

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学 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 大阪大学大学院医学系研究科情報統合医学皮膚科学 教授
研究分担者 牧野貴充 熊本大学病院皮膚科・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講座 教授

研究要旨

好酸球性筋膜炎の診断基準およびガイドラインの将来的な改定に向け、H29 年度はその妥当性を検証し、H30 年度はそれをもとに全国の病院施設を対象にアンケート調査を行った。そして H31 年度は再アンケートを施行した。それらの結果を解析し報告する。

A. 研究目的

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みて、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、これらの診断基準や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完成した。その後、H29 から H31 年度にかけて、妥当性の検証を行ったので報告する。

B. 研究方法

・ガイドライン作成

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。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。

そしてMinds診療グレードに基づいて、[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。

さら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、それらを盛り込むことによってガイドラインを完成させた(添付資料1参照)。

・全国アンケート調査

その後、各委員が学会・研究会において新

しいガイドラインを周知紹介するとともに、実臨床で使用した経験に基づくフィードバックを広く収集した。それらをもとにアンケートを作成(添付資料2)し、全国654施設に送付した。回答期間はH30年5-6月とした。

・再アンケート送付

上記アンケートでcと回答した施設に対して、再アンケートとして以下の2つの質問を送付した(添付資料3参照)。

- 1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか
- 2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか

(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 1 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（添付資料 1 参照）。

(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るが、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。

(6)全国アンケート調査の結果

・過去5年の症例数

一般病院:86 施設

0 症例 68 施設

1 症例 12 施設

2 症例 4 施設

3 症例 1 施設

不明 1 施設

合計 23 症例

主研修施設:42 施設

0 症例 19 施設

1 症例 6 施設

2 症例 3 施設

3 症例 3 施設

4 症例 3 施設

5 症例 5 施設

6 症例 1 施設

9 症例 1 施設

10 症例 1 施設

合計 83 症例

無記名:102 施設

0 症例 80 施設

1 症例 10 施設

2 症例 4 施設

3 症例 5 施設

4 症例 1 施設

5 症例 1 施設

6 症例 1 施設

合計 48 症例

654 施設中 230 施設から回答があり、症例数は合計 154 例であったため、全国 654 施設には 483 例(年間約 88 例)が受診すると推定される。

・厚労省基準を満たした症例数

一般病院:86 施設 23 症例中

13 症例

主研修施設:42 施設 83 症例中

65 症例

無記名:102 施設 48 症例中

39 症例

・重症と診断された症例数

一般病院:86 施設 23 症例中

5 症例

主研修施設:42 施設 83 症例中

35 症例

無記名:102 施設 48 症例中

10 症例

・欧米の診断基準を満たした症例数

一般病院:86 施設 23 症例中

11 症例

主研修施設:41 施設 83 症例中

64 症例

無記名:102 施設 48 症例中

38 症例

これらの結果から、厚労省基準では 76.0%の

症例を診断し得たのに対し、欧米の基準では73.4%であった。

また、重症度の基準を満たしたのは32.5%であり、やはり主研修施設でその割合は多かった(42.2%)。

・診断基準を()

a, 知らない

一般30 主6 不明35

b, 知っている

一般44 主25 不明52

c, 臨床の現場で使用したことがある

一般7 主7 不明5

d, 臨床の現場で役に立った

一般4 主3 不明4

不明

一般1 主1 不明6

・診療ガイドラインを()

a, 知らない

一般41 主11 不明49

b, 知っている

一般35 主19 不明43

c, 臨床の現場で使用したことがある

一般7 主4 不明5

d, 臨床の現場で役に立った

一般2 主5 不明1

不明

一般1 主2 不明4

これらの結果から、「知っている」以上が合わせて診断基準については69.1%、ガイドラインについては56.1%にのぼった。

(7) 再アンケート：診断基準

アンケートにcと回答した19施設のうち、施

設名が記載されていた14施設に再アンケートを送付し、3施設から回答を得た。

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったかという問いに対しては、a. 症例に出会わなかった、b. 周知されていない、c. 表現は簡潔ですが、イメージがつかみにくく、やや抽象的、という回答であった。

また、2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいかという問いについては、a. この疾患は先に内科や整形外科を受診する可能性も高いので、これらの学会でアピールするのが大切ではないでしょうか。初診の正答率が低い疾患ですので、b. アナウンス(皮膚科のガイドラインはインターネットでアクセス可能で、他科他疾患よりはるかに役立ちやすいと思います)、c. 小項目として、末梢血好酸球増多を追加したほうが・・・と思います(増多がみられない例もありますが)、というものであった。

(7) 再アンケート：ガイドライン

ガイドラインについては2施設から回答を得た。質問1についてa. ガイドラインのみを参考にして治療方針を決定するのが困難と感じたため、b. 血液検査や画像診断の異常所見が具体的ではなく、治療薬剤の容量が記載されていない、という意見であり、また質問2についてはa. 例えば、ステロイドの初期投与量は何ヶ月以上継続したほうが良い、など、治療内容につき、具体的に記載いただけるとありがたいと思いました、b. 異常所見を具体的に記載(画像診断は写真があるとわかりやすい)し、ステロイドなどの投与量も記載してあったほうがわかりやすいと思います、という回答であった。

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ます。

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られた。

全国アンケートでは2つの診断基準での診断力に大きな差はなく、各委員の周知活動などによりすでに診断基準は普及しつつあるという結果であったが、今回の結果を受けてガイドラインのさらなる普及に努める必要があると考えられた。

そして、診断基準に関する再アンケートへの3施設の回答について、「症例に出会わなかった」あるいは「周知されていない」という意見に関しては、今回の再アンケートではガイドラインを知っていて、使用したことがあると回答した施設を対象にしたため、その意図について判断は困難である。一方、「抽象的すぎる」という意見については検討の余地がある。しかし、診断基準作成においては「診断に疑いのないような我々がよく目にする定型例を効率的に簡便に拾い上げる為のもの」というコンセプトであったために、現状のシンプルな診断基準になったという経緯があり、そのコンセプトを遵守していくのであれば変更の必要はないと考える。

また、ガイドラインについて、質問1については2施設とも「具体的ではない」という意見で、質問2についても「ステロイドの初期投与量や画像などの異常所見について具体的に記載してほしい」という意見で一致した。ステロイドの投与量については、ガイドライン作成当時、委員会の中でも意見が分かれ、エビデンスが少ないという問題もあった。また、groove signなどの皮膚所見については臨床写真をガイドラインに掲載したが、画像所見の掲載については検討されていなかった。そのため、今後治療薬の量についてエキスパートオピニオンを委員会でとりまとめ可能な限り実践的なガイドラインにするのと同時に、典型的な画像所見の提示を考慮しても良いと考えられる。

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

時に標準的診断法・治療法の普及によって予後を改善させる必要がある。2度の全国アンケート調査により、診断基準及びガイドラインの改定に向け、方向性を確認することができた。

F. 文献

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Jinnin M, Yamamoto T, Asano Y, Ishikawa O, Sato S, Takehara K, Hasegawa M, Fujimoto M, Ihn H. Diagnostic criteria, severity classification and

guidelines of eosinophilic fasciitis. J Dermatol. 45: 881-90, 2018

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 29 年度 班会議

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 30 年度 班会議

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 31 年度 班会議

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

好酸球性筋膜炎 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

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

神人正寿¹ 山本俊幸² 浅野善英³ 石川 治⁴ 佐藤伸一⁵ 竹原和彦⁶
 長谷川稔⁷ 藤本 学⁸ 尹 浩信⁹

1. 診断基準

好酸球性筋膜炎の診断基準

大項目

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

小項目 1

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

小項目 2

MRI等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目及び小項目 1 ないし大項目及び小項目 2 で診
 断確定

2. 重症度分類

好酸球性筋膜炎の重症度分類

- ・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
- 点数を合計して2点以上は重症

3. 診療ガイドライン

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¹⁰⁻¹²。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。

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⁹。

薬剤に関してはスタチン系薬剤¹⁰⁾、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

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	強く推奨する
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

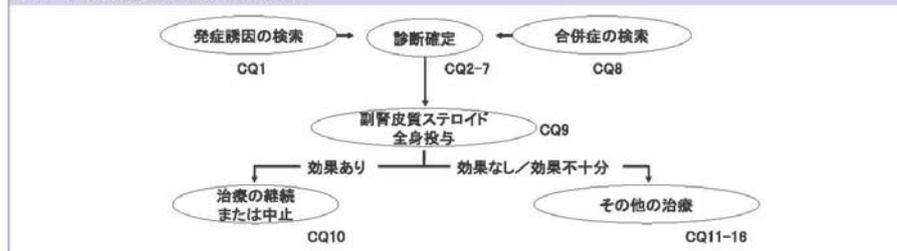
- 1) 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学准教授
- 2) 福島県立医科大学医学部皮膚科教授
- 3) 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
- 4) 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
- 5) 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
- 6) 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授
- 7) 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授
- 8) 筑波大学医学医療系皮膚科教授
- 9) 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学教授

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
IV ^a	分析疫学的研究(コホート研究)	D	VまたはVI
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		

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)

図1 好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム



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(図2)。

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されない。また、病変部皮膚では特徴的な腫脹と皸の形成によりorange peel-like appearance (peau d'orange appearance)を呈する(図2)。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

表3 Clinical Questionのまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 発症誘因には何かがあるか？	1D	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。
CQ2 診断にどのような臨床所見が有用か？	1D	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。
CQ3 診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か？	1D	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。
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？	2D	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。
CQ5 皮膚生検は診断のために有用か？	1D	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。
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本症の診断に必須か？	1D	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。
CQ7 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？	1D	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、爪根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。
CQ8 注意すべき合併症は何か？	2D	合併症として、限局性強皮症をはじめとする自己免疫性疾患や血液系悪性腫瘍が報告されているため、検索する事を提案する。
CQ9 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？	副腎皮質ステロイド内服：1D、ステロイドパルス療法：1C	副腎皮質ステロイド内服およびステロイドパルス療法は本症に有用であり、推奨する。
CQ10 寛解後に治療を中止することは可能か？	2D	長期的な予後は不明で再燃する例も存在するためステロイド内服を中止できるとする十分な根拠はないものの、中止し得た症例が多数報告されている。十分に病勢が沈静化した事を確認したうえで治療中止を選択肢の一つとして提案する。
CQ11 外用薬は有用か？	2D	外用薬が有効であるとする十分な根拠はないが、症例によっては治療の選択肢の一つとして提案する。外用薬単独での効果は期待できないと考えられ、適切な全身療法との併用が望ましい。
CQ12 ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？	2D	免疫抑制薬の中ではメトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドの本症に対する有効性が報告されており、選択肢の一つとして提案する。
CQ13 光線療法は有用か？	2D	光線療法は本症の皮膚硬化に有用であった報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ14 リハビリテーションは有用か？	2D	リハビリテーションは四肢の拘縮の改善に有用であったという報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ15 上記以外で有用な治療法はあるか？	2D	本症に対して効果が期待されている治療としてダブゾン、ケトチフェン、シメチジン、インフリキシマブ、クロロキン、ヒドロキシクロキンを報告されており、難治例では補助療法の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。
CQ16 自然寛解することがあるか？	2D	自然寛解する症例が報告されており、診療にあたってそのような可能性も考慮する事を提案する。

性強皮症では約7%と稀であるため、鑑別の参考になる³⁰⁾³⁴⁾。

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^{30)20)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³⁰⁾³⁰⁾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³⁰⁾²²⁾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²⁵⁾。

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³⁰⁾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³⁰⁻³⁴、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³⁰⁻³⁴。

また、本症では正常対照群と比べて超音波検査（12-MHz・B-mode）にて皮下組織が非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^{39,23,37,38}。

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⁷⁾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²⁰⁾。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炎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炎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²⁾。その後Rodnanらは同様の6症例を報告したが、末梢血の好酸球増多だけでなく、筋膜にも好酸球が多量浸潤しているのを見出し、Eosinophilic fasciitisという病名を用いている³⁰⁾。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増多に乏しい例や病理組織像における筋膜炎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きた。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)34)49)}。一過性で急性期にのみみられる事も多い²⁰⁾。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²⁰⁾³⁷⁾、Endoらの集計でも76例中61例(80.2%)である³⁰⁾。

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

解説：本症と全身性強皮症には共通点が多いが基本的に異なる疾患であるため、その鑑別は重要である。好酸球性筋膜炎は強皮症と違い通常手指・顔面の皮膚硬化を欠く。また特徴的な腫脹と皺の形成によりorange peel-like appearance (peau d'orange appearance)を呈することがあり、Berianuらの報告では16人中8人(50%)で出現し経過の長い症例に多い¹⁰⁾³⁰⁾。さらに全身性強皮症で見られるような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(抗トポイソメラーゼI抗体・抗セントロメア抗体・抗RNAポリメラーゼ抗体)は出現しないが、末梢血好酸球増多を伴いやすい⁴²⁾⁴³⁾。一方、レイノー現象は基本的にみられないが、伴う例も報告されている⁴⁰⁾。

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。

CQ8 注意すべき合併症は何か？

推奨文：合併症として、限局性強皮症をはじめとする自己免疫性疾患や血液系悪性腫瘍が報告されているため、検索する事を提案する。

推奨度：2D

解説：本症の合併症として複数の報告があるものを列挙すると、限局性強皮症(30%)⁴⁰⁾、自己免疫性甲状腺炎⁴⁰⁾、全身性エリテマトーデス⁴⁰⁾、関節リウマチ²⁰⁾⁴⁰⁾などの自己免疫性疾患、再生不良性貧血⁴⁰⁾、血小板減少性紫斑病⁴⁰⁾、自己免疫性溶血性貧血⁴⁰⁾、悪性リンパ腫⁴⁰⁾、白血病⁴⁰⁾⁴⁸⁾、多発性骨髄腫⁴⁰⁾⁴⁷⁾、骨髄異形成症候群⁴⁰⁾⁴⁶⁾などの血液疾患、末梢神経障害²⁰⁾⁴⁰⁾⁴⁸⁾、前立腺癌⁴⁰⁾⁴⁸⁾や乳癌²⁰⁾⁴⁵⁾などの内臓悪性腫瘍がある。筋膜炎が波及しての筋周囲炎による筋痛や筋力低下が時に生じることが、筋炎は通常みられない⁴⁰⁾。

本症で上記疾患の頻度が増加しているかは不明で、因果関係は証明されていないが、これらが重複して出現した症例も報告されており⁴⁰⁾⁵⁰⁾、本症患者においては

検索を提案する。

CQ9 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド内服およびステロイドパルス療法は本症に有用であり、推奨する。

推奨度：副腎皮質ステロイド内服：1D、ステロイドパルス療法：1C

解説：本症に対する初期治療として、プレドニゾン0.5~1 mg/kg/dayの経口投与を行うことが一般的である。ステロイド治療のランダム化比較試験は存在しないが、Endoらによる集計では平均39.7 mg/dayのプレドニゾン治療によって24例が治癒、13例が寛解、15例が不変であった³⁹。また、52例の症例報告ではそのうち34例で40~60 mg/dayのプレドニゾン内服による初期治療が行われ、20例は軽快、5例は症状が消失し9例は治療抵抗性であった²⁰。同様に、Bischoffらも20 mg/day以上のプレドニゾン内服により12例中8例で皮膚症状が改善したと報告している⁴⁰。

Lebeauxらの報告では32例中15例でステロイドパルスが施行され、施行されなかった群と比較して完全寛解率が高い傾向にあり(87% vs 53%, $p=0.06$)。また免疫抑制薬の併用率が有意に低かった(20% vs 65%, $p=0.02$)¹⁰。

以上のように、ステロイド内服あるいはステロイドパルス療法は本症の治療に有用と考えられる。エビデンスレベルは低い。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度をそれぞれ1Dおよび1Cとした。

CQ10 寛解後に治療を中止することは可能か？

推奨文：長期的な予後は不明で再燃する例も存在するためステロイド内服を中止できるとする十分な根拠はないものの、中止し得た症例が多数報告されている。十分に病勢が沈静化した事を確認したうえでの治療中止を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：皮膚硬化の改善や血清学的検査に基づき薬剤を漸減中止し完全寛解に至った例は多数症例報告されている⁴¹。さらにLebeauxらは、本症患者34例の経過についての後ろ向き検討の結果、ステロイド内服および免疫抑制薬を併用した患者53%が治療を中止することができたとしており¹⁰、症例によってはステロイドや免疫抑制薬の中止が可能であることが示唆さ

れている。一方、ステロイド減量中に再燃する症例が報告されていること^{10,42}、あるいは寛解後にメトトレキサートを中止した例で70%が再燃したという報告が存在すること¹⁰から、中止できるとする十分な根拠はない。よってその適応を慎重に検討する必要はあるが、選択肢のひとつとして提案する。

CQ11 外用薬は有用か？

推奨文：外用薬が有効であるとする十分な根拠はないが、症例によっては治療の選択肢の一つとして提案する。外用薬単独での効果は期待できないと考えられ、適切な全身療法との併用が望ましい。

推奨度：2D

解説：本症の皮膚病変に対してステロイドの外用薬を使用したと明記されている症例報告は調べ得た限り一例のみで、抗アレルギー剤とともに使用されたが無効であった⁴³。また、タクロリムス軟膏を使用した報告も一例存在するが、やはり効果はみられなかった⁴⁰。本症の病変の主座が筋膜である事を反映してか、外用薬が本症に有効であるとする十分な根拠はないが、線維化が真皮上層にまで及ぶような症例などでは有効である可能性がある。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、適切な全身療法を行ったうえでの補助治療としての選択肢の一つとする事を提案する。

CQ12 ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？

推奨文：免疫抑制薬の中ではメトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドの本症に対する有効性が報告されており、選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：メトトレキサートについては比較的報告が多く、1995年に最初の有効例が報告されている⁴⁴。その後、Lebeauxらによる多数例の報告ではステロイド治療に抵抗する12例にメトトレキサートが投与され、4例が完全寛解したが残り8例には効果が乏しかった¹⁰。またBerianuらもステロイド治療抵抗例を含む16例にメトトレキサートを投与し、3例が完全寛解、7例が部分寛解したと報告している¹⁰。

ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドについてもエビデンスの高い報告は存在しないものの、奏効した症例報告が散見される⁵⁰⁻⁵⁶。以上より、難治例ではこれら

の免疫抑制薬が有用である可能性があり、治療の選択肢として考慮しても良い。なお、現時点で本症には保険適応外である。

CQ13 光線療法は有用か？

推奨文：光線療法は本症の皮膚硬化に有用であった報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：本症の皮膚病変に対して光線療法を使用した症例報告が数編存在し、1例はステロイドやクロロキン不応例に対しPUVA療法を行い半年以内に改善を認めた⁶⁰⁾。また、WeberらはUVA1とレチノイドおよび副腎皮質ステロイド内服を併用し良好な結果を得ている⁶¹⁾。以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告は少ないものの、光線療法は本症の皮膚硬化に対する治療の選択肢として考慮しても良い。

CQ14 リハビリテーションは有用か？

推奨文：リハビリテーションは四肢の拘縮の改善に有用であったという報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：本症では四肢の拘縮を来しやすいためリハビリテーションが効果的である可能性があり、複数の症例報告においてその有効性が示唆されている。確立したリハビリテーションのプログラムは存在しないが、堂園らはステロイド治療の前から週5回・1回2時間程度の運動療法（ホットパックによる温熱後に肩関節のプリーをを用いた自動介助による関節可動域訓練、主要関節の他動的関節可動域訓練、肋木による下肢筋力強化訓練）と作業療法（セラプラストによる手内筋の筋力強化訓練、サンディング、日常生活動作訓練）を行い関節拘縮の改善を認めている⁶²⁾。一方O'Laughlinらは発症8カ月に薬物治療後のパラフィン浴などの物理療法、自動・他動運動、プール内歩行の有効性を報告している⁶³⁾。その他、薬物治療で残存した四肢拘縮に対してリハビリテーションが有効であった2例が本邦から報告されている¹⁴⁾⁶⁴⁾。

一方、本疾患は過度の運動が発症の契機となりうる事が知られているが、上記4例中1例でリハビリテーション開始後に好酸球数およびCRP値上昇を認めている¹⁴⁾。臨床症状の悪化は全例で認めていないため、エビデンスレベルは低いものの有益性が上回ると考えられるが、リハビリテーションの導入により病状が悪

化する可能性には十分に留意する必要がある。

CQ15 上記以外で有用な治療法はあるか？

推奨文：本症に対して効果が期待されている治療としてダブゾン、ケトチフェン、シメチジン、インフリキシマブ、クロロキン、ヒドロキシクロロキンが報告されており、難治例では補助療法の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：2D

解説：本症に対してはこれまで様々な治療が試みられている。以下に挙げるものについては報告数が少なくエビデンスレベルは低いが、副作用に注意しながら治療の選択肢の一つとして検討しても良いと考える。

ダブゾン（DDS）は eosinophil peroxidase 抑制により好酸球に関連した炎症を抑える作用が期待されており、投与2週間で症状の改善とその後のステロイドの減量が可能であったとの症例報告がある⁶⁵⁾。ケトチフェンも好酸球抑制作用を有する可能性があり、再発抑制に効果があった症例が報告されている⁶⁶⁾。一方、H1ブロッカーであるシメチジンについては有効例も無効例も報告されている^{66)~68)}。

さらに本症におけるTNF- α の役割は未だ不明であるが、他の治療に反応が乏しい症例に対するインフリキシマブの有効性を指摘する症例報告が散見される⁶⁹⁾⁷⁰⁾。その他、ペニシラミンにはコラーゲン抑制作用や免疫抑制作用があると考えられており、有効例のみみられるものの、無効例も存在し副作用にも注意が必要である^{71)~73)}。クロロキンあるいはヒドロキシクロロキンの有効性も示唆されているが⁶⁷⁾⁷⁵⁾、無効例も見られる³⁰⁾⁶⁰⁾。コルヒチンの使用例として、ステロイドや免疫抑制薬との併用で14例中12例で完全寛解を認めたという報告と⁴⁶⁾、プレドニゾン30 mg/dayとの併用で部分改善を認めた症例⁴⁵⁾とがあるが、単独使用での有効性は不明である。同様に、スルファサラジンについても使用例が存在するが、多剤との併用であるため有効性の評価が難しい⁴³⁾⁷⁶⁾。再生不良性貧血に併発した例で、骨髄移植による血液疾患の治療により本症が改善したケースもあり⁷⁷⁾⁷⁸⁾、基礎疾患の治療が有効な可能性も示唆される。

他に、今後さらなる有用性の検討が望まれる治療として、リツキシマブ、免疫グロブリン静注療法、抗胸腺細胞グロブリン、筋膜切除などがあげられる^{43)45)69)79)~83)}。

以上の治療の多くは副腎皮質ステロイドと併用され

ているため、難治例において補助療法の選択肢の一つとして提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。また、現時点で本症には保険適応外であり、クロロキンは本邦で発売されていない。

CQ16 自然寛解することがあるか？

推奨文：自然寛解する症例が報告されており、診療にあたってそのような可能性も考慮する事を提案する。

推奨度：2D

解説：無治療で自然寛解をみた症例がいくつか報告されており^{22,80}、Lakhanpalらは無治療の本症患者5例のうち2例で症状が消失し、2例で50%以上の改善が見られたとしている²⁰。Michetらの報告でも無治療の患者2例中1例で自然消滅し、足首や肘の拘縮を残すのみとなった⁸⁰。

一方、その後再燃を繰り返した例も報告されていること⁸⁰から注意は必要であるが、本症の診療において自然消滅する可能性も考慮する事を提案する。

【文献】

- Shulman LE: Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? *Trans Assoc Am Physicians*, 1975; 88: 70-86.(レベル V)
- Chazerain P, Vigneron AM, Grossin M, et al: Posttraumatic diffuse eosinophilic fasciitis accepted for workers' compensation. *Rev Rhum Engl Ed*, 1997; 64: 433-434.(レベル V)
- Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, et al: Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. *Autoimmun Rev*, 2014; 13: 379-382.(レベル V)
- Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, et al: Polymerase chain reaction of *Borrelia burgdorferi* flagellin gene in Shulman syndrome. *Dermatology*, 1996; 192: 136-139.(レベル V)
- Silló P, Pintér D, Ostorházi E, et al: Eosinophilic Fasciitis associated with *Mycoplasma arginini* infection. *J Clin Microbiol*, 2012; 50: 1113-1117.(レベル V)
- Choquet-Kastylevsky G, Kanitakis J, Dumas V, et al: Eosinophilic fasciitis and simvastatin. *Arch Intern Med*, 2001; 161: 1456-1457.(レベル V)
- DeGiovanni C, Chard M, Woollons A: Eosinophilic fasciitis secondary to treatment with atorvastatin. *Clin Exp Dermatol*, 2006; 31: 131-132.(レベル V)
- Buchanan RR, Gordon DA, Muckle TJ, et al: The eosinophilic fasciitis syndrome after phenytoin (dilatant) therapy. *J Rheumatol*, 1980; 7: 733-736.(レベル V)
- Serratrice J, Pellissier JF, Champsaur P, et al: Fasciitis with eosinophilia: a possible causal role of angiotensin converting enzyme inhibitor. *Rev Neurol (Paris)*, 2007; 163: 241-243.(レベル V)
- Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, et al: Possible association between eosinophilic fasciitis and subcutaneous heparin use. *J Rheumatol*, 1998; 25: 383-385.(レベル V)
- Hamilton ME: Eosinophilic fasciitis associated with L-tryptophan ingestion. *Ann Rheum Dis*, 1991; 50: 55-56.(レベル V)
- Waller PA, Clauw D, Cupps T, et al: Fasciitis(not scleroderma) following prolonged exposure to an organic solvent (trichloroethylene). *J Rheumatol*, 1994; 21: 1567-1570.(レベル V)
- Hayashi N, Igarashi A, Matsuyama T, et al: Eosinophilic fasciitis following exposure to trichloroethylene: successful treatment with cyclosporin. *Br J Dermatol*, 2000; 142: 830-832.(レベル V)
- 鈴木亜希子, 磯貝善蔵, 森田明理: 化学物質の関与が考えられた好酸球性筋膜炎. *皮膚病診療*, 2004; 26: 719-722.(レベル V)
- Florell SR, Egan CA, Gregory MC, et al: Eosinophilic fasciitis occurring four weeks after the onset of dialysis in a renal failure patient. *J Cutan Med Surg*, 2001; 5: 33-36.(レベル V)
- Sherber NS, Wigley FM, Paget SA: Diffuse fasciitis with eosinophilia developing after local irradiation for breast cancer. *Clin Rheumatol*, 2009; 28: 729-732.(レベル V)
- Minciullo PL, Morabito F, Mandaglio R, et al: Eosinophilic fasciitis associated with autoimmune phenomena after bone marrow transplantation: report of two cases. *Clin Rheumatol*, 2006; 25: 80-82.(レベル V)
- Berianu F, Cohen MD, Abril A, et al: Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. *Int J Rheum Dis*, 2015; 18: 91-98.(レベル V)
- Lebeaux D, Francès C, Barete S, et al: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease): new insights into the therapeutic management from a series of 34 patients. *Rheumatology (Oxford)*, 2012; 51: 557-561.(レベル V)
- Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, et al: Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. *Semin Arthritis Rheum*, 1988; 17: 221-231.(レベル V)
- Antic M, Lautenschlager S, Itin PH: Eosinophilic fasciitis 30 years after-what do we really know? Report of 11 patients and review of the literature. *Dermatology*, 2006; 213: 93-101.(レベル V)
- Blaser KU, Steiger U, Würsch A, et al: Eosinophilic fasciitis with aplastic anemia and Hashimoto's thyroiditis. Review of the literature and report of a typical example. *Schweiz Med Wochenschr*, 1989; 119: 1899-1906.(レベル V)
- Nashel J, Steen V: The use of an elevated aldolase in diagnosing and managing eosinophilic fasciitis. *Clin Rheumatol*, 2014 in press.(レベル V)
- Falanga V, Medsger TA: Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. *J Am Acad Dermatol*, 1987; 17: 648-656.(レベル V)

- 25) Doyle JA, Ginsburg WW: Eosinophilic fasciitis. *Med Clin North Am*, 1989; 73: 1157-1166.(レベル V)
- 26) Seibold JR, Rodnan GP, Medsger TA, et al: Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. *Arthritis Rheum*, 1982; 25: 1180-1185.(レベル V)
- 27) 加藤悦子, 山根謙一, 鹿田純一郎ほか: 血清 P-III-P 値が病勢を反映した好酸球性筋膜炎. *皮膚病診療*, 2003; 25: 1367-1370.(レベル V)
- 28) Fujimoto M, Sato S, Ihn H, et al: Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. *J Rheumatol*, 1995; 22: 563-565.(レベル V)
- 29) Nakajima H, Fujiwara S, Shinoda K, et al: Magnetic resonance imaging and serum aldolase concentration in eosinophilic fasciitis. *Intern Med*, 1997; 36: 654-656.(レベル V)
- 30) Jinnin M, Ihn H, Yamane K, et al: Serum levels of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and 2 in patients with eosinophilic fasciitis. *Br J Dermatol*, 2004; 151: 407-412.(レベル V)
- 31) 常深祐一郎, 尹 浩信, 出月健夫ほか: 血清中可溶性インターロイキン2受容体値が病勢を反映した好酸球性筋膜炎の1例. *皮膚臨床*, 2000; 42: 1293-1297.(レベル V)
- 32) Kirchgessner T, Dallaudière B, Omoumi P, et al: Eosinophilic fasciitis: Typical abnormalities, variants and differential diagnosis of fasciae abnormalities using MR imaging. *Diagn Interv Imaging*, 2015 in press.(レベル V)
- 33) Moulton SJ, Kransdorf MJ, Ginsburg WW, et al: Eosinophilic fasciitis: spectrum of MRI findings. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 184: 975-978.(レベル V)
- 34) Baumann F, Brühlmann P, Andreisek G, et al: MRI for diagnosis and monitoring of patients with eosinophilic fasciitis. *AJR Am J Roentgenol*, 2005; 184: 169-174.(レベル V)
- 35) Kissin EY, Garg A, Grayson PC, et al: Ultrasound assessment of subcutaneous compressibility: a potential adjunctive diagnostic tool in eosinophilic fasciitis. *J Clin Rheumatol*, 2013; 19: 382-385.(レベル V)
- 36) Elder DE: Elder DE et al. eds. *Lever's Histopathology of the skin*, 10th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2008; 303.(レベル V)
- 37) Barnes L, Rodnan GP, Medsger TA, et al: Eosinophilic fasciitis. A pathologic study of twenty cases. *Am J Pathol*, 1979; 96: 493-518.(レベル V)
- 38) Endo Y, Tamura A, Matsushima Y, et al: Eosinophilic fasciitis: report of two cases and a systematic review of the literature dealing with clinical variables that predict outcome. *Clin Rheumatol*, 2007; 26: 1445-1451.(レベル V)
- 39) Rodnan GP, DiBartolomeo A, Medsger TA: Proceedings: Eosinophilic fasciitis. Report of six cases of a newly recognized scleroderma-like syndrome. *Arthritis Rheum*, 1975; 18: 525.(レベル V)
- 40) Bischoff L, Derk CT: Eosinophilic fasciitis: demographics, disease pattern and response to treatment: report of 12 cases and review of the literature. *Int J Dermatol*, 2008; 47: 29-35.(レベル V)
- 41) Herson S, Brechignac S, Piette JC, et al: Capillary microscopy during eosinophilic fasciitis in 15 patients: distinction from systemic scleroderma. *Am J Med*, 1990; 88: 598-600.(レベル V)
- 42) Rozboril MB, Maricq HR, Rodnan GP, et al: Capillary microscopy in eosinophilic fasciitis. A comparison with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum*, 1983; 26: 617-622.(レベル V)
- 43) Pimenta S, Bernardes M, Bernardo A, et al: Intravenous immune globulins to treat eosinophilic fasciitis: a case report. *Joint Bone Spine*, 2009; 76: 572-574.(レベル V)
- 44) Lebeaux D, Sène D: Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol*, 2012; 26: 449-458.(レベル V)
- 45) de Masson A, Bouaziz JD, Peffault de Latour R, et al: Severe aplastic anemia associated with eosinophilic fasciitis: report of 4 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore)*, 2013; 92: 69-81.(レベル V)
- 46) Haddad H, Sundaram S, Magro C, et al: Eosinophilic fasciitis as a paraneoplastic syndrome, a case report and review of the literature. *Hematol Oncol Stem Cell Ther*, 2014; 7: 90-92.(レベル V)
- 47) Doyle JA, Connolly SM, Hoagland HC: Hematologic disease in scleroderma syndromes. *Acta Derm Venereol*, 1985; 65: 521-525.(レベル V)
- 48) Jones HR, Beetham WP, Silverman ML, et al: Eosinophilic fasciitis and the carpal tunnel syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1986; 49: 324-327.(レベル V)
- 49) Nasonova VA, Ivanova MM, Akhnazarova VD, et al: Eosinophilic fasciitis. Review and report of six cases. *Scand J Rheumatol*, 1979; 8: 225-233.(レベル V)
- 50) Bachmeyer C, Monge M, Dhôte R, et al: Eosinophilic fasciitis following idiopathic thrombocytopenic purpura, autoimmune hemolytic anemia and Hashimoto's disease. *Dermatology*, 1999; 199: 282.(レベル V)
- 51) Chun JH, Lee KH, Sung MS, et al: Two cases of eosinophilic fasciitis. *Ann Dermatol*, 2011; 23: 81-84.(レベル V)
- 52) Haiduc VF, Erkan D, Kirou K, et al: Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (cANCA) positive recurrent eosinophilic fasciitis responsive to cyclophosphamide: a clinical pathology conference held by the Division of Rheumatology at Hospital for Special Surgery. *HSS J*, 2008; 4: 81-86.(レベル V)
- 53) 滝口光次郎: 好酸球性筋膜炎. *Visual Dermatology*, 2005; 4: 896-897.(レベル V)
- 54) Janzen L, Jeffery JR, Gough J, et al: Response to methotrexate in a patient with idiopathic eosinophilic fasciitis, morphea, IgM hypergammaglobulinemia, and renal involvement. *J Rheumatol*, 1995; 22: 1967-1970.(レベル V)
- 55) Loupasakis K, Derk CT: Eosinophilic fasciitis in a pediatric patient. *J Clin Rheumatol*, 2010; 16: 129-131.(レベル V)
- 56) Debusscher L, Bitar N, De Maubeuge J, et al: Eosinophilic fasciitis and severe aplastic anemia: favorable response to either antithymocyte globulin or cyclosporine A in blood and skin disorders. *Transplant Proc*,

- 1988; 20: 310-313.(レベル V)
- 57) Alonso-Castro L, de las Heras E, Moreno C, et al: Eosinophilic fasciitis/generalized morphea overlap successfully treated with azathioprine. *Int J Dermatol*, 2014; 53: 1386-1388.(レベル V)
- 58) Jensen E, Hess B, Hunziker T, et al: Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Schweiz Med Wochenschr*, 2000; 130: 156-160.(レベル V)
- 59) Kato T, Nakajima A, Soejima M, et al: Therapeutic efficacy of intravenous cyclophosphamide concomitant with moderate- to high-dose prednisolone in two patients with fasciitis panniculitis syndrome. *Mod Rheumatol*, 2008; 18: 193-199.(レベル V)
- 60) Schiener R, Behrens-Williams SC, et al: Eosinophilic fasciitis treated with psoralen-ultraviolet A bath photochemotherapy. *Br J Dermatol*, 2000; 142: 804-807.(レベル V)
- 61) Weber HO, Schaller M, Metzler G, et al: Eosinophilic fasciitis and combined UVA1-retinoid-corticosteroid treatment: two case reports. *Acta Derm Venereol*, 2008; 88: 304-306.(レベル V)
- 62) 堂園浩一郎, 岸本充代, 中村 健ほか: 好酸球性筋膜炎の1症例. *リハ医学*, 1995; 32: 431-434.(レベル V)
- 63) O'Laughlin TJ, Klima RR, Kenney DE: Rehabilitation of eosinophilic fasciitis. A case report. *Am J Phys Med Rehabil*, 1994; 73: 286-292.(レベル V)
- 64) 鍛塚 大, 小村一浩, 横山雄一郎ほか: 小児発症の好酸球性筋膜炎の1例. *西日本皮膚科*, 2008; 70: 614-617.(レベル V)
- 65) Smith LC, Cox NH: Dapsone treatment for eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol*, 2008; 144: 845-847.(レベル V)
- 66) Ching DW, Leibowitz MR: Ketotifen—a therapeutic agent of eosinophilic fasciitis? *J Intern Med*, 1992; 231: 555-559.(レベル V)
- 67) Ristic B, Zecevic RD, Karadagic D: Treatment of eosinophilic fasciitis with cimetidine. *Vojnosanit Pregl*, 2001; 58: 437-440.(レベル V)
- 68) Lamblou M, Sioud DA, Ben Ghorbel I, et al: Shulman syndrome. A report of 4 cases and review of the literature. *Tunis Med*, 2006; 84: 189-194.(レベル V)
- 69) Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, et al: Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)*, 2008; 47: 930-932.(レベル V)
- 70) Khanna D, Agrawal H, Clements PJ: Infliximab may be effective in the treatment of steroid-resistant eosinophilic fasciitis: report of three cases. *Rheumatology (Oxford)*, 2010; 49: 1184-1188.(レベル V)
- 71) Stork J, Němcová D, Hoza J, et al: Eosinophilic fasciitis in an adolescent girl with lymphadenopathy and vitiligo-like and linear scleroderma-like changes. A case report. *Clin Exp Rheumatol*, 1996; 14: 337-341.(レベル V)
- 72) Manzini CU, Sebastiani M, Giuggioli D, et al: D-penicillamine in the treatment of eosinophilic fasciitis: case reports and review of the literature. *Clin Rheumatol*, 2012; 31: 183-187.(レベル V)
- 73) Kato Y, Naito Y, Narita Y, et al: D-penicillamine-induced myasthenia gravis in a case of eosinophilic fasciitis. *J Neurol Sci*, 1997; 146: 85-86.(レベル V)
- 74) Allen SC: Eosinophilic fasciitis in an African—possible benefit of chloroquine treatment. *Postgrad Med J*, 1984; 60: 685-686.(レベル V)
- 75) Islam MN, Islam MA, Abdal SJ, et al: Eosinophilic fasciitis: what matters in management in a developing country—a case report with two and a half-year follow-up. *J Health Popul Nutr*, 2012; 30: 117-120.(レベル V)
- 76) Jones AC, Doherty M: Eosinophilic fasciitis with late onset arthritis responsive to sulfasalazine. *J Rheumatol*, 1993; 20: 750-751.(レベル V)
- 77) Kim SW, Rice L, Champlin R, et al: Aplastic anemia in eosinophilic fasciitis: responses to immunosuppression and marrow transplantation. *Haematologia (Budap)*, 1997; 28: 131-137.(レベル V)
- 78) Cetkovský P, Koza V, Cetkovská P, et al: Successful treatment of severe Shulman's syndrome by allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant*, 1998; 21: 637-639.(レベル V)
- 79) Bonnotte B, Chauffert B, Caillot D, et al: Successful treatment with antithymocyte globulin and cyclosporin A of a severe aplastic anaemia associated with an eosinophilic fasciitis. *Br J Rheumatol*, 1998; 37: 1358-1359.(レベル V)
- 80) Suzuki G, Itoh Y, Horiuchi Y: Surgical management of eosinophilic fasciitis of the upper extremity. *J Hand Surg Br*, 1997; 22: 405-407.(レベル V)
- 81) Neumeister MW, Robertson GA: Therapeutic fasciectomy for eosinophilic fasciitis. *Ann Plast Surg*, 1998; 41: 208-210.(レベル V)
- 82) 逸藤平仁, 石沢 晋, 中島貞男: 自然寛解を認めた好酸球性筋膜炎の2症例. *埼玉県医学会雑誌*, 1986; 20: 836-839.(レベル V)
- 83) 森原 潔, 柴垣 亮, 益田浩司: 好酸球性筋膜炎の1例. *皮膚科の臨床*, 2001; 43: 336-337.(レベル V)
- 84) Michet CJ, Doyle JA, Ginsburg WW: Eosinophilic fasciitis: report of 15 cases. *Mayo Clin Proc*, 1981; 56: 27-34.(レベル V)
- 85) Danis R, Akbulut S, Altintas A, et al: Unusual presentation of eosinophilic fasciitis: two case reports and a review of the literature. *J Med Case Rep*, 2010; 4: 46.(レベル V)

好酸球性筋膜炎 アンケート

●数字を記入ください。

- ・過去 5 年間に貴院で本症と診断した症例数 ()

そのうち、

- ・厚労省診断基準を満たした症例数 ()
- ・厚労省診断基準(表 1)を満たし、重症度分類で重症と診断された症例数 ()
- ・欧米の診断基準案(表 2)を満たした症例数 ()

●最も近い回答をお答えください。

- ・診断基準を ()

- a, 知らない
- b, 知っている
- c, 臨床の現場で使用したことがある
- d, 臨床の現場で役に立った

- ・診療ガイドラインを ()

- a, 知らない
- b, 知っている
- c, 臨床の現場で使用したことがある
- d, 臨床の現場で役に立った

表 1: 厚労省 診断基準

大項目

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

小項目 1

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

小項目 2

MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目及び小項目 1 ないし大項目及び小項目 2 で診断確定

表 2: Proposed criteria for the diagnosis of patients with eosinophilic fasciitis. (Pinal-Fernandez, I. et al. : Autoimmun Rev 13:379, 2014)

大基準

- 1, Swelling, induration, and thickening of the skin and subcutaneous tissue that is symmetrical or non-symmetrical, diffuse (extremities, trunk and abdomen) or localized (extremities)
- 2, Fascial thickening with accumulation of lymphocytes and macrophages with or without eosinophilic infiltration (determined by full-thickness wedge biopsy of clinically affected skin)

小基準

1. Eosinophilia $> 0.5 \times 10^9/L$
2. Hypergammaglobulinemia $> 1.5 g/L$
3. Muscle weakness and/or elevated aldolase levels
4. Groove sign and/or peau d'orange
5. Hyperintense fascia on MR T2-weighted images

Exclusion criteria: diagnosis of systemic sclerosis.

Presence of both major criteria, or one major criterion plus 2 minor criteria, establishes the diagnosis of eosinophilic fasciitis.

資料 3

先日はご協力いただき、誠にありがとうございます。先日は、好酸球性筋膜炎に関する調査にご協力をいただき、誠にありがとうございます。全国 654 施設にご協力いただいた診断基準および診療ガイドラインについての周知・利用状況調査は以下のような結果となりました。

●診断基準を()

- a, 知らない 70 施設
- b, 知っている 121 施設
- c, 臨床の現場で使用したことがある 19 施設
- d, 臨床の現場で役に立った 11 施設

●診療ガイドラインを()

- a, 知らない 101 施設
- b, 知っている 97 施設
- c, 臨床の現場で使用したことがある 16 施設
- d, 臨床の現場で役に立った 8 施設

「臨床の現場で使用したことがある」ものの「臨床の現場で役に立った」という評価に至っていないという回答が相当数ございました。つきましては、診断基準および診療ガイドラインの将来の改定のため、「臨床の現場で使用したことがある」とご回答いただいた施設に、以下のご質問をさせていただければと存じます。

1、「なぜ臨床の現場で役に立った」という評価にいたらなかったか、理由をお聞かせいただけますでしょうか？

理由；

2、臨床の現場で役に立つものとするには今後どうしたらいいか、ご意見を伺えれば幸いです。

ご意見；