

## 好酸球性筋膜炎の診療ガイドラインの妥当性の検証

研究分担者 神人正寿 和歌山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 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 藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科 教授  
研究分担者 牧野貴充 熊本大学医学部附属病院皮膚科・形成再建科 講師  
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分野 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、H26年度はclinical question (CQ)を設定し、H27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。H28年度はパブリックコメントの募集を行い、ガイドラインを完成させることができた。そしてH29年度はその妥当性の検証を行ったため報告する。

### 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。今後も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これまで作成されていなかった。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した。

そして本年は、妥当性の検証のため、どの項目が診断に重要で、非合致例における満足しない項目は何か、などについて検討を行った。

## 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形式としたものをCQ案として収集した。本分担任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、[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。

次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。

最終的に関連学会などを通じてパブリックコメントを募集し、ガイドラインについて広

く意見を募った。

(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

本研究分担任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、さらに推奨度を設定した(添付資料参照)。

## (3) 診療アルゴリズム作成

これらの CQ を統合したアルゴリズムを作成した(図 1)。

## (4) パブリックコメントの募集

3 つのコメントを得たため、それぞれに対して以下のような対応を行った。

・CQ1:引用文献 4)-17)のほとんどが 1 例報告だが、これら全てを発症の因果関係ありとして、ガイドラインに載せてもよいものか。

→回答を以下のように行った

ご指摘の通り多くは1例報告であるため、因果関係については当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもとで解説文に記載しました。また、「可能性が指摘されている」「報告されている」「疑われている」など、慎重な表現にとどめています。

・CQ4:「MRI が施行できない場合には CT の使用も考慮される」とあるが、ガイドラインで CT の使用を認めることで、誤診につながらないのか。

→回答を以下のように行った

CTも診断に有用というエキスパートオピニオンがガイドライン作成委員より出されており、それにもとづく記述です。そのため、「エビデンスには乏しい」ことが明記されています。

・深く考察されたガイドラインだが、臨床写真を載せればさらにわかりやすくなると思う。皮膚症状として重要な「orange-peel-like appearance」や「groove sign」のカラー写真は、有用であると考えます。

→臨床写真を解説の中に追加した。

(5) 本ガイドラインの内容について関連学会・研究会において積極的に発表を行ったところ、「早期例で板状硬化を欠き、浮腫生効果が主体のケースはどう診断すべきか」との質問を受けた。

→回答を以下のように行った

日本の診断基準を作成する際には、欧米の診断基準はあまりに複雑であったため、より簡便なものをとというコンセプトがあった。そのため、診断に疑いのないような定型例を効率的に簡便に拾い上げるとすると「対称性の板状硬化」という表現にいたった。そうするとご指摘の通りたとえば早期の浮腫性硬化や左右非対称性の症例は厳密には含まれないという問題が出てくる。膠原病類縁疾患全般については、早期例や非典型例で厳密には診断基準を満たさなくても、実臨床においては総合的に本症と診断することは何ら問題ないと考えますが、今後そのような早期例の扱いについては研究班で討議する必要がある。

## 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える。

一方、本邦の診断基準の「四肢の対称性の板状硬化」については、欧米における診断基準の「Swelling, induration, and thickening of the skin and subcutaneous tissue that is symmetrical or non-symmetrical, diffuse (extremities, trunk and abdomen) or localized (extremities)」よりも簡便ではあるがより限定的となっており、この違いをどう扱うかについて今後研究班での討議が必要と考える。

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

