

**全身性強皮症
限局性強皮症
好酸球性筋膜炎
硬化性萎縮性苔癬
診断基準・重症度分類・診療ガイドライン**

平成28年度厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業)
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

はじめに

2004年に厚生労働省強皮症調査研究班により「強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針」が作成され、2007年に改訂された。2010年にはevidence-based medicine(EBM)に基づいた「全身性強皮症診療ガイドライン」が公表された。本研究班では欧米の全身性強皮症の診断基準の改定および治療の変化に対応するため、今回新たに全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを作成するとともに、これに加えて従来診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが存在しなかった皮膚線維化疾患である限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインを新たに作成することとなった。

これら診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「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、全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会前委員長によって構成された委員会(別表)が作成したものである。全身性強皮症の診断基準に関しては2013年ACR/EULARから発表された分類基準を参考にしつつ、本邦の従来の診断基準に改訂を加えることとした。全身性強皮症の重症度分類に関しては過去の重症度分類を参考としつつACR/EULARでの議論をふまえ、肺病変など一部を変更した。全身性強皮症の診療ガイドラインに関しては、過去に作成したものを参考としつつ、最近数年での治療の変遷を鑑みてCQ(クリニカル・クエスチョン)を変更、追加するとともに各CQに対して、エビデンスに基づいて推奨文、推奨度、解説を作成した。

限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬については従来診断基準がなかったため、委員会で疾患概念を議論し新たに診断基準を作成した。重症度分類についても現存のものがないため、委員会で重症例について議論し新たに重症度分類を作成した。診療ガイドラインも現在まで存在しないため今回新たに重要なCQを挙げ、委員会で議論をして絞り込むとともに、各CQに対してはエビデンスに基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。

1、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定の目的と対象

全身性強皮症の治療の進歩により、ある程度の有効性を示す薬剤が同定されてきた。しかし、進行した症例では有効性は低くなるだけでなく、副作用のためむしろ有害である場合もある。従って、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。我々は、各臓器について早期病変の評価法の開発を目的として2003年に全身性強皮症診断基準を、2011年に全身性強皮症早期診断基準を作成した。さらに、2013年11月米国リウマチ学会と欧州リウマチ学会が共同で感度・特異度を高めた新たな強皮症診断基準を作成したことを受けて、診断基準・重症度分類を改訂するとともに、最新のエビデンスに基づいて診療ガイドラインに改訂を加えたものが本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインである。

また限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬には明確な診断基準がなく、広く認められた重症度分類もないため、疾患概念の確立、定義を重視してこれらの診断基準・重症度分類を作成した。また、これら皮膚線維化疾患の診療ガイドラインは存在しないため、世界に先駆けて診療ガイドラインを策定した。

特にこれら全ての診療ガイドラインは新Minds診療ガイドライン作成マニュアルに従い、EBMに基

づいて **CQ** (臨床的・クエスチョン) を設定し、利用し易く、かつ最新のエビデンスに基づいた信頼できる診療ガイドラインを作成することを目標とし、各疾患に関する診療上の疑問点・問題点に対して、可能な限り具体的な指針を提示した。

2、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの位置づけ

本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは現時点における本邦での強皮症・皮膚線維化疾患の治療の標準を示すものであるが、患者においては基礎疾患の違い、症状の程度の違い、あるいは合併症などの個々の背景の多様性が存在することから、診療にあたる医師が患者とともに治療方針を決定すべきものであり、その診療内容が本ガイドラインに完全に合致することを求めるものではない。また、医療訴訟等に引用される性質のものでもない。

3、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの基本方針と構成

診断基準については診断に関する基準項目、除外項目を作成し、これを委員で検討し、取捨選択した。重症度分類については各臓器毎に重症度 score を作成し、これを委員で検討し、取捨選択した。診療アルゴリズムについては各疾患、各臓器毎に治療上の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 (**CQ**) で作成し、これを委員で検討し取捨選択した。

各 **CQ** に関するエビデンスの収集については Medline、PubMed、医学中央雑誌 Web、ALL EBM Reviews のうち Cochrane database systematic reviews を用いた。さらに各自ハンドサーチのものを加えた。ランダム化比較試験(Randomized Controlled Trial: RCT)のシステマティック・レビュー、個々の RCT の論文を優先した。それらが収集できない場合は、コホート研究、症例対照研究などの論文を採用した。さらに症例集積論文も一部参考としたが、基礎的実験の文献は除外した。

収集した文献については以下に示す新 Minds のエビデンスレベルの分類基準にしたがって A から D までの4段階に分類した。次に各 **CQ** については新 Minds 推奨グレードに従って「1」、「2」および「なし」の3段階に分類した。ただし、本文中の推奨度が必ずしも上記に一致しない場合、例えば国際的にも本症診療に関するエビデンスが不足している状況、また海外のエビデンスがそのまま我が国に適用できない実情を考慮し、さらに実用性を勘案し、委員会のコンセンサスとしての推奨度を決定した。この場合には、解説文中に「文献の推奨度は C であるが、委員会のコンセンサスを得て B とした」といった注釈をつけた。

さらに本診療ガイドラインにおいては各臓器毎の診療ガイドラインをアルゴリズムの形式で提示し上述の **CQ** をアルゴリズム上に位置付けた。

4、資金提供者、利益相反

本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定に要した費用はすべて厚生労働省科学研究費補助金(難治性疾患等政策研究事業(難治性疾患政策研究事業))「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」の予算によって賄われており、特定の団体・企業、製薬会社などから支援を受けていない。また、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定に参画する委員(別表)

は、本解説の策定にあたって明らかにすべき利益相反はない。

5、公開前のレビュー

本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの公開に先立ち、一般的な利用者と考えられる日本皮膚科学会会員に公開して意見聴取と集約を行い、その結果を反映させた。

6、更新計画

本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは3年を目途に更新する予定である。ただし、部分的更新が必要になった場合は、適宜、日本皮膚科学会ホームページおよび強皮症研究会議ホームページ上に掲載する。

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委員会
委員長 尹 浩信

全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

- 委員 浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
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
川口鎮司 東京女子医科大学リウマチ科臨床教授
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大学院教授
後藤大輔 筑波大学医学医療系内科准教授
佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
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
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
藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科教授
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

- 委員長 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

限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

- 委員 浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科教授
石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
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
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
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
山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科教授

- 委員長 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

好酸球性筋膜炎 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

委員 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
山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科教授
浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
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
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
藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科教授

委員長 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

硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

委員 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
石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
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
竹原和彦 金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学教授
藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科教授
山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科教授

委員長 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

表 1. 新 Minds 推奨グレード

推奨の強さの提示について

推奨グレード

1	推奨する
2	提案する
なし	決められない場合

エビデンスのレベル分類

A	効果の推定値に強く確信がある
B	効果の推定値に中程度の確信がある
C	効果の推定値に対する確信は限定的である
D	効果の推定値がほとんど確信できない

エビデンスレベル対応について

<参考>表2. エビデンスレベル対応表

旧エビデンスレベル分類	本ガイドラインにおけるエビデンスレベル分類
I システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス	A I, II
II 1つ以上のランダム化比較試験による	B III
III 非ランダム化比較試験による	C IV
IVa 分析疫学的研究（コホート研究）	D VまたはVI
IVb 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	

推奨文は推奨の強さにエビデンスの強さ（A、B、C、D）を併記する。

- （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 に比べ治療 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）

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

はじめに	i
全身性強皮症・限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会メンバー	iv
新 Minds 推奨グレード	vi
エビデンスレベル対応について	vii
1. 診断基準	1
2. 重症度分類	2
全身一般	2
皮膚	3
肺	4
消化管	5
腎	6
心臓	7
肺高血圧症	8
血管	9
3. 診療ガイドライン	10
皮膚	10
皮膚硬化の診療アルゴリズム	10
Clinical Question のまとめ	11
CQ1. modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か?	11
CQ2. どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか?	12
CQ3. 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か?	13
CQ4. 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか?	14
CQ5. D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か?	14
CQ6. シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か?	15
CQ7. メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か?	15
CQ8. 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?	15
CQ9. リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か?	16
CQ10. 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?	17
CQ11. イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か?	18
CQ12. その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか?	18
CQ13. 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か?	19
CQ14. 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か?	19

文献	20
肺	26
間質性肺病変の診療アルゴリズム	26
Clinical Question のまとめ	27
CQ1. SSc 診断時に ILD のスクリーニングをすべきか?	27
CQ2. 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は?	28
CQ3. シクロホスファミドは有用か?	29
CQ4. アザチオプリンは有用か?	30
CQ5. ミコフェノール酸モフェチルは有用か?	30
CQ6. カルシニューリン阻害薬は有用か?	31
CQ7. 副腎皮質ステロイドは有用か?	31
CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は有用か?	32
CQ9. イマチニブは有用か?	32
CQ10. 生物学的製剤 (TNF 阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ) は有用か?	33
CQ11. リツキシマブは有用か?	33
CQ12. ピルフェニドンは有用か?	34
CQ13. 自己末梢血造血幹細胞移植は有用か?	34
CQ14. プロトンポンプ阻害薬は有用か?	35
文献	36
消化管	45
消化管病変の診療アルゴリズム	45
Clinical Question のまとめ	46
CQ1. 上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善は有用か?	47
CQ2. 上部消化管蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か?	47
CQ3. 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬 (PPI) は有用か?	48
CQ4. 六君子湯は上部消化管の症状に有用か?	48
CQ5. 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か?	48
CQ6. 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か?	49
CQ7. 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か?	49
CQ8. 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か?	49
CQ9. 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か?	50
CQ10. 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か?	50
CQ11. 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か?	51
CQ12. 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か?	51
CQ13. 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か?	51
CQ14. 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か?	51
CQ15. 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か?	52

CQ16. 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か？	52
CQ17. 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か？	52
CQ18. 重篤な下部消化管病変に対して在宅中心静脈栄養は有用か？	53
文献	53
腎	59
腎病変の診療アルゴリズム	59
Clinical Question のまとめ	60
CQ1. SScの腎障害は、強皮症腎クリーゼ (SRC)以外の病態も存在するか？	60
CQ2. 正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？	61
CQ3. SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？	61
CQ4. SRC における重症度や予後を決定する因子は何か？	62
CQ5. SRC の治療にはアンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害薬は有用か？	63
CQ6. SRC の治療にはアンジオテンシン受容体拮抗薬は第一選択薬として有用か？	63
CQ7. ACE 阻害薬に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？	63
CQ8. SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？	64
CQ9. SRC における血液透析は有用か？	64
CQ10. SRC の腎移植療法は有用か？	64
文献	65
心臓	68
心臓病変の診療アルゴリズム	68
Clinical Question のまとめ	69
CQ1. 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？	69
CQ2. その他に全身性強皮症に伴う心臓病変にはどのようなものがあるか？	70
CQ3. 全身性強皮症に伴う心臓病変の血清学的指標はあるか？	70
CQ4. 全身性強皮症に伴う心臓病変を検出するための検査にはどのようなものがあるか？	70
CQ5. 全身性強皮症に伴う心臓病変に Ca 拮抗薬は有用か？	71
CQ6. 全身性強皮症に伴う心臓病変に ACE 阻害薬や ARB は有用か？	71
CQ7. その他に全身性強皮症に伴う心臓病変に有用な治療法はあるか？	72
CQ8. 全身性強皮症に伴う心臓病変に免疫抑制療法は有用か？	72
文献	72
肺高血圧症	75
肺高血圧症の診療アルゴリズム	75
Clinical Question のまとめ	76
CQ1. 全身性強皮症(SSc)における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？	77
CQ2. 全身性強皮症による肺動脈性肺高血圧症(SSc-PAH)をきたすリスク因子は何か？	78

CQ3. SSc-PAH のスクリーニングに有用な検査にはどのようなものがあるか？	78
CQ4. 右心カテーテルを施行する基準は？	79
CQ5. 全身性強皮症に伴う PH の中で、肺静脈閉塞症(PVOD)様病変の合併頻度は？その鑑別法は？	79
CQ6. 全身性強皮症に伴う PAH の予後を規定する因子は？	80
CQ7. SSc-PAH に対して支持療法は必要か？	81
CQ8. 全身性強皮症に伴う PH に免疫抑制療法は有用か？	82
CQ9. 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対して薬剤介入するべきか？	82
CQ10. WHO 機能分類(FC)II 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？	83
CQ11. WHO 機能分類III度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？	84
CQ12. WHO 機能分類IV度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？	85
CQ13. SSc-PAH の治療目標は？	85
CQ14. 間質性肺病変に伴う PH(ILD-PH)の場合に肺血管拡張薬を使用するべきか？	86
CQ15. SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？	86
CQ16. SSc-PAH に対してイマチニブは有用か？	87
CQ17. SSc-PAH に対してリツキシマブは有用か？	87
文献	87
血管	94
血管病変の診療アルゴリズム	94
Clinical Question のまとめ	95
CQ1. 血管病変の出現を予測する指標はあるか？	95
CQ2. 禁煙は血管病変の予防・改善に有用か？	96
CQ3. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？	96
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？	96
CQ5. プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？	97
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？	98
CQ7. 抗トロンビン薬は血管病変に有用か？	98
CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？	98
CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は血管病変に有用か？	99
CQ10. 高圧酸素療法は血管病変に有用か？	100
CQ11. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？	100
CQ12. 交感神経切除術は血管病変に有用か？	100
CQ13. 交感神経ブロックは血管病変に有用か？	101
CQ14. スタチンは血管病変に有用か？	101
CQ15. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用薬は？	101
CQ16. 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？	102
文献	102

リハビリテーション.....	108
リハビリテーションの診療アルゴリズム.....	108
Clinical Question のまとめ.....	108
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？.....	109
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？.....	109
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？.....	110
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？.....	110
文献.....	110

Ⅱ. 限局性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準	113
2. 重症度分類	114
3. 診療ガイドライン	115
限局性強皮症の診療アルゴリズム	115
Clinical Question のまとめ	116
CQ1. 本症はどのように分類できるか?	118
CQ2. 皮膚生検は診断のために有用か?	124
CQ3. 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か?	125
CQ4. 本症の病変の広がりへの評価に有用な画像検査は何か?	126
CQ5. 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか?	127
CQ6. 本症の注意すべき合併症は何か?	128
CQ7. 本症と限局性皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か?	129
CQ8. 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か?	130
CQ9. 本症は全身性強皮症に移行することがあるか?	130
CQ10. 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か?	131
CQ11. 本症と深在性エリテマトーデスの鑑別に役立つ所見は何か?	132
CQ12. どのような皮膚病変を治療対象とするべきか?	132
CQ13. 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か?	135
CQ14. 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か?	135
CQ15. 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か?	136
CQ16. 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か?	137
CQ17. 皮膚病変に対して光線療法は有用か?	139
CQ18. 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・光線療法以外で有用な治療はあるか?	140
CQ19. 筋攣縮に対して有用な治療はあるか?	142
CQ20. 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対する治療は何か?	144
CQ21. 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か?	144
CQ22. 脳病変に対して有用な治療はあるか?	145
文献	146

Ⅲ. 好酸球性筋膜炎の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準	156
2. 重症度分類	157
3. 診療ガイドライン	158
好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム	158
Clinical Question のまとめ	159
CQ1. 発症誘因には何があるか?	160
CQ2. 診断にどのような臨床所見が有用か?	160
CQ3. 診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か?	161
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?	162
CQ5. 皮膚生検は診断のために有用か?	162
CQ6. 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診断に必須か?	163
CQ7. 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か?	163
CQ8. 注意すべき合併症は何か?	164
CQ9. 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か?	164
CQ10. 寛解後に治療を中止することは可能か?	164
CQ11. 外用薬は有用か?	165
CQ12. ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か?	165
CQ13. 光線療法は有用か?	166
CQ14. リハビリテーションは有用か?	166
CQ15. 上記以外で有用な治療法はあるか?	166
CQ16. 自然寛解することがあるか?	167
文献	167

IV. 硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準	173
2. 重症度分類	174
3. 診療ガイドライン	175
硬化性萎縮性苔癬の診療アルゴリズム	175
Clinical Question のまとめ	175
CQ1. 他の病名で呼ばれることはあるか?	176
CQ2. 診断にどのような臨床所見が有用か?	176
CQ3. 診断に皮膚生検は有用か?	177
CQ4. 自然軽快することはあるか?	178
CQ5. 副腎皮質ステロイドの外用薬は有用か?	178
CQ6. タクロリムス軟膏の外用は有用か?	179
CQ7. 光線療法は有用か?	180
CQ8. 外科的治療は有用か?	181
文献	181

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準

大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

小基準

- ① 手指に局限する皮膚硬化*1
- ② 爪郭部毛細血管異常*2
- ③ 手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍*3
- ④ 両側下肺野の間質性陰影
- ⑤ 抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ I) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体のいずれかが陽性

除外基準

以下の疾患を除外すること

腎性全身性線維症、汎発型限局性強皮症、好酸球性筋膜炎、糖尿病性浮腫性硬化症、硬化性粘液水腫、ポルフィリン症、硬化性萎縮性苔癬、移植片対宿主病、糖尿病性手関節症、Crow-Fukase 症候群、Werner 症候群

診断の判定

大基準、あるいは小基準①及び②～⑤のうち 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断する。

注釈

- *1 MCP 関節よりも遠位にとどまり、かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る
- *2 肉眼的に爪上皮出血点が 2 本以上の指に認められる#、または capillaroscopy あるいは dermoscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる##
- *3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

爪上皮出血点 (図 1) は出現・消退を繰り返すため、経過中に 2 本以上の指に認められた場合に陽性と判断する

図 2 に示すような、毛細血管の拡張 (矢頭)、消失 (点線内)、出血 (矢印) など

図 1. 爪上皮出血点

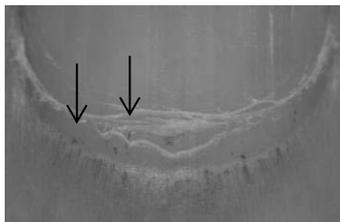
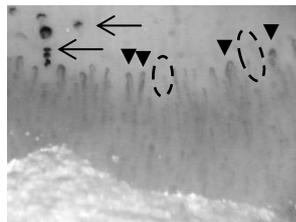


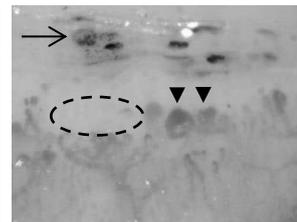
図 2. capillaroscopy 像
健常人



全身性強皮症



全身性強皮症



総論

Medsger らは、重症度 (severity) は damage (不可逆的な変化) と activity (可逆的な変化) の相加的なものと定義している 1)。国際的には、本症の重症度としては、modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) が使用され 2)、各種臨床試験の endpoint として評価の中心となっている。確かに mRSS は、一般的に内臓病変などとも相関し、治療などにより比較的短期間に変化することより、1~2 年以内の臨床試験には有用であろう。

しかしながら、皮膚硬化は、軽度ながらも肺線維症の高度な例も存在することより、個々の症例においては、mRSS のみが重症度を反映しているとはいえない。したがって、本重症度指針では、①皮膚、②肺、③心、④腎、⑤消化管のうち、最も重症度 score の高いものをその症例の重症度としたい。

【文献】

1. Medsger TA Jr, Silman AJ, Steen VD, Black CM, Akesson A, et al.: A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999, 26: 2159-67.
2. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, White B, Weiner S, et al.: Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (Modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995, 22: 1281-5.

全身一般

Medsger の提唱した重症度指針においては、体重減少とヘマトクリット値が使用されているが、自験例においては、ヘマトクリット値が大きく低下した例はほとんど認められなかったため、本試案においては、体重減少のみを評価項目とし、ヘマトクリット値については、今後検討すべき項目の一つに留めたい。

0 (normal) : normal

1 (mild) : 発症前に比較して 5%~10% 未満の体重減少

2 (moderate) : 発症前に比較して 10%~20% 未満の体重減少

3 (severe) : 発症前に比較して 20%~30% 未満の体重減少

4 (very severe) : 発症前に比較して 30% 以上の体重減少

除外項目 : 患者自身の意図的なダイエットを除く

検討項目 : ①貧血 (ヘマトクリット)

②血小板数 ③血沈

④ LDH ⑤ HAQ

⑥血清 IgG 値

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 皮膚

皮膚硬化

mRSS

0(normal)	0
1(mild)	1-9
2(moderate)	10-19
3(severe)	20-29
4(very severe)	>30

関節

各関節の正常可動域:手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

ポイント	基準	手関節	肘関節	膝関節
0	95%以上	152° 以上	142.5° 以上	123.5° 以上
1	75%以上～95%未満	120° 以上152° 未満	112.5° 以上142.5° 未満	97.5° 以上123.5° 未満
2	50%以上～75%未満	80° 以上120° 未満	75° 以上112.5° 未満	65° 以上97.5° 未満
3	25%以上～50%未満	40° 以上80° 未満	37.5° 以上75° 未満	32.5° 以上65° 未満
4	25%未満	40° 未満	37.5° 未満	32.5° 未満

次に各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

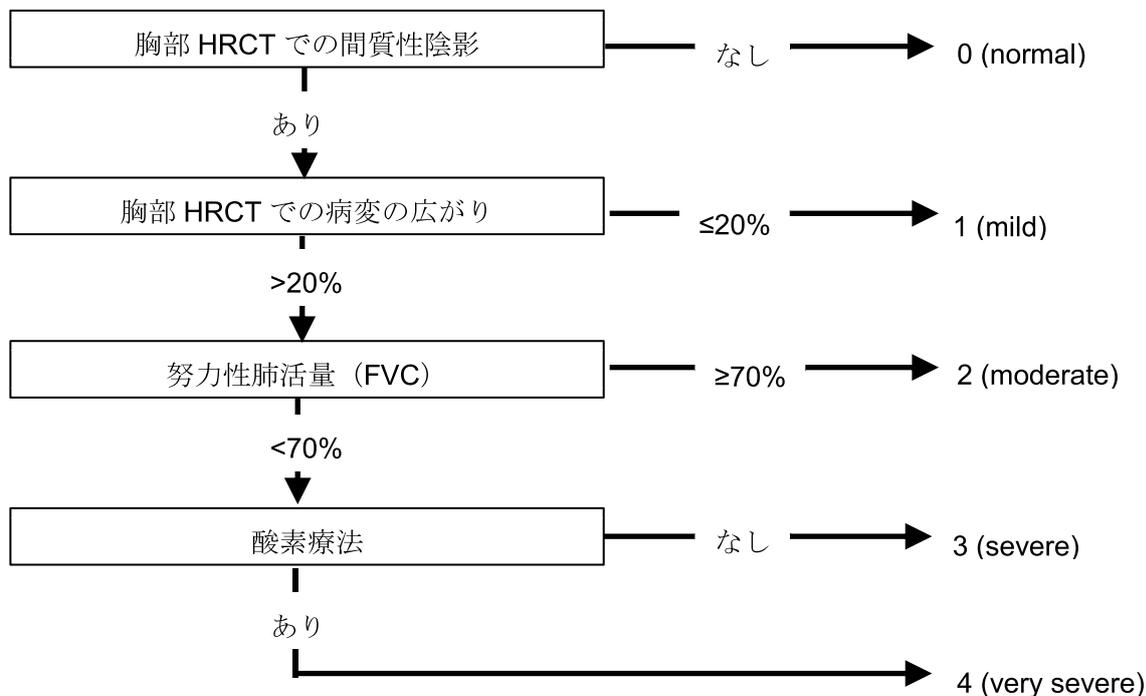
重症度

0(normal)	0
1(mild)	1-3
2(moderate)	4-7
3(severe)	8 以上

注意事項:可動域の制限は SSc による皮膚・関節軟部組織の硬化、あるいは骨の破壊・吸収に起因するものであること。

2. 重症度分類 肺

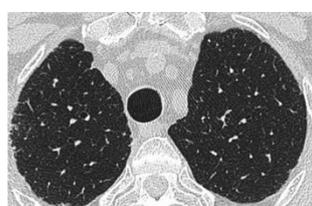
肺病変



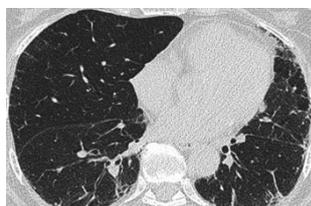
胸部 HRCT による病変の広がり の 評価法

以下の 5 スライスで ILD と関連する全ての陰影（すりガラス影、網状影、蜂窩影、嚢胞影）の占めるおおよその面積比を求め（5%単位）、それらの平均を病変の広がりとする。HRCT 下の病変の広がり と 努力性肺活量（FVC）酸素療法の有無を組み合わせ て 重症度分類を行う。

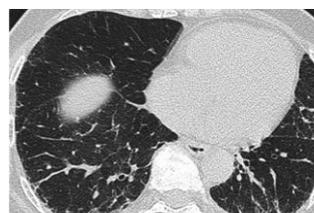
Goh NS et al. *J Respir Crit Care Med* 2008;177:1248-54



1) 大動脈弓上部



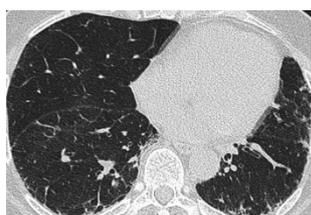
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス 3) と 5) の中間

消化管病変

(1) 上部消化管病変

- 0(normal) 正常
- 1(mild) 食道下部蠕動運動低下（自覚症状なし）
- 2(moderate) 胃食道逆流症（GERD）
- 3(severe) 逆流性食道炎とそれに伴う嚥下困難
- 4(very severe) 食道狭窄による嚥下困難

(2) 下部消化管病変

- 0(normal) 正常
- 1(mild) 自覚症状を伴う腸管病変（治療を要しない）
- 2(moderate) 抗菌薬等の内服を必要とする腸管病変
- 3(severe) 吸収不良症候群を伴う偽性腸管閉塞の既往
- 4(very severe) 中心静脈栄養療法が必要

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 腎

腎病変

	eGFR (mL/分/1.73 m ²) *
0(normal)	90以上
1(mild)	60から89
2(moderate)	45から59
3(severe)	30から44
4(very severe)	29以下または血液透析導入

腎障害の原因が全身性強皮症以外の疾患として診断された場合、この基準での評価から除外する。

*全身性強皮症では、筋肉量が低下することがあり、筋肉量の影響を受けにくいシスタチン C を用いた eGFR の推算式を利用する。

男性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}}) - 8$

女性： $(104 \times \text{Cys-C}^{-1.019} \times 0.996^{\text{年齢}} \times 0.929) - 8$

Cys-C： 血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 心臓

心臓病変

	自覚症状	心電図	心臓超音波	
			拡張障害	左室駆出率(EF)
0 (normal)	なし	正常範囲	なし	EF>50%
1 (mild)	NHYA I 度	薬物治療を要しない不整脈、伝導異常	あり	
2 (moderate)	NHYA II 度	治療を要する不整脈、伝導異常		40%<EF<50%
3 (severe)	NHYA III 度	カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーの適応		EF<40%
4 (very severe)	NHYA IV 度			

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

拡張早期左室流入波(E波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比 $E/e' > 15$ を拡張障害と定義する。

I. 全身性強皮症の診断基準

2. 重症度分類 肺高血圧症

肺高血圧症

0 (normal)	肺高血圧症(PH)なし
1 (mild)	PH あり、かつ WHO クラス I
2 (moderate)	PH あり、かつ WHO クラス II
3 (severe)	PH あり、かつ WHO クラス III
4 (very severe)	PH あり、かつ WHO クラス IV

右心カテーテルにて安静時の平均肺動脈圧が 25mmHg 以上のものを PH と診断するが、右心カテーテルが施行できない場合には、心エコーにおける三尖弁逆流速度が 3.4m/分を超える場合(=三尖弁圧較差が 46mmHg を超える場合)に PH と診断する。

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 血管

血管病変

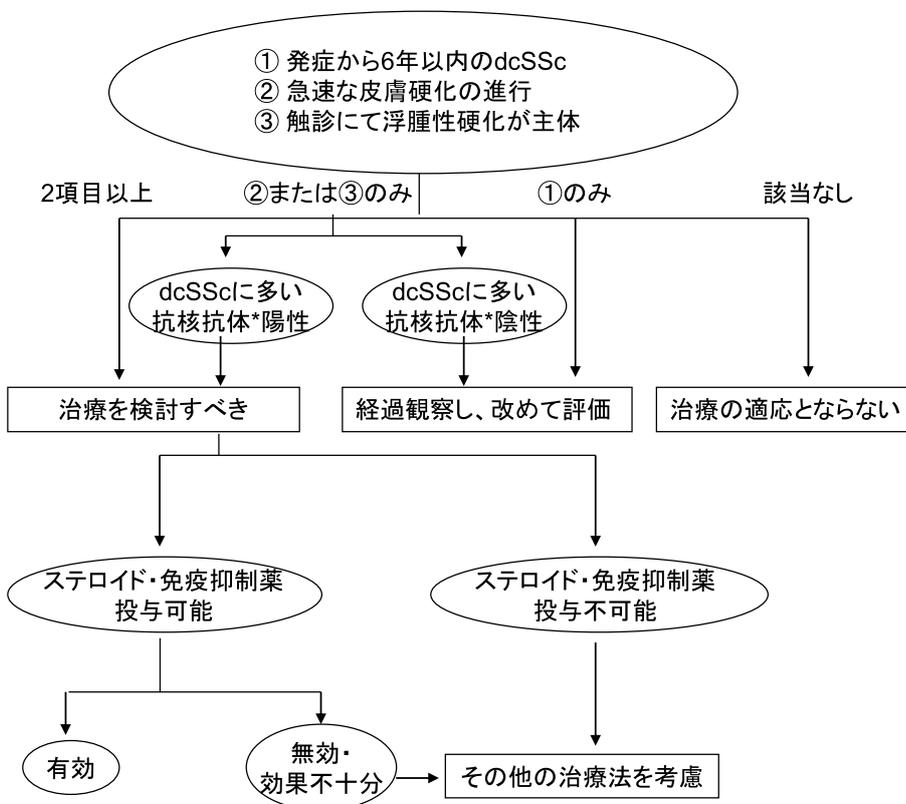
0(normal)	normal
1(mild)	Raynaud's phenomenon
2(moderate)	digital pitting ulcers
3(severe)	other skin ulcerations
4(very severe)	digital gangrene

*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

皮膚硬化

皮膚硬化の診療アルゴリズム



*抗Scl-70(トポイソメラーゼ I)抗体、抗RNAポリメラーゼ抗体、(抗U3RNP抗体)

表 1 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 modified Rodnan total skin thickness score (以下mRSS)は皮膚硬化の判定に有用か？	1B	mRSSは皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。
CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？	2D	①皮膚硬化出現6年以内のdcSSc、②急速な皮膚硬化の進行(数ヶ月から1年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行)が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち2項目以上を満たす例を対象とすべきと提案する。強皮症特異抗核抗体も参考にする。
CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？	2C	副腎皮質ステロイド内服は、発症早期で進行している例においては有用であり、投与することを提案する。
CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？	1C	副腎皮質ステロイド投与は腎クリーゼを誘発するリスク因子となるので、血圧および腎機能を慎重にモニターすることを推奨する。
CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？	2B	D-ペニシラミンはSScの皮膚硬化を改善しないと考えられており、投与しないことを提案する。
CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？	2A	シクロホスファミドは皮膚硬化の治療の選択肢の1つとして考慮することを提案する。
CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？	2D	メトトレキサート(MTX)は皮膚硬化を改善させる傾向は認められているが、その有用性は確立していない。
CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？	シクロスポリン:2C、 タクロリムス:2C、 MMF:2C、アザチオプリン:2D	シクロスポリン、タクロリムス、ミコフェノール酸モフェチル(MMF)を皮膚硬化に対する治療の選択肢の1つとして提案する。
CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？	2B	皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択しながら投与することを提案する。
CQ10 他の生物学的製剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？	1A、 TNF阻害薬:なし、トシリズマブ:なし、 IFN γ :なし、IVIG:なし	IFN α は使用しないことを推奨する。 TNF阻害薬、トシリズマブ、IFN γ 、IVIGの有用性は明らかでない。
CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？	2A	皮膚硬化に対する有用性は明らかではなく、皮膚硬化に対する治療としては投与しないことを提案する。
CQ12 その他の薬剤で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？	ミノサイクリン:1A、 トラニラスト:なし、 ボセンタン:なし、 シルデナフィル:なし	ミノサイクリンは皮膚硬化の治療として投与しないことを推奨する。トラニラスト、ボセンタン、シルデナフィルの皮膚硬化に対する有用性は明らかでない。
CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？	2A	皮膚硬化に対する有効性が示されているが、安全性の観点から、適応となる症例を慎重に選択して行うことを提案する。
CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？	2C	長波紫外線療法は皮膚硬化の改善に有用である場合があり、行うことを提案する。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score (以下 mRSS) は皮膚硬化の判定に有用か？

推奨文： mRSS は皮膚硬化の半定量的評価に有用であり、用いることを推奨する。

推奨度：1B

解説：

皮膚硬化を正確に定量する方法にはこれまでに確立したものはなく、触診のみで皮膚硬化を半定量的