガイドライン案を作成した。日本皮膚科学会ホームページに掲載することでパブリックコメントを求めた上で最終版を作成した。

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通常ない。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、均てん化の促進に役立つ。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2016年にアップデートされたSSc治療レコメンデーションがある¹⁾。この中のILDに関する記載では、進行性ILDを有する例でのシクロホスファミド、急速進行性で臓器不全に陥るリスクの高い例での自己末梢血幹細胞移植

が推奨されているにすぎない。これら限定的な推奨のみでは実際の診療における有用性は低い。そこで、今回は2015年5月時点で掲載された論文をもとに、SSc-ILD重症度分類、診断・病型分類・治療を包括した診療ガイドライン案の作成し、パブリックコメントを求めた上で最終版とした。

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。また、重症度分類案も長期の機能、生命予後予測の観点から既報を元に作成した。ガイドライン作成委員会での議論により修正した最終案を日本皮膚科学会のホームページで公開しパブリックコメントを求めた。

(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

1) 診療ガイドライン

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の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。

2) 重症度分類

長期の生命予後の予測に有用な研究結果が豊富なGohらが提唱した分類を基本とした2)。この分類では、胸部HRCTにおけるSSc関連病変の広がり(FVCによりlimitedとextensiveに層別化する。病変の広がりが20%を越える、あるいはFVCが70%未満で死亡リスクが2.5-3倍高まる。すりガラス影が主体の早期例ではFVC低下を伴わないケースが多いことから、予後不良例の重症度を高く分類することが必要と考え、FVCよりHRCT所見を上位に設定した(図1)。

3) パブリックコメント

ホームページ掲載期間にパブリックコメントはなく、委員会で作成した最終案をそのまま診療ガイドライン、重症度分類として採用

した。

D. 考案

今回、文献検索から SSc-ILD の重症度分類と診療ガイドラインを作成した。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。ガイドライン作成後に無作為二重盲検比較試験でミコフェノール酸モフェチルがシクロホスファミドと同等の FVC 低下阻止効果を有すること 3)、トシリズマブがプラセボ対照に比べて 48 ヶ月の FVC 低下を有意に抑制することが報告された 4)。また、リツキシマブ、ニンテダニブなど SSc-ILD に対して有用な可能性のある治療薬の臨床試験が実施中である。これら結果を踏まえ数年以内に本ガイドラインのアップデートが必要と考えられる。

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を作成した。

F. 文献

1. Kowal-Bielecka O, Fransen J, Avouac J, et al. Update of EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2016, In press. doi:10.1136/annrheumdis-

2016-209909

2. Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(11): 1248-54.
3. Tashkin DP, Roth MD, Clements PJ, et al. Mycophenolate mofetil versus oral cyclophosphamide in scleroderma-related interstitial lung disease (SLS II): a randomised controlled, double-blind, parallel group trial. *Lancet Respir Med* 2016; 4(9): 708-19.
4. Khanna D, Denton CP, Jahreis A, et al. Safety and efficacy of subcutaneous tocilizumab in adults with systemic sclerosis (faSScinate): a phase 2, randomised, controlled trial. *Lancet* 2016; 387(10038): 2630-40.

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. SSc-ILD の診療アルゴリズム

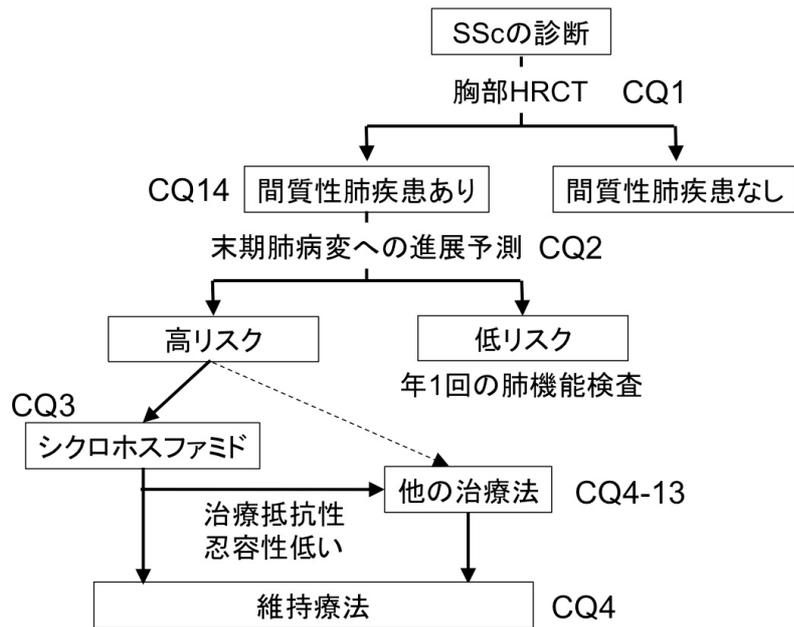


図 2. SSc-ILD の重症度分類

重症度分類(間質性肺疾患)

