

**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**

**平成 27 年度 総括・分担研究報告書**

**研究代表者 尹 浩信**

**平成 28 年（2016 年）3 月**

## 【 目 次 】

### 班員名簿

#### ・ 総括研究報告書

##### 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 ……3

研究代表者 尹 浩信

研究分担者 浅野善英、石川 治、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、  
竹原和彦、長谷川稔、波多野将、藤本 学、山本俊幸

研究協力者 麦井直樹

協力者 佐藤伸一

#### ・ 分担研究報告書

##### 1. 全身性強皮症 診断基準 ……11

研究分担者 浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)

研究分担者 川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

##### 2. 全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する

##### クリニカルクエスションとその回答の作成 ……19

研究分担者 藤本 学(筑波大学医学医療系皮膚科)

研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将

協力者 佐藤伸一、沖山奈緒子

研究代表者 尹 浩信

##### 3. 全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン ……25

研究分担者 川口鎮司(東京女子医科大学リウマチ科)

研究分担者 浅野善英、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学

協力者 佐藤伸一、高木香恵、栃本明子、樋口智昭

研究代表者 尹 浩信

##### 4. 全身性強皮症 消化管 診療ガイドライン・診療アルゴリズム ……36

研究分担者 後藤大輔(筑波大学医学医療系内科)

研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学

協力者 佐藤伸一

研究代表者 尹 浩信

5. **肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類, CQ 及び診療アルゴリズム**……………51  
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)  
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、藤本 学  
協力者 佐藤伸一、牧 尚孝、稲葉敏郎、八尾厚史、小室一成  
研究代表者 尹 浩信
6. **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**……………59  
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)  
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、藤本 学  
協力者 佐藤伸一  
研究代表者 尹 浩信
7. **全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業**……………63  
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)  
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、竹原和彦、波多野将、藤本 学  
協力者 佐藤伸一  
研究代表者 尹 浩信
8. **全身性強皮症のリハビリテーション CQ と診療アルゴリズム**……………69  
研究協力者 麦井直樹(金沢大学附属病院リハビリテーション部)  
研究分担者 浅野善英、川口鎮司、桑名正隆、後藤大輔、神人正寿、竹原和彦、波多野将、  
藤本 学  
協力者 佐藤伸一、大畠幸恵  
研究代表者 尹 浩信
9. **限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の検討**……………77  
研究分担者 藤本 学(筑波大学医学医療系皮膚科)  
研究分担者 浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、山本俊幸  
協力者 佐藤伸一、沖山奈緒子、渡辺 玲  
研究代表者 尹 浩信
10. **限局性強皮症 CQ**……………81  
研究分担者 浅野善英(東京大学医学部附属病院皮膚科)  
研究分担者 石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸  
協力者 佐藤伸一  
研究代表者 尹 浩信

|                                              |                               |
|----------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>11. 好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類の作成に向けて</b> ..... | 148                           |
| 研究分担者                                        | 山本俊幸(福島県立医科大学医学部皮膚科)          |
| 研究分担者                                        | 浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学 |
| 協力者                                          | 佐藤伸一                          |
| 研究代表者                                        | 尹 浩信                          |
| <b>12. 好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン作成</b> .....          | 150                           |
| 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) |
| 研究分担者                                        | 浅野善英、石川 治、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸 |
| 協力者                                          | 佐藤伸一                          |
| 研究代表者                                        | 尹 浩信                          |
| <b>13. 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類</b> .....         | 171                           |
| 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)       |
| 研究分担者                                        | 浅野善英、神人正寿、竹原和彦、長谷川稔、藤本 学、山本俊幸 |
| 協力者                                          | 佐藤伸一、茂木精一郎                    |
| 研究代表者                                        | 尹 浩信                          |
| <b>14. 硬化性萎縮性苔癬</b> .....                    | 176                           |
| 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)     |
| 研究分担者                                        | 浅野善英、石川 治、神人正寿、竹原和彦、藤本 学、山本俊幸 |
| 協力者                                          | 佐藤伸一、牧野貴充                     |
| 研究代表者                                        | 尹 浩信                          |
| <b>・ 研究成果の刊行に関する一覧表</b> .....                | 191                           |

**厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
(難治性疾患政策研究事業) 総括研究報告書**

**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**

|       |             |                                |
|-------|-------------|--------------------------------|
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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     |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授             |
| 研究分担者 | <b>石川 治</b> | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授           |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授             |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>長谷川稔</b> | 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 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教            |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                |
| 研究分担者 | <b>山本俊幸</b> | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授              |
| 研究協力者 | <b>麦井直樹</b> | 金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士       |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授              |

## **A. 研究目的**

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 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。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みならず限局性強皮症、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作成することとなった。

## **B. 研究方法**

各疾患、各臓器毎に分担研究者・研究協力者の中からエキスパートを選出し、担当を決定した。班会議、メール会議を頻回に行い、各疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの作成・改訂を進めた。

## **C. 研究結果**

全身性強皮症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にしつつ、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、追加した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬に関しては従来診断基準がないため、班会議、メール会議にて疾患概念を議論し、新たに診断基準を作成した。限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮苔癬の重症度分類に関しても現存のものがないため、班会議、メール会議にて重症例について議論し、新たに重症度分類を作成した。各疾患の診療ガイドラインも現在まで存在しないため新たに重要な CQ を挙げ、班会議、メール会議にて議論して絞り込んだ。

各 CQ に対して、evidence に基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。

## D. 考 案

班会議、メール会議を頻回に行い、全身性強皮症および各皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類が完成し、各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来た。さらに各 CQ に対して、evidence に基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。これは当初想定したより早く達成されたものである。

## E. 結 論

本年度各疾患の診断基準・重症度分類が完成し、各疾患の診療ガイドラインの CQ を決定することが出来た。さらに各 CQ に対して、evidence に基づいて推奨文、推奨度、解説を作成し、詳細に検討した。次年度は Minds 診療ガイドライン作成マニュアルに従い、EBM に基づいて各 CQ に対する推奨度、推奨文、解説等の作成をさらに進め、パブリック・コメント募り、日本皮膚科学会の承認を得る予定である。

## F. 文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病態解明と根治的治療法の開発」『強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版』、2007 年。
2. 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会「全身性強皮症診療ガイドライン」、2010 年。
3. 公益財団法人日本医療機能評価機構 EBM 医療情報部「Minds 診療ガイドライン作成マニュアル」Ver. 1.1 、2014 年。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Wang Z, Jinnin M, Nakamura K, Harada M, Kudo H, Nakayama W, Inoue K, Nakashima T, Honda N, Fukushima S, Ihn H. Long non-coding RNA TSIX is upregulated in scleroderma dermal fibroblasts and controls collagen mRNA

- stabilization. *Exp Dermatol.* 25(2) 131-6 2016
2. Nakamura K, Jinnin M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Kajihara I, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H. The role of PSMB9 up-regulated by interferon signature in the pathophysiology of cutaneous lesions of dermatomyositis and lupus erythematosus. *J Dermatol.*[Epub ahead of print]2015
  3. Nakamura K, Nakatsuka N, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Serum concentrations of Flt-3 ligand in rheumatic diseases. *Biosci Trends.* 9(5) 342-9.2015
  4. Koga A, Kajihara I, Yamada S, Makino K, Ichihara A, Aoi J, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Enhanced CCR9 expression levels in psoriatic skin are associated with poor clinical outcome to infliximab treatment. *J Dermatol.* [Epub ahead of print]2015
  5. Inoue M, Jinnin M, Wang Z, Nakamura K, Inoue K, Ichihara A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H. microRNA level is raised in the hair shafts of patients with dermatomyositis in comparison with normal subjects and patients with scleroderma. *Int J Dermatol.* [Epub ahead of print]2015
  6. Kudo H, Wang Z, Jinnin M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Nakashima T, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Ihn H. EBI3 Downregulation Contributes to Type I Collagen Overexpression in Scleroderma Skin. *J Immunol.* 195(8) 3565-73.2015
  7. Wang Z, Jinnin M, Kobayashi Y, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inagaki Y, Ihn H. Mice overexpressing integrin  $\alpha$ v in fibroblasts exhibit dermal thinning of the skin. *J Dermatol Sci.* 79(3) 268-78,2015
  8. 江頭 翔、牧野貴充、藤澤明彦、神人正寿、尹 浩信：ガドリニウム造影剤投与から 4 年後に発症した腎性全身性線維症の 1 例。臨床皮膚 69: 98-102, 2015.
  9. 神人正寿、尹 浩信：好酸球性筋膜炎の最近の考え方。皮膚病診療 in press
  10. 尹 浩信：全身性強皮症。皮膚疾患最新の治療 2015-2016 80-81, 2015.
  11. 尹 浩信：強皮症-発症から線維化に至る病態について-。リウマチ科 53: 239-243, 2015.
  12. 尹 浩信：リウマチ性疾患の診療ガイドライン・推奨・治療指針「全身性強皮症」。リウマチ科 54: 283-286, 2015.
  13. 尹 浩信：全身性自己免疫難病の診断・重症度基準アップデート「全身性強皮症」。炎症と免疫 23: 517-521, 2015.
2. 学会発表
1. 尹 浩信。「全身性強皮症の早期診断と治療」2015.4.23-25 第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会(名古屋)Meet

the Expert

2. 牧野貴充、神人正寿、江藤光彦、山根恵太郎、梶原一亨、牧野雄成、福島 聡、尹 浩信。「限局性強皮症における血清および皮膚組織中 miR-196a の発現低下と I 型コラーゲン蛋白合成関連」2015.5.15-16 第 47 回日本結合組織学会総会（東京）
3. 福島 聡、梶原一亨、本多教稔、神人正寿、牧野貴充、尹 浩信。「全身性強皮症における cobblestone appearance の意義」2015.5.26-28 日本アレルギー学会（東京）
4. 尹 浩信。「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および革新的医薬品開発」2015.5.29-31 第 114 回日本皮膚科学会総会（横浜）教育講演
5. 野田智香、城野剛充、牧野貴充、尹 浩信。「強皮症様皮膚硬化に対しステロイド内服が有効であった慢性 GVHD の 1 例」2015.7.18-19 第 39 回日本小児皮膚科学会（鹿児島）
6. 尹 浩信。「強皮症の病態解明および革新的医薬品の研究」2015.9.7 日本医療研究開発機構難治性疾患実用化研究事業ヒアリング（東京）
7. Nakamura K, Jinnin M, Inoue K, Fukushima S, Ihn H. Identifying disease-specific molecules of dermatomyositis and lupus erythematosus skin by quantitative proteomics analysis. 2015.9.9-12 45 th Annual ESDR meeting (Rotterdam, The Netherlands)
8. 尹 浩信。「皮膚疾患とスキンケア」2015.10.17-18 第 67 回日本皮膚科学会西部支部学術大会（長崎）ランチョンセミナー
9. 神人正寿、王 中志、後藤瑞生、江良拓実、福島 聡、尹 浩信。「疾患特異的 iPS 細胞を用いた、強皮症皮膚線維芽細胞におけるコラーゲン過剰産生の機序の検討」2015.10.22-24 第 43 回日本臨床免疫学会（神戸）
10. 福島 聡、梶原一亨、宮下 梓、神人正寿、尹 浩信。「強皮症における cobblestone appearance の臨床的意義」2015.10.22-24 第 43 回日本臨床免疫学会（神戸）
11. 牧野貴充、神人正寿、梶原一亨、福島聡、尹 浩信。「全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する塩酸サルボグレラートの効果の検討」2015.11.15 日本皮膚科学会第 143 回宮崎地方会（宮崎）
12. Kajihara I, Kusumoto S, Makino K, Ichihara A, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H. Increased CCL22 expression levels in psoriatic skin predicts the good response to infliximab. ESDR
13. Nakamura K, Jinnin M, Fukushima S, Ihn H. Exome expression in the skin and sera of systemic sclerosis patients, and its possible therapeutic application against skin ulcer. 40<sup>th</sup> JSID (Okayama, Japan)
14. Makino T, Jinnin M, Nakayama M, Fukushima S, Nasuguchi S, Ihn H.

Increased CD27 expression in the skin and sera of patients with systemic sclerosis.

ACR

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

**厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業  
(難治性疾患政策研究事業) 分担研究報告書**

**全身性強皮症 診断基準**

|       |             |                                 |
|-------|-------------|---------------------------------|
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授              |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授              |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                 |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教             |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                 |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授               |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

現在本邦において用いられている全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)の診断基準は、1980年にアメリカリウマチ協会から発表された分類予備基準を基にして、自己抗体検査の項目を加えて2010年に作成されたものである。SSc分類予備基準は皮膚・肺の線維化病変に主眼を置き典型的なSScを抽出することを目的に作成されているが、皮膚硬化が軽度あるいは全く認められない早期例、一部の限局皮膚硬化型SSc、SSc sine sclerodermaを抽出できないことが欠点であった。その後、ELISA法による自己抗体検査の普及、および爪郭部毛細血管異常の診断的意義の確立を背景として、アメリカリウマチ学会と欧州リウマチ学会において早期診断に関する検討が進められるとともに、早期例・限局皮膚硬化型SSc・SSc sine sclerodermaにも高い感度と特異度を有する分類基準の作成が試みられ、2013年11月に両学会から共同で新しい分類基準が発表された。本邦では、それに先立ち2013年1月に早期診断基準案が作成されており、現在前向きにその有用性について検討中である。今回、本邦においても診断基準を改訂することとなったが、欧米における新しい分類基準を参考に、先行して作成した早期診断基準案を考慮した上で、「医療費公費負担」の対象となる患者を抽出することを主目的として作成を行った。

## A. 研究目的

全身性強皮症(systemic sclerosis: SSc)

の診断基準としてこれまで国際的に広く用い

られてきたのは、1980年にアメリカリウマチ

協会 (American Rheumatism Association: ARA) が作成した分類予備基準である。<sup>1</sup> 本基準は発表論文で derivation study と validation study のいずれにおいても高い感度と特異度を有することが確認されており、発表当初は非常に優れた基準と考えられていた。しかしながら、疾患特異抗体の同定とその検査法の進歩、および爪郭部毛細血管異常の診断的意義の確立を背景に、早期例および皮膚硬化が手指に限局する例の診断が可能となったことにより、本基準は早期例の診断には無力であり、限局皮膚硬化型 SSc (limited cutaneous SSc: lcSSc) の一部は診断できないことが明らかとなった。そのような中で 2001 年に LeRoy & Medsger による分類予備基準の改訂<sup>2</sup>、the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study<sup>3</sup> などを経て、2013 年にアメリカリウマチ学会 (American College of Rheumatology: ACR) と欧州リウマチ学会 (European League Against Rheumatism: EULAR) から共同で新しい分類基準が発表された。<sup>4, 5</sup> この分類基準の特徴は、旧分類基準案が線維化の病態を重視したものであったのに対し、線維化・血管障害・免疫異常という SSc の主要 3 病態の全てがほぼ均等に含まれていることと、早期例・lcSSc・SSc sine scleroderma に対する感度と特異度が非常に高くなったことである。本基準の発表論文では derivation study と validation study のいずれにおいても高い感度と特異度があることが報告されており、またカナダのグループからの validation study でも同様の高い感度と特異度があることが報

告されている。<sup>6</sup>

一方、本邦においては 2003 年に ARA の 1980 年の分類予備基準を参考として、それに自己抗体検査を加えることにより診断基準が作成され、抗 RNA ポリメラーゼ 抗体が保険秀才されたことを受けて 2010 年に一部改訂された。本診断基準は ARA の分類予備基準と同様に SSc の定型例を抽出することを目的としており、早期例の診断には無力であった。VEDOSS など早期診断の重要性が注目される中、本邦においても早期診断基準案が 2013 年 1 月に作成された。現在、この早期診断基準案については、この基準を満たした SSc 早期例と考えられる患者が実際に SSc を発症するか否かについて前向きに検討中である。

今回、厚生労働省強皮症研究班の事業の一環として、本邦における SSc の診断基準を見直すこととなった。ACR/EULAR では主に治験に早期例を組み入れることを目的として分類基準が改定されたが、本邦での改訂に際しては、昨年早期例を対象とした早期診断基準案が作成されている点も考慮し、「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを主目的とした診断基準を作成することとした。

## B. 研究方法

2013 年に ACR/EULAR から発表された分類基準は SSc 定型例のみでなく早期例・lcSSc・SSc sine scleroderma を含めても SSc に対して非常に高い感度と特異度を有しており、他の患者群を用いた検討においても同様に高い感度と特異度が示されている。治験などのために診断確実例を抽出するために作成された分類

基準と実臨床における診断基準は同一ではないが、今回発表された分類基準はその高い感度と特異度が示すように、実臨床における診断基準に限りなく近いものとなっている。SScの症状の重症度には人種差があることが知られており、今後この診断基準は様々な人種で validation study が行われる必要があるが、現時点では世界標準の分類基準となることが予想される。そこで、今回の診断基準の作成にあたって、この分類基準を参考とすることとした。前述の通り、本邦では既に早期診断基準案が作成されていること、今回作成する診断基準は「医療費公費負担」と認定すべき患者を選択することを目的としていることを考慮し、また本邦の医療事情に沿った基準となるようにするため、本邦における従来の診断基準を基にして改訂を加えることとした。

## C. 研究結果

本邦における現在の SSc の診断基準を表 1 に、今回新たに作成した診断基準改定案を表 2 に示す。以下、今回の改訂案の作成の過程について説明する。

### 1. 大基準について

現診断基準の「手指あるいは足趾を越える皮膚硬化」を「両側性の手指を越える皮膚硬化」と改訂した。2013 ACR/EULAR の分類基準では “Skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints (sufficient criterion)” とされている点、SSc 確実例では皮膚硬化は左右対称性に生じる点、足趾の

皮膚硬化が手指の皮膚硬化に先行するような症例は極めて稀である点などを考慮して改訂を行った。

### 2. 小基準について

現診断基準の「手指に限局する皮膚硬化」は、2013 ACR/EULAR の分類基準では “Sclerodactyly of the fingers (distal to the metacarpophalangeal joints but proximal to the proximal interphalangeal joints)” と記載されている。定義が明確にされているのが特徴である。改定案においてもこの点を踏襲する形式で、注釈に「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」と説明を加えた。

現診断基準の「手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指腹の萎縮 2、2 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」の記載は、2013 ACR/EULAR の分類基準では “Fingertip lesions” とまとめられており、“Digital tip ulcers” と “Fingertip pitting scars” に分類されている。これを参考にして「手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍 3、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」と改訂した。

現診断基準の「両側性肺基底部の線維症」については、2013 ACR/EULAR の分類基準では “Pulmonary arterial hypertension and/or interstitial lung disease” とされている。PAH については “Pulmonary arterial hypertension diagnosed by right-sided heart catheterization according to

standard definitions.”と記載されており、右心カテーテル検査による診断が必須である。また、ILD については“Pulmonary fibrosis seen on high-resolution computed tomography or chest radiography, most pronounced in the basilar portions of the lungs, or occurrence of “Velcro” crackles on auscultation, not due to another cause such as congestive heart failure.”と記載されており、画像所見以外にベルクロ音(鬱血性心不全など他の原因によるものを除外する)が含まれている。まず、ILD についてであるが、ベルクロ音の聴取が含まれているのは早期例を抽出して感度をあげる目的があるものと考えられるが、今回の改定案は診断確実例の抽出が目的であることを考慮して、画像所見を必須とすることとした。本邦では既に胸部 HRCT は十分普及しており ILD の評価に際して日常的に行われている検査である点を鑑み、「両側下肺野の間質性陰影」とした。PAH については、2014 年にカナダのグループから発表された validation study では、lcSSc および sine scleroderma に対する 2013 ACR/EULAR の分類基準の感度と特異度は PAH を除外しても全く変化しないことが報告されている。<sup>6</sup>また、右心カテーテルは PAH の診断の際には必須の検査であるが、侵襲的な検査であり、全ての医療機関で容易に出来る検査ではない。改定案は日常診療の範囲内で幅広く多くの医師が使用できるものを目指している点も考慮して、改定案には含めないこととした。

自己抗体については、新たに抗 RNA ポリメ

ラーゼ 抗体を加えて、「抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ )抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 抗体のいずれかが陽性」とした。「抗トポイソメラーゼ (Scl-70) 抗体」を「抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ ) 抗体」の記載に変更しているのは、早期診断基準案ではこの記載を採用したこと、および多くの検査会社が「抗 Scl-70 抗体」を検査項目名として採用していることを考慮した。なお、早期診断基準案では「ELISA 法で抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ ) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 抗体のいずれかが陽性」という項目と「蛍光抗体間接法で抗核抗体陽性」という項目の 2 つを設けているが、今回の診断基準改訂案では蛍光抗体間接法の discrete speckled と ELISA 法の両方を包含する表現とするため上記の記載とした。

今回新たに として「爪郭部毛細血管異常」を含めることとした。2013 ACR/EULAR の分類基準においてその高い感度の達成において、sclerodactyly と puffy finger が最も重要な項目で、その次に重要な項目がレイノー現象、爪郭部毛細血管異常、抗セントロメア抗体であることが示されている。<sup>6</sup>レイノー現象と爪郭部毛細血管異常はともに早期診断基準案に含まれているが、その特異度を考慮し、新しい診断基準には爪郭部毛細血管異常のみを加えることとした。現診断基準では、手指硬化はあるが ~ を満たさない症例は SSc と診断されず、手指硬化があるので早期診断基準案の適応ともならない。そのような症例を SSc と診断できるようにする目的でも、この項目を含める必要があると考えられる。「爪

郭部毛細血管異常」については、注釈を付けて「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で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる」(早期診断基準案からの抜粋)と解説を加えた。また、早期診断基準案と同様に、爪上皮出血点とcapillaroscopy所見については典型例の写真を記載するようにした。

### 3. 除外基準について

大項目についてはこれのみでSScと認定することになるので、この項目を満たし得る他疾患、あるいは満たしていると誤認される可能性のある疾患を除外する必要がある。この点に関しては、2013 ACR/EULAR の分類基準で“nephrogenic sclerosing fibrosis, generalized morphea, eosinophilic fasciitis, scleredema diabeticorum, scleromyxedema, erythromyalgia, porphyria, lichen sclerosis, graft-versus-host disease, diabetic cheiroarthropathy”を除外するようにとの記載がある。これに準じて「除外基準」を設けた。なお、“erythromyalgia”についてはこのような病名の疾患はなく、どの疾患を意図したものが不明なので含めなかった。ここに含まれていないものとして、Crow-Fukase 症候群がときにSScに非常に類似した皮膚硬化を呈することがある。欧米では少ない疾患だが本邦ではときに経験するので含めることとした。また、Werner 症候群もSScに類似した皮膚硬化を呈するため、追記した。

## D. 考案

2013 ACR/EULAR の分類基準に基づき、本邦における医療制度の現状と実用性を勘案した上で診断基準の改定案を作成した。今回の診断基準改訂案を2013 ACR/EULAR の分類基準にしたがって点数化すると、大基準を満たす症例、あるいは小基準の と ~ の2つ以上を満たす症例は9点以上となりSScの分類基準を満たす。一方、診断基準の最低ラインに設定した「小基準の と ~ の1つのみを満たす」症例は6-7点となり、SScとは分類されない。このような症例のほとんどは2013 ACR/EULAR の分類基準の他の項目を満たすため、SScと分類される症例と考えられる。本邦においては既に早期診断基準案が作成されている点を考慮し、新しい診断基準と早期診断基準案によってSSc症例が漏れなく抽出できるように継続的に改訂の必要性について検討していく必要がある。

## E. 結 論

SScの新しい診断基準を作成した。今後、班員によりその妥当性について継続的に議論していく予定である。

## F. 文 献

1. Preliminary criteria for the classification of systemic sclerosis (scleroderma). Subcommittee for scleroderma criteria of the American Rheumatism Association Diagnostic and Therapeutic Criteria Committee. Arthritis Rheum 1980, 23: 581-590.
2. LeRoy EC, Medsger TA: Criteria for the

classification of early systemic sclerosis. J Rheumatol 2001; 28: 1573-1576.

3. Minier T, Guiducci S, Bellando-Randone S, Bruni C, Lepri G, Czirjak L, Distler O, Walker UA, Fransen J, Allanore Y, Denton C, Cutolo M, Tyndall A, Müller-Ladner U, Matucci-Cerinic M, co-workers atE: Preliminary analysis of the Very Early Diagnosis of Systemic Sclerosis (VEDOSS) EUSTAR multicentre study: evidence for puffy fingers as a pivotal sign for suspicion of systemic sclerosis. Ann Rheum Dis 2014; 73: 2087-2093.

4. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR, Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Csuka ME, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American College of Rheumatology/European League against Rheumatism collaborative initiative. Arthritis Rheum 2013; 65: 2737-2747.

5. van den Hoogen F, Khanna D, Fransen J, Johnson SR, Baron M, Tyndall A, Matucci-Cerinic M, Naden RP, Medsger TA, Carreira PE, Riemekasten G, Clements PJ, Denton CP, Distler O, Allanore Y, Furst DE, Gabrielli A, Mayes MD, van Laar JM, Seibold JR,

Czirjak L, Steen VD, Inanc M, Kowal-Bielecka O, Müller-Ladner U, Valentini G, Veale DJ, Vonk MC, Walker UA, Chung L, Collier DH, Ellen Csuka M, Fessler BJ, Guiducci S, Herrick A, Hsu VM, Jimenez S, Kahaleh B, Merkel PA, Sierakowski S, Silver RM, Simms RW, Varga J, Pope JE: 2013 classification criteria for systemic sclerosis: an American college of rheumatology/European league against rheumatism collaborative initiative. Ann Rheum Dis 2013; 72: 1747-1755.

6. Alhajeri H, Hudson M, Fritzler M, Pope J, Tatibouet S, Markland J, Robinson D, Jones N, Khalidi N, Docherty P, Kaminska E, Masetto A, Sutton E, Mathieu JP, Ligier S, Grodzicky T, LeClercq S, Thorne C, Gyger G, Smith D, Fortin PR, Larché M, Baron M: The 2013 ACR/EULAR Classification Criteria for Systemic Sclerosis Out-perform the 1980 Criteria. Data from the Canadian Scleroderma Research Group. Arthritis Care Res (Hoboken) in press

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし



**表 1 本邦において現在使用されている全身性強皮症診断基準（2010 年作成）**

\*\*\*\*\*

**大基準**

手指あるいは足趾を越える皮膚硬化 \* 1

**小基準**

- 手指あるいは足趾に限局する皮膚硬化
- 手指尖端の陥凹性瘢痕，あるいは指腹の萎縮 \* 2
- 両側性肺基底部の線維症
- 抗トポイソメラーゼ（Scl-70）抗体または抗セントロメア抗体または抗 RNA ポリメラーゼ 抗体陽性

大基準、あるいは小基準 及び ~ の 1 項目以上を満たせば全身性強皮症と診断

\* 1 限局性強皮症（いわゆるモルフィア）を除外する  
\* 2 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  
\*\*\*\*\*

表2 全身性強皮症 診断基準改訂案

### 大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

### 小基準

手指に局限する皮膚硬化\*<sub>1</sub>

レイノー現象、あるいは爪郭部毛細血管異常\*<sub>2</sub>

手指尖端の陥凹性瘢痕、あるいは指尖潰瘍\*<sub>3</sub>

両側下肺野の間質性陰影

抗 Scl-70 (トポイソメラーゼ ) 抗体、抗セントロメア抗体、抗 RNA ポリメラーゼ 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 及び ~ 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

\*<sub>1</sub> 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

\*<sub>2</sub> 肉眼的に爪上皮出血点が2本以上の指に認められる<sup>#</sup>、または capillaroscopy で全身性強皮症に特徴的な所見が認められる<sup>##</sup>

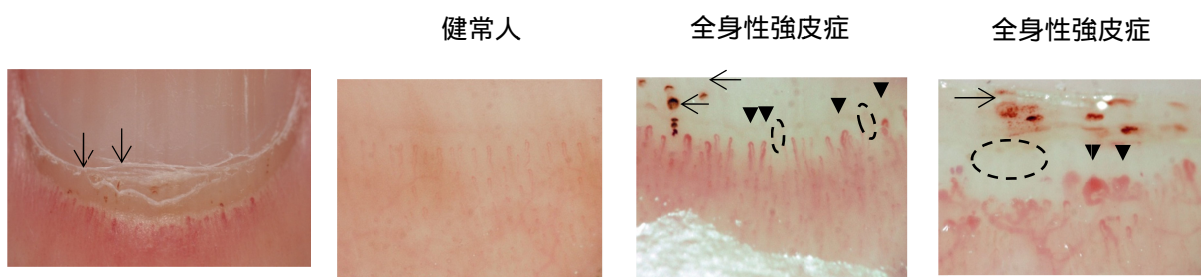
\*<sub>3</sub> 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

<sup>#</sup> 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

<sup>##</sup> 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



## 全身性強皮症診療ガイドラインにおける「皮膚硬化」に関する クリニカルクエスチョンとその回答の作成

|       |              |                                 |
|-------|--------------|---------------------------------|
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                 |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授              |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b>  | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授              |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b>  | 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 | <b>後藤大輔</b>  | 筑波大学医学医療系内科 准教授                 |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b>  | 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 | <b>竹原和彦</b>  | 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 | <b>波多野将</b>  | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教             |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授               |
| 協力者   | <b>冲山奈緒子</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師                 |
| 協力者   | <b>渡辺 玲</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師                 |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b>  | 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

皮膚硬化は、全身性強皮症における中心的な症状であるが、その治療には確立したものはなく、重症度や病期などの個々の状況に応じて判断する必要がある。本邦における全身性強皮症診療ガイドラインは、2010 年に厚生労働省研究班によって作成され、国内において本症の診療に広く利用されているが、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在するため、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が必要である。このような目的から、新たに作成するガイドラインにおいて「皮膚硬化」に対するクリニカルクエスチョンと国内外で発表されてきたエビデンスに基づいた回答を作成した。

### A. 研究目的

全身性強皮症は、原因不明の全身の諸臓器の線維化を特徴とする疾患であり、膠原病に分類されている。とりわけ、皮膚硬化は、その代表的な症状であり、その治療には難渋することが多い。皮膚硬化は通常手指や足趾などの肢端よりはじまり、近位側にむかって漸

次拡大し、皮膚硬化の範囲は。肘や膝を越えて中枢にまで及ぶびまん性皮膚硬化型と硬化がそれよりも遠位に留まる限局性皮膚硬化型に分類される。皮膚硬化の時期は3つの病期に分類され、初期の浮腫性硬化を主体とする浮腫期、続いて硬化性変化が前景となる硬化期、さらには萎縮性変化が主体となる萎縮期から

成る。全身性強皮症の皮膚硬化の診療にあたっては、このような病型や病期などを考慮に入れて、各々の患者に最も適した治療法を選択する必要がある。全身性強皮症は、いまだに根治療法が存在しないのみならず皮膚硬化を軽減させる標準的な対症療法すらも確立していないことから、診療に携わる医師が治療の選択する際に、客観的な立場から包括的にまとめられており簡単に参照できる診療ガイドラインが有用と考えられる。特に、全身性強皮症は、希少疾患であるために、すべての医師がその診療に十分習熟しているとはいえないため、このような診療ガイドラインを参照することは、国民に対してエビデンスに基づいた標準医療を行う上で重要な位置づけにある。

本邦における全身性強皮症診療ガイドライン 1)は、2009 年に厚生労働省研究班によって作成され、本症の幅広い病態に網羅的に対応していることから、本邦における全身性強皮症の診療において広く利用されている。しかしながら、近年の医療の進歩は著しく、ガイドライン作成後に明らかになったエビデンスや使用されるようになった薬剤なども存在する。このような状況から、現在の医療状況に対応できるようにガイドラインの早急な改訂が望まれている。このため、新しく診療ガイドラインが改訂されることとなり、新ガイドラインにおける「皮膚」の治療に関してのクリニカルクエスチョン (CQ) の作成を試みるようになった。さらに、皮膚硬化の重症度基準についても検討を加えた。

## B. 研究方法

クリニカルクエスチョンの作成にあたっては、前回のガイドラインにおけるクリニカルクエスチョンを参考にしつつ、その後に国内外で使用されるようになりつつある薬剤について、本研究班の研究者ならびにその関連する専門家の意見を集約し、主として前年度に作成したものについて、研究班において討議を行い、修正を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

「皮膚硬化」に関するクリニカルクエスチョンとその推奨文および推奨度は、以下のとおりとなった。

CQ1 modified Rodnan total skin thickness score は皮膚硬化の重症度の判定に有用か？

●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

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の対象と考えるべきか？

●推奨文： 皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、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、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。強皮症特異抗核抗体も参考にする。

推奨度 C1

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2C

CQ4 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があるか？

推奨文：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強く推奨する。

推奨度 1C

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2B

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2A

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2D

CQ8 その他の免疫抑制薬で皮膚硬化に有用なものがあるか？

推奨文：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、皮膚硬化に対する選択肢の1つとして提案する。

推奨度：シクロスポリン 2C、タクロリムス 2C、アザチオプリン 2D、ミコフェノール酸モフェチル 2C

CQ9 リツキシマブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2B

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？

推奨文：皮膚硬化の治療に有用であることが明らかに示されている薬剤はない。IFN $\alpha$  は使用しないことを推奨する。TNF 阻害薬、トシリズマブ、IFN $\gamma$ 、IVIG の有用性は明らかでない。

推奨度 IFN $\alpha$  : 1A、TNF 阻害薬 : なし、トシリズマブ : なし、IFN $\gamma$  : なし、IVIG : なし

CQ11 イマチニブは皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：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

推奨度 2A

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？

推奨文：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

推奨度 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

CQ13 造血幹細胞移植は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2A

CQ14 光線療法は皮膚硬化の治療に有用か？

推奨文：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。

推奨度 2C

今後、これらのクリニカルクエスチョンに関して、従来と同じものも含めて、文献等のエビデンスを集めて、その回答についてもさらに検討していく予定である。

## D. 考 案

全身性強皮症の皮膚硬化は、生命予後には直接は影響しないものの、外見・整容的な面、

自覚症状、機能的な面などから、患者の生活の質（quality of life: QOL）を大きく損なう症状である。本症の根治的な治療法はいまだに存在しないため、皮膚硬化をはじめとする個々の症状に対して、各人の症状や病期にあわせて、きめこまやかに治療することが重要と考えられる。しかしながら、皮膚硬化に対しては、有効であったとする症例報告や小規模研究は数多く存在するのに対して、大規模研究ではその有用性が示されているものはきわめて少ない。これは、一つには全身性強皮症の皮膚硬化の自然経過と治療効果の差が判断が付きにくいことにも起因している。このような状況において、数多くの治療法の中から何がその患者に対して有用であり、何を選択すべきかを判断することは容易ではない。さらに、患者の立場からも納得できる治療を選択するためには、個々の医師の経験を越えて客観的な科学的エビデンスに基づいた医療（evidence-based medicine: EBM）が必要であることは、近年の医療の流れからも明白である。

国内外における全身性強皮症の治療指針としては、ここ最近においては、本邦における診療ガイドラインのほかに、ヨーロッパリウマチ学会（European League Against Rheumatism: EULAR）によるリコメンデーションが発表されているが<sup>2)</sup>、本邦における本ガイドラインに比べてクリニカルクエスチョンが少ないこと、強皮症の臨床症状には少なからず人種差があることが知られており、また各国においてそれぞれ医療状況も異なっていることに加えて、本ガイドラインと同様

に、発表から時間が経っていることから、よりタイムリーなガイドラインが必要とされていることはいうまでもなく、国内における本症の診療の質を確保する上で非常に意義が高いと考えられた。

本ガイドラインの改訂にあたって、新たに取上げたものの中で主要なものは次の通りである。まず、近年多くの発表がみられているリツキシマブ（抗 CD20 抗体）とイマチニブについて、新たな CQ としてとりあげた。また、その他の生物学的製剤についても、膠原病の診療において関節リウマチをはじめとしてこのような製剤が治療の中心的役割を担うようになりつつある状況をふまえて、新たな CQ としてとりあげた。造血幹細胞移植は、新たなエビデンスが近年発表されたこともあり、前回のガイドラインとは大きく状況が変わっていることがあり、内容を大きく改訂した。

## E. 結 論

全身性強皮症診療ガイドラインのクリニカルクエスションと推奨文および推奨度を作成した。現在、回答についても作成を行っている。

## F. 文 献

- 1) 全身性強皮症診療ガイドライン作成委員会 全身性強皮症診療ガイドライン 2010 年
- 2) Kowal-Bielecka O, Landewé R, Avouac J, Chwiesko S, Miniati I, Czirjak L, Clements P, Denton C, Farge D, Fligelstone K,

Földvari I, Furst DE, Müller-Ladner U, Seibold J, Silver RM, Takehara K, Toth BG, Tyndall A, Valentini G, van den Hoogen F, Wigley F, Zulian F, Matucci-Cerinic M; EUSTAR Co-Authors. EULAR recommendations for the treatment of systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials and Research group (EUSTAR). Ann Rheum Dis. 2009;68:620-8.

## G. 研究発表

1. 論文発表
  1. 藤本 学 皮膚硬化に対する評価と治療 リウマチ・膠原病診療ハイグレード分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー 文光堂 p211-220, 2015
  2. 藤本 学 今日の診断指針 第 7 版 全身性強皮症 p1295-1297 医学書院 2015
  3. 藤本 学 実地診療における膠原病関連自己抗体検査の使い方 MP メディカルプラクティス 32:1125-1129, 2015
2. 学会発表

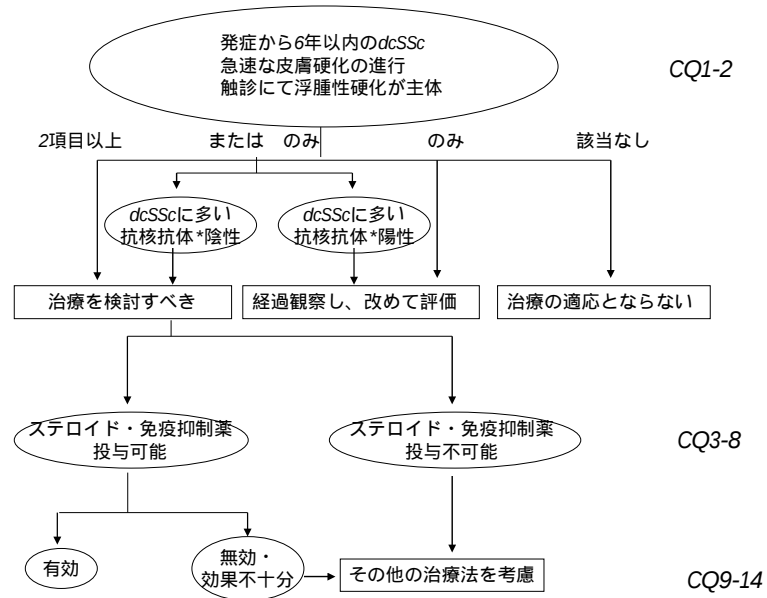
## H. 知的財産権の出願・登録状況

（予定を含む）

1. 特許取得：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし



## 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、保健未収載)

## 全身性強皮症の腎障害の重症度分類と診療ガイドライン

|       |             |                                |
|-------|-------------|--------------------------------|
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授             |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授             |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教            |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授              |
| 協力者   | <b>高木香恵</b> | 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 講師     |
| 協力者   | <b>栃本明子</b> | 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 助教     |
| 協力者   | <b>樋口智昭</b> | 東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 臨床修練生  |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

全身性強皮症の3-10%には、進行する腎障害を合併すると米国では報告されている。本邦では、5%以下の症例に合併し、極めて稀な合併症と考えられている。しかしながら、腎障害が合併すれば、腎不全に進行することが多く、生命予後に関わる合併症である。治療薬としては、アンジオテンシン変換酵素阻害薬（ACEI）が推奨されており、発症早期からの投与が必要である。早期診断および治療に関するガイドラインを作成した。

### A. 研究目的

全身性強皮症の腎障害は、糸球体領域の異常は無く、細小動脈の内腔の狭窄が生じ、血管内皮障害と高レニン血症を呈し、高血圧症を伴う。この全身性強皮症に特徴的な腎障害を強皮症腎(scleroderma renal crisis, SRC)と呼ぶ<sup>1, 2)</sup>。1980年代に、高レニン血症を呈することから、ACEIが治療に用いられるようになり、有用性が示された<sup>3)</sup>。糸球体濾過量(GFR)が低下する前に、ACEIを投与できれば、

腎不全と透析を回避することができる。しかし、診断が遅れてACEIでの治療開始が遅くなれば、腎予後にかかわってくる。そこで、早期診断および治療のための診療ガイドラインを作成する。

### B. 研究方法

昨年度の診断および治療のガイドラインとして、必要なclinical question (CQ)を作成した。CQに必要な文献を網羅的に検索し、文

献の題名および要約にて 1 次スクリーニングを行った。その後、それらすべての文献を読み、文献のエビデンスレベルを選定した。

(倫理面への配慮)

患者の臨床データは用いないため、倫理面への配慮は特になし。

## C. 研究結果

### 1. CQ (clinical question)の再検討

昨年度に作成した CQ を再度検討した。その結果、下記の 10 の CQ が採用となった。

CQ 1: 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？

CQ 2: 正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？

CQ 3: SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？

CQ 4: SRC における重症度や予後を決定する因子は何か？

CQ 5: 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？

CQ 6: 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？

CQ 7: ACEi に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

CQ 8: SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

CQ 9: SRC における血液透析は有用か？

CQ 10: SRC の腎移植療法は有用か？

これらの CQ に対してのシステマティックレビューを行い診療ガイドラインを作成した。

### 2. 診療ガイドライン

CQ 1: 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？

推奨文 SSc の腎障害は、強皮症腎クリーゼ以外に存在し、薬剤性腎障害、抗好中球細胞質抗体を伴う糸球体腎炎との鑑別をすることを推奨する。

推奨度 1C

解説

SSc の腎障害は、最も重要であり生命予後に関わる病態として強皮症腎クリーゼがある。その頻度は、欧米では、SSc 患者の 10-19%と報告されていた<sup>1, 2)</sup>。近年、国際的に SRC 調査が行われ、びまん皮膚硬化型では 4.2%、限局皮膚硬化型では 1.1%との頻度と報告された<sup>3)</sup>。以前の北米からの頻度とは大きく異なり、かなり希少な合併症と考える。日本では、以前より、頻度は 5%以下と考えられていた<sup>4)</sup>。SRC とは異なり、半月体形成性糸球体腎炎を合併することが稀にある。日本からは、1990 年代に、高血圧症を伴わず、抗ミエロペルオキシダーゼ-好中球細胞質抗体 (MPO-ANCA) 陽性の腎障害が SSc に合併すると報告された<sup>5-7)</sup>。SSc に ANCA 関連血管炎が合併したと考えられる。SSc に ANCA が合併する頻度は、7-13%との報告があるが、ANCA 関連血管炎を併発することは極めてまれである<sup>5, 8, 9)</sup>。

薬剤性腎障害の原因となる治療薬は、D-ペニシラミンであった<sup>10, 11)</sup>。1990 年代までは、SSc の線維化病変に対して広く使用されていたが、その有用性が大規模臨床試験で疑問視されてから使用頻度は減少している。免疫抑制療法として用いられるカルシニューリン阻

害薬は腎障害を呈することがあり注意が必要である<sup>12)</sup>。

一方、SRC は、急性あるいは亜急性に腎機能障害が進行し、血漿中レニン活性が上昇し高血圧症を合併する。病理学的に免疫複合体の沈着や好中球浸潤に伴う血管炎の所見は認めず、血管内皮細胞や血管平滑筋細胞、線維芽細胞の増殖に伴う細小動脈の内膜の肥厚が認められる病態とする<sup>13)</sup>。SRC は、突然に出現した高血圧症と急速あるいは亜急性に進行する腎障害を特徴とする。臨床症状としては、易疲労感、高血圧症に伴う頭痛、悪心、視力障害などがみられる。血液検査所見では、血清クレアチニンおよびシスタチンの上昇、貧血、血漿レニン活性上昇、尿所見では、蛋白尿や血尿が認められる。進行すれば、高血圧、腎不全に伴う心拡大、心嚢液貯留、高血圧症網膜症がみとめられる<sup>1, 14)</sup>。

CQ 2: 正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？

推奨文 SRC の 11%以下には、高血圧症を伴わない病態が存在する。血漿レニン活性高値などの所見を参考にして診断することを推奨する。

推奨度 1C

解説

正常血圧 SRC の存在は、SRC で血漿レニン活性が高値でありアンジオテンシン変換酵素阻害薬が有効であることがわかる以前から知られていた<sup>1, 15)</sup>。SRC と診断した症例の 11%以下<sup>15)</sup>に見られるこの病態においては、血漿レニン活性が上昇している症例と正常範囲内

の症例がある。つまり、血漿レニン活性が正常であり、血圧が正常である腎障害においても、他の疾患や薬剤性腎障害を除外すれば正常血圧 SRC と診断する。この場合には、可能であれば腎生検を行い、病理学的な検索を行うことが推奨される。病態は不明であるが、60%程度の症例で、血栓性微小血管障害を合併している<sup>15, 16)</sup>。腎機能の予後を検討した研究では、正常血圧 SRC は、高血圧を伴う SRC より予後が悪いことが報告された<sup>17)</sup>。

CQ 3: SRC を予測する因子あるいは臨床症状は何か？

推奨文 SRC の発症を予測する危険因子として、発症 4 年以内のびまん皮膚硬化型、急速に皮膚硬化が進行、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性、新規の貧血、新規の心嚢液貯留、うっ血性心不全、高用量副腎皮質ステロイド使用を考慮することを推奨する。

推奨度 抗 RNA ポリメラーゼ抗体陽性：1A、  
発症 4 年以内のびまん皮膚硬化型・急速に皮膚硬化が進行・新規の貧血・新規の心嚢液貯留・うっ血性心不全・高用量副腎皮質ステロイド使用：1C

解説

SRC の発症予測因子や臨床症状に関しては、ピッツバーグ大学の臨床データを用いて詳細に検討された<sup>1)</sup>。その結果、推奨文での項目が SSc において、SRC 発症を予測する因子である。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性で急速に皮膚硬化が進行するびまん皮膚硬化型の症例では、高用量の副腎皮質ステロイド使用が SRC 発症の誘因となる。このことは、多く

の臨床研究により再現されている<sup>15, 17, 18)</sup>。副腎皮質ステロイドは、プレドニゾロン換算で15mg/日以上の使用を6ヶ月以上続ける場合に高用量使用歴と考える。一方、危険因子であるびまん皮膚硬化型のSScであっても抗Scl70抗体陽性では、SRCの発症はすくない<sup>1)</sup>。しかし、頻度は不明であるが抗Scl70抗体陽性症例でもSRC併発はありうる。

基礎研究において、欧米で1519人のSScのコホート研究で90人のSRC症例が抽出され、比較検討にて、HLA DRB1\*0407, DRB1\*1304の遺伝子がSRC発症と関連があることがわかっている<sup>19)</sup>。日本人での研究で、血清可溶性CD147高値がSRCの発症に関連していたことが報告された<sup>20)</sup>。

抗RNAポリメラーゼ抗体は、人種や国によってSScに発現する頻度は大きく異なる(0-41%)<sup>21)</sup>。日本人での抗RNAポリメラーゼIII抗体の出現頻度は、6-10.7%と報告されている<sup>22,23)</sup>。近年、抗RNAポリメラーゼIII抗体のELISA法が開発され、そのELISA indexが157より高値を示すSScにおいて高頻度にSRCを発症することが報告された。

CQ 4: SRCにおける重症度や予後を決定する因子は何か？

推奨文 SRCの重症度は、治療開始時の血清クレアチニン値、推定糸球体濾過量(eGFR)にて評価することを推奨する。重症度分類には、血清シスタチン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。

推奨度 1C

解説

診断時の腎機能により治療反応性が異なる。今までの報告では、血清クレアチニンが3.0 mg/dlを超えていない、心不全徴候がない、治療開始後3日以内に正常血圧にもどす、という項目を満たした症例では、予後が良い<sup>24,25)</sup>。血清クレアチニン値、心不全徴候、血圧の正常化にかかる時間は、腎機能の予後にかかわる。

重症度分類としては、糸球体濾過量(eGFR, mL/分/1.73 m<sup>2</sup>) \*をもちいた。

- |                |               |
|----------------|---------------|
| 1. Normal      | 90以上          |
| 2. Mild        | 60から89        |
| 3. Moderate    | 45から59        |
| 4. Severe      | 30から44        |
| 5. 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。

CQ 5: 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？

推奨文 アンジオテンシン変換酵素阻害薬はSRC治療に有効であり、第一選択薬として推奨する。

推奨度 1C

解説

SRCと診断した場合は、すみやかにアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACEi)での治療を開始する<sup>24, 26, 27)</sup>。カプトプリルを少量より開始し、24時間で収縮期血圧を20 mmHg、拡張期血圧は10 mmHgずつ低下させる。3日以

内には、収縮期血圧を 140 mmHg 以下にするように慎重にコントロールする。エナラプリルも同様に有効である<sup>28)</sup>。

CQ 6: 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？

推奨文 アンジオテンシン受容体拮抗薬は、SRC の第一選択薬としては使用しないことを提案する。

推奨度 2C

解説

アンジオテンシン受容体拮抗薬(ARB)は、ACEi 同様にアンジオテンシン II の作用を抑制することにより高血圧症の治療薬として汎用されている。しかしながら、SRC の高血圧および腎症の治療には効果が不十分である<sup>1, 29)</sup>。ACEi のみでは、血圧の正常化に不十分であれば、ACEi に ARB を併用することは有効であると報告されている<sup>1)</sup>。

併用により、副作用として、高カリウム血症、血管浮腫、腎障害などが出現する可能性があり、注意が必要である。

CQ 7: ACEi に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

推奨文 ACEi にて治療を行っても、正常の血圧を維持できない場合には、カルシウム拮抗薬の併用を選択薬のひとつとして提案する。

推奨度 2D

解説

レニン-アンジオテンシン系の阻害薬(ACEi、アンジオテンシン受容体阻害薬)を用いて治

療を行っても、血圧を正常域に維持できない場合には、他の降圧薬を併用する必要がある。その第 1 選択薬は、カルシウム拮抗薬である<sup>1)</sup>。β ブロッカーや利尿剤は、有効性の報告はない。

一方、エンドセリン受容体拮抗薬と直接レニン阻害薬に関しては、症例報告において、有効性の報告がある<sup>30)</sup>。

ACEi を最大量用いて、カルシウム拮抗薬やアンジオテンシン受容体阻害薬を併用しても降圧が得られない時には、α ブロッカーを用いることもある<sup>31)</sup>。

CQ 8: SRC の予防に ACE 阻害薬は有用か？

推奨文 SRC の予防効果の報告はなく、SRC 予防のために投薬しないことを推奨する。

推奨度 1B

解説

早期の SSc に ACEi を少量服用させ、SRC の発症の予防効果を見た研究が、QUINS trial であったが、予防効果はみられなかった<sup>32)</sup>。また、多施設、2 重盲検法での検討においても少量での ACEi の SRC 予防効果は認められなかった<sup>33)</sup>。近年、少量の ACEi を SRC 発症前から内服していた SSc では、SRC 発症後の生命予後が有意に悪いことが示された<sup>34)</sup>。

CQ 9: SRC における血液透析は有用か？

推奨文 SRC は、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があるため、血液透析での治療を推奨する。

推奨度 1C

解説

短期間にて腎機能が悪化する症例があり、ACEi での治療が確立した現在でも、30-60%の症例にて血液透析の導入にいたっている<sup>1, 17, 35)</sup>。これらの頻度の研究は、ACEi が治療薬として用いられるようになった 2000 年代の研究である。そのうち、血液透析を一過性で離脱できたのは、導入された患者の 20-50%であった。血液透析を導入された患者の半数以上は永続的な透析を必要としたことになる。血液透析導入後も ACEi の治療は低血圧症が生じない限り継続する。この場合、AN69 膜での透析は、ACEi 併用によりアナフィラキシー様症状を呈することが報告されているため、併用禁忌とされている。ACEi の継続使用が可能な透析膜の種類を検討する必要がある。

CQ 10: SRC の腎移植療法は有用か？

推奨文 SRC による透析治療中の患者に対して、腎移植療法を選択肢のひとつとして提案する。

推奨度 2C

解説

腎移植は、SRC 症例において有用である<sup>36)</sup>。SRC は、進行が急速であり、ACEi などでの血圧管理を行うが、腎不全に進行した症例では、血液透析を導入する。その後、血液透析が永続的となった症例に関しては、腎移植療法を考慮する。オーストラリアでの末期腎不全患者での検討では<sup>37)</sup>、約 40 年間の期間に組み込まれた患者(40,238 名)のうち、SSc は、127 名でわずか 0.3%であった。その 127 名で、腎移植が行われたのは、22 名であった。腎移植が行われなかった症例では、ACEi 治療が導入後

でも 5 年生存率は 40%であった。一方、移植が行われた症例の 5 年後の移植腎の生着率は 53%であった。

移植腎における再発率は、20%程度みられるが、その腎障害が SRC であるのか、移植に起因する血管傷害なのかは不明である<sup>38)</sup>。

## D. 考 案

全身性強皮症に合併する腎障害は、急性あるいは亜急性に生じる悪性高血圧を伴う強皮症腎クライシスが知られている。頻度は、けっして高くはなく、各種の報告があるが、5%以下とする報告が妥当性があると考ええる。しかし、診断が遅れた場合には、治療に抵抗性となり、腎機能の回復が困難な場合がある。現在、アンジオテンシン変換酵素阻害薬が使用されるが、透析に至る症例もある。早期に診断して、適切は治療を行うために、今回、腎病変に対する診療ガイドラインを作成した。

## E. 結 論

全身性強皮症に合併する腎障害は、現在でも腎予後の悪い病態が存在する。早期の診断と適切な治療が必要である。

## F. 文 献

1. Steen VD. Scleroderma renal crisis. Rheum Dis Clin North Am 2003;29:315-333 ( レベル II )
2. Nihtyanova SI, Tang EC, Coghlan JG, et al. Improved survival in systemic sclerosis is associated with better ascertainment of internal organ disease. A retrospective

- cohort study QJM 2010;103:109-115 (レベル IVa)
3. Walker UA, Tyndall A, Czirjak L, et al. Clinical risk assessment of organ manifestations in systemic sclerosis: a report from the EULAR Scleroderma Trials And Research group database. *Ann Rheum Dis* 2007;66:754-763 (レベル IVa)
  4. Hashimoto A, Endo H, Kondo H, et al. Clinical features of 405 Japanese patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2012;22:272-279 (レベル IVa)
  5. Akimoto S, Ishikawa O, Tamura T, et al. Antineutrophil cytoplasmic antibodies in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1996;134:407-410 (レベル V)
  6. Endo H, Hosono T, Kondo H. Antineutrophil cytoplasmic autoantibodies in 6 patients with renal failure and systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1994;21:864-870 (レベル V)
  7. Omote A, Muramatsu M, Sugimoto Y, et al. Myeloperoxidase-specific anti-neutrophil cytoplasmic autoantibodies-related scleroderma renal crisis treated with double-filtration plasmapheresis. *Intern Med* 1997;36:508-513 (レベル V)
  8. Locke IC, Worrall JG, Leaker B, et al. Autoantibodies to myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1997;24:86-89 (レベル IVb)
  9. Ruffatti A, Sinico RA, Radice A, et al. Autoantibodies to proteinase 3 and myeloperoxidase in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002;29:918-923 (レベル IVb)
  10. Steen VD, Medsger Jr TA, Rodnan GP. D-penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97:652-659 (レベル IVa)
  11. Derk C, Jimenez S. Goodpasture-like syndrome induced by D-penicillamine in a patient with systemic sclerosis: report and review of the literature. *J Rheumatol* 2003;30:1616-1620 (レベル V)
  12. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporine A: a report of three cases. *B J Rheumatol* 1994;33:90-92 (レベル V)
  13. Moore H, Sheehan H. The kidney of scleroderma. *Lancet* 1952;1:68-70 (レベル IVa)
  14. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum* 2015 E-pub (レベル II)
  15. Helfrich D, Banner B, Steen V, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32:1128-1134 (レベル IVa)
  16. Manadan AM, Harris C, Block JA. Thrombotic thrombocytopenic purpura in the setting of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:683-688 (レベル V)

17. Teixeira L, Mouthon L, Mahr A, et al. Mortality and risk factors of scleroderma renal crisis: a French retrospective study of 50 patients. *Ann Rheum Dis* 2008;67:110-116 (レベル IVa)
18. Steen VD, Medsger Jr TA. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41:1613-1619 (レベル IVa)
19. Nguyen B, Mayes MD, Arnett FC, et al. HLA-DRB1\*0407 and \*1304 are risk factors for scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 2011;63:530-534 (レベル IVb)
20. Yanaba K, Asano Y, Tada Y, et al. Increased serum soluble CD147 levels in patients with systemic sclerosis : association with scleroderma renal crisis. *Clin Rheumatol* 2012;31:835-839 (レベル IVb)
21. Sobanski V, Dauchet L, Lefevre G, et al. Prevalence of anti-RNA polymerase III antibodies in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2014;66:407-417 (レベル IVa)
22. Hamaguchi Y, Kodera M, Matsushita T, et al. Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies. *Arthritis Rheum* 2015;67:1045-1052 (レベル IVa)
23. Satoh T, Ishikawa O, Ihn H, et al. Clinical usefulness of anti-RNA polymerase III antibody measurement by enzyme-linked sorbent assay. *Rheumatology* 2009;48:1570-1574 (レベル IVb)
24. Steen VD, Costantino JP, Shapiro AP, et al. Outcome of renal crisis in systemic sclerosis: relation to availability of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors. *Ann Intern Med* 1990;113:352-357 (レベル II)
25. Steen VD, Medsger TA. Long-term outcomes of scleroderma renal crisis. *Ann Intern Med* 2000;133:600-603 (レベル IVa)
26. Zawada ET, Clements PJ, Furst DA, et al. Clinical course of patients with scleroderma renal crisis treated with captopril. *Nephron* 1981;27:74-78 (レベル IVb)
27. Walder K, Pope J. Expert Agreement on EULAR/EUSTAR recommendations for the management of systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2011;38:1326-1328 (レベル I)
28. Smith CD, Smith RD, Korn JH. Hypertensive crisis in systemic sclerosis: treatment with the new oral angiotensin converting enzyme inhibitor MK 421 (Enalapril) in captopril-intolerant patients. *Arthritis Rheum* 1984;27:826-828 (レベル V)
29. Caskey Fj, Thacker EJ, Johnston PA, et al. Failure of losartan to control blood pressure in scleroderma renal crisis. *Lancet* 1997;349:620 (レベル III)
30. Dhaun N, MacIntyre IM, Bellamy CO, et al.

- Endothelin receptor antagonist and renin inhibition as treatment options for scleroderma kidney. *Am J Kidney Dis* 2009;54:726-731 (レベル V)
31. Walker KM, Pope J. Treatment of systemic sclerosis complications: what to use when first-line treatment fails - a consensus of systemic sclerosis experts. *Semin Arthritis Rheum* 2012;42:42-55 (レベル V)
  32. Maddison P. Prevention of vascular damage in scleroderma with angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition. *Rheumatology* 2002;41:965-971 (レベル III)
  33. Giddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon: a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of the angiotensin-converting enzyme inhibitor quinapril. *Arthritis Rheum* 2007;56:3837-3846 (レベル II)
  34. Hudson M, Baron M, Tatibouet S, et al. Exposure to ACE inhibitors prior to the onset of scleroderma renal crisis: Results from the International Scleroderma Renal Crisis Survey. *Semin Arthritis Rheum* 2014;43:666-672 (レベル IVa)
  35. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *QJM* 2007;100:485-494 (レベル IVa)
  36. Pham PT, Pham PC, Danovitch GM, et al. Predictors and risk factors for recurrent scleroderma renal crisis in the kidney allograft: case report and review of the literature. *Am J Transplant* 2005;5:2565-2569 (レベル V)
  37. Siva B, McDonald SP, Hawley CM, et al. End-stage kidney disease due to scleroderma – outcomes in 127 consecutive ANZDATA registry cases. *Nephrol Dial Transplant* 2011;26:3165-3171 (レベル IVa)
  38. Gibney EM, Parikh CR, Jani A, et al. Kidney transplantation for systemic sclerosis improves survival and may modulate disease activity. *Am J Transplant* 2004;4:2027-2031 (レベル IVa)

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Higuchi T, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, Ichida H, Hanaoka M, Kawasumi H, Tochihiro M, Yamanaka H. Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis. **Clin Immunol** 161:333-338, 2015
2. Terao C, Matsumura T, Yoshifuji H, Kirino Y, Maejima Y, Nakaoka Y, Takahashi M, Amiya E, Tamura N, Nakajima T, Origuchi T, Horita T, Matsukura M, Kochi Y, Ogimoto A, Yamamoto M, Takahashi H, Nakayamada S, Saito K, Wada Y, Narita I, Kawaguchi Y, Yamanaka H, Ohmura K, Atsumi T, Tanemoto K, Miyata T, Kuwana M, Komuro I, Tabara Y, Ueda A, Isobe M, Mimori T, Matsuda F. Takayasu arteritis and ulcerative colitis – high concurrence ratio and genetic

overlap. **Arthritis Rheumatol** 67:2226-2232, 2015

3. Tanaka M, Koike R, Sakai R, Saito K, Hirata S, Nagasawa H, Kameda H, Hara M, Kawaguchi Y, Tohma S, Takasaki Y, Dohi M, Nishioka Y, Yasuda S, Miyazaki Y, Kaneko Y, Nanki T, Watanabe K, Yamazaki H, Miyasaka N, Harigai M. Pulmonary infections following immunosuppressive treatments during hospitalization worsen the short-term vital prognosis for patients with connective tissue disease-associated interstitial pneumonia. **Mod Rheumatol** 25:609-614, 2015

4. Yamazaki H, Sakai R, Koike R, Miyazaki Y, Tanaka M, Nanki T, Watanabe K, Yasuda S, Kurita T, Kaneko Y, Tanaka Y, Nishioka Y, Takasaki Y, Nagasaka K, Nagasawa H, Tohma S, Dohi M, Sugihara T, Sugiyama H, Kawaguchi Y, Inase N, Ochi S, Hagiyaama H, Kohsaka H, Miyasaka N, Harigai M; for the PREVENT Study

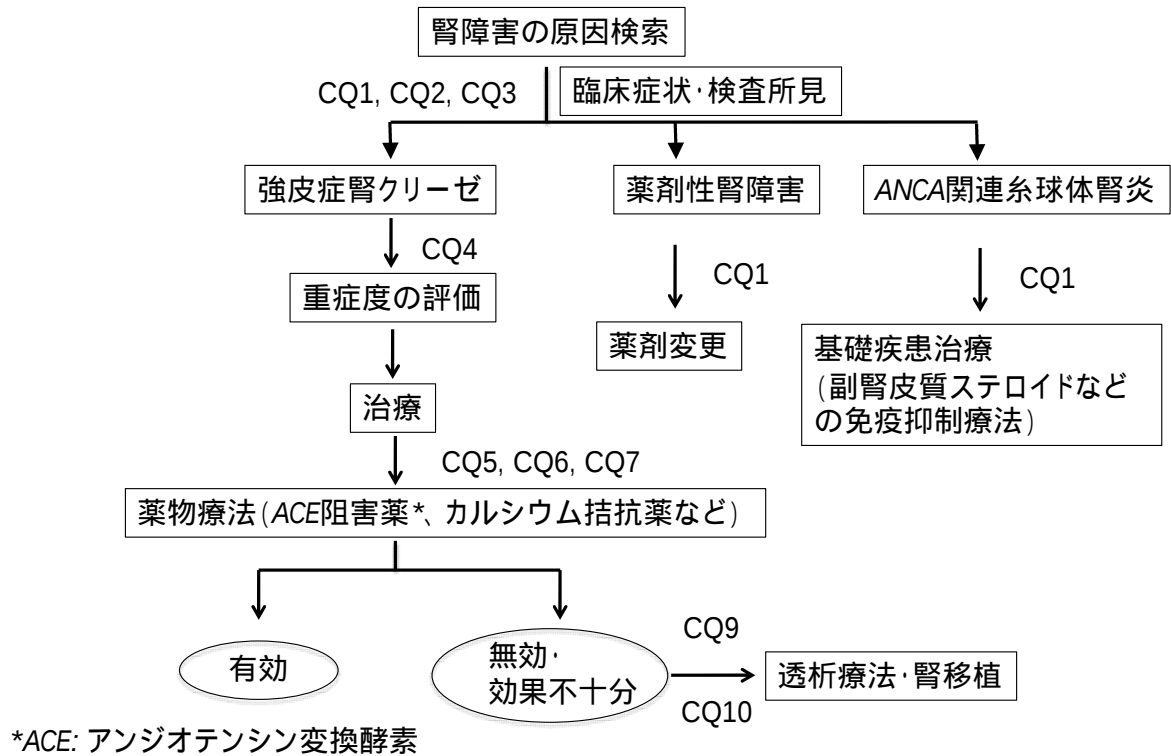
Group. Assessment of risks of pulmonary infection during 12 months following immunosuppressive treatment for active connective tissue diseases: a large-scale prospective cohort study. **J Rheumatol** 42:614-622, 2015

5. Yasuda S, Atsumi T, Shimamura S, Ono K, Hiromura K, Sada K, Mori M, Takei S, Kawaguchi Y, Tamura N, Takasaki Y. Surveillance for the use of mycophenolate mofetil for adult patients with lupus nephritis in Japan. **Mod Rheumatol** 25:854-857, 2015

2. 学会発表  
該当なし

H. 知的財産権の出願・登録状況  
該当なし

## 診療アルゴリズム (腎病変)



# 全身性強皮症 消化管 診療ガイドライン・診療アルゴリズム

|       |             |                                 |
|-------|-------------|---------------------------------|
| 研究分担者 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                 |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授              |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授              |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教             |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                 |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授               |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

今回、全身性強皮症の消化管病変に関する診療ガイドラインを作成するため、昨年度提示した Clinical Question (CQ) に対する推奨を示すと共に解説文を付記し、診療アルゴリズムも作成した。

## A. 研究目的

全身性強皮症において、消化管病変も生活の質を左右し得る重要な臓器病変の一つである。昨年度、治療の指針となる消化管病変の重症分類を明確にし、病態や病状に応じ現行の種々の治療法を中心に Clinical Question (CQ) を提示した。今回、これらの CQ に対して推奨分と推奨度を示し、具体的な診療に際しての解説文を付記した全身性強皮症における消化管病変に関する診療ガイドラインを作成することを目的とした。

## B. 研究方法

重症度分類に関しては、厚生労働科学研

究費補助金難治性疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」強皮症における診断基準・重症度分類・治療指針 2007 改訂版（作成総括責任者：竹原和彦、佐藤伸一）を基に、さらに改訂したものを作成した。

CQ に関しては、消化管病変の部位（上部／下部）と病状（蠕動運動低下／狭窄）で分けて作成した。

## C. 研究結果

**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。**

推奨文：上部消化管病変の症状に対して生

活習慣の改善を行うことを推奨する。

推奨度：1C

解説：

普段の生活から 1 )脂肪分の多い食事やチョコレート等の甘いもの、香辛料の入った料理、アルコール<sup>1</sup>、喫煙を避け、低残渣食を摂取し、2 )少量を頻回に摂取する食事形態とし、3 )就寝前の食事を避け、食後数時間は横にならない、などの生活習慣の改善が重要である<sup>2</sup>。

脂肪分の多い食事やチョコレートは下部食道括約筋圧を低下させ胃酸を含む胃内容物の逆流を生じることが知られ<sup>3,4</sup>、脂肪や繊維成分の多い食餌は、胃での消化時間を延長させる<sup>5</sup>。また、一度に大量の食餌を摂取しないように注意し、また、過度の運動も避けることが望ましい<sup>5</sup>。さらに、食後すぐに横になることも避けるべきで、就寝時には頭部を高くすることも有用とされる<sup>6</sup>。

また、抗コリン薬、カルシウム拮抗薬、β遮断薬などは、蠕動運動能の低下や、下部食道括約筋圧の低下をきたす可能性があり、併用薬にも注意が必要である<sup>7</sup>。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、上部消化管病変の症状に対して生活習慣の改善を行うことは重要であり、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 1C とした。

## 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。

推奨文：嚥下障害、逆流性食道炎、腹部膨

満、偽性腸閉塞などの消化管蠕動運動低下症状に対して胃腸機能調整薬にて治療を行うことを推奨する。

推奨度：ドンペリドンとモサプリド、エリスロマイシンは 1B。メトクロプラミドは 2B。イトプリド、アコチアミド、トリメブチンは 2C。

解説：

強皮症に対する根治的な疾患修飾薬が存在しないため、消化管病変の進展を予防する薬剤は存在しない。従って、消化管症状に対する治療も対症療法が主体とならざるをえない。

ドパミン遮断薬であり、コリン作動性のメトクロプラミドは上部消化管の蠕動運動を促進する薬剤として知られている<sup>8,9</sup>が、神経症状に注意する必要がある<sup>5</sup>。ドンペリドンは末梢のドパミン遮断薬であり、メトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる上に、血液脳関門を通過しない為にメトクロプラミドと異なり神経症状の副作用が出難い利点がある。セロトニン作動薬のモサプリドも、やはりメトクロプラミドと同じ様な作用を期待できる<sup>10-12</sup>。

蠕動促進薬で最も検証されているのはアセチルコリン放出促進薬のシサプリドであるが、副作用の為に発売中止となっている。しかし、シサプリドの研究からプロトンポンプ阻害薬 (PPI) との併用療法が単独療法に比して有用であった結果<sup>13</sup>から、蠕動促進薬と PPI の併用により、更に有効な治療が行える可能性がある。

また、エリスロマイシンはマクロライド

系の抗生物質であるが、モチリン作用があり、胃や小腸の蠕動運動改善作用がある<sup>5,14-16</sup>。

ドパミン遮断薬とアセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つイトプリド、アセチルコリンエステラーゼ阻害作用を持つアコチアミド、オピオイド様作用のあるトリメブチンも、他の蠕動促進薬と同様の効果が期待されるが、有効性を示す報告はない。

### **CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬（PPI）は有用か。**

推奨文：胃食道逆流症に対して PPI 投与を行うことを強く推奨する。

推奨度：1A

解説：

通常の胃食道逆流症に PPI が有用であるとする十分なエビデンス<sup>17,18</sup>が存在することから、強皮症においても胃食道逆流症の治療に有用であることが推測される。強皮症に合併する胃食道逆流症に PPI が有用であるとする報告<sup>19-24</sup>も出てきており、少数での試験ながら無作為抽出の二重盲検試験による強皮症患者における PPI の有効性を示す結果も報告されている<sup>25,26</sup>。ただ、強皮症の胃食道逆流症の治療に関する報告は、ほとんどがオメプラゾールでの治療報告であり、一部ランソプラゾールでの試験も報告<sup>26</sup>されている。オメプラゾールの使用量は日本での保険上の最大使用量である 20mg/日での有効性も示されているが、保険適応外の 40mg/日

での有効性を示したものもある<sup>20,23,24</sup>。長期間治療継続中の症状悪化も認められ、実際の治療に際しては、可能な限り高用量で PPI を治療に使用することが推奨される<sup>21,27</sup>。

慢性的な胃食道逆流症は食道の狭窄や閉塞<sup>28</sup>、および Barrett 食道と呼ばれる扁平上皮から円柱上皮への粘膜の変化を生じ<sup>19,29,30</sup>、そこから腺癌が発症することが有る。従って、Barrett 食道を生じた場合には、少なくとも定期的な内視鏡検査と、必要に応じた生検による組織診断を行う必要がある。また、バレット食道の粘膜変化が広範囲になった場合には、ラジオ波焼灼療法（RFA）や内視鏡的切除術での治療を検討しても良い<sup>7,31</sup>。

### **CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か。**

推奨文：上部消化管蠕動運動異常の症状に対して六君子湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

漢方薬の六君子湯（2.5g × 3回/食前）は強皮症での十分なエビデンスは無いが、少数例での強皮症患者への使用において有効性を示す報告<sup>32</sup>が有る。胃壁運動を促進し、胸焼け、膨満感、悪心等の症状を改善することで、上部消化管の症状を改善する薬剤として期待される<sup>33-35</sup>。

### **CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術**

### **療法は有用か。**

推奨文: 上部消化管の胃食道逆流症に対して、限られた症例においてのみ、適切な術式での手術療法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

胃食道逆流症をもつ強皮症患者に対して、噴門形成術を施行することにより、腹満<sup>36</sup>や嚥下障害などの症状が悪化する可能性もあり、重症な胃食道逆流症や逆流性食道炎のある患者に限り、術者の経験も含めて判断すべきである<sup>37</sup>。

食道切除術は、死亡率を上昇させたとの報告があり、適応を十分に検討すべきである<sup>38</sup>。

ただ、Roux-en-Y 胃バイパス術は、少数例で、内視鏡的噴門形成術施行群より症状を改善したとの報告<sup>38</sup>もあり、病状によっては検討してもよいかも知れない。

また、重症の胃蠕動運動低下例に幽門切除術が当初は有効とされたが、長期的には無効であるとされている<sup>39</sup>。

### **CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か。**

推奨文: 上部消化管の通過障害に対して、バルーン拡張術を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

食道に生じた狭窄に対してバルーン拡張術が施行され、通過障害が改善された報

告<sup>40</sup>もあり、重症例においては考慮してもよいと思われる。ただし、狭窄部位は線維化/硬化が強く、無理な操作は穿孔のリスクもあることから、慎重に行われるべきである。そして、拡張後には、消化液が食道内へ逆流することによる粘膜への影響を軽減するために、カモスタットやプロトンポンプ阻害薬、アルギン酸ナトリウム等を用いることも考慮する必要がある。

本治療は、再狭窄を生じることも多く、何度も繰り返し治療を行う必要が有る場合もあることを理解しておく必要もある。

### **CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か。**

推奨文: 上部消化管の蠕動低下や狭窄などによる通過障害に対して、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無い場合に、胃蠕動運動低下例に対して空腸栄養チューブを用いた経管栄養を選択肢の一つとして提案する。

推奨度: 2D

解説:

基本的に胃食道の蠕動が低下している時には、低残渣食が推奨される<sup>41</sup>。また、強皮症での検証は無いものの、胃十二指腸までの蠕動が低下している場合には、空腸以降の蠕動が良好で通過障害が無ければ、一般に空腸栄養チューブの留置が有用である場合が多い<sup>5,7,42</sup>。

### **CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か。**

推奨文：腸内細菌叢異常増殖に対して、細菌の異常増殖による吸収不良がある場合には、抗菌薬を順次変更しながら投与することを提案する。

推奨度：2D

解説：

強皮症による腸内での細菌異常増殖と吸収不良に対して抗菌薬が有効であることは周知されていることではあるが、プラセボを対象とした厳格な研究は存在しない。しかし、一般的に、下痢、脂肪便、慢性腹痛、腹部膨満、体重減少、ビタミンB12 欠乏症などの症状を呈する腸内細菌叢異常増殖<sup>7</sup>に対しては、広域スペクトラムの抗菌薬であるキノロン系やアモキシシリンを基本に、順次変更しながら治療することが多い<sup>43</sup>。メトロニダゾール<sup>44</sup>、ニューキノロン系のノルフロキサシン、シプロフロキサシン、レボフロキサシン、アミノグリコシド系のゲンタマイシン、ST 合剤<sup>7</sup>の有効性が報告されており、テトラサイクリン<sup>45</sup>やネオマイシン<sup>46</sup>の単独治療は有効性がやや低いと考えられる。また、最近、海外では非吸収性の抗生剤であるリファキシミン（本邦未承認）を使用されることが増えてきており、有効性を示す報告<sup>47-49</sup>も散見され、将来、本邦でも使用可能となった際には治療薬の一つとなると思われる。

実際には特に決められた抗菌薬の種類、開始時期、投与期間などに関しては一定の見解は無く、各症例により判断することになる。

簡便な腸内細菌異常増殖の診断法として、グルコースやラクチュロースを用いた呼気試験が知られている<sup>44,46</sup>。

なお、抗生剤での治療中に下痢症状が続く場合には、偽膜性腸炎を考慮する必要がある。

### **CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。

推奨度：2D

解説：

便秘に対しては積極的な水分摂取を行い<sup>50</sup>、高繊維成分の食品を避けることが望ましい。

また、吸収不良症候群に対して栄養補充療法が重要で、脂溶性ビタミン、低残渣食、成分栄養、中鎖脂肪など栄養補充が大切である<sup>51,52</sup>。

### **CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して消化管機能調整薬での治療を推奨する。

推奨度：1D

解説：

ドンペリドンは偽性腸閉塞に有用<sup>39,53</sup>で、メトクロプラミドは小腸と大腸、両方の蠕動運動改善作用を有する<sup>51,54,55</sup>とされる。また、モサプリドは、上部消化管のみならず、腸管にも有効とする報告<sup>10</sup>もある。PGF2 $\alpha$ 製剤のジノプロストが有効

であったとする報告<sup>56</sup>もある。

ただし、経過が長く腸管蠕動運動低下による症状を頻回に繰り返す場合には消化管機能調整薬は無効であることが多く、むしろ抗菌薬による腸内細菌の過剰増殖を抑制することが偽性腸管閉塞や吸収不良症候群に有効であることがある。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、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。

#### **CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、消化管機能改善薬が無効の症例においてオクトレオチドでの治療を提案する。（適用外使用）

推奨度：2B

解説：

健康人のみならず強皮症患者においても、オクトレオチドにより腸蠕動が亢進することが報告されている<sup>57</sup>。数例の症例報告でも、胃腸機能調整薬が無効であった症例に、オクトレオチドを使用し、小腸の蠕動運動改善に有効かつ安全であったとしている<sup>58</sup>。また単独使用では短期的な偽性腸管閉塞の改善のみであるが、エリスロマイシンとの併用で長期間有効となる症例もある<sup>59,60</sup>。ただし、十分な検証がなされているわけではなく、適用外使用となる為、他剤が無効な難治例に対して考慮してもよい治療である。

#### **CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、大建中湯での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

大建中湯は消化管蠕動運動の改善作用を示す基礎研究<sup>61</sup>は多く、種々の原因による便秘症の患者を対象とした臨床研究においても、症状の改善を示す報告<sup>62,63</sup>がみられる。しかし、強皮症の消化管蠕動運動低下に対しては、症例報告<sup>64</sup>がある程度で、有効であるとする十分な研究結果は無い。

#### **CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、パントテン酸での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

主として術後腸管麻痺に対してパントテン酸（皮下注、筋注または静注）は使用されるが、強皮症患者でもパントテン酸が消化管蠕動運動低下に有効であった報告がある<sup>65,66</sup>。しかし、いずれも抗菌薬などとの併用治療であり、単独での効果は期待できない可能性がある。また、十分な有効性を示した研究結果は存在しない。

#### **CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は**

### **有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

術後の消化管運動低下症状の改善の報告では、高圧酸素療法が安全であり高齢者でも有効性の高い治療と報告されている<sup>67</sup>。

また、経鼻から酸素投与（2 l/分）の開始により腸管蠕動が回復した症例報告もある<sup>68</sup>。

### **CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か。**

推奨文：腸管囊腫様気腫症に対して、酸素療法での治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

強皮症において、治療抵抗性の腸管囊腫様気腫症、気腹症に試みられた報告がある<sup>69</sup>。ただし保険適用外であり、可能な施設も限られる。

腸蠕動の改善や、腸内細菌叢異常増殖の治療により改善することも有り、これらの治療も検討すべきである。

### **CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か。**

推奨文：腸の蠕動運動低下に対して、ネオスチグミン、ベサコリンの副交感神経作用薬での治療を選択肢の一つとして提案す

る。

推奨度：2D

解説：

抗コリンエステラーゼ薬のネオスチグミン（皮下注、筋注または点滴静注）は強皮症での研究結果の報告は無いが、手術など種々の原因による偽性腸管閉塞に有効であるとする報告がある<sup>70</sup>。

コリン類似薬の塩化ベタネコールは種々の原因による腸管蠕動運動低下に有効とされるが、健常人を15名ずつに分けてネオスチグミンと塩化ベタネコールを比較した試験では、ネオスチグミン投与群で腸管蠕動運動促進効果が高かったとする結果が出ている<sup>71</sup>。しかしながら、いずれの薬剤も強皮症の腸管蠕動運動低下を改善するという十分な研究結果は得られていない。

### **CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か。**

推奨文：重篤な下部消化管病変による通過障害に対して、限られた場合を除き、手術療法を行わないことを推奨する。

推奨度：1D

解説：

重篤な下部消化管病変による通過障害の原因は主として蠕動低下によるものであり、さらに術後に腸閉塞の症状が悪化することがしばしば認められる<sup>72</sup>ことから、出来る限り保存的な治療が行われることが望ましい。手術療法が推奨されるのは、治療抵抗性の重症の偽性腸管閉塞や腸管

嚢腫様気症部位での消化管穿孔の場合となる<sup>51,73</sup>。手術療法の場合、結腸亜全摘術は時に有用である場合もある<sup>74</sup>が、回盲弁を温存することが望ましい<sup>72</sup>。

なおエビデンスレベルの高い報告は少ないが、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。

#### **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。**

推奨文:重篤な下部消化管病変である蠕動運動低下による偽性イレウスや吸収障害に対して、在宅中心静脈栄養法を選択肢の一つとして提案する。

推奨度:2D

解説:

絶食・補液による消化管の安静でも腹部症状の改善が無い場合には、腹部症状の改善と良好な生活の質を維持する為に、在宅中心静脈栄養法(TPN)が適用となる<sup>41,75-80</sup>。TPNは完全皮下埋め込み型(ポート型)を用い、夜間のみTPNを行う間欠投与も可能である。ただし、カテーテル感染症、心不全等の合併症があるので注意する必要がある。

#### **D. 考 案**

全身性強皮症自体、有効性の高い疾患修飾薬が存在せず、基本的には各臓器病変に対して対症療法を行う以外の治療法は、現状では難しい。その対症療法も、種々の治療法が試行錯誤行われ、治療法が十分に確立されているものは少ない。今回、これま

での報告を基に各CQの有効性のエビデンスを検証し、推奨分と解説文を作成した。今後、さらに有効性の高い治療法が開発されれば、それらも追加する方向で消化管病変に関する治療ガイドラインをバージョンアップしていく必要が有ると考える。

#### **E. 結 論**

今回、これまでの論文報告を基に全身性強皮症の推奨を示し、その解説文を作成した。

#### **F. 文 献**

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 1976, 21:953-6
2. De Vault KR, Castell DO (The Practice Parameters Committee of the American College of Gastroenterology). Guidelines for the diagnosis and treatment of gastroesophageal reflux disease. Arch Intern Med 1995, 155:2165-73
3. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. Am J Dig Dis 1975, 20:703-7
4. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. Am J Gastroenterol 1988, 83:633-6
5. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of

- gastroparesis. *Am J Gastroenterol* 2013, 108:18-37
- 6 . Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Gastroenterol Clin North Am* 1998, 27:563-94
- 7 . Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 2014, 26:621-9
- 8 . Johnson DA, Drane WE, Curran J, et al. Metoclopramide response in patients with progressive systemic sclerosis. Effect on esophageal and gastric motility abnormalities. *Arch Intern Med* 1987, 147:1597-601
- 9 . Sridhar KR, Lange RC, Magyar L, et al. Prevalence of impaired gastric emptying of solids in systemic sclerosis: diagnostic and therapeutic implications. *J Lab Clin Med* 1998, 132:541-6
- 10 . 佐藤慎一, 室井栄治, 小村一浩, 原肇秀, 小川文秀. 全身性強皮症に伴う上部および下部消化器症状に対するクエン酸モサプリドの有効性について. *臨床と研究* 2007, 84:1553-6
- 11 . Boeckxstaens GE, Bartelsman JF, Lauwers L, et al. Treatment of GI dysmotility in scleroderma with the new enterokinetic agent prucalopride. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:194-7
- 12 . 佐藤伸一, 竹原和彦. 全身性強皮症に伴う逆流性食道炎に対するクエン酸シサプリドの臨床効果の比較検討. *臨床と研究* 2002, 79:2033-35
- 13 . Vigneri S, Termini R, Leandro G, et al. A comparison of five maintenance therapies for reflux esophagitis. *N Engl J Med* 1995, 333:1106-10
- 14 . Fiorucci S, Distrutti E, Bassotti G, et al. Effect of erythromycin administration on upper gastrointestinal motility in scleroderma patients. *Scand J Gastroenterol* 1994, 29:807-13
- 15 . Annese V, Janssens J, Vantappen G, et al. Erythromycin accelerates gastric emptying by inducing antral contractions and improved gastroduodenal coordination. *Gastroenterology* 1992, 102:823-8
- 16 . Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986, 31:157-61
- 17 . Chiba N, De Gara CJ, Wilkinson JM, et al. Speed of healing and symptom relief in grade II to IV gastroesophageal reflux disease: a meta-analysis. *Gastroenterology* 1997, 112:1798-810
- 18 . Van Pinxteren B, Numans ME, Bonis PA, et al. Short-term treatment with proton pump inhibitors, H2-receptor antagonists and prokinetics for gastro-oesophageal reflux disease-like symptoms and endoscopy negative reflux disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2006, 3:CD002095

- 1 9 . Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med* 2014, 43:e279-91
- 2 0 . Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of oesophagitis in scleroderma with omeprazole. *Br J Rheumatol* 1989, 28:553
- 2 1 . Marie I, Ducrotte P, Denis P, et al. Oesophageal mucosal involvement in patients with systemic sclerosis receiving proton pump inhibitor therapy. *Aliment Pharmacol Ther* 2006, 24:1593-601
- 2 2 . Herrick AL. Development of agents for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10:1255-64
- 2 3 . Shoenut JP, Wieler JA, Micflikier AB. The extent and pattern of gastro-oesophageal reflux in patients with scleroderma oesophagus: the effect of low-dose omeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1993, 7:509-13
- 2 4 . Hostein J, Li V, Carpentier P, et al. Omeprazole: crucial progress in the treatment of esophagitis in progressive systemic sclerosis. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15:460-461
- 2 5 . Kundrotas L, Ward RW. Omeprazole vs ranitidine in pts with progressive systemic sclerosis and symptomatic esophagitis (abstract 34). *Am J Gastroenterol* 1992, 87:1250
- 2 6 . Pakozdi A, Wilson H, Black CM, et al. Does long-term therapy with lansoprazole slow progression of oesophageal involvement in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27:5-8
- 2 7 . Hendel L, Hage E. Therapeutic monitoring of omeprazole treatment of gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology* 1993, 104(suppl):A99
- 2 8 . Fussner H, Kreis M, Weiser HF. Motility disorders of the esophagus in progressive systemic sclerosis. Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 1988, 39:291-7
- 2 9 . Katzka DA, Reynolds JC, Saul SH, et al. Barrett's metaplasia and adenocarcinoma of the esophagus in scleroderma. *Am J Med* 1987, 82:46-52
- 3 0 . DeVault K, McMahon BP, Celebi A, et al. Defining esophageal landmarks, gastroesophageal reflux disease, and Barrett's esophagus. *Ann N Y Acad Sci* 2013, 1300:278-95
- 3 1 . Spechler SJ, Sharma P, Souza RF, et al. American Gastroenterological Association technical review on the management of Barrett's esophagus. *Gastroenterology* 2011, 140:e18-e52
- 3 2 . 長谷川道子, 永井弥生, 石川 治 . 強皮症に伴う胃食道逆流症に対する六君子湯の使用経験 . *皮膚臨床* 2011,

53:1767-70

- 3 3 . 西野圭一郎 ,村上匡人 ,村上重人 ,  
他 . 胃瘻患者の半固形化栄養における  
六君子湯を含む胃運動改善剤の胃排出  
能の改善に対する有用性の検討 . 在  
宅医療と内視鏡治療 2011, 15:12-8
- 3 4 . Tatsuta M, Iishi H. Effect of  
treatment with liu-jun-zi-tang (TJ-43) on  
gastric emptying and gastrointestinal  
symptoms in dyspeptic patients. *Aliment  
Pharmacol Ther* 1993, 7:459-62
- 3 5 . Takahashi T, Endo S, Nakajima K, et  
al. Effect of rikkunshito, a Chinese herbal  
medicine, on stasis in patients after  
pylorus-preserving gastrectomy. *World J  
Surg* 2009, 33:296-302
- 3 6 . Stirling MC, Orringer MB. Continued  
assessment of the combined Collis-Nissen  
operation. *Ann Thorac Surg* 1989,  
47:224-30
- 3 7 . Poirier NC, Taillefer R, Topart P, et al.  
Antireflux operation in patients with  
scleroderma. *Ann Thorac Surg* 1994,  
58:66-7
- 3 8 . Kent MS, Luketich JD, Irshad K et al.  
Comparison of surgical approaches to  
recalcitrant gastroesophageal reflux  
disease in the patients with scleroderma.  
*Ann Thorac Surg* 2007, 84:1710-15
- 3 9 . Sjögren RW. Gastrointestinal features  
of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol*  
1996, 8:596-75
- 4 0 . 池田正仁 ,中村彰 ,石川浩一 ,他 .

進行性全身性硬化症患者の逆流性食道  
炎に対するバルーン拡張術の経験 . 臨  
床と研究 1992 , 69 : 3541-44

- 4 1 . Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P.  
Gastrointestinal manifestations of systemic  
sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994,  
24:29-39
- 4 2 . McCallum R, Lin Z, Wetzel P, et al.  
Clinical response to gastric electrical  
stimulation in patients with postsurgical  
gastroparesis. *Clin Gastroenterol Hepatol*  
2005, 3:49-54
- 4 3 . Kowal-Bielecka O, Landewe 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, 68:620-8
- 4 4 . Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli  
M, et al. Small intestinal bacterial  
overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig  
Dis* 2007, 25:237-40
- 4 5 . Di Stefano M, Malservisi S, Veneto G,  
et al. Rifaximin versus chlortetracycline in  
the short-term treatment of small intestinal  
bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol  
Ther* 2000, 14:551-6
- 4 6 . Pimentel M, Chow EJ, Lin HC.  
Normalization of lactulose breath testing  
correlates with symptom improvement in  
irritable bowel syndrome: a double-blind,  
randomized, placebo-controlled study. *Am  
J Gastroenterol* 2003, 98:412-419

- 4 7 . Butt S, Emmanuel A. Systemic sclerosis and the gut. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013, 7:331-9
- 4 8 . Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009, 18:837-38
- 4 9 . Scarpellini E, Gabrielli M, Lauritano CE, et al. High dosage rifaximin for the treatment of small intestinal bacterial overgrowth. *Aliment Pharmacol Ther* 2007, 25:781-6
- 5 0 . Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996, 22:797-823
- 5 1 . Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37:1265-82
- 5 2 . Lundeberg AC, Akesson A, Akesson B. Dietary intake and nutritional status in patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 1992, 51:1143-8
- 5 3 . Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005, 8:3-11
- 5 4 . Battle WM, Snape WJ Jr, Wright S, et al. Abnormal colonic motility in progressive systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 1981, 94:749-52
- 5 5 . Snape WJ Jr. Myoelectric and motor activity of the colon in normal and abnormal states. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1984, 96:55-60
- 5 6 . 永田成治 . 下部消化管疾患におけるプロスタルモン F の使用経験 . *現代医療* 1985 , 17 : 952-55
- 5 7 . Soudah HC, Hasler WL, Owyang C. Effect of octreotide on intestinal motility and bacterial overgrowth in scleroderma. *N Engl J Med* 1991, 325:1461-7
- 5 8 . Nikou GC, Toumpanakis C, Katsiari C, et al. Treatment of small intestinal disease in systemic sclerosis with octreotide: A prospective study in seven patients. *J Clin Rheumatol* 2007, 13:119-23
- 5 9 . Verne GN, Eaker EY, Hardy E, et al. Effect of octreotide and erythromycin on idiopathic and scleroderma-associated intestinal pseudoobstruction. *Dig Dis Sci* 1995, 40:1892-901
- 6 0 . Perlemuter G, Cacoub P, Chaussade S, et al. Octreotide treatment of chronic intestinal pseudoobstruction secondary to connective tissue diseases. *Arthritis Rheum* 1999, 42:1545-9
- 6 1 . Tokita Y, Yuzurihara M, Sakaguchi M, et al. The pharmacological effects of Daikenchuto, a traditional herbal medicine, on delayed gastrointestinal transit in rat postoperative ileus. 2007, 104:303-10
- 6 2 . Horiuchi A, Nakayama Y, Tanaka N. Effect of Japanese medicine, Daikenchuto(TJ-100) in patients with chronic constipation. *Gastroenterol Res*

- 2010, 3:151-5
- 6 3 . Numata T, Takayama S, Tobita M, et al. Traditional Japanese medicine Daikenchuto improves functional constipation in poststroke patients. *Evid Based Complement Alternat Med* 2014, 2014:231258 Epub
- 6 4 . 神尾芳幸, 小川文秀, 鋤塚 大, 宇谷厚志, 川上 純. 全身性強皮症に あっぺいした麻痺性イレウスの 2 例 . 西日皮膚 2012 , 74:5-9
- 6 5 . 佐々木哲雄, 矢田佳子, 伊東祥雄, 他 . 偽性腸閉塞を併発した全身性強皮症の 1 例 . 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 1 7 年度 総括・分担研究報告書 2006 , 253-57
- 6 6 . 檜野かおり, 松浦浩徳, 中西元, 他 . 偽性腸閉塞を伴った overlap 症候群と全身性強皮症 臨皮 2006 , 60 : 247-51
- 6 7 . Ambiru S, Furuyama N, Aono M, et al. Hyperbaric oxygen therapy for the treatment of postoperative paralytic ileus and adhesive intestinal obstruction associated with abdominal surgery: experience with 626 patients. *Hepatogastroenterology* 2007, 54:1925-9
- 6 8 . Saketkoo LA, Espinoza LR. Normal bowel function restored after oxygen therapy in systemic sclerosis and colonic inertia. *J Rheumatol* 2007, 34:1777-8
- 6 9 . 前田陽男, 吉村浩子, 牟田龍史, 他 . 高圧酸素療法が有効であった腸管 嚢胞様気腫症の 1 例 . 消化器内視鏡 1999 , 11 : 338-41
- 7 0 . Loftus CG, Harewood GC, Baron TH. Assessment of predictors of response to neostigmine for acute colonic pseudo-obstruction. *Am J Gastroenterol* 2002, 97:3118-22
- 7 1 . Law NM, Bharucha AE, Undale AS, et al. Cholinergic stimulation enhances colonic motor activity, transit, and sensation in human. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2001, 281:G1228-37
- 7 2 . Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG. Subtotal colectomy and cecocolic anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. *Dis Colon Rectum* 2003;46:1706-11
- 7 3 . Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoides intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. *Am J Med Sci* 1995, 310:252-5
- 7 4 . Davis RP, Hines JR, Flinn WR. Scleroderma of the colon with obstruction: report of a case. *Dis Colon Rectum* 1976, 19:256-9
- 7 5 . Cheng S, Clements PJ, Brequist WE. Home central venous hyperalimentation in fifteen patients with severe scleroderma bowel disease. *Arthritis Rheum* 1988,

32:212-6

- 76 . 石川守, 岡田純, 石川章, 他. 偽性腸閉塞を合併した全身性硬化症例の検討. リウマチ 1999, 39: 768-79
- 77 . Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with scleroderma. J Parenter Enteral Nutr 1989, 13:147-51
- 78 . Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. Clin Exp Rheumatol 2003, 21(3 suppl 29):S15-8
- 79 . Maddern GJ, Horowitz M, Janieson GG, et al. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. Gastroenterology 1984, 87:922-6
- 80 . Stafford-Brady FJ, Kahn HJ, Ross TM, et al. Advanced scleroderma bowel: complications and management. Rheumatology 1988, 15:869-74

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
1. 瀬川誠司、後藤大輔、飯塚 晃、松本  
なし

功、住田孝之、ブレオマイシン誘導間質性肺炎における  $\gamma \delta$  NKT 細胞の機能解析、第 59 回日本リウマチ学会総会・学術集会、名古屋、2015 年 4 月 23-25 日

- 2 . Kuwana M, Hasegawa M, Shirai Y, Ishikawa O, Endo H, Ogawa F, Goto D, Sato S, Ihn H, Kawaguchi Y, Takehara K. Parameters That Predict Worsening of Skin Thickness in Patients with Early Diffuse Cutaneous Systemic Sclerosis. ACR 79<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, Nov.6-11, 2015
- 3 . Segawa S, Goto D, Iizuka A, Kaneko S, Yokosawa M, Kondo Y, Matsumoto I, Sumida T. The regulatory role of  $\gamma\delta$ T cells in bleomycin-induced pulmonary fibrosis. ACR 79<sup>th</sup> Annual Scientific Meeting, San Francisco, CA, USA, Nov.6-11, 2015

## H. 知的財産権の出願・登録状況

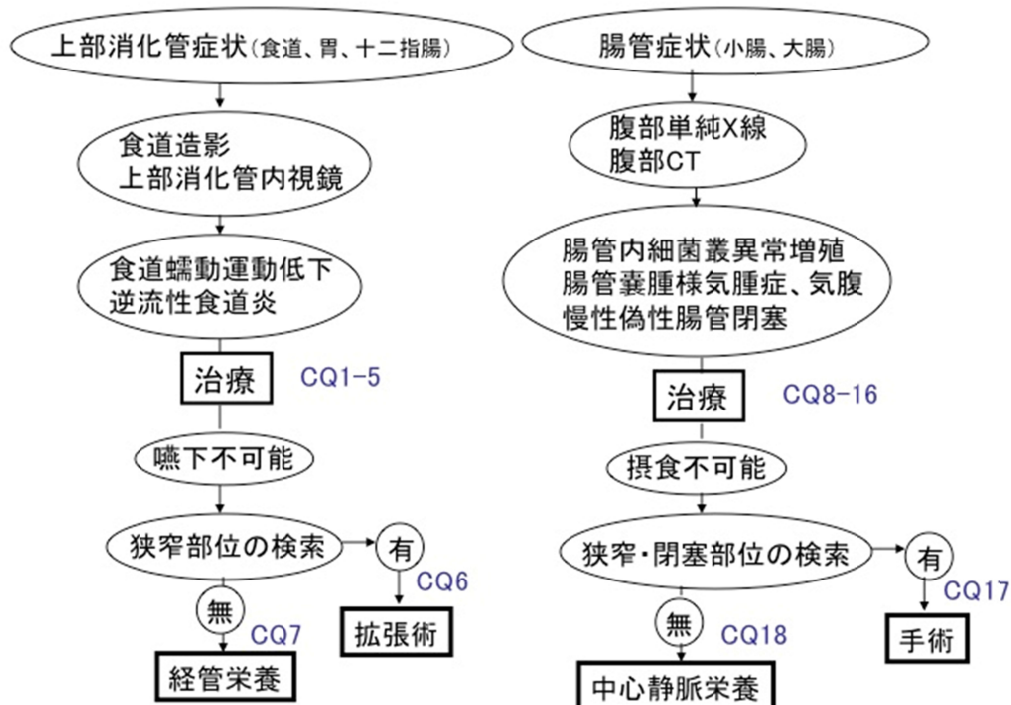
( 予定を含む )

1. 特許取得  
なし
2. 実用新案登録  
なし
3. その他  
なし

図1：全身性強皮症における消化管病変の診療アルゴリズム

全身性強皮症における消化管病変の診療を上部消化管症状（食道、胃、十二指腸）と腸管症状（小腸、大腸）に分けて診療アルゴリズムを作成し、その流れの中で関連する Clinical Question（CQ）をアルゴリズム中に示している。

図1. 強皮症消化管病変の診療アルゴリズム



## 肺高血圧症及び心臓病変 重症度分類, CQ 及び診療アルゴリズム

|       |             |                                 |
|-------|-------------|---------------------------------|
| 研究分担者 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教             |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授              |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授              |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                 |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                 |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授               |
| 協力者   | <b>牧 尚孝</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教             |
| 協力者   | <b>稲葉敦郎</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教             |
| 協力者   | <b>八尾厚史</b> | 東京大学保健・健康推進本部 講師                |
| 協力者   | <b>小室一成</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 教授             |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

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にあたり、2010 年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考にして肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。肺高血圧の重症度分類は前回のものと変更はないが、新たに肺高血圧の定義を付記した。肺高血圧の診断に際しては、心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めることとした。心臓病変の重症度分類も原則前回のものを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。CQ についても前回のものを踏襲しながら、新しい知見を反映できる内容とした。診療アルゴリズムについては心臓病変については前回のものを踏襲したが、肺高血圧については肺動脈性肺高血圧症の最新ガイドラインを取り入れながら、強皮症に合併することの多い、肺静脈閉塞症、左心疾患による肺高血圧、間質性肺疾患による肺高血圧の鑑別にも注意が向かうように留意した。

### A. 研究目的

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインは現在の医療現場の状況を認識した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針を提示することを目的としている。肺高血圧及び心臓病変は全身性強皮症の生命予後を規定しうる重大な合併症である。このため、重症度を正確に把握して早期に適切な治療介入を行うことが重要であり、一般臨床医でも分類しやすい簡便な重症度分類となるよう心がけた。CQについては日常臨床に役立つよう、実際の医療現場で遭遇するであろう問題点を取り上げ、これに対する推奨文を作成し、エビデンスレベル及び推奨グレードから推奨度を定めた。また、診療アルゴリズムについても一般臨床医にも分かりやすいようにフローチャート形式とした。

## B. 研究方法

2010年に改定された全身性強皮症診療ガイドラインを参考とし、最新の知見を取り入れて肺高血圧及び心臓病変の新たな重症度分類、CQ及び診療アルゴリズムを作成した。

## C. 研究結果

### 1. 肺高血圧症

#### CQ及び推奨文・推奨度

肺高血圧症の新たな重症度分類を表1に示した。分類自体は前回のものと同じであるが、新たに肺高血圧の診断基準を加えた。肺高血圧の診断に際しては心臓カテーテル検査を原則とするものの、多くの施設で広く施行可能となるよう、心エコーによる診断も認めるこ

ととした。

肺高血圧症についてのCQ及び推奨文・推奨度を以下に記す。

CQ1 全身性強皮症における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？

**推奨文：**SScに合併するPHには肺動脈性肺高血圧症(PAH)、左心疾患によるPH(PVH)、間質性肺疾患によるPH(ILD-PH)がある。PAHはSSc患者の約10%に合併し、SSc-PAH、PVH、ILD-PHの比は10:10:2.5~3程度である。

**推奨度：**なし

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？

**推奨文：**lcSSc、抗セントロメア抗体、抗U1RNP抗体がPAHのリスク因子となるが、すべてのSSc患者で年1回の定期的なスクリーニングを推奨する。

**推奨度：**1C

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？

**推奨文：**身体所見(毛細血管拡張)、血清学的検査(血清BNPもしくはNT-proBNP高値、血清尿酸値高値)、心電図(右軸偏位)、呼吸機能検査(%FVC/%DLCO高値)、心エコーが有用である。

**推奨度：**1C

CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？

**推奨文：**心エコーにて三尖弁逆流速度(TRV)が 3.4m/s を超える、もしくは推定右室収縮期圧(RVSP)が 50mmHg を超える場合には PH である可能性が高いため右心カテーテルを行うことを提案する。TRV 3.4m/s もしくは RVSP 50mmHg の場合には、その他に PH を疑わせる所見があれば右心カテーテルを行うことを提案する。

**推奨度：**TRV > 3.4m/s もしくは RVSP > 50mmHg の場合 = 2A TRV 3.4m/s もしくは RVSP 50mmHg の場合 = 2B

CQ5 全身性強皮症に伴う PH の中で、肺静脈閉塞症(PVOD)の合併頻度は？その鑑別法は？

**推奨文：**重症の SSc-PAH には約半数で PVOD 様病変を合併している可能性がある。確定診断は組織学的検査によるが、胸部 CT で小葉間隔壁の肥厚、小葉中心性のすりガラス影、縦隔リンパ節腫大を認める場合に疑う。

**推奨度：**2C

CQ6 全身性強皮症に伴う PH の予後を規定する因子は？

**推奨文：**年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であるため、これらの因子を考慮することを推奨する。性別(男性)、サブタイプ(限局皮膚硬化型)、

WHOFC、肺血管抵抗も予後を規定する可能性があるため、これらの因子も考慮することを提案する。

**推奨度：**年齢、性別、心係数(CI) = 1C サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR) = 2C

CQ7 SSc-PAH に対して支持療法は必要か？

**推奨文：**右心不全に対する利尿剤投与、PaO<sub>2</sub> 60mmHg を維持するための酸素療法を行うことを提案する。

**推奨度：**2C

CQ8 全身性強皮症に伴う PH に免疫抑制療法は有用か？

**推奨文：**SSc-PAH に対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。

**推奨度：**2C

CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 度の症例に対して薬剤介入するべきか？

**推奨文：**肺動脈圧が境界域(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 度の症例に対する薬剤介入の有用性は証明されていない。

**推奨度：**なし

CQ10 WHO 機能分類 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

**推奨文：**エンドセリン受容体拮抗薬(ERA)(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテ

ンタン)、ホスホジエステラーゼ (PDE)5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、可溶性グアニル酸シクラーゼ(sGC)刺激薬(リオシグアト)を WHOFC 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。

**推奨度**：1B

CQ11 WHO 機能分類 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

**推奨文**：ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、エポプロステノール静注、トレプロステニル皮下注を WHOFC 度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。ベラプロスト、トレプロステニル静注を WHOFC 度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。また、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも推奨する。

**推奨度**：ERA ,PDE5 阻害薬 ,リオシグアト ,エポプロステノール静注 ,トレプロステニル皮下注 = 1B ベラプロスト ,トレプロステニル静注 = 2B 初期併用療法 = 2A

CQ12 WHO 機能分類 度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

**推奨文**：WHOFC 度の SSc-PAH に対してはエポプロステノール静注を推奨する。ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデ

ナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、トレプロステニル皮下注及び静注、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。

**推奨度**：エポプロステノール静注 = 1A 初期併用療法=2A ERA(ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン)、PDE5 阻害薬(シルデナフィル、タダラフィル)、リオシグアト、トレプロステニル皮下注及び静注 = 2C

CQ13 SSc-PAH の治療目標は？

**推奨文**：WHOFC 度ないし 度、心エコー上右室機能の正常化、右心カテーテルにて右房圧<8mmHg 及び心係数>2.5-3.0 L/min/m<sup>2</sup>、6 分間歩行距離>380-440m 、BNP もしくは NT-proBNP 正常化を目標とすることを推奨する。

**推奨度**：1C

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？

**推奨文**：ILD に伴う PH に対する PAH 治療薬の使用は慎重に行うことを提案する。

**推奨度**：2C

CQ15 SSc-PAH や ILD に対して肺移植は有用か？

**推奨文**：難治性 SSc-PAH や ILD に対しては肺移植の適応を評価することを提案

する。

**推奨度**：2C

CQ16 SSc-PAH に対してイマチニブは有用か？

**推奨文**：イマチニブは難治性 PAH に有用である場合があるが、安全性の観点から投与しないことを提案する。

**推奨度**：2B

CQ17 SSc-PAH に対してリツキシマブは有用か？

**推奨文**：SSc-PAH に対するリツキシマブの有用性は現在のところ明らかでない。

**推奨度**：なし

肺高血圧症の診療アルゴリズム

肺高血圧症の診療アルゴリズムを図 1 に示した。基本的に肺動脈性肺高血圧症の最新ガイドラインを取り入れたものであるが<sup>1)</sup>、強皮症に合併することの多い、肺静脈閉塞症、左心疾患による肺高血圧、間質性肺疾患による肺高血圧の鑑別にも注意が向かうように留意した。

## 2．心臓病変

CQ 及び推奨文・推奨度

心臓病変の新たな重症度分類を表 2 に示した。これについても原則前回のものを踏襲したが、強皮症の心臓病変として最近拡張障害が特に注目されていることを考慮し、これを加味した重症度分類とした。拡張障害は心エコーにおける拡張早期左室流入波(E 波)と僧帽弁輪速度(e'波)の比  $E/e' > 15$  と定義した。

心臓病変についての CQ を以下に記す。

CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？

**推奨文**：拡張障害は SSc に合併する心臓病変として最も頻度が多く、約 20% の SSc 患者に認めるため、スクリーニングを行うことを推奨する。

**推奨度**：1C

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？

**推奨文**：SSc に合併する心臓病変には拡張障害の他、収縮障害、冠動脈疾患、伝導障害、心外膜炎、弁膜症(大動脈弁、僧帽弁)などがあり、その検索を行うことを推奨する。

**推奨度**：1C

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？

**推奨文**：心筋障害のスクリーニング及び重症度評価に際しては、血清学的マーカーの BNP 及び NT-proBNP の測定を提案する。

**推奨度**：2C

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？

**推奨文**：SSc に伴う心臓病変の検出には心臓 MRI 及び心筋シンチグラフィーを行うことを提案する。

**推奨度**：2C

CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変に Ca 拮抗薬は有用か？

**推奨文**：Ca 拮抗薬は SSc に伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

**推奨度**：2C

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？

**推奨文**：ACE 阻害薬や ARB は SSc に伴う心臓病変に対する選択肢の一つとして提案する。

**推奨度**：2C

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？

**推奨文**：SSc に伴う心臓病変に特異的な治療薬はなく、原因疾患に応じた治療を行うことを提案する。

**推奨度**：2C

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？

**推奨文**：SSc に伴う心臓病変に対する免疫抑制療法の有用性は明らかではない。

**推奨度**：なし

#### 心臓病変の診療アルゴリズム

心臓病変の診療アルゴリズムを図 2 に示した。こちらについては前回のものを踏襲した。ないようとした。

## D. 考 案

肺高血圧症は主として肺動脈性肺高血圧症を念頭において重症度分類を行ったが、強皮症患者は肺静脈閉塞症や間質性肺疾患に伴う肺高血圧を合併することも多く、診療に当たっては注意が必要である<sup>2)-4)</sup>。これらについては CQ で取り上げるにより理解を促すこととした。また、心臓病変については合併頻度が高いとされている拡張障害を新たに重症度分類に取り入れた。先にも述べたように重症度分類は広く一般臨床医が行えるよう、自覚症状・心電図・心エコー所見からの分類とした。一方、心臓病変を評価するのに有用な心臓 MRI などの諸検査については、CQ で取り上げて解説を加えることとした。

## E. 結 論

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインにおける肺高血圧症及び心臓病変の重症度分類，CQ 及び診療アルゴリズムを作成した。

## F. 文 献

- 1) Galiè N, Humbert M, Vachiery JL, Gibbs S, Lang I, Torbicki A, Simonneau G, Peacock A, Vonk Noordegraaf A, Beghetti M, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Hansmann G, Klepetko W, Lancellotti P, Matucci M, McDonagh T, Pierard LA, Trindade PT, Zompatori M, Hoeper M. 2015 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: The Joint Task

|                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |    |              |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|--------------|
| Force for the Diagnosis and Treatment of Pulmonary Hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS): Endorsed by: Association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC), International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT). Eur Heart J. 2015 [Epub ahead of print] |    | なし           |
| 2) Overbeek MJ, .et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. Eur Respir J. 2009; 34(2) : 371-9.                                                                                                                                                                                      | 2. | 実用新案登録<br>なし |
| 3) Günther S, et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. Arthritis Rheum. 2012; 64(9) : 2995-3005.                                                                                                                                          | 3. | その他<br>なし    |
| 4) Mathai SC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. Arthritis Rheum. 2009; 60(2) : 569-77.                                                                                                                                                            |    |              |

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

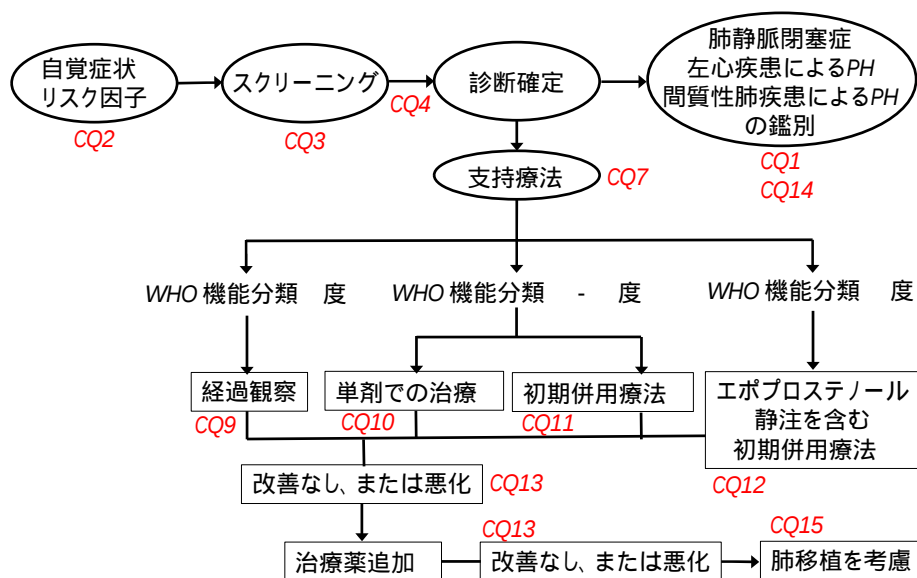
なし

### 1. 学会発表

なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

### 1. 特許取得



肺高血圧症治療薬: プロスタサイクリン誘導体 (ベラプロスト, エポプロステノール, トレプロスティニル), エンドセリン受容体拮抗薬 (ボセンタン, アンブリゼンタン, マシテンタン), ホスホジエステラーゼ5阻害薬 (シルデナフィル, タダラフィル), 可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬 (リオシグアト)

図1. 肺高血圧症の診療アルゴリズム

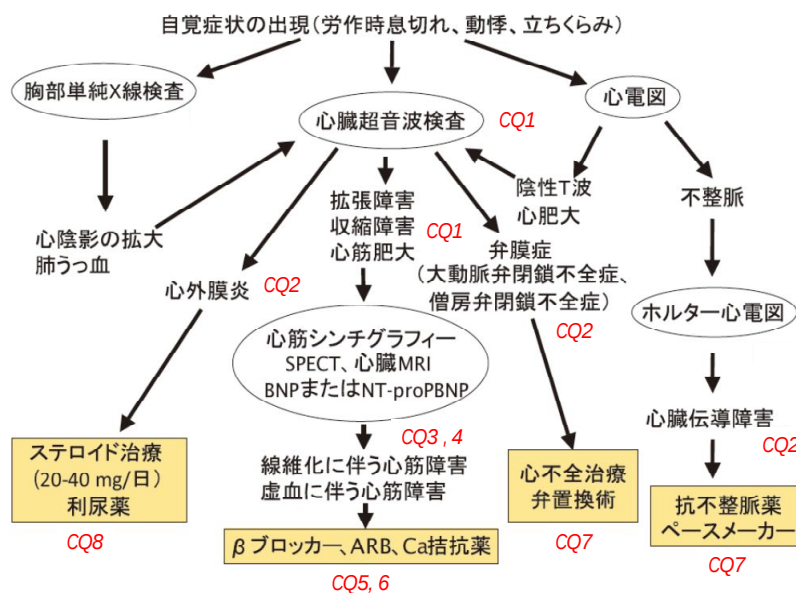


図2. 心臓病変の診療アルゴリズム

## 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 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 講師              |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授             |
| 研究分担者 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教            |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授              |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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<sup>1)</sup>。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ト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ト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ト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、本ガイ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

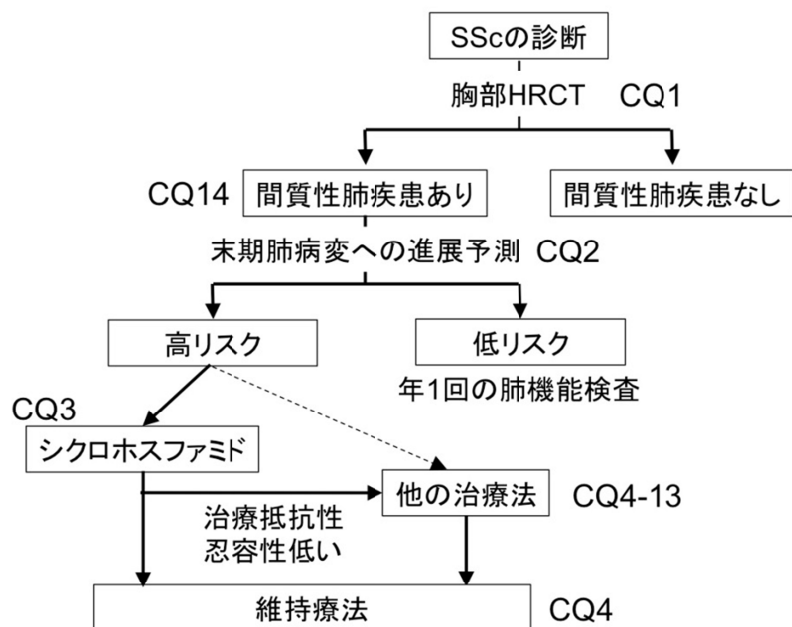


図 1. 全身性強皮症に伴う間質性肺疾患の診療アルゴリズム

## 全身性強皮症診療ガイドライン 7. 血管病変の改訂作業

|       |             |                                |
|-------|-------------|--------------------------------|
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授             |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b> | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授             |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b> | 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 | <b>後藤大輔</b> | 筑波大学医学医療系内科 准教授                |
| 研究分担者 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>波多野将</b> | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教            |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授              |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

2010 年に作成した全身性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、今年度はまず clinical question (CQ) の見直しを検討した。来年度以降、最新のエビデンスをもとに各 CQ の推奨文や解説の改訂を行う。

### A. 研究目的

全身性強皮症は難治性で予後の悪い疾患の一つであるが、近年の治療薬の進歩により、ある程度の有効性を示す治療戦略が確立されてきた。しかし、病状の完成した症例ではそれらの有効性が低くなるのみならず、副作用のため risk-benefit の面で推奨されない可能性もある。

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。この 2010 年度版ガイドラインには、主に治療の流れを示す「診療アルゴリズム」と、診療上の具体的な問題事項である clinical question (CQ) に対する「推奨文」、「推奨度」さらには「解説」よりなる「診療ガイドライン」が記載されている。

本研究事業において我々は最新のエビデンスに基づく 2010 年度版ガイドラインの改訂を 3 年間かけて行い、標準的治療のさらなる

周知に努めたい。本研究分担者は血管病変を担当する。

## B. 研究方法

2010年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、各臓器病変の担当委員が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でCQとして列挙したものを草案とした。そのリストを委員全員で検討し取捨選択したあと、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)に基づいて各推奨文の推奨度をAからDまでに分類した。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C1であるが、委員会のコンセンサスを得てBとした」といった注釈を付けている。

最終的に各主要臓器病変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□印で示している。

2010年度版ガイドラインのCQは以下の

通りである。

CQ1.禁煙は血管病変に有用か?。

CQ2. カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?

CQ3. 抗血小板薬あるいはペラプロストナトリウムは血管病変に有用か?。

CQ4.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か?。

CQ5.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?

CQ6.抗トロンビン薬は血管病変に有用か?。

CQ7.ボセンタンは血管病変に有用か?

CQ8.シルデナフィルは血管病変に有用か?

CQ9.高圧酸素療法は血管病変に有用か?

CQ10.手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か?。

CQ11.交感神経切除術は血管病変に有用か?。

CQ12.交感神経ブロックは血管病変に有用か?。

CQ13.スタチンは血管病変に有用か?。

CQ14.皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は?。

各CQの推奨文や解説は別紙に添付する。

(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

本研究分担者は血管病変の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. 血管病変の出現を予測する指標はある

か？

CQ2.禁煙は血管病変の予防・改善に有用か？

CQ3.カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？

CQ4.抗血小板薬あるいはペラプロストナトリウムは血管病変に有用か？

CQ5.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？

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？

CQ7.抗トロンピン薬は血管病変に有用か？

CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害剤は血管病変に有用か？

CQ10.高圧酸素療法は血管病変に有用か？

CQ11.手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？

CQ12.交感神経切除術は血管病変に有用か？

。 CQ13.交感神経ブロックは血管病変に有用か？

CQ14.スタチンは血管病変に有用か？

CQ15.皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用剤・創傷被覆材は？

CQ16.上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？

## (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、また、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

最後に、重症度分類とこれらの CQ を統合したアルゴリズムを作成した(図 1)。

## D. 考 案

本ガイドラインでは、現在の強皮症の診療

現場の状況を十分に熟知した上で、診療上の疑問点・問題点を取り上げ、それらに対して可能な限り具体的な指針が提示されている。医師は常にエビデンスを背景とした最適な医療である evidence based medicine (EBM)を施す事を要求される。しかし、各医師が日常診療の合間に個人的に EBM の手法で情報を収集し評価することは容易でない。最新の文献や情報に基づいた信頼できるガイドラインの存在は臨床的に極めて価値が高いものと考ええる。本研究班の班員は、業績の豊富な強皮症の専門家であり国際的に活躍しているため、全身性強皮症診療ガイドラインの改訂とさらなる普及による、標準的治療のさらなる周知徹底が期待される。

## E. 結 論

3 年間で全身性強皮症の新しい文献的なエビデンスに基づき診療ガイドラインを改訂し、標準的治療を周知する本研究は国民の健康を守る観点から非常に重要な事業であり、患者 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。

## F. 文 献

なし

## G. 研究発表

1. 論文発表

なし

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 27 年度 班会議

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

なし

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

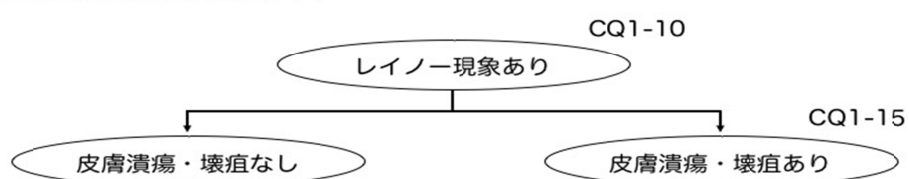
重症度分類

|   |               |                        |
|---|---------------|------------------------|
| 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



# 全身性強皮症のリハビリテーションCQと診療アルゴリズム

|       |              |                                |
|-------|--------------|--------------------------------|
| 研究協力者 | <b>麦井直樹</b>  | 金沢大学附属病院リハビリテーション部 作業療法士       |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授             |
| 研究分担者 | <b>川口鎮司</b>  | 東京女子医科大学リウマチ科 臨床教授             |
| 研究分担者 | <b>桑名正隆</b>  | 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 | <b>後藤大輔</b>  | 筑波大学医学医療系内科 准教授                |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b>  | 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 | <b>竹原和彦</b>  | 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 | <b>波多野将</b>  | 東京大学医学部附属病院循環器内科 助教            |
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授                |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授              |
| 協力者   | <b>澤田幸恵</b>  | 金沢大学医学部附属病院リハビリテーション部          |
| 協力者   | <b>染矢富士子</b> | 金沢大学医薬保健研究域保健学系リハビリテーション科学教授   |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b>  | 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 診療ガイドラインの改定にて、リハビリテーションの項目が追加された。全身性強皮症の機能評価について、手指のリハビリテーションについて、間質性肺炎・肺高血圧症合併に対するリハビリテーションについて、顔のリハビリテーションについての4項目のCQと診療アルゴリズムを作成し、専門的リハビリテーションの有用性と適応を検討した。

## A. 研究目的

全身性強皮症は皮膚硬化による手指をはじめとした関節可動域制限や指尖部皮膚潰瘍による疼痛、間質性肺炎や肺高血圧症合併による息切れなどにより日常生活の諸動作が困難となり、生活に支障をきたす。それを改善する治療の選択肢の1つとしてリハビリテーションは用いられる。

全身性強皮症 診療ガイドラインでは、リハビリテーションについては皮膚の項目のCQの1つとして取り上げられてきた。今回の改定にて、リハビリテーションの項目が追加された。その詳細を報告する。

## B. 研究方法

全身性強皮症のリハビリテーションの分野より、過去の国内外の文献を検索し、それらを参考にCQと診療アルゴリズムを作成した。CQについては、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より意見をきき、修正を加えた。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

リハビリテーション CQ

### 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？

#### 推奨文

HAQ は全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度として一般的であり、推奨する。一般的な QOL スコアとして SF-36 の使用も散見する。ただし全身性強皮症の QOL を反映しているとはいきれない。呼吸機能評価としては、Saint George's Respiratory Questionnaire の使用が多く、使用を提案する。また CAT も簡便であり、使用を提案する。

推奨度：HAQ は 1 A、呼吸機能評価の Saint George's Respiratory Questionnaire は 2 C、CAT は 2 C

#### 解説

全身性強皮症の機能障害は、皮膚硬化や皮膚潰瘍によって手指を中心とした関節可動域制限や筋力低下、巧緻運動障害が生じる。そして皮膚硬化が顔面におよぶ場合、表情筋の運動が制限、開口制限がみられる。さらに間質性肺炎や肺高血圧症がみられる場合は呼吸障害が生じる。

これら機能障害の評価尺度として最も一般的なものは HAQ である<sup>1)</sup>。HAQ は日本語版がある。HAQ は治療効果の判定等、幅広く使用されている。個々の機能障害に関して、手は Hand Mobility in Scleroderma (HAMIS)<sup>2)</sup>、Duruoz's Hand Index (DHI)<sup>3)</sup>、Hand functional disability scale<sup>4)</sup>、ABILHAND (著作権あり)<sup>5)</sup>、さらに間質性肺炎合併の呼吸機能評価としては、Saint George's Respiratory Questionnaire<sup>6)</sup> や COPD assessment test (CAT)<sup>7)</sup> の使用が報告されている。Saint George's Respiratory

Questionnaire は日本語版の使用には許可が必要である。口腔機能障害では Mouthon L らの MHISS (Mouth Handicap in Systemic Sclerosis) がある<sup>8)</sup> が日本語版はない。

### 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？

#### 推奨文

手指の屈曲伸展運動は手指拘縮の予防や改善に有用であり、推奨する。装具療法は末梢循環障害を考慮すると行わないことを提案する。

推奨度：手指の屈曲伸展運動は 1 B、装具療法は 2 C

#### 解説

全身性強皮症ではびまん皮膚硬化型でより手指に強く皮膚硬化がみられ、屈曲・伸展が困難なために日常生活活動が困難なケースが多く存在する。

手指の屈曲伸展運動は温熱療法との併用として、また Mugii らのようにストレッチによる ROM 訓練<sup>9)</sup> として Poole が効果をレビューしている<sup>10)</sup>。

パラフィン浴と手指の屈曲伸展運動の併用では、Askew らは 10 例を対象に関節可動域や握力の有意な改善<sup>11)</sup>。Pils らはコントロールにはパラフィン浴なしと RCT 各 8 例で 3 か月間の治療、全例で関節可動域の改善がみられたが、パラフィン浴の有無で有意差はなかった<sup>12)</sup>。同様に Sandqvist らはコントロールにはパラフィン浴なしと RCT 各 17 例で 1 か月間の治療、全例で関節可動域の改善がみられ、パラフィン浴ありで有意な改善であった<sup>13)</sup>。Mancuso と Poole は 3 例で 8 週間行った。3 例とも関節可動域が改善した<sup>14)</sup>。温熱療法と

の併用が多く報告されているが、皮膚潰瘍の状態によっては感染なども考慮し、使用する必要がある。Seeger らは 19 例に 2 週間の装具療法を実施したが効果はなく、半数以上が脱落した。また皮膚に対する持続的圧迫や伸張などを考慮すると皮膚潰瘍などの末梢循環障害のリスクも高い<sup>15)</sup>。

#### 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？

##### 推奨文

間質性肺炎に対するリハビリテーションは有用であり、治療の選択肢の 1 つとして提案する。肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは、強皮症に対して報告は少なく有効性は示されていないが、廃用予防の 1 つとして考慮してもよい。

推奨度：間質性肺炎に対するリハビリテーションは 2C、肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは 2D

##### 解説

呼吸のリハビリテーションでは間質性肺炎に対するリハビリテーションの効果の報告は少なかった。近年は閉塞性肺疾患に対するリハビリテーションと類似した方法で能力改善の報告を散見する。麦井らは 2 ヶ月間の短期<sup>16)</sup>、7 か月間の中期にわたるリハビリテーションの介入効果を症例報告した<sup>17)</sup>。呼吸リハビリテーションでは、間質性肺炎の運動時の低酸素化の特徴を踏まえ、休憩を挟むインターバルトレーニングが有効である。Someya らは 16 名の間質性肺炎を伴う全身性強皮症に平均

55 日間のリハビリテーションを施行、6 分間歩行距離の延長を認めた<sup>18)</sup>。

肺高血圧症に対する心臓リハビリテーションは全身性強皮症に限定した報告はなく、エビデンスが確立されていない。6 分間歩行などの機能評価の報告にとどまっている。過度の安静に対しては、運動時の低酸素化や心拍数をモニターし、休憩を挟むインターバルトレーニングによる廃用予防が必要である。

#### 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？

##### 推奨文

顔面、口腔に対しての自動ストレッチ運動は有用であり、治療の選択肢の 1 つとして提案する。

推奨度：2C

##### 解説

これまでの顔面、口腔に対してのリハビリテーションでは、Melvin が顔面の表情をつくる様々な筋肉の自動運動を 16 種類に分けて紹介している<sup>19), 20)</sup>。また、Naylor は開口運動を徒手によりストレッチすることや舌圧子による口腔内のストレッチを報告している<sup>21), 22)</sup>。麦井らの行った自動ストレッチ運動は顔面の表情をつくる様々な筋肉の運動であり、Melvin の紹介したプログラムを毎日継続していけるように、より簡便に絞り込み、問題の多い口周囲の運動を多く取り入れた。35 例を対象とした自動ストレッチ運動は 1 ヶ月の短期でも 2 年の経過でも開口幅に効果がみられた<sup>23), 24)</sup>。Maddali-Bongi らは週 2 回 9 週間の徒手療法と自主訓練により、開口幅、顔の

スキンスコア、MHISS に改善を認めた<sup>25)</sup>。Yuenらは48例を対象に6ヵ月間のランダム化比較試験を実施、3ヵ月で開口幅は改善、6ヵ月時点では脱落者が多く改善なしという結果であった<sup>26)</sup>。

次にリハビリテーションの診療アルゴリズムを紹介する。現在3案を検討中であり、各々の特徴を踏まえ、説明する。図1に示す診療アルゴリズムは、1番シンプルに作成してある。診断後機能障害を評価し、問題点がみられた場合に専門的リハビリテーションを行うという流れに作成した。図2に示す診療アルゴリズムは、皮膚硬化の度をびまん皮膚硬化型と限局皮膚硬化型に分類し、より臨床上問題となってくるびまん皮膚硬化型がリハビリテーションにおいて重要であることを強調した。また限局皮膚硬化型では、皮膚潰瘍を有する場合に拘縮に対する専門的リハビリテーションが必要であるという流れを作成した。図3に示す診療アルゴリズムは図2を若干簡便にして顔のリハビリテーションの対象の判断を皮膚硬化の範囲を考慮してびまん皮膚硬化型の部位として作成した。

## D. 考 案

全身性強皮症のリハビリテーションについて、1つの項目として診療ガイドラインに取り上げられた。CQについては、班員の意見より修正され、4つの項目が取り上げられた。診療アルゴリズムは、2010年の診療ガイドラインでは検討されておらず、今後の検討課題である。全身性強皮症のリハビリテーションが日常診療で行われている施設は多いとはいえず、リハビリテーション分野の学会報告

も稀である。今後、診療ガイドラインが改定された際には、どのような臨床症状に対してリハビリテーションの適応があるかを明確にする必要がある。手指の皮膚硬化による関節可動域制限がみられる場合でもその程度は、病型分類ではびまん皮膚硬化型の制限が強い。一方で限局皮膚硬化型の手指の関節可動域制限はストレッチ運動の自主トレーニングで維持できることが多い。ただし難治性の皮膚潰瘍を有する場合、付近の関節の不動による関節拘縮の危険性があり、リハビリテーション介入は必要である。このような詳細を示した診療アルゴリズムは図2であるが、図1と比較すると簡便とはいえないかもしれない。今後班員で検討を加え、明確とする必要がある。

本邦において、全身性強皮症のリハビリテーションの必要性についてはまだ十分に知られていないが、これを機に議論を深め、よりよいリハビリテーションの流れができればと考える。

## E. 結 論

全身性強皮症 診療ガイドラインにおいて、リハビリテーションの項目が追加された。機能評価、手指のリハビリテーション、呼吸のリハビリテーション、顔のリハビリテーションの4つのCQと診療アルゴリズムを提案した。

## F. 文 献

1) Poole JL, Steen VD. The use of the Health Assessment Questionnaire(HAQ) to determine physical disability in systemic sclerosis. Arthritis

Care & Research.1991; 4: 27-31.

2)Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. Arthritis Care & Research. 2000; 6: 382-387.

3)Silman A et al. Assessment of functional ability in patients with scleroderma: a proposed new disability assessment instrument. J Rheumatol 1998; 25: 79-83.

4)Sandqvist G, Eklund M et al. Daily activities and hand function in women with scleroderma. Scand J Rheumatol. 2004; 33: 102-107.

5)Vanthuyne M et al.Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. Arthritis Care & Research. 2009; 61: 695-703.

6)Beretta L. et al. Validity of the Saint George's Respiratory Questionnaire in the evaluation of the health-related quality of life in patients with interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. Rheumatology. 2007; 46: 296-301.

7)Someya F. et al. Application of the COPD assessment test (CAT) to patients with interstitial lung disease. Health 2014; 6: 2562-2569.

8)Mouthon L et al.Development and validation of a scale for mouth handicap in systemic sclerosis: the Mouth Handicap in Systemic Sclerosis scale. Ann Rheum Dis. 2007; 66: 1651-1655.

9)Mugii N. Hasegawa M et al. The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. The Journal of Rheumatology. 2006; 33: 1586-1592.

10)Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. Curr Opin Rheumatol. 2010;22:205

11)Askew LJ, Beckett VL, An K, et al. Objective evaluation of hand function in scleroderma to assess effectiveness of physical therapy. Br J

Rheumatol. 1983; 22: 224-232.

12)Pils K, Graninger W, Sadil F. Paraffin hand bath for scleroderma. Phys Med Rehabil. 1991; 1: 19-21.

13)Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. Disabil Rehabil 2004; 26:981-987.

14)Mancuso T, Poole JL. The effect of paraffin and exercise on hand function in persons with scleroderma: a series of single case studies. J Hand Ther 2009; 22:71-77.

15)Seeger MW, Furst DE. Effects of splinting in the treatment of hand contractures in progressive systemic sclerosis. AJOT. 1987; 41: 118-121.

16)麦井直樹, 他. 間質性肺炎を伴った全身性強皮症のリハビリテーション. 総合リハ. 2002; 30 : 563-566.

17)Mugii N, et al. Reduced hypoxia risk in a systemic sclerosis patient with interstitial lung disease after long-term pulmonary rehabilitation. Clinical Medicine Insights: Case Reports. 2011; 4: 53-56.

18)Someya F, et al. Pulmonary rehabilitation outcome of exercise-induced oxygen desaturation in systemic sclerosis with interstitial lung disease. Health. 2013; 5: 1-5.

19)Melvin JL. Systemic sclerosis. In : Melvin JL ,ed. Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation. Philadelphia: FA Davis, 1989.

20)Melvin JL : Caring for our hands and face , AOTA, 1994.

21)Naylor WP. Oral management of the scleroderma patient. J Am Dent Assoc. 1982; 105: 814-817.

22)Naylor WP, et al. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. Oral

Surg. 1984; 57: 508-511.

に対するリハビリテーションの試み，厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 18 年度総括・分担研究報告書：2006; 224 - 232.

24)麦井直樹，長谷川稔他．全身性強皮症の顔に対するリハビリテーション．2010; 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 強皮症における病因解明と根治的治療法の開発 平成 22 年度総括・分担研究報告書：191 - 198.

25)Maddali-Bongi S, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage,

23)麦井直樹，他：全身性強皮症患者の表情筋 Kabat's technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. Rheumatol Int 2010; 18: 1382-1389.

26)Yuen HK, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. Disabil Rehabil.2012; 34: 84-89.

## **G．研究発表**

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## **H．知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得 なし
2. 実用新案登録 なし

図1 リハビリテーションの診療アルゴリズム 1 案 簡便編

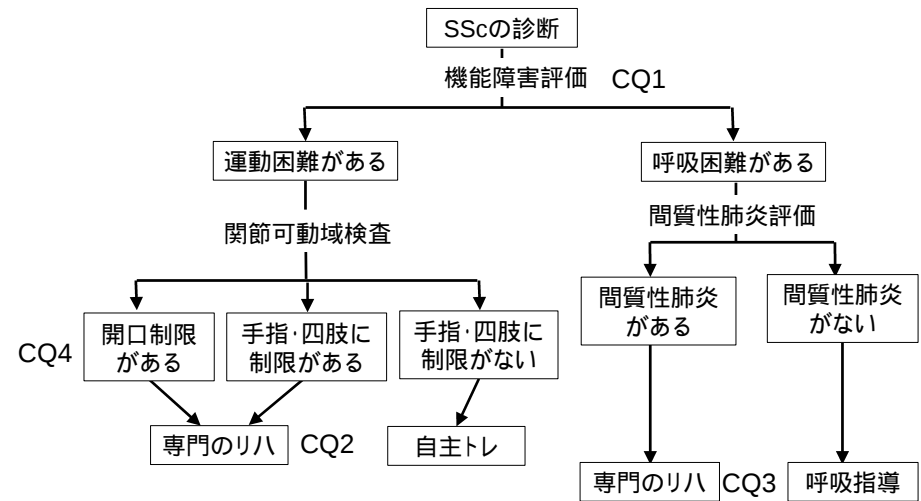


図1

図2 リハビリテーションの診療アルゴリズム 2 案 詳細編

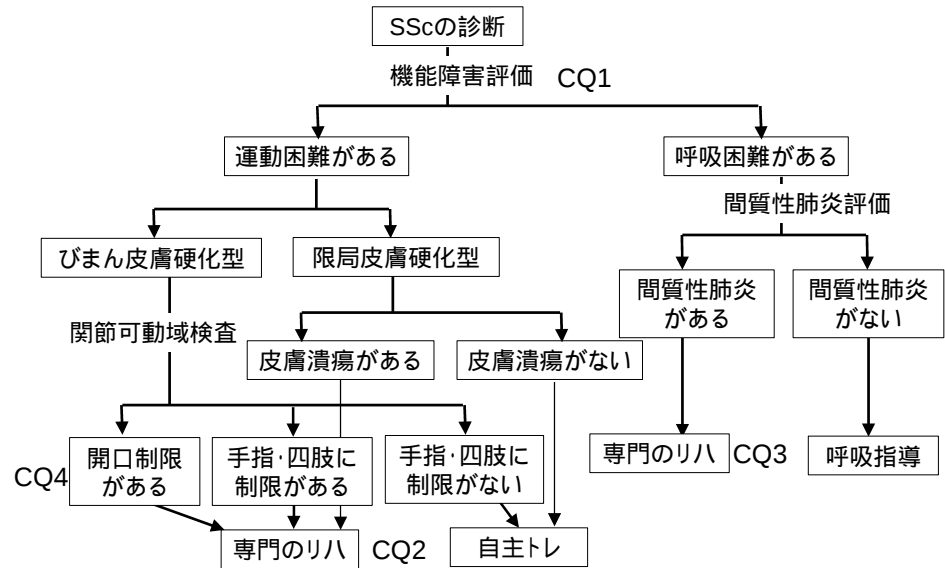


図2

図3 リハビリテーションの診療アルゴリズム 3 案 折衷案

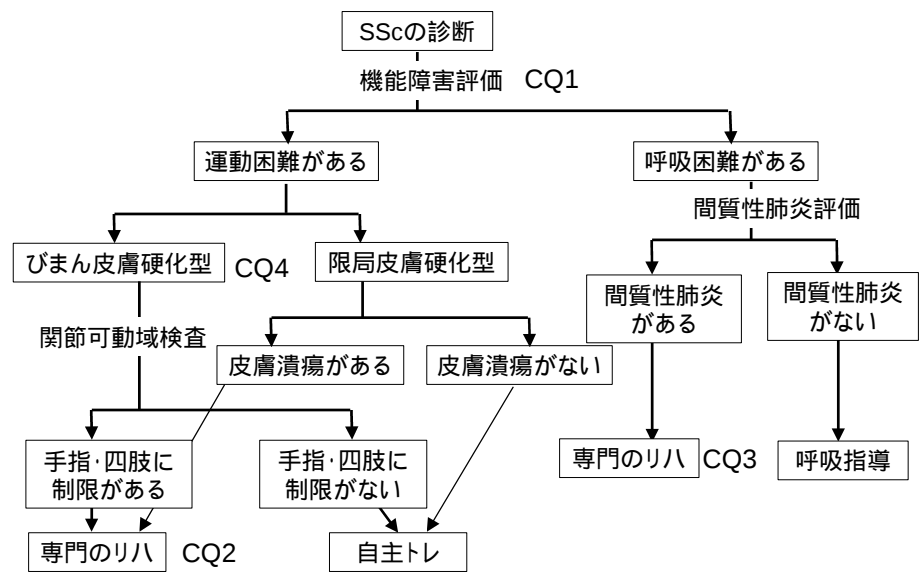


図3

## 限局性強皮症の診断基準案作成と重症度基準案の作成

|       |              |                             |
|-------|--------------|-----------------------------|
| 研究分担者 | <b>藤本 学</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授             |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授          |
| 研究分担者 | <b>石川 治</b>  | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授        |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b>  | 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 | <b>竹原和彦</b>  | 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 | <b>長谷川稔</b>  | 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 | <b>山本俊幸</b>  | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授           |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b>  | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授           |
| 協力者   | <b>冲山奈緒子</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師             |
| 協力者   | <b>渡辺 玲</b>  | 筑波大学医学医療系皮膚科 講師             |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b>  | 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

限局性強皮症は、皮膚およびその下床の硬化性変化を来す疾患であり、根治的療法は存在しない。本症は小児に好発し、四肢の成長障害や機能障害をきたし、また顔面などに剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患であり、QOL を大きく障害するため、その診断と重症度の把握は重要である。本疾患の診断基準と重症度分類を作成した。

### A. 研究目的

限局性強皮症は、皮膚およびその下床（皮下、筋、骨）の硬化性変化を来す疾患である。本症は、全身性強皮症と異なり、レイノー現象などの循環障害はともなわず、間質性肺炎、逆流性食道炎、肺高血圧、腎クリーゼなどの内臓病変もともなわない。本症は小児に好発し、しばしば四肢の成長障害・機能障害を生じる。また顔面や頭部に剣創状の病変を形成することも多く、整容的にも大きな問題を生じる疾患である。このように、本症の存在は生命予後には直接関わらないものの、生活の

質（QOL）を大きく障害する疾患である。

限局性強皮症の病因は不明であるが、抗核抗体、抗ヒストン抗体、抗 1 本鎖 DNA 抗体、リウマチ因子などの自己抗体が高率に出現することから、自己免疫的な機序が発症に関与すると推定されており、皮膚およびその下床を標的とした臓器特異的自己免疫疾患と位置づける考え方が中心となっている。さらに発症の場を決める因子のひとつとして、線状強皮症では多くの例が Blaschko 線に沿うことが示されている(1)。Blaschko 線は、胎生期において皮膚が形成される過程で、皮膚を構

成する幹細胞が増殖・進展していく線と考えられており、線状強皮症のように若年者に好発する病型では、発生期のモザイクなどに由来する部位特異的な異常が発症に関与している可能性がある。しかしながら、本症の発症機序はいまだに不明であり、今後も厚労省研究班により疫学、病因・病態、治療法についての研究が求められている。

限局性強皮症の診断基準は国内外で明確に定められたものはない。しかしながら、本症を正確に診断し、またその重症度を把握するために、診断基準の作成と重症度の基準の設定が不可欠である。このため、新しく診断基準と重症度基準を作成することとした。

## B. 研究方法

過去の国内外の文献を渉猟し、それらを参考に、限局性強皮症の診断基準と重症度基準を作成した。

本研究に関し、倫理面で特に問題となる点はない。

## C. 研究結果

限局性強皮症の診断基準について、以下に示す案を作成した。

### 限局性強皮症の診断基準案

- ・境界明瞭な皮膚硬化局面がある
- ・病理組織学的に真皮の膠原線維の膨化・増生がある
- ・以下の疾患を除外できる（ただし、合併している場合を除く）

全身性強皮症、びまん性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）癬痕、硬化性脂肪織炎

重症度分類については、以下に示す案を作成した。

### 限局性強皮症の重症度基準案

各点数を合計して 2 点以上のものを重症とする

- ・筋病変をともなうもの（画像診断あるいは血清筋酵素上昇） 2 点
- ・関節拘縮による機能障害をともなうもの 2 点
- ・患肢の成長障害をともなうもの 2 点
- ・中枢神経障害をともなうもの 2 点
- ・脳血管障害をともなうもの 2 点
- ・皮疹が多発しているもの\* 1 点
- ・顔面・頭部に線状皮疹（剣創状）をともなうもの 1 点
- ・皮疹の新生または拡大がみられるもの 1 点

\*皮疹の多発とは次のように定義する

- ・3cm 以上の皮疹が 4 個以上認められるもの
- ・全身を頭頸部、左・右上肢、体幹前面・後面、左・右下肢の 7 箇所に分けた場合、その 2 つ以上の部位に皮疹が分布しているもの

## D. 考 案

限局性強皮症にみられる皮疹の形態には、斑状皮疹（斑状強皮症、plaque morphea）と線状皮疹（線状強皮症、linear morphea）がある。

斑状皮疹は、体幹、ついで四肢に好発し、円形、楕円形、ないし不整形の境界明瞭な硬化局面で、滴状モルフェア（Morphea guttata）と呼ばれる小さな点状のものから腹囲を取り囲むような大きいものまで様々である。最初は浸潤性紅斑として出現し、硬化が明瞭でな

い場合もある。中央の硬化が進行するにつれて、浸潤性紅斑は遠心性に拡大し、いわゆるライラックリングとして硬化局面を紅斑が取り囲む像を呈する。しかしながら、明瞭なライラックリングを認めることはそれほど多くない。硬化が明瞭になると表面は独特の光沢を有し、わずかに陥凹することが多い。色素沈着を来す場合あるいは色素脱失を来す場合もある。本病型は、線状皮疹ほどではないが治療に難渋することもあり、新生・拡大がみられる早期に治療介入することが必要であると考えられる。

線状皮疹は、四肢および頭部・顔面に好発し、線状・帯状の硬化を来たして、しばしば陥凹を伴う。四肢が全周性に冒されることもある。頭部・顔面に生じたものは特に剣創状強皮症と呼ばれ、被髪頭部に生じると脱毛を伴うことが多い。線状皮疹は片側性ないし片側優位の分布をとるのが特徴である。線状強皮症は特に小児に好発し、筋などの深部にまで病変が及ぶことが多く、四肢に生じた場合に関節拘縮などの機能障害や患肢の成長障害をきたすことがしばしばある。さらに、斑状皮疹にくらべて治療が困難であることが多く、その重症性を明確に意識すべきと考えられる。

限局性強皮症は、通常臓器病変をとまなわないが、下床の組織に異常をとまなう場合があり、頭部に生じた場合に脳波異常やてんかん発作などの中枢神経障害や脳血管障害を生じる例もある。血管障害には、病変の下床の血管の異常や自己免疫的機序による凝固異常なども関連している可能性がある。これらの病変は、本症が皮膚だけにとどまるとは限らないことを示しており、このような重症度分類を活用して、その重症度を明確に認識した診療を心がけるべきであると考えられる。

## E. 結 論

限局性強皮症の診断基準案および重症度基準案を作成した。

## F. 文 献

1. Soma Y, Fujimoto M. Frontoparietal scleroderma (en coup de sabre) following Blaschko's lines. *J Am Acad Dermatol*. 1998;38(2 Pt 2):366-8.
2. Christianson HB, Dorsey CS, Kierland RR, O'Leary PA. Localized scleroderma; a clinical study of two hundred thirty-five cases. *AMA Arch Derm*. 1956;74(6):629-39.
3. Falanga V, Medsger TA, Jr. Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. *J Am Acad Dermatol*. 1987;17(4):648-56.
4. Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K. Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol*. 1994;31(4):567-71.
5. Kelsey CE, Torok KS. The Localized Scleroderma Cutaneous Assessment Tool: responsiveness to change in a pediatric clinical population. *J Am Acad Dermatol*. 2013;69(2):214-20.
6. Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, et al. Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis care & research*. 2012;64(8):1175-85.

## **G. 研究発表**

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：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：特になし
2. 実用新案登録：特になし
3. その他：特になし

## 限局性強皮症 CQ

|       |      |                             |
|-------|------|-----------------------------|
| 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 | 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 | 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 | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授             |
| 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 教授  |

### 研究要旨

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織傷害・破壊を特徴とする疾患である。典型例では組織傷害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認められる症例では脳病変を伴う場合があること、抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインについては研究班で議論を重ね、23項目の CQ、推奨文、推奨度、解説を作成した。本報告書ではその作成過程および内容について解説する。

### A. 研究目的

限局性強皮症は皮膚から骨にまで至る垂直方向に生じる組織傷害・破壊を特徴とする疾患である。<sup>1</sup> 典型例では組織傷害・破壊に引き続き線維化反応が生じて病名が示すような限

局した領域の皮膚硬化を来すが、中には皮膚や皮下組織の萎縮を主症状とする場合もあり、臨床的に多様性があるのが特徴である。本症は決して稀な疾患ではないが、臨床症状の多様さ故に診断がつかずに患者が医療機関を

転々とする場合も稀ではない。また、剣傷状強皮症に代表されるような頭頸部に病変が認められる症例では脳病変を伴う場合があること、<sup>2</sup>抗リン脂質抗体がしばしば陽性となること、<sup>3</sup>などが明らかになっているが、これらの合併症については十分に認知されていない。疾患自体の認知度も他の膠原病類縁疾患に比べると低く、患者のみでなく医師の間でもしばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同される。これらの要因の一つとして、本疾患に関する明確な診断基準および診療ガイドラインがこれまで存在しなかったことが挙げられる。今回、「厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等克服研究事業」の一環として、本症の診断基準・重症度分類・診療ガイドラインが作成されることとなった。診療ガイドラインの作成に際しては、上記のような状況を鑑み、診断・治療のみでなく、本症の疾患概念、合併症についても言及して疾患の理解を深めることを目的として CQ とその推奨文、推奨度、解説を作成することとした。

## B. 研究方法

本邦において限局性強皮症の診療経験が豊富な皮膚科医から班員を選抜し、「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研究班（限局性強皮症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬）」を立ち上げた。作業を完了するまでの期間は 3 年間であるが、まず 2014 年 11 月までに各疾患の CQ 案を固定することを目標に掲げた。各疾患について 7 名の班員より個別に CQ 案を募り、班員による議論を重ね、限局性強皮症につい

ては最終的に 23 項目の CQ 案を作成した。

次に、2015 年 4 月までに各 CQ に対する推奨文、推奨度、解説の草案を作成し、それを土台として班員で議論を重ねた上で 2015 年 12 月までに最終案を作成することを目標に掲げた。各 CQ に関連した英文論文の検索を行い、最終的に 163 報の論文を選択し、その内容を検証した上で草案を作成し、さらに 7 名の班員により議論を重ね、最終案の作成を行った。

## C. 研究結果

表 1 に示すように、7 名の班員より計 71 個の CQ が提案された。重複を削除するなどして表 2 に示す 20 項目の CQ 案に整理し、これらを基にして班員で議論を重ね、文言の修正・統一、CQ の推奨文・解説に含める内容の確認、CQ の追加などの作業を経て、最終的に表 3 に示す 23 項目の CQ 案を作成した。疾患の認知度の低さを鑑み、CQ1-11 は疾患の分類、診断、疫学に関するもの、CQ11-23 は治療に関するものとした。本症の皮膚病変以外の合併症に関しても認知度が低いので、脳病変、抗リン脂質抗体症候群などに関して CQ 中で詳しく説明を加える方針とした。また、確立された治療は現時点では存在しない点を考慮し、比較的報告が多い副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬、紫外線療法に加えて試行的治療に関しても幅広く取り上げる方針とした。

文献検索により選択した 163 報の論文を参考に、各 CQ に対する推奨文、推奨度、解説、および文献のエビデンスレベルをまとめ、議論を重ねた上で、最終的に資料 1 のようにまとめた。

## D. 考 案

限局性強皮症は決して稀な疾患ではないが皮膚科領域以外ではその認知度は低く、また皮膚科医であってもその臨床症状の多様さ故に診断が容易でない場合も多々ある。また、本症は「全身性強皮症」とは異なる疾患であるが、しばしば「限局皮膚硬化型全身性強皮症」と混同され、患者は全身性強皮症と勘違いして不要な不安にさいなまれ、また医師側の誤解により不要な全身精査が行われる場合も稀ではない。このような状況の背景として、本症に関する診断基準や診療ガイドラインが存在しないことが挙げられる。本診療ガイドラインでは、本症の疾患認知度をあげる目的もあり、単なる診療ガイドラインではなく疾患概念・病態に関しても説明を加えることとした。

限局性強皮症は比較的少ない疾患であり、また汎発型に伴う関節の屈曲拘縮、剣傷状強皮症に伴う脱毛、Parry-Romberg syndromeに見られる顔面の変形などは不可逆的な変化となり生涯残る。したがって、医療倫理的な面からも無作為化二重盲検試験が行われることはほとんどない。その点を考慮し、治療についてはエビデンスレベルに固執することなく試行的なものも含め幅広く記載した。

本ガイドラインの発表により、限局性強皮症の認知度が上がり、適切な診断・治療が行われることが期待される。

## E. 結 論

限局性強皮症診療ガイドラインの作成を行

った。本ガイドラインの発表により、限局性強皮症の認知度が上がり、適切な診断・治療が行われることが期待される。

## F. 文 献

1. 佐藤伸一、限局性強皮症の診断と治療 皮膚科の臨床 52; 8: 1047-1056.
2. Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J. Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. Neurology. 2008; 71: 1538-1545.
3. Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K. Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. Ann Rheum Dis. 2003; 62: 771-774.

## G. 研究発表

1. 論文発表  
なし
2. 学会発表  
なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表1 各班員から提案された CQ の候補

**班員 1**

- [CQ1] 限局性強皮症のどのタイプにステロイドや免疫抑制剤を投与するか？
- [CQ2] 限局性強皮症に免疫異常を伴うか？
- [CQ3] 限局性強皮症は自然治癒するか？
- [CQ4] 限局性強皮症は皮膚外症状を伴うか？
- [CQ5] 限局性強皮症は、全身性強皮症に合併するか？

**班員 2**

- [CQ1] 限局性強皮症は全身性強皮症に移行するか？
- [CQ2] 診断や病勢を反映する血液検査異常にはどのようなものがあるか？
- [CQ3] 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見にはどのようなものがあるか？
- [CQ4] 画像検査は本症の診断や病勢の評価に有用か？
- [CQ5] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド外用は有効か？
- [CQ6] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服が考慮されるのはどのような場合か？
- [CQ7] 副腎皮質ステロイド内服の際の初期投与量はいくらか？
- [CQ8] 副腎皮質ステロイド内服に反応しない難治例で選択される治療方法は何か？
- [CQ9] 皮膚硬化に対してメソトレキサート内服は有効か？
- [CQ10] 皮膚硬化に対してリハビリテーションは有効か？
- [CQ11] 皮膚硬化に対して外科的切除は有効か？
- [CQ12] 頭部の皮疹は脳波異常の原因となるか？

**班員 3**

- [CQ1] 皮膚硬化にステロイド内服は有用か？
- [CQ2] 皮膚硬化に免疫抑制剤は有用か？
- [CQ3] 皮膚硬化に紫外線療法は有用か？
- [CQ4] 急速進行例及び骨、筋病変が強い症例に有用な治療は？
- [CQ5] 診断(ないし重症度判定)に有用な血清学的所見は？
- [CQ6] 関節拘縮や変形、筋病変を伴う皮膚硬化にリハビリテーションは有用か？
- [CQ7] どのような時期、程度の皮膚硬化を治療対象と考えるべきか？
- [CQ8] 剣創状強皮症の整容目的での外科的治療は有効か？
- [CQ9] 小児例における限局性強皮症におけるステロイドや免疫抑制剤投与の対象は？

**班員 4**

- [CQ1] 皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？

[CQ2] 皮膚硬化に対して MTX は有効か？

[CQ3] 皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？

[CQ4] 皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？

[CQ5] 皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？

[CQ6] 皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？

[CQ7] 骨格筋の攣縮に対して〇〇は有効か？

〇〇：芍薬甘草湯、メチコバール、タウリン、塩酸キニーネ、ダントリウム、五苓散、エルカルチン、フランドルテープ、神経ブロックなど

[CQ8] 小児の四肢に生じた限局性強皮症では成長障害を伴うか？

[CQ9] 小児の四肢に生じた限局性強皮症による成長障害に対して免疫抑制用法は有効か？

[CQ10] Parry-Romberg syndrome による顔面の脂肪萎縮、骨変形に免疫抑制療法は有効か？

[CQ11] 限局性強皮症(特に Parry-Romberg syndrome と剣傷状強皮症)に対して、整容面を改善させるための外科的治療は有効か？

[CQ12] 剣傷状強皮症患者に対して脳病変の精査を行うべきか？

[CQ13] 剣傷状強皮症に伴う中枢神経症状に対して免疫抑制療法は有効か？

[CQ14] 限局性強皮症患者に対して抗リン脂質抗体および血栓について精査を行うべきか？

[CQ15] 限局性強皮症患者に対してステロイド全身療法を行う際に、抗血栓療法を行う必要があるか？

[CQ16] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？

[CQ17] 皮膚硬化による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して外科的治療は有効か？

[CQ18] 皮膚硬化による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対してリハビリテーションは有効か？

[CQ19] 限局性強皮症において自己抗体は疾患活動性を反映するか？

## 班員 5

[CQ1] 副腎皮質ステロイドの外用は有用か？

[CQ2] 副腎皮質ステロイドの内服は有用か？

[CQ3] メソトレキセートの内服は有用か？

[CQ4] シクロスポリン A の内服は有用か？

[CQ5] 紫外線療法は有用か？

## 班員 6

[CQ1] 限局性強皮症の診断に有用な臨床検査は何か？

[CQ2] 限局性強皮症でどのような合併症を検索すべきか？

[CQ3] 限局性強皮症の深達度の評価はどのようにすべきか？

[CQ4] 限局性強皮症は、どのように分類できるか？

[CQ5] 限局性強皮症のうちどのような症例に、副腎皮質ステロイドあるいは免疫抑制薬の全身

投与を行うべきか？

- [CQ6] 限局性強皮症に副腎皮質ステロイド内服は有用か？
- [CQ7] 限局性強皮症にシクロスポリン内服は有用か？
- [CQ8] 限局性強皮症にメトトレキサート内服は有用か？
- [CQ9] 限局性強皮症にシクロホスファミドは有用か？
- [CQ10] 限局性強皮症にトラニラスト内服は有用か？
- [CQ11] 限局性強皮症に紫外線療法は有用か？
- [CQ12] 限局性強皮症に外科的治療法は有用か？
- [CQ13] 限局性強皮症の病勢のマーカーとして有用なものはあるか？
- [CQ14] 限局性強皮症は、全身性強皮症に移行するのか？

## **班員 7**

- [CQ1] ステロイド外用薬は有用か
- [CQ2] ステロイド内服薬は有用か
- [CQ3] 免疫抑制薬内服は有用か
- [CQ4] 免疫抑制薬（タクロリムス軟膏）外用は有用か
- [CQ5] 光線療法は有用か
- [CQ6] 手術療法は有用か
- [CQ7] イミキモド外用は有用か

表2 全体会議で議論の基盤とした CQ のまとめ

### 診断・検査について

- [CQ1] 限局性強皮症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 限局性強皮症と全身性強皮症の鑑別に役立つ臨床所見は何か？
- [CQ3] 限局性強皮症と全身性強皮症は合併するか？
- [CQ4] 限局性強皮症の診断に皮膚生検は有用か？
- [CQ5] 限局性強皮症の診断や病勢評価に有用な血清学的所見はあるか？
- [CQ6] 限局性強皮症の皮膚病変の深達度の評価はどのようにすべきか？
- [CQ7] 限局性強皮症ではどのような合併症を検索すべきか？

### 治療について

- [CQ8] どのような時期、程度の皮膚硬化を治療対象と考えるべきか？
- [CQ9] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して副腎皮質ステロイド内服は有効か？
- [CQ10] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して免疫抑制薬は有効か？
- [CQ11] 限局性強皮症の皮膚硬化に対して紫外線療法は有効か？
- [CQ12] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してステロイド外用薬は有効か？
- [CQ13] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してタクロリムス外用薬は有効か？
- [CQ14] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してイミキモド外用薬は有効か？
- [CQ15] 限局性強皮症の皮膚硬化に対してトラニラスト内服は有効か？
- [CQ16] 限局性強皮症に伴う骨格筋の攣縮に対して有効な治療はあるか？
- [CQ17] 限局性強皮症に伴う脱毛に対して有効な治療はあるか？
- [CQ18] 限局性強皮症による関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有効な治療はあるか？
- [CQ19] 顔面・頭部の限局性強皮症（Parry-Romberg syndrome・剣傷状強皮症）に対して美容外科的手術は有効か？
- [CQ20] 限局性強皮症に伴う脳病変に対して有効な治療はあるか？

表3 限局性強皮症診療ガイドライン CQ 案

- [CQ1] 本症はどのように分類できるか？
- [CQ2] 皮膚生検は診断のために有用か？
- [CQ3] 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？
- [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？
- [CQ5] 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？
- [CQ6] 本症の注意すべき合併症は何か？
- [CQ7] 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？
- [CQ8] 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？
- [CQ9] 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？
- [CQ10] 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？
- [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？
- [CQ12] どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？
- [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？
- [CQ14] 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？
- [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？
- [CQ16] 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？
- [CQ17] 皮膚病変に対して光線療法は有用か？
- [CQ18] 皮膚病変に対して副腎皮質ステロイド・免疫抑制薬・紫外線照射以外で有用な治療はあるか？
- [CQ19] 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？
- [CQ20] 脱毛を伴う活動性のある病変に対して有用な治療はあるか？
- [CQ21] 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有用な治療はあるか？
- [CQ22] 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？
- [CQ23] 脳病変に対して有用な治療はあるか？

[CQ1] 本症はどのように分類できるか？

推奨文：限局性強皮症は、臨床的特徴と組織学的特徴に基づき、欧州小児リウマチ学会が提案した Padua Consensus classification の 5 病型、つまり circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea、mixed morphea に分類することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は臨床的特徴と組織学的特徴によりいくつかの病型に分類できる。現在までいくつかの病型分類が提唱されているが<sup>1-4</sup>、その草分的な分類は 1961 年に Tuffanelli と Winkelmann により提唱された分類である（表 1）<sup>1</sup>。同分類では、本症は皮疹の形態と分布に基づき morphea、linear scleroderma、generalized morphea の 3 つの病型に分類されている。各々の病型の特徴は以下の通りである。

### **Morphea（斑状強皮症）**

通常 1～数個までの類円形から楕円形の境界明瞭な局面が軀幹ないし四肢に散在性に生じる。個々の皮疹は紅斑局面から硬化局面まで様々な様態を呈するが、特にその初期の皮疹は特徴的であり、中央が象牙様光沢を有し、辺縁にはライラック輪と呼ばれる炎症を反映した発赤を伴う。大人で最も多い病型であり<sup>5-7</sup>、線維化・炎症は主に真皮網状層を侵す。

### **Linear scleroderma（線状強皮症）**

小児および若年者に高頻度に生じる病型で、小児に生じる限局性強皮症の 40 - 70%を占める<sup>4,7,8</sup>。一般に、四肢、顔面、頭部に境界が比較的不明瞭で陥凹した片側性の線状ないし帯状の色素の変化を伴う硬化局面として分布する。通常ブラシュコ線に沿った分布を示すため、体細胞モザイクが本症の一因ではないかと考えられている<sup>9</sup>。病変はしばしば深部に及び、脂肪組織・筋・腱・骨の萎縮を引き起こす。四肢では、変形・関節拘縮を誘導し、小児では患肢の成長を妨げる。頭部では、軽度の陥凹と脱毛を伴う線状の萎縮性局面として出現し、皮膚は表面平滑で光沢を有し、象牙色（色素沈着を来す例もある）となる。頭頂部から前額部にかけて好発し、剣創状強皮症（morphea en coup de sabre）という病名が付けられている。病変はときに頬、鼻、あるいは上口唇を侵し、深部までおよぶ病変の場合は変形、顔面の左右非対称、歯列の変形なども来す。病変が顔面片側全体に及ぶ場合、Parry-Romberg 症候群（progressive facial hemistrophy, 進行性片側性顔面萎縮症）と呼ばれる（CQ10 参照）。

### **Generalized morphea（汎発型限局性強皮症）**

限局性強皮症の重症型であり、皮疹が斑状型か線状型かにかかわらず、体幹・四肢に広範囲に多発したものである（分類基準については後述）。

Tuffanelli と Winkelmann の分類は非常に簡便で理解しやすいが、個々の病型間の境界は必

ずしも明確ではない。特に generalized morphea については諸家が様々な分類基準を提唱している。本問題点については、1994 年に Sato ら<sup>10</sup> が血清学的な観点からも妥当と考えられる分類基準を提案している（表 2）。Sato らは generalized morphea の分類基準を「皮疹が斑状型か線状型かにかかわらず、直径 3cm 以上の皮疹が 4 個以上あり、それが体の 2 つ以上の領域にみられるもの」と定めている。限局性強皮症に出現する自己抗体の主要な標的蛋白はヒストンであるが、抗ヒストン抗体は皮疹の総数および皮疹の分布の広さと最も強く相関し、皮疹のタイプとは相関しない<sup>10, 11</sup>。上記の分類基準を用いると、generalized morphea 患者では morphea 患者および linear scleroderma 患者と比較して、抗ヒストン抗体が有意に高頻度に検出される<sup>10</sup>。つまり、同分類基準は免疫学的異常を高頻度に伴う重症型の generalized morphea 患者を適切に抽出できており（感度 87%、特異度 74%）、病態的な観点からも妥当な分類基準と考えられる。

一方、1995 年に Peterson ら<sup>2</sup> は、Tuffanelli と Winkelmann の分類をより細分化した分類を発表した（表 3）。本分類では、主要な病型として plaque morphea、generalized morphea、bullous morphea、linear morphea、deep morphea の 5 つが挙げられており、それぞれの病型にいくつかの亜型が付記されている。本分類は稀なものも含めて限局性強皮症の病型を漏れなく記載している点が特徴であるが、本症のスペクトラムとしてコンセンサスが得られていない疾患（atrophy of Pasini and Pierini、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎）が含まれていることや、1 つ以上の病型の特徴を満たす症例をどの病型に分類するかが提唱されていないことなどが問題点であった。そのため、その後に発表された論文では、同分類は一部改変して使用されることが多かった<sup>12-18</sup>。そのような中、2004 年に欧州小児リウマチ学会から新分類が発表された（Padua Consensus classification）<sup>3</sup>。この新分類では、atrophy of Pasini and Pierini、硬化性萎縮性苔癬、好酸球性筋膜炎の 3 疾患は除外され、さらに亜型分類に微修正が加えられ、一方で mixed morphea（2 つ以上の病型の共存）の概念が加えられ、circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea、mixed morphea の 5 病型に分類することが提唱された（表 4）。2006 年、同学会は小児限局性強皮症 750 例での検討により、15%の患者に mixed morphea の概念が当てはまることを報告している<sup>4</sup>。現在、欧米から発表される多くの論文ではこの分類がそのまま用いられるか、あるいは個々の著者により一部改変して用いられているのが現状である。

Tuffanelli と Winkelmann の分類には記載されていないが、Peterson らの分類および Padua Consensus classification に記載されている病型・亜型の特徴は以下の通りである。

#### **Plaque morphea/Circumscribe morphea**

「Peterson らの分類」の plaque morphea と「Padua Consensus classification」の circumscribed morphea は、「Tuffanelli と Winkelmann の分類」の morphea と同義である。

#### **Guttate morphea**

比較的小さな円形から類円形の小局面が多発するもので、「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型に分類されている。

#### **Atrophoderma of Pasini and Pierini**

病変が発症当初から軽度陥凹した灰茶色のものに使用される病名である。この病変は、体幹と四肢近位に生じやすい<sup>13, 17</sup>。一般に、局面型皮疹の不全型あるいは superficial variant と考えられており<sup>13, 19, 20</sup>、「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型に位置づけられている。「Padua Consensus classification」では記載されていないが、circumscribed morphea の superficial variant に包含されると考えられる。morphea と atrophoderma of Pasini and Pierini の関連を支持するデータとして、circumscribed morphea の 20% に atrophoderma of Pasini and Pierini が合併すること<sup>19</sup>、circumscribed morphea のうち網状層の浅層までに線維化が限局している例では臨床的に色素沈着が主体でほとんど浸潤を触れないこと、などが挙げられている<sup>21</sup>。

#### **Keloid morphea (nodular morphea)**

ケロイドや肥厚性瘢痕に類似した隆起性の病変を形成するもので、「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型に分類されている。

#### **Lichen sclerosus et atrophicus**

独立した疾患と考えられているが、病理組織像が限局性強皮症に似ていることに加え、限局性強皮症と本症の合併例の報告があることから、両疾患の異同が議論されている<sup>22-25</sup>。

「Peterson らの分類」では plaque morphea の亜型と位置付けられている。免疫組織学的所見や電子顕微鏡的所見により両疾患を鑑別しようとする試みがあるが<sup>24, 26, 27</sup>、現時点では両疾患の異同について結論は得られていない。

#### **Bullous morphea**

稀に circumscribed morphea に水疱やびらんを伴う場合があり、bullous morphea と呼ばれ、病理組織像は硬化性萎縮性苔癬に似る<sup>28</sup>。

#### **Linear morphea/Morphea en coup de sabre/Progressive facial hemistrophy**

「Peterson らの分類」の linear morphea は、「Tuffanelli と Winkelmann の分類」および「Padua Consensus classification」の linear scleroderma と同義である。「Peterson らの分類」では morphea en coup de sabre と progressive facial hemiatrophy が linear morphea の亜型として記載されているが、「Padua Consensus classification」ではこれらの病名の記載はなく、linear scleroderma は Trunk/limbs と Head の 2 つの亜型に分類されている。

### **Deep morphea/Morphea profunda/Subcutaneous morphea**

一般に、circumscribed morphea では線維化は真皮に局限するが、linear scleroderma では病変は真皮のみでなく、皮膚の下床の組織まで及びうる。一方、「Peterson らの分類」の deep morphea は、病変は皮膚の下床の組織を侵すが、linear scleroderma と比較すると、病変の広がりにより広く、線状には分布しない。このような特徴に基づき、「Peterson らの分類」の deep morphea は「Padua Consensus classification」では circumscribed morphea の deep variant に分類されている。なお、「Peterson らの分類」では、deep morphea を病変が皮下組織に局限する subcutaneous morphea と皮膚と皮下組織の両方に及ぶ morphea profunda の 2 つの亜型に分類しており、さらに皮下組織に病変が及んでいるとする観点から、eosinophilic fasciitis と pansclerotic morphea of childhood も deep morphea の亜型に分類している。

### **Eosinophilic fasciitis**

独立した疾患と考えられているが、「Peterson らの分類」では deep morphea の variant に分類されている。Eosinophilic fasciitis と限局性強皮症はしばしば合併するため、両疾患の異同が議論されている。

### **Pansclerotic morphea/Pansclerotic morphea of childhood**

Generalized morphea のうち、高度にかつ進行性に病変が深部に及び、筋、腱、骨を侵すものに対して用いられる病名である<sup>29</sup>。主に子供に発症するため、「Peterson らの分類」では pansclerotic morphea of childhood という病名が用いられているが、のちに成人発症例が報告され、「Padua Consensus classification」では pansclerotic morphea という病名で記載されている<sup>30</sup>。皮膚硬化は典型例では四肢の伸側と体幹に出現し、進行性に頭頸部も含めた全身の皮膚を侵し、関節の拘縮、変形、潰瘍、石灰化を来す<sup>29-31</sup>。有棘細胞癌が皮膚病変上に生じた報告がある<sup>32, 33</sup>。

以上のように、Tuffanelli と Winkelmann の分類は標準的な皮疹の形態と分布に基づく一元的な評価基準で作成された分類であるのに対して、Peterson らの分類および Padua Consensus classification は皮疹の形態と分布のみでなく組織学的特徴にも注目しており、2 つの評価基準に基づく二元的な分類となっている。Tuffanelli と Winkelmann の分類は、一元的な分類であるが故に簡便で理解しやすいが、臨床的に最も重要な深部に病変が及ぶ重症例を一病型として区別していないという欠点がある。Padua Consensus classification は二元的な分類であるが故に個々の病型の境界が若干不明瞭となっているが、組織学的な基準を加えることで circumscribed morphea/deep variant や pansclerotic morphea といった臨床的に重要な病型を明確に区別している点で実臨床において有用であると考えられる。現在、限局性強皮症の病型分類として Padua Consensus classification が世界標準として用いられている点も考慮すると、本症は circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic

morphea、mixed morphea の 5 病型に分類することが推奨される。

表 1. Tuffanelli と Winkelmann の分類

(i) Morphea is usually characterized by circumscribed, sclerotic plaques with an ivory-coloured centre and surrounding violaceous halo. Punctate morphea is considered to be a variant of morphea, in which there appear small plaque complexes.

(ii) Linear scleroderma appears in a linear, bandlike distribution, and scleroderma en bandes is a synonym of linear scleroderma. Frontal or frontoparietal linear scleroderma (en coup de sabre) is characterized by atrophy and a furrow or depression that extends below the level of the surrounding skin.

(iii) Generalized morphea, the most severe form of localized scleroderma, is characterized by widespread skin involvement with multiple indurated plaques, hyperpigmentation and frequent muscle atrophy.

表 2. Sato らの generalized morphea の分類基準

以下の 2 項目の両方を満たした場合、generalized morphea と分類する。

1. 直径 3cm 以上の皮疹が 4 つ以上ある（皮疹のタイプは斑状型でも線状型のどちらでもよい）
2. 体を 7 つの領域（頭頸部、右上肢、左上肢、右下肢、左下肢、体幹前面、体幹後面）に分類したとき、皮疹が 2 つ以上の領域に分布している

以上の 2 つの項目を同時に満たさない場合は、皮疹の形態学的特徴に基づき morphea あるいは linear scleroderma に分類する。

表 3. Peterson らの分類

Plaque morphea

Plaque morphea

Guttate morphea

Atrophoderma of Pasini and Pierini

Keloid morphea (nodular morphea)

(Lichen sclerosus et atrophicus)

Generalized morphea

Bullous morphea

Linear morphea

Linear morphea (linear scleroderma)

Morphea en coup de sabre

Progressive facial hemiatrophy

Deep morphea

Morphea profunda

Subcutaneous morphea

Eosinophilic fasciitis

Pansclerotic morphea of childhood

表 4. Padua Consensus classification

Circumscribed morphea

a) Superficial

b) Deep

Linear scleroderma

a) Trunk/limbs

b) Head

Generalized morphea

Pansclerotic morphea

Mixed morphea

[CQ2] 皮膚生検は診断のために有用か？

推奨文：限局性強皮症の診断のため、皮膚生検を行うことを推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症の主要な病態は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり、その過程には自己免疫が関与していると考えられている。その病態を反映して、組織学的には炎症と線維化が主な特徴となるが、いずれも本症に特異的な組織所見ではない。また、病期により組織像が変化する。つまり、病初期では炎症が主体で線維化は乏しいが、自然経過あるいは治療により活動性がなくなった病変では線維化が主体で炎症は乏しいことが多い。このように限局性強皮症の組織像には多様性があるので、組織の評価を行う際には皮疹の臨床的な活動性を考慮して総合的に判断する必要がある。

典型例では、炎症期には血管周囲性の稠密な単核球の浸潤が認められるのが特徴である。Taniguchi ら<sup>34</sup>は剣創状強皮症 16 例の組織学的検討を行っているが、血管周囲の稠密な炎症細胞浸潤に加えて、毛包周囲も含めて表皮全体及び液状変性・組織学的色素失調および神経周囲の稠密な細胞浸潤がしばしば認められ、これらの変化は活動性の高い病変で特に強いことが報告されている。線維化（膠原線維の膨化・増生）は、circumscribed morphea では通常は真皮に局限するが、circumscribed morphea/deep variant と pansclerotic morphea では皮膚の下床の組織にも線維化や炎症が及び、linear scleroderma や generalized morphea でも深部におよび病変を認めうる。

皮膚生検は、臨床像が類似している他疾患との鑑別に有用である。孤発性の結合織母斑あるいは多発した結合織母斑が列序性に配列する zosteriform connective tissue nevus は、それぞれ circumscribed morphea、linear scleroderma に臨床像が類似する。keloid morphea はケロイドや肥厚性瘢痕に類似する。発症早期の circumscribed morphea で硬化がはっきりしない場合は、菌状息肉症や局面状類乾癬に臨床像が類似する場合がある。深在性エリテマトーデスは circumscribed morphea/deep variant、顔面に生じた linear scleroderma (Parry-Romberg 症候群) と鑑別を要する場合がある。これらの疾患はいずれも特徴的な病理組織像を呈するため、組織学的に鑑別が可能である。

一方、限局性強皮症との異同が議論されている疾患は、組織学的に類似する場合があるので注意が必要である。好酸球性筋膜炎は、典型例では好酸球浸潤と筋膜を主体とした線維化が特徴だが、好酸球浸潤が見られない場合も多く、線維化もしばしば脂肪組織、真皮下層におよぶため、皮膚の下床の組織にまで線維化が及ぶタイプの限局性強皮症と組織学的に鑑別が困難な場合がある。硬化性萎縮性苔癬は、真皮の線維化の他に液状変性と透明帯と呼ばれる真皮乳頭層～浅層の浮腫が特徴であるが、bullous morphea では組織像が類似するため鑑別が困難な場合がある。Atrophoderma of Pasini and Pierini は、真皮乳頭層から浅層に局限した線維化を特徴とするが、circumscribed morphea においても臨床的に硬化が軽度で

色素沈着が主体となるような病変では類似した組織像を示す場合があり、同症は circumscribed morphea の不全型あるいは superficial variant と考えられつつある。一方、Parry-Romberg 症候群は linear scleroderma の一亜型と考えられつつあるが（CQ10 参照）、多くの症例で真皮には異常はなく皮膚の下床の組織の萎縮のみが認められるため、組織学的に活動性のある限局性強皮症との鑑別は可能である。

限局性強皮症と全身性強皮症は臨床的な特徴により鑑別が可能であるが（CQ8 参照）、組織学的にも差異がある。全身性強皮症では、線維化は真皮深層から始まり真皮浅層に向かって広がる。一方、限局性強皮症では真皮の線維化の分布や程度は亜型により様々であり、皮膚の下床の組織にまで線維化が及び得る。全身性強皮症では血管周囲に軽度から中等度の単核球を主体とした炎症細胞浸潤を認めるが、限局性強皮症では血管周囲にしばしば稠密な単核球を主体とした炎症細胞浸潤が見られる。また、linear scleroderma では、毛包上皮を含めた表皮全体の液状変性、組織学的色素失調、神経周囲の細胞浸潤を認める<sup>34</sup>。このように限局性強皮症では炎症細胞の浸潤のパターンに特徴があるが、活動性のない皮疹では炎症が乏しいため、全身性強皮症との組織学的な鑑別は難しくなる。

以上より、限局性強皮症の診断に際して皮膚生検は有用であるが、病期により多様な組織像を呈するため、臨床像を十分考慮した上で組織像を評価する必要がある。また、本症との異動が議論されている好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、atrophoderma of Pasini and Pierini は組織学的に鑑別が困難な場合があるので注意が必要である。

[CQ3] 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？

推奨文：本症の診断に役立つ疾患特異性の高い血液検査所見はない。抗一本鎖 DNA 抗体は本症の約 50%で陽性となり、疾患活動性と抗体価が相関する場合が多いため、本症の疾患活動性のマーカーとして参考にすることを提案する。

推奨度：2D

解説：

限局性強皮症の主要な病態は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり、その過程には自己免疫が関与していると考えられている。血液検査所見においてもその病態を反映した様々な異常が認められるが、一部の検査値は疾患の重症度および活動性と相関することが報告されている。

限局性強皮症では、その多様な免疫異常を反映して抗核抗体が 46 - 80%で陽性となる<sup>35</sup>。また、抗一本鎖 DNA 抗体は約 39 - 59%<sup>35</sup>、抗ヒストン抗体は 36 - 87%<sup>10, 36</sup>、リウマチ因子は 60%で検出される<sup>11</sup>。これらの自己抗体の抗体価や陽性率は皮膚病変の範囲と相関することが多く、generalized morphea ではリウマチ因子は 82%で陽性となり<sup>37</sup>、関節痛・関節炎の予測因子となる<sup>4</sup>。疾患活動性を反映する指標として最も重要な自己抗体は抗一本鎖 DNA 抗体であり、その抗体価は多くの症例において疾患活動性および関節拘縮と筋病変の重症度と相関し、治療効果を反映して抗体価が下がるため、臨床上有用な指標となる<sup>37</sup>。また、抗ヒストン抗体は皮疹の数や分布範囲と強く相関するなど、重症度をよく反映する<sup>10</sup>。

線維化の病態を反映する血清マーカーとして、I 型プロコラーゲン C 末端プロペプチドおよび III 型プロコラーゲン N 末端プロペプチドが挙げられるが、generalized morphea ではこれらは高値を示し、重症度の指標となる<sup>38, 39</sup>。

その他、限局性強皮症で高頻度に認められる血液検査異常として、末梢血好酸球増多、ガンマグロブリン高値、可溶性 IL2 受容体高値、血沈亢進、低補体血症、抗リン脂質抗体陽性などがある<sup>35, 40-44</sup>。

以上より、限局性強皮症の診断に役立つ疾患特異的な血液検査所見はないが、疾患活動性を評価する指標として抗一本鎖 DNA 抗体は有用である。なお、抗一本鎖 DNA 抗体の力価は疾患活動性と相関しない場合もある。同検査結果はあくまでも疾患活動性を評価する上での参考所見であり、実臨床において疾患活動性を評価する際には臨床症状の評価が最も重要であることに留意する必要がある。

[CQ4] 本症の病変の広がりの評価に有用な画像検査は何か？

推奨文：限局性強皮症の病変の皮膚およびその下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への広がり进行评估するには、造影 MRI およびドップラー超音波が有用である。特に骨への病変の広がりも正確に評価できる点で、造影 MRI を行うことを推奨する。剣創状強皮症では、脳病変を評価する検査として CT、MRI、脳波、SPECT を推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化を特徴とする疾患である。Circumscribed morphea では境界明瞭な円形から類円形の局面を形成し、linear scleroderma では境界がやや不明瞭な線状あるいは帯状のブラシュコ線に沿った局面を形成する。皮膚における病変の広がりには肉眼所見および触診により比較的容易に評価できるが、皮膚の下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への病変の広がり进行评估するには画像検査が不可欠である。

本症の病変の広がりについて、最も有用な画像検査は造影 MRI である。皮膚、脂肪組織、筋、腱および骨に及ぶ病変について、subclinical な早期病変も含めて正確に評価することが可能である。Schanz ら<sup>45</sup> は、限局性強皮症患者 43 例（circumscribed morphea/deep variant 9 例、linear scleroderma 19 例、generalized morphea 12 例、pansclerotic morphea 3 例、平均年齢 42 歳）を対象に造影 MRI を行い、全体の 74%、関節・筋症状がある症例の 96%、関節・筋症状がない症例の 38% で筋骨格病変を認め（皮下の隔壁肥厚 65%、筋膜肥厚 60%、筋膜増強効果 53%、関節滑膜炎 40%、腱滑膜炎 21%、筋膜周囲増強効果 16%、筋炎 14%、腱付着部炎 7%、骨髓病変 5%）病型別では pansclerotic morphea では全例、linear scleroderma の 68%、generalized morphea の 50%、circumscribed morphea/deep variant の 44% で異常所見を認めたと報告している。注目すべきは関節・筋症状を伴わない症例でも 38% に筋骨格病変が認められている点である。これらの subclinical な早期病変が経過中に臨床症状を伴う病変に至るか否かについては不明だが、変形や機能障害は一度生じてしまうと治療が極めて困難なため、このような画像所見が得られる症例では注意深く経過をみながら全身療法の必要性について慎重に検討する必要がある。

超音波検査では、真皮や脂肪組織の厚さの計測が可能であり、またエコー輝度の上昇やドップラー法で血流増加を確認することにより、皮膚とその下床の組織（脂肪組織・筋・腱）の病変の広がりについて評価が可能である。エコー輝度の上昇や血流増加は非活動性の病変では認められないため、超音波検査は疾患活動性の評価にも有用である<sup>46-51</sup>。超音波検査は実臨床において比較的簡便に行うことができ、小児であっても MRI 撮影の際のような鎮静は不要である点などを考慮すると、その有用性は非常に高い。また、造影剤アレルギーや腎障害などで造影 MRI が施行できない状況では、病変の広がりについて評価する上で第一選択の検査となる。しかし、手技に熟練を要する点が超音波検査の欠点として挙げられる。

剣創状強皮症では脳病変の有無について評価が必要であるが、頭部 CT および頭部 MRI

は石灰化、脳室拡大、出血、炎症などを検出するのに有用である。また、CT や MRI で脳の器質的な異常所見がない場合でも、脳波で機能的な異常が検出される場合がしばしばあり、SPECT においても異常所見がしばしば認められ<sup>52</sup>。

なお、本症の病変の広がり进行评估する上での有用性について造影 CT と造影 MRI を比較した検討はないが、慢性移植片対宿主病の強皮症様皮膚硬化において 1 例報告ではあるが両者の有用性が比較されている。その報告によると、造影 CT では浮腫・炎症あるいは線維化を示唆する変化が皮下脂肪組織に認められたが増強効果はなく、皮膚病変も検出できなかったが、造影 MRI では皮膚および皮下の組織において浮腫・炎症に相当する明確な増強効果が認められたとされている。特に造影 MRI では浮腫・炎症と線維化を区別できるので、病変の活動性の評価にも有用であったと報告されている<sup>53</sup>。

以上より、限局性強皮症の病変の皮膚およびその下床の組織への広がり进行评估するには、造影 MRI および超音波検査が有用であり、特に骨病変も検出可能な点で造影 MRI は極めて有用性が高い。剣創状強皮症では、CT、MRI、脳波、SPECT が脳病変の評価に有用である。

[CQ5] 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？

推奨文：限局性強皮症は一般に 3 - 5 年で約 50%の症例で疾患活動性がなくなるが、再燃する場合もある。特に小児期発症の線状強皮症では再燃率が高く、長期にわたり注意深くフォローすることを提案する。

推奨度：2C

解説：

限局性強皮症の長期予後に関しては、小児期発症例を中心に複数の後向き研究の結果が報告されている。

Peterson ら<sup>5</sup>は、米国ミネソタ州オルムステッド郡の医学データベースを用いて、限局性強皮症 82 例(診断時年齢中央値 30 歳)を対象に追跡調査を行い(平均 9.2 年、最長 33 年)、50%の患者で皮膚硬化が改善するまでの平均罹病期間は、全体では 3.8 年、circumscribed morphea では 2.7 年、deep morphea では 5.5 年であったと報告している。

一方、小児期発症の限局性強皮症の長期予後については 4 つの大規模な研究が行われている。Christen-Zaech ら<sup>8</sup>は、ノースウェスタン大学において小児 136 例を対象に検討し、3.7%の症例で治療終了後 6 ヶ月以上症状が安定した後に再発があり、特に linear scleroderma に多かったと報告している。Saxton-Daniels ら<sup>54</sup>は、テキサス大学南西医療センターの限局性強皮症レジストリに登録された 27 例(linear scleroderma 20 例、generalized morphea 5 例、circumscribed morphea 2 例)を対象に検討を行い、24 例(89%)において診断後に新規病変の出現を認め、8 例(29%)では継続的に皮疹が出現し、16 例(59%)では一度寛解した後に再発した(再発までの期間は 6 - 18 年)と報告している。中には 9 歳時に発症し、50 年の経過中に再発を 3 度繰り返した症例も含まれている。Mirsky ら<sup>55</sup>は、カナダにおいて 3 ヶ月以上メソトレキサートによる治療を受けた小児 90 例(linear scleroderma/limbs 48 例、circumscribed morphea 26 例、linear scleroderma/head 23 例、重複例あり)を対象に検討し、28%で治療中止後に平均 1.7 年で再発を認め、再発の予測因子として、linear scleroderma/limbs、発病年齢が高いこと(再発例 9.25 歳、非再発例 7.08 歳)の 2 つを挙げている。なお、linear scleroderma/head は再発率が高い傾向があること、再発例では非再発例に比べてメソトレキサートによる治療期間が短い傾向にあること、ステロイド全身療法は再発に影響を与えないことも報告されている。Piram ら<sup>56</sup>は、カナダにおいて小児期発症の linear scleroderma 52 例を対象に検討を行い、全身療法を行った症例も含めて平均 5.4 年で活動性がなくなったが、長期寛解後に再発する症例もあり、31%で発症 10 年後においても活動性があったと報告している。

以上より、限局性強皮症は一般に 3 - 5 年で約 50%の症例で疾患活動性がなくなるが、長期間寛解を維持した後に再発する場合もあり、特に小児期発症の linear scleroderma では再発率が高く、長期間にわたり注意深く経過をフォローする必要がある。なお、限局性強皮症の長期予後に関する後向き研究では、成人期のデータが得られる症例が選択される傾向があり、長期間にわたり活動性がある症例や再発を繰り返している症例が選択的に集められ

ている可能性がある。そのため、実際の再発率よりも高く評価されている可能性がある点に留意しておく必要がある。

[CQ6] 本症の注意すべき合併症は何か？

推奨文：皮膚の下床の組織に病変がおよぶ病型では、脂肪組織・筋・腱・骨の傷害・線維化による関節・筋症状、剣創状強皮症では、脳病変による症状、眼症状を合併する場合がある。また、本症はしばしば他の自己免疫疾患を合併し、リウマチ因子陽性の場合や generalized morphea では関節炎・関節痛を伴う頻度が高い。したがって、本症の診療にあたってはこれらの合併症の検索を行うことを提案する。

推奨度：2C

解説：

限局性強皮症の主要な病態は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化であり、その過程には自己免疫が関与していると考えられている。本症では多様な症状が認められ、どこからを合併症と定義するかは議論が分かれるが、ここでは皮膚以外の組織の傷害・線維化による症状を合併症と定義することとする。

皮膚の下床の組織に病変が及ぶ病型、つまり circumscribed morphea/deep variant、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea では、様々な合併症が生じ得る。これらの合併症は、脂肪組織・筋・腱・骨の傷害・線維化による症状、脳病変による症状、眼症状に大別される。また、限局性強皮症はしばしば他の自己免疫疾患を合併し、リウマチ因子が陽性となる症例や generalized morphea では関節炎・関節痛を伴う頻度が高い。

脂肪組織・筋・腱・骨が傷害されることによる症状

頭頸部であれば、下床の脂肪組織・筋・骨の萎縮による変形（歯肉・舌にも及びうる）筋や神経の障害による筋の収縮異常が生じうる。眼周囲の組織に病変がおよぶと、眼球陥凹、眼輪筋麻痺、眼瞼下垂などが生じうる。顎骨に病変が及ぶと、あごの変形、交合異常、歯列の変形、歯根萎縮、歯牙萌出遅延などが生じうる<sup>57</sup>。四肢であれば、同様に下床の脂肪組織・筋・腱・骨の萎縮が生じ、特に関節の周囲に生じれば、関節滑膜炎、腱滑膜炎、関節拘縮が起こりうる。また、骨の深部にまで病変がおよび骨髓炎を生じる場合がある。小児の四肢に生じれば患肢の成長障害をきたしうる。

脳病変による症状

剣創状強皮症あるいは Parry-Romberg 症候群では、約 20%に神経症状を合併する<sup>4, 52, 57</sup>。最も重要な神経症状は、てんかん、偏頭痛、脳神経障害（神経痛、麻痺、痙攣など）である（CQ23 参照）。神経症状を伴わない症例も含めて、CT、MRI、脳波、SPECT では器質的、機能的異常が高頻度に検出される（CQ4 参照）。

眼症状

剣創状強皮症あるいは Parry-Romberg 症候群では、約 15%に眼症状を合併する<sup>58</sup>。高頻度に認められる異常は、付属器の硬化とそれに続発する前眼房の炎症、ぶどう膜炎である。前眼房の炎症とぶどう膜炎はしばしば無症候性で片側性である<sup>58</sup>。眼症状がある場合は、脳病変のリスクが高くなることが報告されている<sup>58</sup>。

#### 他の自己免疫疾患の合併

成人の限局性強皮症患者では自己免疫疾患の合併頻度が高いことが複数の研究で報告されている<sup>4, 7</sup>。一方、小児の限局性強皮症患者では自己免疫疾患の合併頻度は健常人と比較して差がないとする報告と、多いとする報告がある<sup>7</sup>。また、小児期発症の限局性強皮症は自己免疫疾患の家族歴が多く、成人の限局性強皮症で自己免疫疾患を合併している症例は小児期発症例が多いと報告されている<sup>4, 7</sup>。

限局性強皮症では高頻度に抗リン脂質抗体が検出される。Sato ら<sup>59</sup>は、限局性強皮症では IgM 型ないし IgG 型抗カルジオリピン抗体は 46%、ループス抗凝固因子は 24%で陽性となり、病型別の検討では抗カルジオリピン抗体は circumscribed morphea の 30%、linear scleroderma の 35%、generalized morphea の 67%で検出され、ループス抗凝固因子は generalized morphea のみで検出され 71%で陽性であったと報告している。さらに、Hasegawa ら<sup>42</sup>は、抗リン脂質抗体の一つであり、ループス抗凝固因子活性を誘導する主要な自己抗体である抗フォスファチジルセリン/プロトロンビン抗体も限局性強皮症の 17%に陽性となり、generalized morphea では 27%に検出されたと報告している。したがって、限局性強皮症患者の診療にあたっては抗リン脂質抗体の有無を検査することが望ましく、陽性の場合は血栓塞栓症のスクリーニングを行うべきである。

#### 関節炎・関節痛

小児限局性強皮症 750 例を対象とした検討では、リウマチ因子陽性例では関節痛・関節炎の合併頻度が有意に高いこと<sup>4</sup>、generalized morphea では 40%で関節痛を伴うことが報告されている<sup>3, 17</sup>。

[CQ7] 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？

推奨文：限局性強皮症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は異なる疾患である。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症（localized scleroderma）は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化を特徴とする疾患である。一方、全身性強皮症（systemic sclerosis）は血管障害と皮膚および内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。ともに免疫異常がその病態に深く関与していると考えられている。両疾患は皮膚硬化を特徴とすることから「強皮症」という疾患概念で一つにまとめられているが、皮膚硬化の分布が全く異なる点や限局性強皮症では血管障害と内臓病変を欠く点などからも分かるように、その背景にある病態は異なっており、別疾患である。

全身性強皮症は皮膚硬化の範囲により 2 つの病型に分類される。全身性強皮症の皮膚硬化は手指から始まり連続性に拡大するが、皮膚病変が肘を超えて近位に及ぶものがびまん性皮膚硬化型全身性強皮症（diffuse cutaneous systemic sclerosis; dcSSc）、皮膚病変が肘よりも遠位にとどまるものが限局皮膚硬化型全身性強皮症（limited cutaneous systemic sclerosis; lcSSc）である<sup>60</sup>。つまり、限局皮膚硬化型全身性強皮症は全身性強皮症の軽症型であり、限局性強皮症とは全く異なる疾患である。英語ではそれぞれの疾患の皮膚硬化の分布の違いを適切に表現した「localized」と「limited」という用語が使用されているが、日本語ではその違いを表現する適切な用語がなく、ともに「限局」と訳されている。両疾患はその用語の類似性から医師もしばしば同一疾患であると誤認しているが、治療方針・予後が全く異なる疾患であり、このような誤認は厳に慎まなければならない。

[CQ8] 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？

推奨文：限局性強皮症は、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変、全身性強皮症に特異的な自己抗体を欠く点などに留意して、全身性強皮症と鑑別することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は、限局した領域の皮膚およびその下床の組織の傷害とそれに続発する線維化を特徴とする疾患である。一方、全身性強皮症は血管障害、手指から近位に向かって連続性に広がる左右対称性の皮膚硬化、肺をはじめとする内臓諸臓器の線維化を特徴とする疾患である。ともに免疫異常がその発症に関与していると考えられており、特に全身性強皮症では疾患特異的な血清学的異常を伴う。したがって、両疾患は、皮膚硬化の分布、血管障害の有無、内臓病変の有無、血清学的異常の差異で鑑別が可能である。つまり、限局性強皮症は、手指硬化、レイノー現象、爪郭部毛細血管の異常、内臓病変を欠く点で全身性強皮症とは明確に区別される<sup>61</sup>。全身性強皮症では抗核抗体が90%以上で陽性となり、疾患特異性が高くかつ保険診療で測定可能な自己抗体として、抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体（日本人の全身性強皮症患者の30 - 40%で陽性）、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体（日本人の全身性強皮症患者の約5%で陽性）が挙げられる。また、抗核小体抗体（抗 U3RNP 抗体、抗 Th/To 抗体など、日本人の全身性強皮症患者の約5%で陽性）も全身性強皮症に疾患特異性が高い。一方、抗セントロメア抗体は他疾患や健常人においてもしばしば陽性となるため、同抗体が陽性であってもただちに限局性強皮症の診断を否定するものではない。限局性強皮症では抗核抗体は約50%で陽性となるが、その主要な対応抗原はヒストンである<sup>11</sup>。また、疾患特性は低い抗一本鎖 DNA 抗体が39 - 59%で陽性となり、多くの症例ではその抗体価が疾患活動性を反映する<sup>35</sup>。

[CQ9] 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？

推奨文：限局性強皮症と全身性強皮症は異なる疾患であり、限局性強皮症が全身性強皮症に移行することはない。

推奨度：1D

解説：

限局性強皮症は全身性強皮症とは全く異なる疾患である（CQ7 参照）。全身性強皮症の軽症型である限局皮膚硬化型全身性強皮症は限局性強皮症と疾患名が似ているため、限局性強皮症を全身性強皮症の軽症型と誤認して、限局性強皮症が経過中に重症型のびまん皮膚硬化型全身性強皮症に移行すると誤解されている場合が多々ある。このような誤認は患者のみならず医師にもしばしば認められるが、両疾患は明らかに予後が異なる疾患であり、不要に患者を不安にさせる可能性があるので厳に慎まなければならない。

一方、両疾患が合併する場合があるので注意が必要である。小児期に発症した限局性強皮症の成人患者では自己免疫疾患を合併する頻度が高いことが知られており<sup>4, 7</sup>、稀ではあるが全身性強皮症を合併する場合もある。しかしながら、これは合併であり、限局性強皮症が全身性強皮症に移行したわけではない。実際に、小児期発症の限局性強皮症では2 - 3%で抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体が陽性であることが独立した3つの後向き研究で報告されており、それらの症例のうち1例はlinear sclerodermaを発症してから17年後に典型的な全身性強皮症を発症したことが報告されている<sup>4, 6, 56</sup>。

また、全身性強皮症の皮膚症状として、その経過中に斑状強皮症様皮疹を伴うことがあるので注意が必要である。Soma ら<sup>62</sup>は、本邦において全身性強皮症患者135例を対象に検討し、9例（限局皮膚硬化型4例、びまん皮膚硬化型5例）において境界明瞭な硬化局面を認め、それらの皮疹は臨床的および組織学的に限局性強皮症と鑑別不能であったと報告している。この硬化局面を伴っていた全身性強皮症患者の頻度は6.7%であり、一般人における限局性強皮症の発症頻度（米国ミネソタ州オルムステッド郡の医学データベースを用いた検討では、発病率は人口10万人あたり年間2.7人、80歳時における有病率は0.2%と報告されている<sup>5</sup>）よりはるかに高率である。したがって、全身性強皮症の皮膚症状の一つとして斑状強皮症様皮疹が出現していると考えるべきと著者らは考察している。

なお、全身性強皮症の亜型として genelalized morphea-like systemic sclerosis があるが、これはあくまでも全身性強皮症であり、限局性強皮症の合併例ではないので注意が必要である<sup>63</sup>。

[CQ10] 本症と Parry-Romberg 症候群は同一疾患か？

推奨文：Parry-Romberg 症候群の一部は linear scleroderma の一亜型と考えられている。

推奨度：1D

解説：

Parry-Romberg 症候群は進行性片側性顔面萎縮症という別名が示すように、顔面の半分が進行性に萎縮する疾患である。通常皮膚硬化は認めず、皮膚の下方の脂肪組織と筋組織が明らかに萎縮し、骨に病変が及んで顔面の変形を来するのが特徴である。脳病変を合併する点やブラシュコ線に沿って分布するなど、皮膚硬化を伴わない点以外は限局性強皮症と共通する特徴を有する。また、Parry-Romberg 症候群の 42%で剣創状強皮症を合併し、25%で体幹・四肢の linear scleroderma を合併していたとする報告もあり、circumscribed morphea も共存することがある<sup>52, 57, 64</sup>。さらに、限局性強皮症と同様に Parry-Romberg 症候群でもその 57%に抗核抗体が陽性であり、自己免疫が関与している可能性が示唆されている。抗一本鎖 DNA 抗体、抗カルジオリピン抗体、リウマトイド因子などが陽性となる場合も多く、Parry-Romberg 症候群と限局性強皮症は互いに共通した特徴を有する。したがって、Parry-Romberg 症候群の一部は限局性強皮症の一亜型と捉えるのが妥当と一般的に考えられている。

なお、Parry-Romberg 症候群と頬に生じた深在性エリテマトーデスは臨床像が類似するが、炎症期の皮疹の臨床所見、病変の広がり、病変の分布、病理組織像の違いなどで鑑別が可能である（CQ11 参照）。

[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？

推奨文：深在性エリテマトーデスは、炎症期に圧痛を伴う皮下硬結を伴う、脂肪組織に局限した炎症であり、筋や骨には病変は及ばない、ブラシュコ線に沿った分布は示さない、炎症期には病理組織学的に好中球浸潤と核破砕像を伴う小葉性脂肪織炎と脂肪組織の変性・ヒアリン化を特徴とする、ループスバンドテストが 60-70%で陽性となる、などの点に留意して限局性強皮症と鑑別することを提案する。

推奨度：2D

解説：

深在性エリテマトーデスは、脂肪織炎とそれに伴う脂肪組織の萎縮・皮膚の陥凹を特徴とする疾患である。顔面、上腕伸側、臀部などに好発し、多くは圧痛を伴う皮下硬結として出現し、徐々に皮膚の陥凹が進行する。深在性エリテマトーデスはその表面に円板状皮疹を伴う場合があり（表面に円板状皮疹を伴うものを深在性エリテマトーデス、伴わないものをループス脂肪織炎と区別する場合もある）、その場合は限局性強皮症との鑑別が問題となることはない。しかし、脂肪織炎と皮膚の陥凹のみの場合はしばしば限局性強皮症との鑑別が困難となる。特に頬部に生じた場合は Parry-Romberg 症候群に類似する。両者は炎症期の皮疹の臨床所見、病変の広がり、病変の分布、病理組織像の違いなどで鑑別が可能である。

炎症期の臨床所見であるが、圧痛のある皮下硬結を伴う場合は深在性エリテマトーデスが疑われる。限局性強皮症でも病変が進行する時期に皮疹部の痛みや違和感が出現することはあるが、圧痛を伴う皮下硬結を触知することはない。病変の深達度については、限局性強皮症では脂肪組織の他に筋・腱・骨に病変が及びうるが、深在性エリテマトーデスでは炎症は脂肪組織に局限する。したがって、造影 MRI などで筋・腱・骨に及ぶ病変が確認できた場合は、限局性強皮症を疑う根拠となる。皮疹の分布であるが、ブラシュコ線に沿って分布している場合は限局性強皮症を疑う根拠となる。

鑑別が困難な場合は皮膚生検の所見が有用であり、組織学的に診断することが望ましい。深在性エリテマトーデスでは、急性期には好中球浸潤と核破砕像を伴う小葉性脂肪織炎と脂肪組織の変性・ヒアリン化が特徴的であり、ループスバンドテストは 60-70%で陽性となる。活動性のない病変では脂肪組織の萎縮と線維化のみが認められ、その場合は限局性強皮症との組織学的な鑑別は困難となる。

[CQ12] どのような皮膚病変を治療対象とすべきか？

推奨文：

活動性のある皮膚病変は、局所療法・全身療法による治療を行うことを推奨する。

活動性のない皮膚病変は、機能障害や整容的問題に対して理学療法や外科的治療を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：活動性のある皮膚病変：1D、活動性のない皮膚病変：2D

解説：

限局性強皮症の治療は、「疾患活動性を抑えるための治療」と「完成した組織傷害による機能障害・整容的問題に対する治療」の 2 つに分類できる。したがって、疾患活動性を正確に評価することが重要となる。

疾患活動性の評価は、皮疹の臨床像と画像所見により行うとよい。皮疹に明らかにライラック輪がある場合や皮疹が明らかに拡大・増数している場合に活動性ありと判断する。画像所見では、サーモグラフィーと超音波検査が皮疹の活動性の指標として有用である<sup>46-51, 65</sup>。特にドップラー法による血流の評価は皮疹の拡大の予測因子となることが報告されている<sup>49</sup>。造影 MRI では、皮膚およびその下床の組織（脂肪組織・筋・腱・骨）への病変の広がりおよび活動性が評価できる。増強効果があれば活動性ありと判断するが、特に皮膚の下床の組織に増強効果が認められる場合は、不可逆的な変化を来す可能性が高いと考えられる。活動性がある病変に対しては、個々の症例に応じて局所療法および全身療法の適応を判断して治療を行う（CQ13-20 参照）。皮疹に活動性がなく、完成した組織傷害により機能障害や整容的問題がある場合は、個々の症例の必要性に応じて理学療法や外科的治療を検討する（CQ21,22 参照）。

[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？

推奨文：活動性のある病変に対して、副腎皮質ステロイド外用薬を治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

限局性強皮症の皮膚病変に対する副腎皮質ステロイド外用薬の有用性を検討した臨床試験の報告はないが、ベタメタゾンジプロピオン酸エステルとカルシポトリオール水和物の配合外用薬の有用性を検討した前向きオープン試験が報告されている<sup>66</sup>。活動性のある皮疹を有する circumscribed morphea 6 例 (15 - 59 歳) に対して、同外用薬を 1 日 1 - 2 回外用し、3 ヶ月後に評価したところ、6 例中 5 例で臨床的に皮膚硬化の改善が見られ、そのうち 2 例では超音波検査で真皮厚の改善を確認したと報告されている。ステロイド外用薬単独の有用性について検討した報告はないが、ステロイド外用薬は炎症を抑制し、線維芽細胞の増殖を抑えることにより抗線維化作用を示すことが知られている<sup>67</sup>。したがって、活動性のある circumscribed morphea に対して比較的強めのステロイド外用薬 (体幹であれば very strong か strongest クラス、顔には mild クラス) の使用が適していると考えられる<sup>68</sup>。一方、linear scleroderma をはじめ一般に全身療法の適応となる病変に対しては、外用療法の有用性に関する検討は行われていないが、治療の選択肢の一つとして考慮してよい。

[CQ14] 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？

推奨文：活動性のある病変に対して、タクロリムス外用薬を治療の選択肢の一つとして推奨する。

推奨度：1B

解説

Circumscribed morphea に対するタクロリムス外用薬の有用性に関しては、プラセボ対照二重盲検比較試験が 1 つ、オープン試験が 2 つ報告されている。

Kroft ら<sup>69</sup> は、活動性のある皮疹を複数有する circumscribed morphea 10 例（平均年齢 44 歳、罹病期間 1 - 9 年）を対象として、0.1%タクロリムス外用薬の有用性について検討したプラセボ対照二重盲検比較試験の結果を報告している。全例において活動性のある 2 つの皮疹を選択し、二重盲検下に 0.1%タクロリムス外用薬あるいはプラセボをそれぞれの皮疹に 1 日 2 回 12 週間外用したところ、プラセボ群では試験前後で皮疹に変化は見られなかったが、実薬群では臨床的に硬化が有意に改善したと報告されている。

Stefanaki ら<sup>70</sup> は、circumscribed morphea 13 例（41 - 74 歳、罹病期間 2 ヶ月 - 3 年）を対象として、0.1%タクロリムス外用薬の有用性を検討したオープン試験を施行している。1 日 2 回 4 ヶ月間外用し、硬化が比較的弱く紅斑を伴う病変では改善がみられたが、硬化が強い病変では反応は乏しかったと報告している。また、組織学的検討では、軽度から中等度の線維化を示す皮疹では治療後に線維化が改善する傾向があり、リンパ球浸潤については治療前の状態にかかわらず減少していたと報告している。

一方、Mancuso ら<sup>71, 72</sup> は、circumscribed morphea 7 例（22 - 72 歳、罹病期間 3 ヶ月 - 7 年）に 0.1%タクロリムス外用薬を 1 日 2 回外用し、夜間の外用分については ODT として、オープンプラセボ対照比較試験を行っている。プラセボ群では試験前後で皮疹に変化は見られなかったが、実薬群では治療開始後 1 ヶ月以内に紅斑は顕著に改善し、3 ヶ月後の時点では早期の皮疹は全て消退して組織学的にもほぼ正常の皮膚に戻ったが、硬化が強い皮疹ではかなり改善が見られたものの萎縮や瘢痕が残ったと報告している。

Cantisani ら<sup>73</sup> は、circumscribed morphea のみが多発した generalized morphea 1 例において、0.1%タクロリムス外用薬による ODT を 1 日 2 回施行したところ、8 週間で紅斑は消退し、皮膚硬化の改善がみられ、5 ヶ月後には臨床的にほぼ正常の皮膚になったが、無治療の皮疹では変化を認められなかったと報告している。

以上より、circumscribed morphea に対して 0.1%タクロリムス外用薬は有用であり、活動性のある皮疹において特にその効果は高く、ODT はより高い効果が得られる可能性があると考えられる。一方、linear scleroderma など全身療法の適応となる病型については、0.1%タクロリムス外用薬の有用性に関する検討は報告されていないが、治療の選択肢の一つとして考慮してよい。

[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？

推奨文：全身療法の適応がある皮膚病変に対してステロイド全身療法は有用であり、選択肢の一つとして推奨する。

推奨度：1B

解説：

限局性強皮症に対するステロイド全身療法の有用性は、病変が皮膚の下床の組織に及ぶ病型を対象として、前向きオープン試験と後向き研究が1つずつ報告されている。

Joly ら<sup>74</sup>は、重症の限局性強皮症患者 17 例（剣創状強皮症 7 例、linear scleroderma 5 例、generalized morphea 5 例、14 - 63 歳、罹病期間 6 - 96 ヶ月）を対象に、ステロイド全身療法単独（他の全身療法・局所療法の併用なし）の有用性について前向きオープン試験を行っている。重症度に応じて 7 例は 0.5 mg/kg/day、10 例は 1 mg/kg/day で 6 週間投与した後に漸減し、5 - 70 ヶ月（平均 18.3 ヶ月）投与を継続しているが、著効した 4 例では 1 - 3 ヶ月で皮膚硬化が改善しはじめ 6 - 12 ヶ月で全ての皮疹が消失、他の 13 例においても皮膚硬化は改善、全例で治療中の新出病変はなし、治療終了後平均 36.8 ヶ月（6 - 114 ヶ月）の観察期間で 6 例（35%）に再発あり、副作用は高血圧 2 例、糖尿病 1 例と報告されている。

一方、Piram ら<sup>56</sup>は、小児期発症の linear scleroderma 52 例を対象として、メソトレキサートとステロイド全身療法の有用性について後向きに検討を行い（メソトレキサート単独 4 例、ステロイド全身療法単独 4 例、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用 20 例、その他の治療 24 例）、ステロイド投与群（24 例）ではステロイド非投与群（28 例）に比べて改善する患者が多い傾向があったと報告している。また、経過中にクッシング症候群を発症した 1 例では、発症後に皮膚硬化の改善がみられている。

なお、Zulian ら<sup>75</sup>は小児の限局性強皮症患者 70 例（linear scleroderma、generalized morphea、あるいは mixed morphea）を対象に、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の無作為化二重盲検試験を行っているが、この試験でプラセボ群（24 例）に割り振られた患者は、ステロイド全身療法（プレドニゾロン 1 mg/kg/day、最大 50 mg）のみで 3 ヶ月間治療を受け、その後 9 ヶ月間無治療で経過観察されている。サーモグラフィーとスキンスコアで治療効果の評価が行われているが、この患者群ではいずれの指標においても治療開始 3 ヶ月後において有意な改善を認めている。なお、その後は時間経過とともに治療効果は減弱し、治療開始後 12 ヶ月の時点での評価では治療効果は維持されなかったと報告されている（CQ16 参照）。

以上の結果より、ステロイド全身療法は 0.5 - 1 mg/kg/day で有効であると考えられるが、本邦では 0.5mg/kg/day を目安とする。

[CQ16] 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？

推奨文：全身療法の適応がある皮膚病変に対して、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の有用性が示されており、治療の選択肢の一つとして提案する。メソトレキサート単独、シクロスポリン、ミコフェノール酸モフェチルは治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法は 2A、メソトレキサート単独は 2B、シクロスポリンは 2D、ミコフェノール酸モフェチルは 2C

解説：

限局性強皮症の皮膚病変に対する免疫抑制薬の有用性については、主に病変が皮膚の下床の組織に及ぶ病型を対象として、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について無作為化二重盲検試験が 1 つ、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法あるいはメソトレキサート単独療法について前向きオープン試験が 4 つ、後向き研究が 7 つ報告されている。また、ミコフェノール酸モフェチルについては後ろ向き研究が 1 つ、シクロスポリンについては 2 例の症例報告がある。

Zulian ら<sup>75</sup>は、小児の限局性強皮症患者 70 例 (linear scleroderma、generalized morphea、あるいは mixed morphea、6 - 17 歳、平均罹病期間 2.3 年) を対象として無作為化二重盲検下に、メソトレキサート 15 mg/m<sup>2</sup> (最大 20 mg) あるいはプラセボを週に 1 回 12 ヶ月間投与し、全例にプレドニゾロン 1 mg/kg/day (最大 50 mg) を最初の 3 ヶ月間併用し、両群間での治療効果について、サーモグラフィーとスキンスコアで評価を行っている。いずれの評価法においても、治療開始 3 ヶ月で両群とも有意な改善が得られ、メソトレキサート群ではその治療効果が 12 ヶ月まで維持されたのに対し、プラセボ群では徐々にその治療効果は失われ、12 ヶ月後には治療開始前と比較して有意な改善は得られなかったと報告されている。一方、新出病変数については両群で有意差は認められていない。

4 つの前向きオープン試験では、活動性のある限局性強皮症患者 70 例 (大人 24 例、小児 46 例) に対して、メソトレキサート単独療法あるいはメソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について検討されている。

Seyger ら<sup>76</sup>は、成人 9 例 (generalized morphea 7 例、circumscribed morphea 2 例、平均 48 歳、罹病期間 6 ヶ月未満あるいは活動性の皮疹あり) を対象にメソトレキサート 15 mg/week を 24 週間経口投与し (12 週の時点で治療効果が不十分の場合は 25 mg/week に増量) 治療後にスキンスコアと VAS による皮膚硬化の評価は有意に改善したと報告している。

Uziel ら<sup>77</sup>は、小児 10 例 (generalized morphea 6 例、linear scleroderma 3 例、Parry-Romberg 症候群 1 例、平均 6.8 歳、平均罹病期間 4 年) に対して、メソトレキサート 0.3 - 0.6 mg/kg/week を経口投与、9 例には最初の 3 ヶ月間ステロイドパルス (30 mg/kg、3 日間) を併用したところ、メソトレキサートを 1 ヶ月で中止した 1 例を除く 9 例全例において、中央値 3 ヶ月で皮膚硬化の改善が得られたと報告している。なお、白血球減少のためメソトレキサートを 1 年で中止した症例では 2 ヶ月後に再発が見られ、治療開始 10 ヶ月後に悪化した症例は

メソトレキサート増量 + ステロイドパルスで改善している。

Kreuter ら<sup>78</sup>は、成人 15 例 (generalized morphea 10 例、linear scleroderma 4 例、剣創状強皮症 1 例、18 - 73 歳、平均罹病期間 8.7 年) に対してメソトレキサート 15 mg/week 経口投与した上でステロイドパルス (1000 mg、3 日間) を 6 ヶ月間併用し、プロトコルを完遂した 14 例のほとんどで、炎症と硬化病変の顕著な改善が得られ、組織学的評価および超音波による評価でも改善を確認できたと報告している。

Torok ら<sup>79</sup>は、小児 36 例 (linear scleroderma/limbs 12 例、linear scleroderma/head 6 例、generalized morphea 12 例、subcutaneous morphea 3 例、circumscribed morphea 3 例、発症年齢中央値 7.86 歳、罹病期間中央値 19.15 ヶ月) を対象とし、メソトレキサート 1 mg/kg/week 皮下注 (最大 25 mg/week) とプレドニゾロン 2 mg/kg/day (最大 60 mg/day) で開始し、メソトレキサート皮下注は 24 ヶ月維持した後に経口投与に変更して 12 ヶ月継続、プレドニゾロンは漸減して 0.25 mg/kg/day を 12 ヶ月間継続で治療し、全例で皮膚硬化が有意に改善した (改善までの期間の中央値は 1.77 ヶ月) と報告している。

なお、7 つの後向き研究<sup>8, 55, 56, 80-83</sup>では、活動性のある限局性強皮症の小児 397 例を対象に、メソトレキサート単独療法あるいはメソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法について検討されている。投与量が一定しないため比較は困難だが、メソトレキサート単独治療群では、プレドニゾロン併用群と比較して効果が一定しない傾向がみられている。

以上の検討結果より、メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法の有効性かつ安全性が示されており、有用な治療と考えられる。治療終了後に一定の割合で再発が見られるが、メソトレキサートによる治療期間が長いと再発が少なくなる傾向があることから、メソトレキサートは長めに投与することが推奨される。

シクロスポリンは小児の linear scleroderma に対して有効であった 1 例報告が 2 つある。いずれも外用療法が無効であり、シクロスポリン 3 mg/kg/day の内服を行っている。12 歳女児の大腿部の linear scleroderma では治療開始後 3 週間で改善が見られ、4 ヶ月で皮疹は完全に消退、治療中止後 1 年間は再発なかったと報告されている<sup>84</sup>。一方、7 歳女児の剣創状強皮症では治療開始後 3 ヶ月で皮膚硬化は改善し、紅斑は消退したが、治療終了 18 ヶ月後に再発している<sup>85</sup>。いずれも副作用は報告されていない。

Martini ら<sup>86</sup>は、治療抵抗性 (4 ヶ月間メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法で治療したが改善なし) あるいは重症の皮膚外症状を伴った小児限局性強皮症 10 例 (pansclerotic morphea 2 例、generalized morphea 3 例、剣創状強皮症 3 例、四肢の linear scleroderma 2 例、平均発症年齢 8 歳、平均罹病期間 18 ヶ月) に対してミコフェノール酸モフェチル (600 - 1200 mg/m<sup>2</sup>/day、平均治療期間 20 ヶ月) の有用性を後向きに検討している。ミコフェノール酸モフェチルによる治療例は全例でサーモグラフィーによる評価で皮疹の活動性の低下が見られ、メソトレキサートとステロイドの中止あるいは減量が可能であった。副作用は、27 ヶ月間で軽度の腹部不快感が 1 例で認められたのみである。

このように、シクロスポリンとミコフェノール酸モフェチルは限局性強皮症の治療に有

用である可能性があり、今後の前向き研究による検討が待たれる。

なお、アザチオプリンについてはステロイド全身療法および複数の外用薬と併用して効果があったとする症例報告はあるが<sup>87)</sup>、単剤での治療効果に関する報告はない。タクロリムスについては外用薬では無作為化二重盲検試験が行われているが（CQ14 参照）内服薬単剤での有用性に関する報告はない。シクロホスファミドについては脳神経症状を伴った症例で使用された例が報告されているが（CQ23 参照）皮膚硬化に対して単剤での効果を検討した報告はない。

[CQ17] 皮膚病変に対して光線療法は有用か？

推奨文：限局性強皮症の皮膚病変、特に circumscribed morphea に対して、UVA1、broad band UVA、PUVA、narrow band UVB は有用であり、治療の選択肢として提案する。

推奨度：UVA1 は 2A、broad band UVA は 2A、PUVA は 2C、narrow band UVB は 2A

解説：

限局性強皮症に対する光線療法の有用性は、主に circumscribed morphea を対象として UVA1、PUVA、broad band UVA、narrow band UVB (NBUBV) について多くの検討が行われている。

限局性強皮症に対する光線療法の有用性は、1994 年に Kerscher ら<sup>88</sup>により最初に報告された。PUVA で治療した 2 例の報告で、組織学的評価および超音波による評価で顕著な改善を認めたと報告されている。Kerscher らはその作用機序においてソラレンは不要ではないかと考え、翌年に発表した続報において UVA1 のみで 10 例を加療し、同様の評価法で全例において改善を認めたと報告している<sup>89</sup>。

1995 年以降、限局性強皮症を UVA1 で治療した前向き試験が複数報告されている<sup>90-96</sup>。対象は計 121 例（主に caucasian、3 - 73 歳、罹病期間 6 ヶ月 - 20 年、circumscribed morphea のみでなく、circumscribed morphea/deep variant、linear scleroderma を含む）で、そのうち 70 例が low dose UVA1 ( $20 \text{ J/cm}^2$ 、5 - 20 週間、総照射量  $600 - 800 \text{ J/cm}^2$ ) で加療されているが、臨床所見、組織学的所見、および画像所見などで評価が行われ、90%で改善が得られている。なお、これらの報告には UVA1 の照射強度と治療効果に関する前向きオープン無作為化比較対照試験が 2 つ含まれている。Sator ら<sup>94</sup>は、circumscribed morphea 16 例を対象に活動性のある皮疹を 3 つ選択し、low dose UVA1 治療群 ( $20 \text{ J/cm}^2$ 、総照射量  $600 \text{ J/cm}^2$ )、medium dose UVA1 治療群 ( $70 \text{ J/cm}^2$ 、総照射量  $2100 \text{ J/cm}^2$ )、非照射コントロール群に分けて検討したところ、照射終了後 3, 6, 12 ヶ月において治療群では無治療群に比べて有意に改善が見られ、超音波による評価では medium dose UVA1 の方が low dose UVA1 よりも真皮厚の改善効果が有意に高かったと報告されている。Stegé ら<sup>90</sup>は、限局性強皮症 17 例 (circumscribed morphea 15 例、linear scleroderma 2 例、年齢 9 - 72 歳、罹病期間 9 ヶ月 - 6 年) を対象に、high dose UVA1 ( $130 \text{ J/cm}^2$ 、総照射量  $3900 \text{ J/cm}^2$ ) と low dose UVA1 ( $20 \text{ J/cm}^2$ 、総照射量  $600 \text{ J/cm}^2$ ) の比較を行っているが、臨床所見、組織学的所見、および画像所見の全てにおいて high dose UVA1 は low dose UVA1 よりも有意な改善効果を示し、特に high dose UVA1 で治療した 10 例中 4 例では皮疹は完全に消退し、治療終了後 3 ヶ月の時点で、治療効果は 9 例で維持されていたと報告されている。以上より、限局性強皮症に対する UVA1 の治療効果は用量依存性と推察されている。

皮膚硬化性疾患における光線療法の治療効果と skin type の関係については、異なる 2 つの報告がある。Jacobe ら<sup>97</sup>は、high dose UVA1 で加療された 101 例（限局性強皮症、全身性強皮症、移植片対宿主病、アトピー性皮膚炎、腎性全身性硬化症、環状肉芽腫、毛孔性紅色皰癬疹、色素性蕁麻疹）について、Fitzpatrick skin types I から V に分けて治療効果を検討

している。全症例での検討、限局性強皮症 47 例での検討のいずれにおいても、skin type 間で治療効果には差はなかったと報告されている。一方、Wang ら<sup>98</sup>は、限局性強皮症、全身性強皮症、移植片対宿主病の患者 18 例を対象に、high dose UVA1( 130 J/cm<sup>2</sup> )あるいは medium dose UVA1( 65 J/cm<sup>2</sup> )を週 3 回 14 週間照射して検討したところ、high dose UVA1 では skin type により I 型コラーゲンと III 型コラーゲンの発現抑制効果および matrix metalloproteinase の発現誘導効果が異なることを報告している。つまり、皮膚の色が薄くなるほど効果が高く、色が濃くなるほど効果は弱くなる。また、1 回目の high dose UVA1 治療後には I 型および III 型コラーゲンの発現低下がみられたが、3 回目の high dose UVA1 照射後にはその効果はみられなかったことも報告している。以上の結果から、著者らは UVA1 の治療効果を高くするためには、日焼けによる効果減弱を避けるためにパルス照射にすべきであると推察している。

Broad band UVA については、PUVA あるいは low dose broad band UVA について検討が行われている。PUVA については、2 つの前向き研究<sup>99, 100</sup>において計 30 例( PUVA-bath 17 例、内服 PUVA 11 例、外用 PUVA 2 例 )の治療効果が報告されているが、80%の症例で臨床的に改善したと報告されている。Low dose broad band UVA については、El-Mofty ら<sup>101, 102</sup>が 2 つの前向き試験を行っている。Circumscribed morphea を有する 12 例に対して、low dose broad band UVA ( 20 J/cm<sup>2</sup> ) を 20 回照射したところ、非照射の対照皮疹と比較して治療を行った皮疹は全例改善を認められ、また circumscribed morphea を有する 63 例に対して low dose broad band UVA を 5、10、20 J/cm<sup>2</sup> で 20 回照射して比較したところ、照射量間で治療効果には差を認めなかったと報告している。なお、この 2 つの試験では 77%で良好な治療効果が得られたとされている。

NBUVB については、UVA1 との前向きオープン無作為化比較対照試験が 1 つ報告されている。Kreuter ら<sup>103</sup>は、限局性強皮症 64 例( circumscribed morphea 50 例、linear scleroderma/limbs 4 例、linear scleroderma/head 4 例、circumscribed morphea/deep variant 2 例、generalized morphea 3 例、年齢 5 - 73 歳、罹病期間 5 ヶ月 - 39 年 )を対象として、low dose UVA1 ( 20 J/cm<sup>2</sup> )、medium dose UVA1( 50 J/cm<sup>2</sup> )、NBUVB( Fitzpatrick skin type II は 0.1 J/cm<sup>2</sup>、Fitzpatrick skin type III は 0.2 J/cm<sup>2</sup> で開始し、0.1 - 0.2 J/cm<sup>2</sup> ずつ照射量を上げ、それぞれ最大 1.3 J/cm<sup>2</sup>、1.5 J/cm<sup>2</sup> で照射 )を週 5 回 8 週間照射し、プロトコルを完遂した 62 例全例において、いずれの治療においても組織学的評価と超音波による評価で有意に改善が見られたと報告している。なお、3 群間の治療効果の比較では、medium dose UVA1 は NBUVB より有意に高い治療効果を示したが、low dose UVA1 と NBUVB および medium dose UVA1 と low dose UVA1 の間には有意な差はなく、比較的使用しやすい NBUVB は low dose UVA1 と同等の効果があると結論付けられている。

以上より、UVA1、broad band UVA、PUVA、NBUVB はいずれも限局性強皮症、特に circumscribed morphea の治療に有用と考えられる。UVA1 の治療効果が高く、その効果は用量依存性である。しかし、UVA1 は照射できる施設が少なく、また照射時間が 30 - 60 分か

かることから、実臨床においては施行するのが難しいのが現状である。一方、NBUVB は機器が普及しており、照射時間も短く、実臨床においてより使用しやすいと考えられるが、臨床データが少なくその有用性については今後の更なる検討が必要である。なお、限局性強皮症では約 50%で抗核抗体が陽性となるが、400 例以上の報告で photosensitivity は 1 例も報告されておらず、光線療法は安全に行える治療と考えられる。

[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？

推奨文：

イミキモド外用薬、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬、カルシポトリエン外用、インフリキシマブ、イマチニブ、体外循環光療法を治療の選択肢として提案する。

D ペニシラミンと局所光線力学療法は有用性が示されておらず、治療の選択肢として提案できない。

経口カルシトリオールとインターフェロン $\gamma$ は無作為化二重盲検試験で無効であることが示されており、治療に用いないことを推奨する。

推奨度：イミキモド外用薬：2B、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬：2C、カルシポトリエン外用：2C、インフリキシマブ：2D、イマチニブ：2D、体外循環光療法：2D、D ペニシラミン：2C、局所光線力学療法：1B、経口カルシトリオール：1A、インターフェロン $\gamma$ ：1A

解説：

限局性強皮症に対する試行的な治療については、イミキモド外用薬、カルシポトリオール水和物・ベタメタゾンジプロピオン酸エステル配合外用薬、カルシポトリエン外用、インフリキシマブ、イマチニブ、体外循環光療法、D ペニシラミン、局所光線力学療法、経口カルシトリオール、インターフェロン $\gamma$ 皮下注などが症例集積研究、症例報告、あるいは無作為化二重盲検試験として報告されている。

Dytoc ら<sup>104</sup>は、限局性強皮症患者 12 例を対象に 5%イミキモドクリームの効果を検討している。同薬を就寝前に週 3 回外用し、忍容性に応じて外用回数を増やしていくプロトコールで治療を行っているが、全例で治療 6 ヶ月後の時点で硬化、紅斑、色素脱失が改善し、無治療の対照皮疹との比較を行った 2 症例においても治療群で有意な改善が確認され、治療前後で組織学的な比較を行った 4 症例では、炎症と線維化が全例で改善していたと報告されている。また、Campione ら<sup>105</sup>は、circumscribed morphea を有する 2 例に対して 5%イミキモドクリームを 5 日間外用後に 2 日間休薬するプロトコールで 16 週間治療したところ、病変は完全に消退したと報告している。

Dytoc ら<sup>66</sup>は、カルシポトリオール水和物とベタメタゾンジプロピオン酸エステルの配合外用薬の有用性を検討した前向きオープン試験を行っている。活動性のある circumscribed morphea 6 例（15 - 59 歳）に対して同薬を 1 日 1 - 2 回外用したところ、3 ヶ月後に 6 例中 5 例で臨床的に改善し、2 例では超音波による評価でも改善が認められたと報告している。

Cunningham ら<sup>106</sup>は、活動性のある斑状強皮症あるいは線状強皮症患者 12 例を対象に、1 日 2 回のカルシポトリエンの ODT を 3 ヶ月行い、紅斑、色素異常、毛細血管拡張、浸潤が有意に改善したと報告している。

Diab ら<sup>107</sup>は、66 歳の generalized morphea 患者にインフリキシマブを 5 mg/kg/month で投

与し、2 回目投与後に皮膚病変の進行が止まり、4 回投与後には組織学的に硬化の改善が認められたと報告している。

イマチニブについては 3 例の報告がある。Moinzadeh ら<sup>108</sup>は、PUVA、シクロスポリン、ステロイド全身療法、アザチオプリンなどの治療に抵抗性の *generalized morphea* 患者（74 歳、罹病期間 12 ヶ月）に対してイマチニブを 200mg/day で 6 ヶ月間投与し、治療開始 3 ヶ月で臨床の評価および超音波での評価で改善が得られたが、治療中止 6 ヶ月後に再発したと報告している。Inamo ら<sup>109</sup>は、*generalized morphea* の小児例（3 歳）に対してプレドニゾロン 1mg/kg/day、メソトレキサート 9.5mg/m<sup>2</sup>/week、イマチニブ 235 mg/m<sup>2</sup>/day で治療を開始し、プレドニゾロンは 3 ヶ月で漸減中止、イマチニブは 1 年で中止、メソトレキサートは 4 年間継続として加療を行い、治療開始後 1 年の時点で皮膚硬化の顕著な改善と関節可動域の改善が見られ、全ての治療を中止して 1 年後の時点で再発はなかったと報告している。Coelho-Macias ら<sup>110</sup>は、多発皮膚潰瘍を伴う *generalized morphea* の成人例（50 歳、罹病期間 10 年）に対してイマチニブを 12 ヶ月間投与し（200mg/day で 3 ヶ月、300mg/day で 9 ヶ月）組織学的評価と超音波による評価において皮膚硬化の改善がみられ、皮膚潰瘍も治癒し、関節可動域も改善したと報告している。

体外循環光療法については、3 例の報告がある。Cribier ら<sup>111</sup>は、重症の限局性強皮症患者 2 例に対して同治療を施行したが、*generalized morphea* 患者では治療開始 3 ヶ月後に末梢血管が確保できなくなり治療を断念したが、*linear scleroderma* 患者については 16 ヶ月間治療を継続し、皮膚硬化は改善したと報告している。Schlaak ら<sup>112</sup>は、治療抵抗性の *bullous generalized morphea* に対して、ミコフェノール酸モフェチル 2g/day を投与し、さらに体外循環光療法を施行したところ（2 週間ごとに 2 日連続で施行、6 クール終了後より徐々に間隔を延長して継続）治療開始 4 週間後より痛みが改善し、10 週後には全ての潰瘍が治癒し、その後 6 ヶ月間は潰瘍の新生はなかったと報告している。

Falanga ら<sup>113</sup>は、皮疹が広範囲に及ぶ重症の限局性強皮症患者 11 例を対象に D ペニシラミン 2 - 5 mg/kg/day の有用性を検討している。11 例中 7 例（64%）において 3 - 6 ヶ月で改善が見られ、7 例全例で活動性のある皮疹がなくなり、5 例では皮膚の軟化が見られ、小児 3 例中 2 例では病変部四肢の正常な成長が認められ、関節硬直・拘縮も改善したと報告されている。改善例での投与量は、2 - 5 mg/kg で、15 - 53 ヶ月であり、1 例で腎症候群、別の 3 例で軽度の可逆性蛋白尿を認めている。なお、D ペニシラミンの有用性に関する比較対照試験はなく、副作用を考慮して現在ではほとんど使用されていない。

Karrer ら<sup>114</sup>は、他の治療に抵抗性であった限局性強皮症 5 例に対して、 $\delta$ -アミノレヴリン酸（5-aminolaevulinic acid [ALA]）を用いた局所光線力学療法を行っている。3% 5-ALA ゲル外用後に 1 - 2 回/週で 3 - 6 ヶ月光線照射を行ったところ、皮膚硬化の改善がみられ、副作用として一過性の色素沈着が認められたと報告されている。一方、Batchelor ら<sup>115</sup>は、2 つ以上の活動性皮疹を有する成人斑状強皮症 6 例を対象に、単盲検前向き比較試験を行っている。20% 5-ALA クリームを ODT で 5 時間外用した後に光線照射を行う治療を週 1 回で計

6 回行ったところ、治療終了 6 週間後において、臨床的評価では有意な治療効果は確認できず、組織学的には 1 例では改善が認められたが 5 例では改善はなかったと報告している。

Hulshof ら<sup>116</sup> は、限局性強皮症患者 20 例を対象に 9 ヶ月間カルシトリオール( 0.75  $\mu\text{g/day}$  を 6 ヶ月、1.25  $\mu\text{g/day}$  を 3 ヶ月)あるいはプラセボを経口投与し、治療終了後 6 ヶ月間フォローしているが、スキンスコアの改善率は両群で差がなく、コラーゲン代謝にかかわる血清マーカーにも変化はなかったと報告している。

Hunzelmann ら<sup>117</sup> は、進行性の皮疹を有する 24 例を対象に、インターフェロン- $\gamma$ 皮下注( 100 mg を 5 日間連日で 2 週間投与、続いて 100 mg を週 1 回で 4 週間投与、その後 18 週間経過観察)による無作為化二重盲検試験を行っているが、病変の大きさ、線維化の程度、I 型コラーゲンの mRNA については治療群と対照群で有意差はなかったが、治療群では新生病変が有意に減少したと報告している。

[CQ19] 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？

推奨文：Linear scleroderma の皮疹の下床の筋攣縮には、抗痙攣薬を選択肢の一つとして提案する。頭頸部の筋攣縮には、ボツリヌス毒素局注を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

限局性強皮症には骨格筋の攣縮を伴う場合がある。これまで 7 例の報告があるが<sup>118-122</sup>、全例が linear scleroderma (linear scleroderma/limbs 5 例、Parry-Romberg 症候群 2 例)で、皮疹の下床の骨格筋に皮疹の出現と同時に様々な筋の収縮異常(筋痙攣、筋拘縮、腓返りなど)が出現している。全例で筋電図による評価が行われているが、その異常は dystonia、neuropathy、continuous muscle fiber activity、neuromyotonia、異常なしと多様であり、限局性強皮症における筋攣縮の機序が単一ではないことが推測される。

Taniguchi ら<sup>34</sup>が報告しているように、linear scleroderma では皮膚生検組織において神経細胞周囲の炎症細胞浸潤が見られるのが特徴であるが、Kumar ら<sup>120</sup>は筋電図で neuromyotonia が確認できた症例において、罹患筋の直上の皮膚病変の組織像において神経周囲の細胞浸潤が認められたと報告している。必ずしも炎症が筋に及んでいない症例でも筋の収縮異常が認められていることから、少なくとも一部の症例においては神経障害が筋症状の主要な要因である可能性が示唆される。

Linear scleroderma における脂肪組織や筋の萎縮が交感神経障害により生じているとする仮説があり、同症において筋病変・神経病変を網羅的調査した研究が行われている。Saad Magalhães ら<sup>123</sup>は、小児の linear scleroderma 9 例(linear scleroderma/limbs 7 例、Parry-Romberg 症候群 2 例)を対象に筋電図を調べたところ、皮疹の下床の筋に 8 例では筋原性変化(Parry-Romberg 症候群では 2 例とも咀嚼筋の筋原性変化)、1 例で神経原性変化を認め、四肢の運動神経と感覚神経の伝導速度に関する検討では大腿の深部に病変が及んでいる linear scleroderma 1 例において異常が認められたと報告している。これらの症例はいずれも活動性のある皮疹は有しておらず、筋電図所見に関連した筋症状は認められていない。著者らは、linear scleroderma では神経障害による subclinical な二次的筋病変が広汎に存在しており、その一部が稀に筋の収縮異常を引き起こすと推測している。

一方、限局性強皮症に炎症性ミオパチーを合併することがあり、これまでに筋生検により筋炎所見が確認できた炎症性ミオパチーを合併した症例が 10 例(linear scleroderma/limbs 4 例、circumscribed morphea 2 例、linear scleroderma/head 4 例)報告されている<sup>124-131</sup>。筋症状としては、筋力低下、易疲労感、筋萎縮が多いが、10 例中 1 例において筋痙攣が報告されている<sup>130</sup>。したがって、限局性強皮症患者に筋収縮の異常を認めた場合は、直接的な筋傷害がその病態に関与している可能性も考え、検査を進める必要がある。

治療については、抗痙攣薬、ボツリヌス毒素局注の有用性が示唆されている。過去に報告されている筋の収縮異常を伴った linear scleroderma/limbs 5 例のうち 3 例は抗痙攣薬(フェニトイン 2 例、チザニジン 1 例)が著効したと報告されている<sup>118, 120, 121</sup>。一方、Parry-Romberg 症候群 2 例については、いずれもボツリヌス毒素の局注により痙攣は良好にコントロール

出来たと報告されている<sup>119, 122</sup>。

Linear scleroderma で活動性の皮疹がある場合、筋の収縮異常は病変が深部にまで及んでいる可能性を示唆するため、ステロイド全身療法や免疫抑制薬の適応を判断する際の参考所見となる可能性がある。筋痙攣に対するステロイド全身療法や免疫抑制薬の治療効果については不明であるが、前述のボツリヌス毒素で良好なコントロールが得られた Parry-Romberg 症候群 2 例のうち 1 例では、ステロイド全身療法とメソトレキサートの併用療法は痙攣には全く無効であったと報告されている<sup>122</sup>。なお、明らかな筋炎が確認できれば、ステロイド全身療法や免疫抑制薬の適応と考えられるが、上記の 10 症例では、9 例にプレドニゾロン (5-70mg/day) が投与され 2 例で効果あり、5 例にメソトレキサートが投与され 3 例で効果あり、と報告されている<sup>121</sup>。

[CQ20] 脱毛を伴う活動性のある病変に対して有用な治療はあるか？

推奨文：剣創状強皮症では瘢痕性脱毛が生じるため、毛包の破壊を抑制するために速やかに全身療法を導入することを推奨する。

推奨度：1D

解説：

剣創状強皮症では、高頻度に脱毛を伴う。この脱毛は炎症と線維化による毛包の破壊が原因であり、進行した症例ではブラシュコ線に沿った線状～帯状の瘢痕性脱毛を生じる。一度破壊されてしまった毛包は再生が期待されないため、頭部に生じた剣創状強皮症で脱毛斑を伴う場合は、早急に全身療法を導入する必要がある。剣創状強皮症の脱毛を対象とした無作為化比較対照試験の報告はないが、pansclerotic morphea に対して全身療法を行い、下肢の硬化局面において皮疹の改善に伴い発毛が見られた症例が報告されている<sup>132</sup>。剣創状強皮症に対する全身療法については、CQ15、CQ16 を参考にステロイド全身療法や免疫抑制療法を行うことが推奨される。

[CQ21] 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対して有用な治療はあるか？

推奨文：

活動性のある病変には全身療法を行うことを推奨する。

活動性のない病変には理学療法を行うことを選択肢の一つとして提案する。

活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する。

推奨度：全身療法：1D、理学療法：2D、外科的治療：2D

関節周囲に生じた circumscribed morphea/deep variant、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea では、関節の屈曲拘縮・可動域制限を伴う。進行期にこうした症状が出現した場合は、症状の進行を抑制するために全身療法を速やかに導入する必要がある（CQ12 参照）。

一方、既に完成してしまった関節の屈曲拘縮・可動域制限には理学療法を行うことが多い論文で推奨されている<sup>2, 17, 133, 134</sup>。Rudolph と Leyden<sup>135</sup> は、発症後 6 年が経過して第 3 - 5 指の屈曲拘縮、手関節の橈側偏位、肘関節の高度な可動域制限を伴う小児の linear scleroderma（14 歳）に対して、自宅で受動的および能動的ストレッチを 1 日 2 回行ったところ、1 年後には肘関節の可動域は正常となり、手関節と指関節の可動域制限も顕著に改善したと報告している。現時点では理学療法の有用性に対する比較対照試験は行われておらず、その有用性については明らかではないが、同じ線維性疾患である全身性強皮症では指の屈曲拘縮に対する理学療法の有用性が示されている<sup>136</sup>。したがって、限局性強皮症に伴う関節の屈曲拘縮・可動域制限の予防・改善においても、理学療法を積極的に導入すべきと考えられる。

外科的治療については過去に十分検討されておらず、その有用性は明らかではない。しかし、活動性のある病変に対して外科的治療を行うと悪化させる可能性があるため、その適応は慎重に検討する必要がある。なお、Chazen ら<sup>137</sup> は、関節可動域制限に対して筋膜切開や皮膚移植などの外科的治療を行った限局性強皮症患者 7 例について検討し、これらの外科的治療は効果がないか、あるいは関節可動域を悪化させたと報告している。

[CQ22] 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？

推奨文：

疾患活動性が十分落ち着いている顔面・頭部の皮膚病変に対して、整容面の改善のため、外科的治療を選択肢の一つとして提案する。

活動性のある病変には外科的治療を行わないことを提案する。

推奨度：2D

解説：

剣創状強皮症や Parry-Romberg 症候群では、整容面の問題から患者は大きな精神的苦痛を負っており、肉体的および精神的に QOL が大きく障害されている。したがって、主に整容面の修復を目標として美容外科的手術が行われる。

Palmero ら<sup>138</sup> は、小児の剣創状強皮症あるいは Parry-Romberg 症候群に対して美容外科手術（自家脂肪注入、Medpor インプラント、骨セメントによる頭蓋形成、遊離単径皮弁）を施行した 10 例に後向きにアンケート調査を行い、容姿による不快感、自信喪失、いじめなどが手術に踏み切った主要因であること、容姿が最も QOL を下げていること、全例が追加手術を検討しており、他の患者にも手術を勧めたいと回答していることを報告している。

整容面の改善度を客観的に評価することは困難であるが、手術の主目的は患者の精神的な苦痛を取り除くことであり、その点からは美容外科手術は有用な治療の選択肢の一つと考えられる。なお、術後に再発する例も報告されており、疾患活動性が十分落ち着いてから手術に踏み切るのが適切と考えられる。

[CQ23] 脳病変に対して有用な治療はあるか？

推奨文：

脳病変によって生じる軽症のてんかん発作には抗てんかん薬を選択肢の一つとして推奨する。

活動性のある脳病変に全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作など中等症以上のてんかんを伴う場合は、ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用を選択肢の一つとして提案する。

推奨度：抗てんかん薬：1D、ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用：2D

解説：

限局性強皮症において最も高頻度にみられる脳神経症状はてんかんであり、各種抗てんかん薬がてんかん発作の治療に用いられている<sup>139-149</sup>。カルバマゼピン、オキシカルバゼピン、フェノバルビタール、バルプロ酸ナトリウム、トピラマート、クロバザム、プレガバリン、ニトラゼパム、ピガバトリン、スルチアム、ラモトリギンなどが使用されており、軽症例では抗てんかん薬は78%の症例において、てんかん発作のコントロールに有用であったと報告されている<sup>150</sup>。

全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作には、免疫抑制療法が必要である。最も高頻度に使用されているのは副腎皮質ステロイドで過去の報告例では80%で使用されており、90%の有効率と報告されている<sup>124, 140, 141, 143-145, 151, 152</sup>。しかし、副腎皮質ステロイド単独で治療されているのは1例のみであり<sup>111</sup>、メソトレキサートを併用した症例が4例<sup>140, 141, 144, 152</sup>、アザチオプリンを併用した症例が3例<sup>125, 129, 131</sup>、シクロホスファミドを併用した症例が2例<sup>145</sup>、ミコフェノール酸モフェチル<sup>140</sup>、インターフェロン- $\gamma$ <sup>143</sup>、免疫グロブリン大量静注療法<sup>151</sup>を併用した症例が1例ずつ報告されている。免疫グロブリン大量静注療法以外では症状の改善がみられたと報告されている<sup>151, 153</sup>。

持続性部分てんかんに機能的大脳半球切除術を施行した1例<sup>154</sup>、治療抵抗性のてんかん発作に対して部分皮質切除を施行した2例が報告されており<sup>151, 155</sup>、いずれも症状の改善がみられたとされている。その他、進行性多巣性白質脳症、脳卒中、末梢神経障害が副腎皮質ステロイドで良好にコントロールできた症例が報告されている<sup>156-158</sup>。また、不全片麻痺については、1例はステロイドパルスが有効、1例はステロイドパルスと免疫グロブリン大量静注療法が無効であったと報告されている<sup>151, 159</sup>。再発性頭痛や脳神経病変に対して副腎皮質ステロイド、メソトレキサート、ミコフェノール酸モフェチルが有効であった症例が報告されている<sup>140, 141, 160, 161</sup>。また、抗けいれん薬や抗うつ薬が症状の軽減に有効であったという報告もある<sup>142, 162, 163</sup>。視神経乳頭炎に対して、副腎皮質ステロイドやアザチオプリンが無効であった症例の報告がある<sup>143</sup>。脳血管炎が1例で報告されているが、MMFで改善している<sup>160</sup>。

以上より、脳病変によって生じる軽症のてんかん発作には抗てんかん薬が有用であり、全般性強直間代発作あるいは治療抵抗性のてんかん発作など中等症以上のてんかんには、

ステロイド全身療法と免疫抑制薬の併用が有用であると考えられる。

## 文献

- [1] Tuffanelli DL, Winkelmann RK: Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961, 84:359-71. ( レベル )
- [2] Peterson LS, Nelson AM, Su WP: Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995, 70:1068-76. ( レベル )
- [3] Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006, 18:606-13. ( レベル )
- [4] Zulian F, Athreya BH, Laxer R, Nelson AM, Feitosa de Oliveira SK, Punaro MG, Cuttica R, Higgins GC, Van Suijlekom-Smit LW, Moore TL, Lindsley C, Garcia-Consuegra J, Esteves Hilário MO, Lepore L, Silva CA, Machado C, Garay SM, Uziel Y, Martini G, Foeldvari I, Peserico A, Woo P, Harper J, (PRES) JSWGotPRES: Juvenile localized scleroderma: clinical and epidemiological features in 750 children. An international study. Rheumatology (Oxford) 2006, 45:614-20. ( レベル )
- [5] Peterson LS, Nelson AM, Su WP, Mason T, O'Fallon WM, Gabriel SE: The epidemiology of morphea (localized scleroderma) in Olmsted County 1960-1993. J Rheumatol 1997, 24:73-80. ( レベル )
- [6] Marzano AV, Menni S, Parodi A, Borghi A, Fuligni A, Fabbri P, Caputo R: Localized scleroderma in adults and children. Clinical and laboratory investigations on 239 cases. Eur J Dermatol 2003, 13:171-6. ( レベル )
- [7] Leitenberger JJ, Cayce RL, Haley RW, Adams-Huet B, Bergstresser PR, Jacobe HT: Distinct autoimmune syndromes in morphea: a review of 245 adult and pediatric cases. Arch Dermatol 2009, 145:545-50. ( レベル )
- [8] Christen-Zaech S, Hakim MD, Afsar FS, Paller AS: Pediatric morphea (localized scleroderma): review of 136 patients. J Am Acad Dermatol 2008, 59:385-96. ( レベル )
- [9] Weibel L, Harper JI: Linear morphoea follows Blaschko's lines. Br J Dermatol 2008, 159:175-81. ( レベル )
- [10] Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K: Clinical characteristics associated with antihistone antibodies in patients with localized scleroderma. J Am Acad Dermatol 1994, 31:567-71. ( レベル )
- [11] Sato S, Fujimoto M, Ihn H, Kikuchi K, Takehara K: Antigen specificity of antihistone antibodies in localized scleroderma. Arch Dermatol 1994, 130:1273-7. ( レベル )
- [12] Mayes MD: Classification and epidemiology of scleroderma. Semin Cutan Med Surg 1998, 17:22-6. ( レベル )
- [13] Tuffanelli DL: Localized scleroderma. Semin Cutan Med Surg 1998, 17:27-33. ( レベル )
- [14] Salmon-Ehr V, Eschard C, Kalis B: [Morphea: classification and management]. Ann

Dermatol Venereol 1998, 125:283-90. ( レベル )

[15] Vierra E, Cunningham BB: Morphea and localized scleroderma in children. Semin Cutan Med Surg 1999, 18:210-25. ( レベル )

[16] Hawk A, English JC: Localized and systemic scleroderma. Semin Cutan Med Surg 2001, 20:27-37. ( レベル )

[17] Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D: Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol 2006, 24:374-92. ( レベル ) [18] Bielsa I, Ariza A: Deep morphea. Semin Cutan Med Surg 2007, 26:90-5. ( レベル )

[19] Kencka D, Blaszczyk M, Jabłońska S: Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. Dermatology 1995, 190:203-6. ( レベル )

[20] Jablonska S, Blaszczyk M: Is superficial morphea synonymous with atrophoderma Pasini-Pierini? J Am Acad Dermatol 2004, 50:979-80; author reply 80. ( レベル )

[21] McNiff JM, Glusac EJ, Lazova RZ, Carroll CB: Morphea limited to the superficial reticular dermis: an underrecognized histologic phenomenon. Am J Dermatopathol 1999, 21:315-9. ( レベル )

[22] Sawamura D, Yaguchi T, Hashimoto I, Nomura K, Konta R, Umeki K: Coexistence of generalized morphea with histological changes in lichen sclerosus et atrophicus and lichen planus. J Dermatol 1998, 25:409-11. ( レベル )

[23] Uitto J, Santa Cruz DJ, Bauer EA, Eisen AZ: Morphea and lichen sclerosus et atrophicus. Clinical and histopathologic studies in patients with combined features. J Am Acad Dermatol 1980, 3:271-9. ( レベル )

[24] Shono S, Imura M, Ota M, Osaku A, Shinomiya S, Toda K: Lichen sclerosus et atrophicus, morphea, and coexistence of both diseases. Histological studies using lectins. Arch Dermatol 1991, 127:1352-6. ( レベル )

[25] Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F: Genital lichen sclerosus associated with morphea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. Br J Dermatol 2000, 143:598-603. ( レベル )

[26] Patterson JA, Ackerman AB: Lichen sclerosus et atrophicus is not related to morphea. A clinical and histologic study of 24 patients in whom both conditions were reputed to be present simultaneously. Am J Dermatopathol 1984, 6:323-35. ( レベル )

[27] Kowalewski C, Kozłowska A, Górská M, Woźniak K, Krajewski M, Blaszczyk M, Jabłońska S: Alterations of basement membrane zone and cutaneous microvasculature in morphea and extragenital lichen sclerosus. Am J Dermatopathol 2005, 27:489-96. ( レベル )

[28] Trattner A, David M, Sandbank M: Bullous morphea: a distinct entity? Am J Dermatopathol 1994, 16:414-7. ( レベル )

- [29] Diaz-Perez JL, Connolly SM, Winkelmann RK: Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980, 116:169-73. ( レベル )
- [30] Maragh SH, Davis MD, Bruce AJ, Nelson AM: Disabling pansclerotic morphea: clinical presentation in two adults. *J Am Acad Dermatol* 2005, 53:S115-9. ( レベル )
- [31] Ferrandiz C, Henkes J, González J, Peyri J: [Incapacitating pansclerotic morphea in childhood]. *Med Cutan Ibero Lat Am* 1981, 9:377-82. ( レベル )
- [32] Parodi PC, Riberti C, Draganic Stinco D, Patrone P, Stinco G: Squamous cell carcinoma arising in a patient with long-standing pansclerotic morphea. *Br J Dermatol* 2001, 144:417-9. ( レベル )
- [33] Wollina U, Buslau M, Weyers W: Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2002, 19:151-4. ( レベル )
- [34] Taniguchi T, Asano Y, Tamaki Z, Akamata K, Aozasa N, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Sugita M, Sumida H, Kuwano Y, Miyazaki M, Yanaba K, Sato S: Histological features of localized scleroderma 'en coup de sabre': a study of 16 cases. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2014, 28:1805-10. ( レベル )
- [35] Falanga V, Medsger TA, Reichlin M: Antinuclear and anti-single-stranded DNA antibodies in morphea and generalized morphea. *Arch Dermatol* 1987, 123:350-3. ( レベル )
- [36] Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A: Antihistone antibodies in scleroderma. *Dermatology* 1995, 191:16-8. ( レベル )
- [37] Takehara K, Sato S: Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44:274-9. ( レベル )
- [38] Zachariae H, Halkier-Sørensen L, Heickendorff L: Serum aminoterminal propeptide of type III procollagen in progressive systemic sclerosis and localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 1989, 69:66-70. ( レベル )
- [39] Kikuchi K, Sato S, Kadono T, Ihn H, Takehara K: Serum concentration of procollagen type I carboxyterminal propeptide in localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1994, 130:1269-72. ( レベル )
- [40] Person JR, Su WP: Subcutaneous morphoea: a clinical study of sixteen cases. *Br J Dermatol* 1979, 100:371-80. ( レベル )
- [41] Bielsa I, Cid M, Herrero C, Cardellach F: [Generalized morphea: systemic aspects of a skin disease. Description of 12 cases and review of the literature]. *Med Clin (Barc)* 1985, 85:171-4. ( レベル )
- [42] Hasegawa M, Fujimoto M, Hayakawa I, Matsushita T, Nishijima C, Yamazaki M, Takehara K, Sato S: Anti-phosphatidylserine-prothrombin complex antibodies in patients with localized scleroderma. *Clin Exp Rheumatol* 2006, 24:19-24. ( レベル )

- [43] Uziel Y, Krafchik BR, Feldman B, Silverman ED, Rubin LA, Laxer RM: Serum levels of soluble interleukin-2 receptor. A marker of disease activity in localized scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37:898-901. ( レベル )
- [44] Ihn H, Sato S, Fujimoto M, Kikuchi K, Takehara K: Clinical significance of serum levels of soluble interleukin-2 receptor in patients with localized scleroderma. *Br J Dermatol* 1996, 134:843-7. ( レベル )
- [45] Schanz S, Fierlbeck G, Ulmer A, Schmalzing M, Kümmerle-Deschner J, Claussen CD, Horger M: Localized scleroderma: MR findings and clinical features. *Radiology* 2011, 260:817-24. ( レベル )
- [46] Moore TL, Vij S, Murray AK, Bhushan M, Griffiths CE, Herrick AL: Pilot study of dual-wavelength (532 and 633 nm) laser Doppler imaging and infrared thermography of morphoea. *Br J Dermatol* 2009, 160:864-7. ( レベル )
- [47] Wortsman X, Wortsman J, Sazunic I, Carreño L: Activity assessment in morphea using color Doppler ultrasound. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65:942-8. ( レベル )
- [48] Weibel L, Howell KJ, Visentin MT, Rudiger A, Denton CP, Zulian F, Woo P, Harper JI: Laser Doppler flowmetry for assessing localized scleroderma in children. *Arthritis Rheum* 2007, 56:3489-95. ( レベル )
- [49] Shaw LJ, Shipley J, Newell EL, Harris N, Clinch JG, Lovell CR: Scanning laser Doppler imaging may predict disease progression of localized scleroderma in children and young adults. *Br J Dermatol* 2013, 169:152-5. ( レベル )
- [50] Cosnes A, Anglade MC, Revuz J, Radier C: Thirteen-megahertz ultrasound probe: its role in diagnosing localized scleroderma. *Br J Dermatol* 2003, 148:724-9. ( レベル )
- [51] Li SC, Liebling MS, Haines KA: Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:1316-9. ( レベル )
- [52] Blaszczyk M, Królicki L, Krasu M, Glinska O, Jablonska S: Progressive facial hemiatrophy: central nervous system involvement and relationship with scleroderma en coup de sabre. *J Rheumatol* 2003, 30:1997-2004. ( レベル )
- [53] Dumford K, Anderson JC: CT and MRI findings in sclerodermatous chronic graft vs. host disease. *Clin Imaging* 2001, 25:138-40. ( レベル )
- [54] Saxton-Daniels S, Jacobe HT: An evaluation of long-term outcomes in adults with pediatric-onset morphea. *Arch Dermatol* 2010, 146:1044-5. ( レベル )
- [55] Mirsky L, Chakkittakandiyil A, Laxer RM, O'Brien C, Pope E: Relapse after systemic treatment in paediatric morphoea. *Br J Dermatol* 2012, 166:443-5. ( レベル )
- [56] Piram M, McCuaig CC, Saint-Cyr C, Marcoux D, Hatami A, Haddad E, Powell J: Short- and long-term outcome of linear morphoea in children. *Br J Dermatol* 2013, 169:1265-71. ( レベル )

- [57] Tollefson MM, Witman PM: En coup de sabre morphea and Parry-Romberg syndrome: a retrospective review of 54 patients. *J Am Acad Dermatol* 2007, 56:257-63. ( レベル )
- [58] Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, Alpigliani MG, Alessio M, Paradisi M, Woo P, Zulian F, (PRES) JSWGotPRES: Ocular involvement in children with localised scleroderma: a multi-centre study. *Br J Ophthalmol* 2007, 91:1311-4. ( レベル )
- [59] Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K: Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:771-4. ( レベル )
- [60] LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, Jablonska S, Krieg T, Medsger TA, Rowell N, Wollheim F: Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988, 15:202-5. ( レベル )
- [61] Fett N, Werth VP: Update on morphea: part I. Epidemiology, clinical presentation, and pathogenesis. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64:217-28; quiz 29-30. ( レベル )
- [62] Soma Y, Tamaki T, Kikuchi K, Abe M, Igarashi A, Takehara K, Ishibashi Y: Coexistence of morphea and systemic sclerosis. *Dermatology* 1993, 186:103-5. ( レベル )
- [63] Yamakage A, Ishikawa H: Generalized morphea-like scleroderma occurring in people exposed to organic solvents. *Dermatologica* 1982, 165:186-93. ( レベル )
- [64] Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridauro-Sanz C, Carrasco Daza D, Sosa-de-Martinez C, Ruiz-Maldonado R: Scleroderma 'en coup de sabre' and progressive facial hemiatrophy. Is it possible to differentiate them? *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2002, 16:361-6. ( レベル )
- [65] Martini G, Murray KJ, Howell KJ, Harper J, Atherton D, Woo P, Zulian F, Black CM: Juvenile-onset localized scleroderma activity detection by infrared thermography. *Rheumatology (Oxford)* 2002, 41:1178-82. ( レベル )
- [66] Dytoc MT, Kossintseva I, Ting PT: First case series on the use of calcipotriol-betamethasone dipropionate for morphoea. *Br J Dermatol* 2007, 157:615-8. ( レベル )
- [67] Sapadin AN, Fleischmajer R: Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002, 138:99-105. ( レベル )
- [68] Fett N, Werth VP: Update on morphea: part II. Outcome measures and treatment. *J Am Acad Dermatol* 2011, 64:231-42; quiz 43-4. ( レベル )
- [69] Kroft EB, Groeneveld TJ, Seyger MM, de Jong EM: Efficacy of topical tacrolimus 0.1% in active plaque morphea: randomized, double-blind, emollient-controlled pilot study. *Am J Clin Dermatol* 2009, 10:181-7. ( レベル )
- [70] Stefanaki C, Stefanaki K, Kontochristopoulos G, Antoniou C, Stratigos A, Nicolaidou E, Gregoriou S, Katsambas A: Topical tacrolimus 0.1% ointment in the treatment of localized

scleroderma. An open label clinical and histological study. *J Dermatol* 2008, 35:712-8. ( レベル )

[71] Mancuso G, Berdondini RM: Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003, 13:590-2. ( レベル )

[72] Mancuso G, Berdondini RM: Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005, 152:180-2. ( レベル )

[73] Cantisani C, Miraglia E, Richetta AG, Mattozzi C, Calvieri S: Generalized morphea successfully treated with tacrolimus 0.1% ointment. *J Drugs Dermatol* 2013, 12:14-5. ( レベル )

[74] Joly P, Bamberger N, Crickx B, Belaich S: Treatment of severe forms of localized scleroderma with oral corticosteroids: follow-up study on 17 patients. *Arch Dermatol* 1994, 130:663-4. ( レベル )

[75] Zulian F, Martini G, Vallongo C, Vittadello F, Falcini F, Patrizi A, Alessio M, La Torre F, Podda RA, Gerloni V, Cutrone M, Belloni-Fortina A, Paradisi M, Martino S, Perilongo G: Methotrexate treatment in juvenile localized scleroderma: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 2011, 63:1998-2006. ( レベル )

[76] Seyger MM, van den Hoogen FH, de Boo T, de Jong EM: Low-dose methotrexate in the treatment of widespread morphea. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39:220-5. ( レベル )

[77] Uziel Y, Feldman BM, Krafchik BR, Yeung RS, Laxer RM: Methotrexate and corticosteroid therapy for pediatric localized scleroderma. *J Pediatr* 2000, 136:91-5. ( レベル )

[78] Kreuter A, Gambichler T, Breuckmann F, Rotterdam S, Freitag M, Stuecker M, Hoffmann K, Altmeyer P: Pulsed high-dose corticosteroids combined with low-dose methotrexate in severe localized scleroderma. *Arch Dermatol* 2005, 141:847-52. ( レベル )

[79] Torok KS, Arkachaisri T: Methotrexate and corticosteroids in the treatment of localized scleroderma: a standardized prospective longitudinal single-center study. *J Rheumatol* 2012, 39:286-94. ( レベル )

[80] Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JJ: Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006, 155:1013-20. ( レベル )

[81] Kroft EB, Creemers MC, van den Hoogen FH, Boezeman JB, de Jong EM: Effectiveness, side-effects and period of remission after treatment with methotrexate in localized scleroderma and related sclerotic skin diseases: an inception cohort study. *Br J Dermatol* 2009, 160:1075-82. ( レベル )

[82] Fitch PG, Rettig P, Burnham JM, Finkel TH, Yan AC, Akin E, Cron RQ: Treatment of pediatric localized scleroderma with methotrexate. *J Rheumatol* 2006, 33:609-14. ( レベル )

- [83] Cox D, O' Regan G, Collins S, Byrne A, Irvine A, Watson R: Juvenile localised scleroderma: a retrospective review of response to systemic treatment. *Ir J Med Sci* 2008, 177:343-6. ( レベル )
- [84] Strauss RM, Bhushan M, Goodfield MJ: Good response of linear scleroderma in a child to ciclosporin. *Br J Dermatol* 2004, 150:790-2. ( レベル )
- [85] Pérez Crespo M, Betlloch Mas I, Mataix Díaz J, Lucas Costa A, Ballester Nortes I: Rapid response to cyclosporine and maintenance with methotrexate in linear scleroderma in a young girl. *Pediatr Dermatol* 2009, 26:118-20. ( レベル )
- [86] Martini G, Ramanan AV, Falcini F, Girschick H, Goldsmith DP, Zulian F: Successful treatment of severe or methotrexate-resistant juvenile localized scleroderma with mycophenolate mofetil. *Rheumatology (Oxford)* 2009, 48:1410-3. ( レベル )
- [87] Strober BE: Generalized morphea. *Dermatol Online J* 2003, 9:24. ( レベル )
- [88] Kerscher M, Volkenandt M, Meurer M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M: Treatment of localised scleroderma with PUVA bath photochemotherapy. *Lancet* 1994, 343:1233. ( レベル )
- [89] Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M: Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995, 346:1166. ( レベル )
- [90] Stege H, Berneburg M, Humke S, Klammer M, Grewe M, Grether-Beck S, Boedeker R, Diepgen T, Dierks K, Goerz G, Ruzicka T, Krutmann J: High-dose UVA1 radiation therapy for localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36:938-44. ( レベル )
- [91] Kerscher M, Volkenandt M, Gruss C, Reuther T, von Kobyletzki G, Freitag M, Dirschka T, Altmeyer P: Low-dose UVA phototherapy for treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 38:21-6. ( レベル )
- [92] Gruss CJ, Von Kobyletzki G, Behrens-Williams SC, Lininger J, Reuther T, Kerscher M, Altmeyer P: Effects of low dose ultraviolet A-1 phototherapy on morphea. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2001, 17:149-55. ( レベル )
- [93] de Rie MA, Enomoto DN, de Vries HJ, Bos JD: Evaluation of medium-dose UVA1 phototherapy in localized scleroderma with the cutometer and fast Fourier transform method. *Dermatology* 2003, 207:298-301. ( レベル )
- [94] Sator PG, Radakovic S, Schulmeister K, Hönigsmann H, Tanew A: Medium-dose is more effective than low-dose ultraviolet A1 phototherapy for localized scleroderma as shown by 20-MHz ultrasound assessment. *J Am Acad Dermatol* 2009, 60:786-91. ( レベル )
- [95] Andres C, Kollmar A, Mempel M, Hein R, Ring J, Eberlein B: Successful ultraviolet A1 phototherapy in the treatment of localized scleroderma: a retrospective and prospective study. *Br J Dermatol* 2010, 162:445-7. ( レベル )
- [96] Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Jansen T, Hoffmann M, Hoffmann K, Altmeyer

- P, von Kobyletzki G, Bacharach-Buhles M: Combined treatment with calcipotriol ointment and low-dose ultraviolet A1 phototherapy in childhood morphea. *Pediatr Dermatol* 2001, 18:241-5. ( レベル )
- [97] Jacobe HT, Cayce R, Nguyen J: UVA1 phototherapy is effective in darker skin: a review of 101 patients of Fitzpatrick skin types I-V. *Br J Dermatol* 2008, 159:691-6. ( レベル )
- [98] Wang F, Garza LA, Cho S, Kafi R, Hammerberg C, Quan T, Hamilton T, Mayes M, Ratanatharathorn V, Voorhees JJ, Fisher GJ, Kang S: Effect of increased pigmentation on the antifibrotic response of human skin to UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2008, 144:851-8. ( レベル )
- [99] Kerscher M, Meurer M, Sander C, Volkenandt M, Lehmann P, Plewig G, Röcken M: PUVA bath photochemotherapy for localized scleroderma. Evaluation of 17 consecutive patients. *Arch Dermatol* 1996, 132:1280-2. ( レベル )
- [100] Usmani N, Murphy A, Veale D, Goulden V, Goodfield M: Photochemotherapy for localized morphoea: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33:698-704. ( レベル )
- [101] El-Mofty M, Zaher H, Bosseila M, Yousef R, Saad B: Low-dose broad-band UVA in morphea using a new method for evaluation. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2000, 16:43-9. ( レベル )
- [102] El-Mofty M, Mostafa W, El-Darouty M, Bosseila M, Nada H, Yousef R, Esmat S, El-Lawindy M, Assaf M, El-Enani G: Different low doses of broad-band UVA in the treatment of morphea and systemic sclerosis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2004, 20:148-56. ( レベル )
- [103] Kreuter A, Hyun J, Stücker M, Sommer A, Altmeyer P, Gambichler T: A randomized controlled study of low-dose UVA1, medium-dose UVA1, and narrowband UVB phototherapy in the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2006, 54:440-7. ( レベル )
- [104] Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L: First case series on the use of imiquimod for morphoea. *Br J Dermatol* 2005, 153:815-20. ( レベル )
- [105] Campione E, Paternò EJ, Diluvio L, Orlandi A, Bianchi L, Chimenti S: Localized morphea treated with imiquimod 5% and dermoscopic assessment of effectiveness. *J Dermatolog Treat* 2009, 20:10-3. ( レベル )
- [106] Cunningham BB, Landells ID, Langman C, Sailer DE, Paller AS: Topical calcipotriene for morphea/linear scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1998, 39:211-5. ( レベル )
- [107] Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA: Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol* 2010, 146:601-4. ( レベル )
- [108] Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N: Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2010, 63:e102-4. ( レベル )

- [109] Inamo Y, Ochiai T: Successful combination treatment of a patient with progressive juvenile localized scleroderma (morphea) using imatinib, corticosteroids, and methotrexate. *Pediatr Dermatol* 2013, 30:e191-3. ( レベル )
- [110] Coelho-Macias V, Mendes-Bastos P, Assis-Pacheco F, Cardoso J: Imatinib: a novel treatment approach for generalized morphea. *Int J Dermatol* 2014, 53:1299-302. ( レベル )
- [111] Cribier B, Faradji T, Le Coz C, Oberling F, Grosshans E: Extracorporeal photochemotherapy in systemic sclerosis and severe morphea. *Dermatology* 1995, 191:25-31. ( レベル )
- [112] Schlaak M, Friedlein H, Kauer F, Renner R, Rogalski C, Simon JC: Successful therapy of a patient with therapy recalcitrant generalized bullous scleroderma by extracorporeal photopheresis and mycophenolate mofetil. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2008, 22:631-3. ( レベル )
- [113] Falanga V, Medsger TA: D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990, 126:609-12. ( レベル )
- [114] Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM: Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta Derm Venereol* 2000, 80:26-7. ( レベル )
- [115] Batchelor R, Lamb S, Goulden V, Stables G, Goodfield M, Merchant W: Photodynamic therapy for the treatment of morphoea. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33:661-3. ( レベル )
- [116] Hulshof MM, Bouwes Bavinck JN, Bergman W, Masclee AA, Heickendorff L, Breedveld FC, Dijkmans BA: Double-blind, placebo-controlled study of oral calcitriol for the treatment of localized and systemic scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 2000, 43:1017-23. ( レベル )
- [117] Hunzelmann N, Anders S, Fierlbeck G, Hein R, Herrmann K, Albrecht M, Bell S, Muche R, Wehner-Caroli J, Gaus W, Krieg T: Double-blind, placebo-controlled study of intralesional interferon gamma for the treatment of localized scleroderma. *J Am Acad Dermatol* 1997, 36:433-5. ( レベル )
- [118] Papadimitriou A, Chroni E, Anastasopoulos I, Avramidis T, Hadjigeorgiou G, Koutroumanidis M: Continuous muscle fiber activity associated with morphea (localized scleroderma). *Neurology* 1998, 51:1763-4. ( レベル )
- [119] Kim HJ, Jeon BS, Lee KW: Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 2000, 57:576-80. ( レベル )
- [120] Kumar A, Jain R, Daga J: Simultaneous occurrence of neuromyotonia and morphoea: a cause-effect relationship? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006, 77:802. ( レベル )
- [121] Zivkovic SA, Lacomis D, Medsger TA: Muscle cramps associated with localized scleroderma skin lesions: focal dystonia, neuromyotonia, or nerve entrapment? *J Rheumatol* 2006, 33:2549. ( レベル )

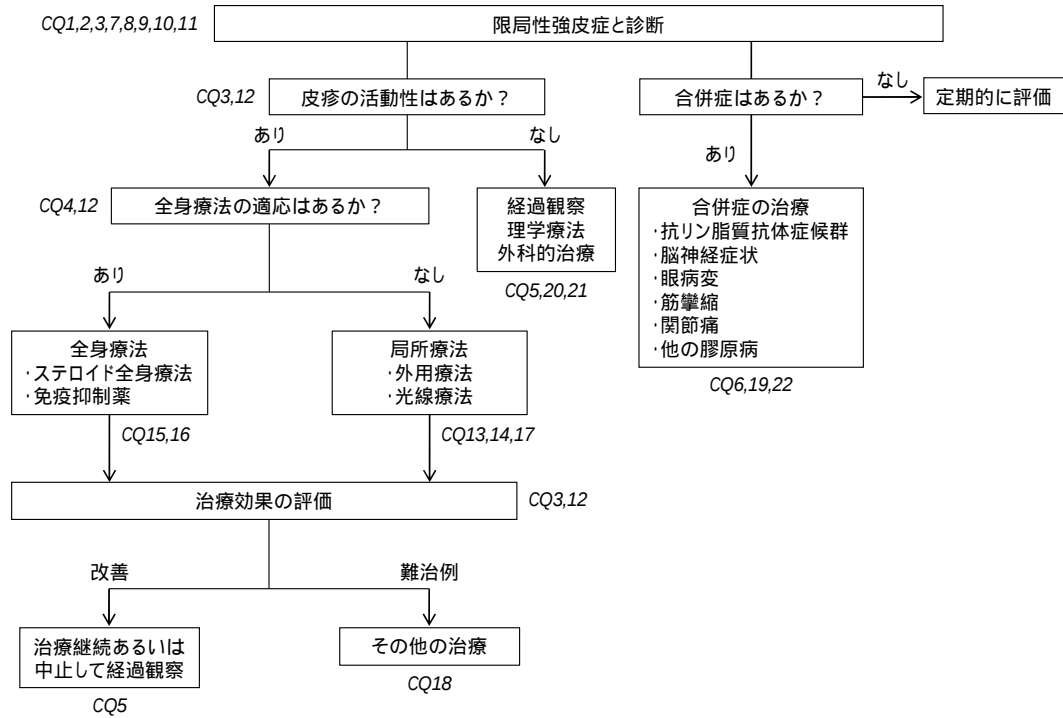
- [122] Cañas CA, Orozco JL, Paredes AC, Bonilla-Abadía F: Successful treatment of hemifacial myokymia and dystonia associated to linear scleroderma "en coup de sabre" with repeated botox injections. *Case Rep Med* 2012, 2012:691314. ( レベル )
- [123] Saad Magalhães C, Fernandes TeA, Fernandes TD, Resende LA: A cross-sectional electromyography assessment in linear scleroderma patients. *Pediatr Rheumatol Online J* 2014, 12:27. ( レベル )
- [124] David J, Wilson J, Woo P: Scleroderma 'en coup de sabre'. *Ann Rheum Dis* 1991, 50:260-2. ( レベル )
- [125] Dunne JW, Heye N, Edis RH, Kakulas BA: Necrotizing inflammatory myopathy associated with localized scleroderma. *Muscle Nerve* 1996, 19:1040-2. ( レベル )
- [126] Richardson RF, Katirji B, Rodgers MS, Preston DC, Shapiro BE: Inflammatory myopathy in hemiatrophy resulting from linear scleroderma. *J Clin Neuromuscul Dis* 2000, 2:73-7. ( レベル )
- [127] Schwartz RA, Tedesco AS, Stern LZ, Kaminska AM, Haraldsen JM, Grekin DA: Myopathy associated with sclerodermal facial hemiatrophy. *Arch Neurol* 1981, 38:592-4. ( レベル )
- [128] Sommerlad M, Bull R, Gorman C: Morphoea with myositis: a rare association. *Case Rep Rheumatol* 2011, 2011:134705. ( レベル )
- [129] Voermans NC, Pillen S, de Jong EM, Creemers MC, Lammens M, van Alfen N: Morphea profunda presenting as a neuromuscular mimic. *J Clin Neuromuscul Dis* 2008, 9:407-14. ( レベル )
- [130] Miike T, Ohtani Y, Hattori S, Ono T, Kageshita T, Matsuda I: Childhood-type myositis and linear scleroderma. *Neurology* 1983, 33:928-30. ( レベル )
- [131] Zivković SA, Freiberg W, Lacomis D, Domsic RT, Medsger TA: Localized scleroderma and regional inflammatory myopathy. *Neuromuscul Disord* 2014, 24:425-30. ( レベル )
- [132] Neustadter JH, Samarin F, Carlson KR, Girardi M: Extracorporeal photochemotherapy for generalized deep morphea. *Arch Dermatol* 2009, 145:127-30. ( レベル )
- [133] Rosenkranz ME, Agle LM, Efthimiou P, Lehman TJ: Systemic and localized scleroderma in children: current and future treatment options. *Paediatr Drugs* 2006, 8:85-97. ( レベル )
- [134] Ghersetich I, Teofoli P, Benci M, Innocenti S, Lotti T: Localized scleroderma. *Clin Dermatol* 1994, 12:237-42. ( レベル )
- [135] Rudolph RI, Leyden JJ: Physiatrics for deforming linear scleroderma. *Arch Dermatol* 1976, 112:995-7. ( レベル )
- [136] Mugii N, Hasegawa M, Matsushita T, Kondo M, Orito H, Yanaba K, Komura K,

- Hayakawa I, Hamaguchi Y, Ikuta M, Tachino K, Fujimoto M, Takehara K, Sato S: The efficacy of self-administered stretching for finger joint motion in Japanese patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2006, 33:1586-92. ( レベル )
- [137] CHAZEN EM, COOK CD, COHEN J: Focal scleroderma. Report of 19 cases in children. *J Pediatr* 1962, 60:385-93. ( レベル )
- [138] Palmero ML, Uziel Y, Laxer RM, Forrest CR, Pope E: En coup de sabre scleroderma and Parry-Romberg syndrome in adolescents: surgical options and patient-related outcomes. *J Rheumatol* 2010, 37:2174-9. ( レベル )
- [139] Kister I, Inglese M, Laxer RM, Herbert J: Neurologic manifestations of localized scleroderma: a case report and literature review. *Neurology* 2008, 71:1538-45. ( レベル )
- [140] Fain ET, Mannion M, Pope E, Young DW, Laxer RM, Cron RQ: Brain cavernomas associated with en coup de sabre linear scleroderma: Two case reports. *Pediatr Rheumatol Online J* 2011, 9:18. ( レベル )
- [141] Holland KE, Steffes B, Nocton JJ, Schwabe MJ, Jacobson RD, Drolet BA: Linear scleroderma en coup de sabre with associated neurologic abnormalities. *Pediatrics* 2006, 117:e132-6. ( レベル )
- [142] MOURA RA: Progressive facial hemiatrophia. Report of a case showing ocular and neuro-ophthalmologic changes. *Am J Ophthalmol* 1963, 55:635-9. ( レベル )
- [143] Obermoser G, Pfausler BE, Linder DM, Sepp NT: Scleroderma en coup de sabre with central nervous system and ophthalmologic involvement: treatment of ocular symptoms with interferon gamma. *J Am Acad Dermatol* 2003, 49:543-6. ( レベル )
- [144] Sartori S, Martini G, Calderone M, Patrizi A, Gobbi G, Zulian F: Severe epilepsy preceding by four months the onset of scleroderma en coup de sabre. *Clin Exp Rheumatol* 2009, 27:64-7. ( レベル )
- [145] Stone J, Franks AJ, Guthrie JA, Johnson MH: Scleroderma "en coup de sabre": pathological evidence of intracerebral inflammation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001, 70:382-5. ( レベル )
- [146] Chiang KL, Chang KP, Wong TT, Hsu TR: Linear scleroderma "en coup de sabre": initial presentation as intractable partial seizures in a child. *Pediatr Neonatol* 2009, 50:294-8. ( レベル )
- [147] Grosso S, Fioravanti A, Biasi G, Conversano E, Marcolongo R, Morgese G, Balestri P: Linear scleroderma associated with progressive brain atrophy. *Brain Dev* 2003, 25:57-61. ( レベル )
- [148] Asher SW, Berg BO: Progressive hemifacial atrophy: report of three cases, including one observed over 43 years, and computed tomographic findings. *Arch Neurol* 1982, 39:44-6. ( レベル )

- [149] Verhelst HE, Beele H, Joos R, Vanneuville B, Van Coster RN: Hippocampal atrophy and developmental regression as first sign of linear scleroderma "en coup de sabre". *Eur J Paediatr Neurol* 2008, 12:508-11. ( レベル )
- [150] Amaral TN, Peres FA, Lapa AT, Marques-Neto JF, Appenzeller S: Neurologic involvement in scleroderma: a systematic review. *Semin Arthritis Rheum* 2013, 43:335-47. ( レベル )
- [151] Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszał E, Mandera M: Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial sclerodermia, and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006, 22:409-15. ( レベル )
- [152] Kasapçopur O, Ozkan HC, Tüysüz B: Linear scleroderma en coup de sabre and brain calcification: is there a pathogenic relationship? *J Rheumatol* 2003, 30:2724-5; author reply 5. ( レベル )
- [153] Sathornsumetee S, Schanberg L, Rabinovich E, Lewis D, Weisleder P: Parry-Romberg syndrome with fatal brain stem involvement. *J Pediatr* 2005, 146:429-31. ( レベル )
- [154] Carreño M, Donaire A, Barceló MI, Rumià J, Falip M, Agudo R, Bargalló N, Setoain X, Boget T, Raspall A, Pintor L, Ribalta T: Parry Romberg syndrome and linear scleroderma in coup de sabre mimicking Rasmussen encephalitis. *Neurology* 2007, 68:1308-10. ( レベル )
- [155] Chung MH, Sum J, Morrell MJ, Horoupian DS: Intracerebral involvement in scleroderma en coup de sabre: report of a case with neuropathologic findings. *Ann Neurol* 1995, 37:679-81. ( レベル )
- [156] Böckle BC, Willeit J, Freund M, Sepp NT: Neurological picture. Unexplained muscle atrophy as the unique preceding symptom of bilateral linear morphea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2009, 80:310-1. ( レベル )
- [157] Hahn JS, Harris BT, Gutierrez K, Sandborg C: Progressive multifocal leukoencephalopathy in a 15-year-old boy with scleroderma and secondary amyloidosis. *Pediatrics* 1998, 102:1475-9. ( レベル )
- [158] Kanzato N, Matsuzaki T, Komine Y, Saito M, Saito A, Yoshio T, Suehara M: Localized scleroderma associated with progressing ischemic stroke. *J Neurol Sci* 1999, 163:86-9. ( レベル )
- [159] Unterberger I, Trinkä E, Engelhardt K, Muigg A, Eller P, Wagner M, Sepp N, Bauer G: Linear scleroderma "en coup de sabre" coexisting with plaque-morphea: neuroradiological manifestation and response to corticosteroids. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, 74:661-4. ( レベル )
- [160] Holl-Wieden A, Klink T, Klink J, Warmuth-Metz M, Girschick HJ: Linear scleroderma 'en coup de sabre' associated with cerebral and ocular vasculitis. *Scand J Rheumatol* 2006, 35:402-4. ( レベル )

- [161] Menascu S, Padeh S, Hoffman C, Ben-Zeev B: Parry-Romberg syndrome presenting as status migrainosus. *Pediatr Neurol* 2009, 40:321-3. ( レベル )
- [162] Higashi Y, Kanekura T, Fukumaru K, Kanzaki T: Scleroderma en coup de sabre with central nervous system involvement. *J Dermatol* 2000, 27:486-8. ( レベル )
- [163] Maletic J, Tsirka V, Ioannides P, Karacostas D, Taskos N: Parry-Romberg Syndrome Associated with Localized Scleroderma. *Case Rep Neurol* 2010, 2:57-62. ( レベル )

## 限局性強皮症の診療アルゴリズム



## 好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類の作成に向けて

|       |             |                             |
|-------|-------------|-----------------------------|
| 研究分担者 | <b>山本俊幸</b> | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授           |
| 研究分担者 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授          |
| 研究分担者 | <b>石川 治</b> | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授        |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>長谷川稔</b> | 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 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授             |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授           |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

好酸球性筋膜炎は、四肢の対称性びまん性皮膚硬化を生じるもので、手指の浮腫性腫脹やレイノー現象、内臓病変を欠く。組織学的には、筋膜の肥厚と好酸球を含む細胞浸潤を認める。本邦における本症の頻度は低いため、分類基準・診断基準は未だない。本研究では、好酸球性筋膜炎の診断基準項目を策定したが、全身性強皮症を始めとするいくつかの疾患を除外する必要がある。併せて、重症度分類も作成した。

### A. 研究目的

好酸球性筋膜炎の診断基準および重症度分類を作成する。

大項目 2 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組織の線維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤

### B. 研究方法

本症の検討ならびに過去の文献を渉猟し、好酸球性筋膜炎の診断基準項目の策定、ならびに重症度分類を試みた。

大項目 3 MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目 1 + 2 ないし 1 + 3 で診断確定

#### 重症度分類

### C. 研究結果

#### 診断基準

大項目 1 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

|                       |     |
|-----------------------|-----|
| 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

合計2点以上を重症とする

## D. 考案

以下の疾患を鑑別する必要がある。

L-tryptophane 投与後の

eosinophilia-myalgia syndrome

全身性強皮症

Generalized morphea

Hypereosinophilic syndrome

Churg-Strauss syndrome

## E. 結論

本診断基準の有用性に関しては、今後検証していく必要がある。

## F. 文献

1. Pinal-Fernandez I, Selva-O'Callaghan A, Grau JM. Diagnosis and classification

of eosinophilic fasciitis. Autoimmunity Rev 2014; 13: 379-382.

2. Fujimoto M, Sato S, Ihn H, Kikuchi K, Yamada N, Takehara K. Serum aldolase level is a useful indicator of disease activity in eosinophilic fasciitis. J Rheumatol 1995; 22: 563-565.
3. Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). Best Prac Res Clin Rheumatol 2012; 26: 449-458.

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他

## 好酸球性筋膜炎の診療ガイドライン作成

|       |             |                             |
|-------|-------------|-----------------------------|
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授          |
| 研究分担者 | <b>石川 治</b> | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授        |
| 研究分担者 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>長谷川稔</b> | 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 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授             |
| 研究分担者 | <b>山本俊幸</b> | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授           |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授           |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

好酸球性筋膜炎のガイドラインの作成のため、昨年度はclinical question (CQ)を設定し、今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。

### 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。今後に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未だ作成されていない。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する計画である。

## 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軽視としたものを 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 に回答するため、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。

最終的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。

(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、また、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

最後に、これらの CQ を統合したアルゴリズムを作成した(図 1)。

## 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、同時に標準的治療の普及によって予後を改善させる必要がある。

## F. 文 献

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし

### 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 27 年度 班会議

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

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)

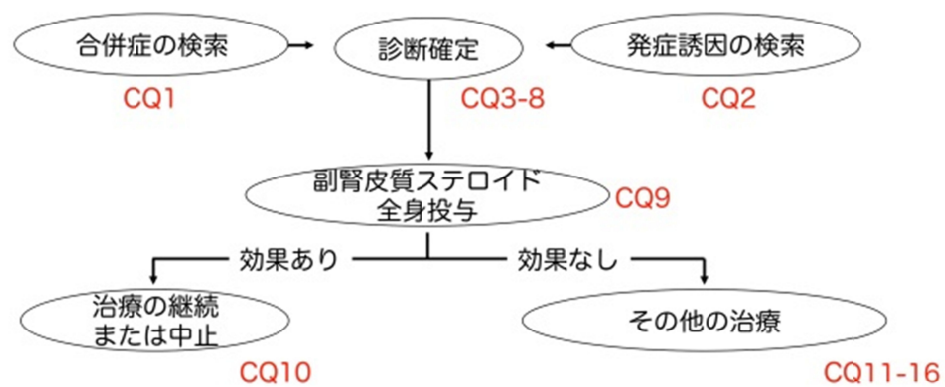
2) 患者 P に対して治療 C にくらべ治療 I を行うことを提案する (2C)  
= (弱い推奨, 弱い根拠に基づく)

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 ; 診療アルゴリズム

好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム



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 1-3)。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 5)。

薬剤に関してはスタチン系薬剤 6, 7)、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。

**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れない。また、病変部皮膚では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。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性強皮症では約 7%と稀であるため、鑑別の参考になる 20, 24)。

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 20,22,25-27)。一方、血沈亢進は約 29～80%にみられ、疾患活動性と相関する 20, 26, 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 18, 23, 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 23)。

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 26, 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 32-34)、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ですが、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 32-34)。

また、本症では正常対照群と比べて超音波検査(12-MHz・B-mode)にて皮下組織が菲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その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、皮下脂肪組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 19, 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 37)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 23)。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 1)。その後 Rodnan らは同様の 6 症例を報告したが、末梢血の好酸球増加だけでなく、筋膜にも好酸球が多数浸潤しているのを見出し、Eosinophilic fasciitis という病名を用いている 39)。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数増多に乏しい例や病理組織像における筋膜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いく。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, 24, 40)。一過性で急性期にのみみられる事も多い 23)。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 23, 37)、Endo らの集計でも 76 例中 61 例(80.2%)である 38)。

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、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 18, 24)。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 41, 42)。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 43)。

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 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%) 44)、自己免疫性甲状腺炎 45)、全身性エリテマトーデス 45)、関節リウマチ 45,20)などの自己免疫性疾患、再生不良性貧血 45)、血小板減少性紫斑病 45)、自己免疫性溶血性貧血 45)、悪性リンパ腫 45)、白血病 45,46)、多発性骨髄腫 44, 47)、骨髄異形成症候群 45, 46)などの血液疾患、末梢神経障害 20, 40, 48)、前立腺癌 45, 46)や乳癌 45,20)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が、筋炎は通常みられない 49)。

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 46, 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 0.5-1mg/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 39.7mg/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 38)。また、52 例の症例報告ではそのうち 34 例で 40-60mg/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 20mg/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%,  $p=0.02$ )<sup>19)</sup>。

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ですが、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(6, 51)。さらに Lebeaux らは、本症患者 34 例の経過についての後ろ向きの検討の結果、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(19)、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(18, 52)、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(18)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があるが、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：**外用剤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。外用剤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剤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(53)。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、外用剤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(54)。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(19)。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(18)。

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、シクロフォ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(55-59)。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ーリー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(セラブ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 ヶ月で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、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- $\alpha$  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、有効例もみられるものの、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 74, 75)、無効例も見られる 18, 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 44)、プレドニゾン 30mg/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 40, 76)。再生不良性貧血に合併した例で、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, 56, 79-81)。

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 82, 83)、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 例で自然消退し、足首や肘の拘縮を残すのみとなった 84)。

一方、その後再燃を繰り返した例も報告されていること 85)から注意は必要であるが、本症の診療において自然消退する可能性も考慮する事を提案する。

#### 【文献】

- 1) Shulman LE. Diffuse fasciitis with eosinophilia: a new syndrome? Trans Assoc Am Physicians 1975, 88:70-86.(レベル V)
- 2) Chazeraïn P, Vigneron AM, Grossin M, et al. Posttraumatic diffuse eosinophilic fasciitis accepted for workers' compensation. Rev Rhum Engl Ed 1997, 64:433-4.(レベル V)
- 3) Pinal-Fernandez I, Selva-O' Callaghan A, et al. Diagnosis and classification of eosinophilic fasciitis. Autoimmun Rev 2014, 13:379-82.(レベル V)
- 4) Hashimoto Y, Takahashi H, Matsuo S, et al. Polymerase chain reaction of *Borrelia burgdorferi* flagellin gene in Shulman syndrome. Dermatology 1996, 192:136-9.(レベル V)
- 5) Silló P, Pintér D, Ostorházi E, et al. Eosinophilic Fasciitis associated with *Mycoplasma arginini* infection. J Clin Microbiol 2012, 50:1113-7.(レベル V)
- 6) Choquet-Kastylevsky G, Kanitakis J, Dumas V, et al. Eosinophilic fasciitis and simvastatin. Arch Intern Med 2001, 161:1456-7.(レベル V)
- 7) DeGiovanni C, Chard M, Woollons A. Eosinophilic fasciitis secondary to treatment

with atorvastatin. Clin Exp Dermatol 2006, 31:131-2.(レベル V)

8) Buchanan RR, Gordon DA, Muckle TJ, et al. The eosinophilic fasciitis syndrome after phenytoin (dilantin) therapy. J Rheumatol 1980, 7:733-6.(レベル V)

9) Serratrice J, Pellissier JF, Champsaur P, et al. Fasciitis with eosinophilia: a possible causal role of angiotensin converting enzyme inhibitor. Rev Neurol (Paris) 2007, 163:241-3.(レベル V)

10) Cantini F, Salvarani C, Olivieri I, P et al. Possible association between eosinophilic fasciitis and subcutaneous heparin use. J Rheumatol 1998, 25:383-5.(レベル V)

11) Hamilton ME. Eosinophilic fasciitis associated with L-tryptophan ingestion. Ann Rheum Dis 1991, 50:55-6.(レベル V)

12) Waller PA, Clauw D, Cupps T, et al. Fasciitis (not scleroderma) following prolonged exposure to an organic solvent (trichloroethylene). J Rheumatol 1994, 21:1567-70.(レベル V)

13) Hayashi N, Igarashi A, Matsuyama T, et al. Eosinophilic fasciitis following exposure to trichloroethylene: successful treatment with cyclosporin. Br J Dermatol 2000, 142:830-2.(レベル V)

14) 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, 26:719-22.(レベル V)

15) 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, 5:33-6.(レベル V)

16) Sherber NS, Wigley FM, Paget SA. Diffuse fasciitis with eosinophilia developing after local irradiation for breast cancer. Clin Rheumatol 2009, 28:729-32.(レベル V)

17) 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, 25:80-2.(レベル V)

18) Berianu F, Cohen MD, Abril A, et al. Eosinophilic fasciitis: clinical characteristics and response to methotrexate. Int J Rheum Dis 2015, 18:91-8.(レベル V)

19) 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, 51:557-61.(レベル V)

20) Lakhanpal S, Ginsburg WW, Michet CJ, et al. Eosinophilic fasciitis: clinical spectrum and therapeutic response in 52 cases. Semin Arthritis Rheum 1988, 17:221-31.(レベル V)

21) 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)

22) 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, 119:1899-906.(レベル V)

23) 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)

24) Falanga V, Medsger TA. Frequency, levels, and significance of blood eosinophilia in systemic sclerosis, localized scleroderma, and eosinophilic fasciitis. J Am Acad Dermatol 1987, 17:648-56.(レベル V)

25) Doyle JA, Ginsburg WW. Eosinophilic fasciitis. Med Clin North Am 1989, 73:1157-66.(レベル V)

26) Seibold JR, Rodnan GP, Medsger TA, et al. Circulating immune complexes in eosinophilic fasciitis. Arthritis Rheum 1982, 25:1180-5.(レベル V)

27) 加藤悦子, 山根謙一, 鹿田純一郎, 他. 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, 25:1367-70.(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, 22:563-5.(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, 36:654-6.(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, 151:407-12.(レベル V)

31) 常深祐一郎, 尹浩信, 出月健夫, 他. 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, 42:1293-7.(レベル V)

32) Kirchgesner 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, 184:975-8.(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, 184:169-74.(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, 19:382-5.(レベル V)

36) Elder DE. Lever's Histopathology of the skin, 10th ed (ed. by Elder, D. E. et al.). Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, 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, 26:1445-51.(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, 26:617-22.(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, 76:572-4.(レベル V)
- 44) Lebeaux D, Sène D. Eosinophilic fasciitis (Shulman disease). *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2012, 26:449-58. (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, 7:90-2. (レベル V)
- 47) Doyle JA, Connolly SM, Hoagland HC. Hematologic disease in scleroderma syndromes. *Acta Derm Venereol* 1985, 65:521-5. (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, 49:324-7.(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, 8:225-33. (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, 23:81-4.(レベル V)
- 52) Haiduc VF, Erkan D, Kirou K, et al. Anti-neutrophil cytoplasmic antibody (c-ANCA) 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, 4:81-6.(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, 22:1967-70.(レベル V)
- 55) Loupasakis K, Derk CT. Eosinophilic fasciitis in a pediatric patient. *J Clin Rheumatol* 2010, 16:129-31.(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, 20:310-3.(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, 53:1386-8.(レベル V)
- 58) Jensen E, Hess B, Hunziker T, et al. Eosinophilic fasciitis (Shulman syndrome). *Schweiz Med Wochenschr* 2000, 130:156-60.(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, 18:193-9.(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, 142:804-7.(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, 88:304-6.(レベル V)
- 62) 堂園浩一郎、岸本充代、中村健、他. 好酸球性筋膜炎の 1 症例. *リハ医学* 1995, 32:431-4.(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, 73:286-92.(レベル V)
- 64) 鍬塚 大, 小村 一浩, 穠山 雄一郎, 他. 小児発症の好酸球性筋膜炎の 1 例. *西日本皮膚科* 2008, 70:614-7.(レベル V)
- 65) Smith LC, Cox NH. Dapsone treatment for eosinophilic fasciitis. *Arch Dermatol*

2008, 144:845-7.(レベル V)

66) Ching DW, Leibowitz MR. Ketotifen--a therapeutic agent of eosinophilic fasciitis? *J Intern Med* 1992, 231:555-9.(レベル V)

67) Ristic B, Zecevic RD, Karadagic D. Treatment of eosinophilic fasciitis with cimetidine. *Vojnosanit Pregl* 2001, 58:437-40.(レベル V)

68) Lamoum M, Sioud DA, Ben Ghorbel I, et al. Shulman syndrome. A report of 4 cases and review of the literature. *Tunis Med* 2006, 84:189-94.(レベル V)

69) Tzaribachev N, Holzer U, Schedel J, et al. Infliximab effective in steroid-dependent juvenile eosinophilic fasciitis. *Rheumatology (Oxford)* 2008, 47:930-2.(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, 49:1184-8.(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, 14:337-41.(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, 31:183-7.(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, 146:85-6.(レベル V)

74) Allen SC. Eosinophilic fasciitis in an African--possible benefit of chloroquine treatment. *Postgrad Med J* 1984, 60:685-6.(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, 30:117-20.(レベル V)

76) Jones AC, Doherty M. Eosinophilic fasciitis with late onset arthritis responsive to sulfasalazine. *J Rheumatol* 1993, 20:750-1.(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, 28:131-7.(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, 21:637-9.(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, 37:1358-9.(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, 22:405-7.(レベル V)
- 81) Neumeister MW, Robertson GA. Therapeutic fasciectomy for eosinophilic fasciitis. *Ann Plast Surg* 1998, 41:208-10.(レベル V)
- 82) 遠藤 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, 20:836-9.(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, 43:336-7.(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)

## 硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類

|       |       |                             |
|-------|-------|-----------------------------|
| 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 | 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 | 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 | 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  | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授             |
| 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           |
| 協力者   | 茂木精一郎 | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 講師        |
| 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

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、境界明瞭な白色硬化性局面を呈する疾患であり、外陰部に好発する。難治性の瘙痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛、陰唇の癒着や膣口狭窄などの機能障害が生じる場合がある。特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、診断基準と重症度分類の作成を行った。診断基準としては、臨床所見として、陰部や体幹に境界明瞭な皮膚硬化と萎縮局面があること、病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性があり、真皮上層では、浮腫、リンパ球浸潤、膠原繊維の均質化がみられること、限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬を除外できることとした。重症度分類については、病変による機能障害あり：2点、病変が多発する：1点、病変が拡大傾向：1点。として、2点以上が重症とした。

### A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬(Lichen sclerosus et atrophicus: LSA)は、1887年にHallopeauによって初めて報告された疾患である[1]。最近では、英文文献においては硬化性苔癬(lichen sclerosus)という病名が用いられている。

通常は境界明瞭な角化性白色硬化局面で局所の痒みや灼熱感を伴う。外陰部に好発するが、全身のいずれの部位にも発症する。これ

までは、特徴的な臨床所見や病理所見より本疾患が診断されてきたが、確立された診断基準や重症度分類は存在していない。そこで、今回、我々は、硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類の作成(点数化)を行った。

### B. 研究方法

これまでに、本邦や海外における本疾患に関する論文、文献(reviewや症例報告)を検

索し、本疾患の疫学、臨床症状、組織所見などを参考にして本邦における硬化性萎縮性苔癬の重症度分類の点数化を行った。本研究は過去の報告、文献を参考にして行ったため、患者情報は匿名化されており。倫理上の問題は生じない。

## C. 研究結果

事前に作成した診断基準と重症度分類の案を元に意見交換を行った。臨床症状と病理組織所見を詳しく記載したほうが好ましいとの意見があり、これらの意見を元に下記の診断基準に訂正した。

### 「診断基準」

1. 境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面がある。
2. 病理組織学的に、過角化、表皮の萎縮、液状変性があり、真皮内に浮腫、リンパ球浸潤、膠原繊維の均質化がみられる。
3. 以下の疾患を除外できる。

限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬

上記の1から3を全て満たす場合、硬化性萎縮性苔癬と診断する。

### 「重症度分類」

排尿障害、性交障害といった機能障害の有無を反映させるべき、などの意見を元に下記の重症度分類に変更した。

|              |    |
|--------------|----|
| 病変による機能障害あり。 | 2点 |
| 病変が多発する。     | 1点 |
| 病変が拡大傾向。     | 1点 |
| 2点以上が重症      |    |

## D. 考 案

### 疫学・病因

女性に多く見られ、男女比は1:6から1:10との報告がある[2-4]。好発年齢は、男性は30~40歳代の青壮年期、女性は、中高年、特に50~60歳代に好発する[5]。陰部外病変は若年者に多い。

病因は不明であるが、自己免疫性疾患（自己免疫性甲状腺疾患など）や細胞外マトリックス蛋白（extracellular matrix protein 1: ECM1）に対する自己抗体などの関与も指摘されている[6-8]。男性の外陰部の病変では、外傷と自己免疫疾患の既往が危険因子としてあげられている[9]。また、HLA DQ7との関与も報告されている[10]。閉経後に好発することよりエストロゲンの関与も疑われているが、ホルモン補充療法では改善がみられていない。その他、機械的刺激やウイルス感染なども考えられている。

### 診断基準について

臨床症状については、これまでに様々な報告があるが、その多くは境界明瞭な硬化局面で局所の痒みや灼熱感を伴うとされている。病初期はいわゆる「陶器様」と称される白色斑ないし角化性白色丘疹から始まり、次第に融合して光沢を有する角化性白色硬化性局面に至るのが典型的である。また、斑状出血[11]、紅斑、紫斑、びらん、水疱[12]を伴うこともある。晩期では萎縮し、軽度陥凹することもある。病変部が萎縮すると、陰核、小陰唇の消失、肛門、膣口の狭小化をきたす。

男性の外陰部では、亀頭部および亀頭包皮に白色浸潤性病変を生じ、徐々に白色硬化性局面となり陰茎萎縮症を呈する。尿道口に達すると尿道の狭窄や閉塞といった排尿障害を

伴うこともある。陰茎包皮に全周性に病変が見られ、皮膚硬化によって包茎の状態となり、性生活に支障を来すこともある。

発生部位について本邦報告例をまとめた報告によると、外陰部が 42.9%と最も多く、次に体幹が 26.7%、顔面、頭頸部が 18.7%、四肢が 10.1%であったが、体のいずれの部位にも発症する[13]。外陰外病変の多くは自覚症状を欠く。

以上より、境界明瞭な萎縮を伴う白色硬化性局面があることを基準にした。

病理組織学的所見では、表皮では、過角化、表皮の萎縮がみられる。毛孔性角栓がみられることもある。表皮・真皮境界部では、液状変性がみられる。表皮下水疱がみられることもある。真皮上層では著明な浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の均質化がみられる[14]。浮腫の範囲や細胞浸潤の部位は病期によって異なり、初期病変では、真皮内にリンパ球浸潤が目立ち、晩期病変ではリンパ球浸潤は少なくなり、浮腫や線維化（膠原線維の膨化、増生）が目立つ様になる。

また、鑑別診断として類似した臨床症状を呈する疾患を除外できることとした。外陰部以外に生じる硬化性萎縮性苔癬は限局性強皮症、特に斑状限局性強皮症（モルフェア）との鑑別が問題になる。臨床的鑑別は困難であるが、病理組織学的には、限局性強皮症では表皮突起は保たれており、液状変性や真皮乳頭層の均質化はみられないといった所見より鑑別可能である。

また、扁平苔癬も鑑別疾患として挙げられる。多角形の扁平隆起性局面でケブネル現象がみられる。病理組織学的所見では、表皮の不規則な肥厚と真皮上層の帯状のリンパ球浸潤が見られるが、膠原線維の均質化はみられ

ない。

また、外陰部発症の硬化性萎縮性苔癬は悪性化することが知られている。有棘細胞癌は 3～21%に発生すると報告されている[19,20]。よって、定期的な経過観察が必要である。

## 重症度分類について

病変による難治性の瘙痒や疼痛、排尿障害、性交痛、排便痛のほか、進行すると陰唇の癒着や膣口狭窄をきたす。また、関節部に病変が生じた場合は関節の拘縮を伴うことも考えられる。陰茎包皮に全周性病変を生じた場合、包茎の状態となり、性生活に支障がみられる。これらの病変による機能障害は患者の QOL の低下につながる[15-19]。以上のことより、病変による機能障害を伴う症例を 2 点として、重症と分類した。

さらに、病変が多発する場合や拡大傾向を有する場合も重症化する傾向が高く、それぞれ 1 点とした。これらの点数の合計が 2 点以上を重症とした。

## E. 結 論

硬化性萎縮性苔癬の診断基準と重症度分類を作成した。

## F. 文 献

1. Hallopeau H. Lichen plan et sa forme atrophique. Union Med Can. 1887; 14: 729-733.
2. Wallace HJ. Lichen sclerosus et atrophicus. Trans St John's Hosp Dermatol Soc. 1971; 57: 9-30.
3. Meffert JJ, Davis BM, Grimwood RE. Lichen sclerosus. J Am Acad Dermatol. 1995; 32: 393-416.

4. Kumaran MS, Kanwar AJ. Squamous cell carcinoma in untreated lichen sclerosis of the penis: a rare complication. *J Dermatol.* 2004; 31: 239-241.
5. 本間 眞：皮膚病診療 1996; 18: 485-492.
6. Harrington CI, Dunsmore IR. An investigation into the incidence of auto-immune disorders in patients with lichen sclerosis and atrophicus. *Br J Dermatol* 1981; 104: 563-566.
7. Oyama N, Chan I, Neill SM, Hamada T, South AP, Wessagowit V, Wojnarowska F, D'Cruz D, Hughes GJ, Black MM, McGrath JA. Autoantibodies to extracellular matrix protein 1 in lichen sclerosis. *Lancet.* 2003; 362: 118-123.
8. Kreuter A, Kryvosheyeva Y, Terras S, Moritz R, Möllenhoff K, Altmeyer P, Scola N, Gambichler T. Association of autoimmune diseases with lichen sclerosis in 532 male and female patients. *Acta Derm Venereol.* 2013 ;93: 238-241.
9. Bjekić M, Šipetić S, Marinković J. Risk factors for genital lichen sclerosis in men. *Br J Dermatol.* 2011; 164: 325-329.
10. Marren P, Yell J, Charnock FM, Bunce M, Welsh K, Wojnarowska F. The association between lichen sclerosis and antigens of the HLA system. *Br J Dermatol.* 1995; 132: 197-203.
11. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH; British Association of Dermatologists. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. *Br J Dermatol.* 2010; 163: 672-682.
12. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? *Arch Dermatol.* 2004; 140: 702-706.
13. 清水智子、種瀬啓士、新関寛徳、渡辺知雄、山崎雄一郎：臨床皮膚科 2003; 57: 798-800.
14. Lever WF, *Histopathology of the skin*, 10<sup>th</sup> Ed, Lippincott, 2009, pp308-311.
15. Powell JJ, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Lancet.* 1999; 353: 1777-1783.
16. Funaro D. Lichen sclerosis: a review and practical approach. *Dermatol Ther.* 2004; 17: 28-37.
17. Tasker GL, Wojnarowska F. Lichen sclerosis. *Clin Exp Dermatol.* 2003; 28: 128-133.
18. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosis et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. *Obstet Gynecol.* 1975; 45: 369-377.
19. Fistarol SK, Itin PH. Diagnosis and treatment of lichen sclerosis: an update. *Am J Clin Dermatol.* 2013; 14: 27-47.
20. Carlson JA, Ambros R, Malfetano J, Ross J, Grabowski R, Lamb P, Figge H, Mihm MC Jr. Vulvar lichen sclerosis and squamous cell carcinoma: a cohort, case control, and investigational study with historical perspective; implications for chronic inflammation and sclerosis in the development of neoplasia. *Hum Pathol.* 1998; 29: 932-948.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

なし  
2. 学会発表  
なし

なし  
2. 実用新案登録  
なし  
3. その他  
なし

## **H. 知的財産権の出願・登録状況**

1. 特許取得

## 硬化性萎縮性苔癬

|       |             |                             |
|-------|-------------|-----------------------------|
| 研究分担者 | <b>長谷川稔</b> | 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 | <b>浅野善英</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 准教授          |
| 研究分担者 | <b>石川 治</b> | 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学 教授        |
| 研究分担者 | <b>神人正寿</b> | 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 | <b>竹原和彦</b> | 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 | <b>藤本 学</b> | 筑波大学医学医療系皮膚科 教授             |
| 研究分担者 | <b>山本俊幸</b> | 福島県立医科大学医学部皮膚科 教授           |
| 協力者   | <b>佐藤伸一</b> | 東京大学医学部附属病院皮膚科 教授           |
| 協力者   | <b>牧野貴充</b> | 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学 講師  |
| 研究代表者 | <b>尹 浩信</b> | 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

硬化性萎縮性苔癬（硬化性苔癬とも呼ばれる）は、白色調の萎縮性丘疹が集簇して白色局面を形成し、進行すると瘢痕形成に至る原因不明の稀な慢性炎症性皮膚疾患である。特に女性の外陰部から肛囲に好発するが、小児、男性にも生じ、他の部位にもみられることがある。本症の診断や治療に関するガイドラインは世界的にも確立されたものがほとんどなく、我々は診療ガイドライン案を作成することとした。研究代表者と研究分担者が十分に検討しあったうえで、8つのクリニカルクエスチョンを抽出し、それらに対する回答としての推奨文、推奨度、解説を記載した。また、診療のアルゴリズムも作成したので、ここに報告する。

### A. 研究目的

硬化性萎縮性苔癬（後述のごとく硬化性苔癬とも呼ばれる）は、白色調の萎縮性丘疹が集簇して白色局面を形成する原因不明の稀な慢性炎症性皮膚疾患であり、進行すると瘢痕形成に至る。閉経後の女性の外陰部から肛囲にかけて生じるものが大半であるが、小児や男性、そして他部位の皮膚や粘膜にも生じることがある。自覚症状としては、痒みやひりひりとした痛みを感じる人が多い。鑑別診断としては、白色調の変化や線維化をきたす

皮膚疾患が挙げられる。治療としては、副腎皮質ステロイドの外用薬がよく使用されるが、その診断や治療に関しては、世界的にも確立されたガイドラインがほとんど見当たらない。そこで今回我々は、本症の診断や治療に関するガイドライン案を作成することとした。

### B. 研究方法

ガイドライン案作成にあたり、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研究班（限局性強皮

症・好酸球性筋膜炎・硬化性萎縮性苔癬)の研究代表者や研究分担者などの専門家の意見を集約して、8つのclinical question(CQ)を作成した。PubMedを用いてlichen sclerosus、balanitis xerotica obliterans、kraurosis vulvae、hypoplastic dystrophyのいずれかの病名を含む論文を検索し、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の中から、CQに関連した論文を選び、全文を入手した。最終的に、それらの報告に基づいてガイドライン案を作成し、上述のメンバーとの意見交換を繰り返したうえで、内容を決定した。

## C. 研究結果

8つのCQと、その推奨文および推奨度は以下のとおりである。

CQ1. 他の病名で呼ばれることはあるか？

推奨文：硬化性苔癬 (lichen sclerosus) と呼ばれることが多くなっている

本疾患は、皮膚科領域ではHallopeauによって1887年に「lichen sclerosus et atrophicus ; LSA」として初めて報告された。泌尿器科領域で男性の外陰部に生じたものは「balanitis xerotica obliterans」(1)、婦人科領域で女性の外陰部にみられるものは「kraurosis vulvae」(2)や「hypoplastic dystrophy」(3)などと呼ばれ、現在でもLSAと同義として使用される。また、必ずしも萎縮性でなく、肥厚した症例もみられることが

ら、1976年にFriedrichらは、lichen sclerosus et atrophicusからlichen sclerosusへの病名の変更を提唱した(4)。その後、国際的にはこの病名が最も使用されるようになってきている。これに伴い、本邦でも近年は硬化性苔癬と呼ばれることも多いが、本研究班では硬化性萎縮性苔癬の病名が以前より使用されており、この病名を使用する。

CQ2. 診断にどのような臨床所見が有用か？

推奨文：性別、発症年齢、部位により臨床症状に多少違いがあるが、圧倒的に女性の外陰部に多い。象牙色の丘疹や局面を呈する。他疾患と鑑別する決定的な所見に乏しいが、女性の外陰部の場合は、そう痒や痛みを伴う刺激感、外観上の角化性変化を診断の参考にすることを提案する。

推奨度：2D

ほとんどの症例で外陰部に生じるが、外陰部外の症例も存在する。359症例のLSAの検討で、男女比は10:1であったとの報告があり(5)、女性に多い。一般的な婦人科医でのretrospectiveな検討では、1675名中1.7%に本症がみられたとの報告がある(6)。また、女性外陰部のLSAの発症時期には、初経前と閉経後の2つのピークがある(7)。男性の場合には、少年期から高齢者までみられるが、30～50歳に発症することが多い(8)。最も多くみられる女性外陰部の病変を他の疾患と鑑別する上

で重要な臨床所見は、そう痒感や痛みを伴う刺激感、外観上の角化性変化である。

性別、発症年齢、部位により臨床所見が多少異なるため、それぞれに分けて以下に記載する。

#### 成人女性の外陰部LSA

象牙色の丘疹や局面で、浮腫、紫斑、水疱、びらん、潰瘍、出血などを伴うことがある。ケブネル現象がみられることもある。肛門性器部では、萎縮性の白色調の上皮からなる扁平な病変で、性器の周囲や肛門周囲に広がって8の字型を示すこともある。扁平苔癬と異なり、膣や子宮頸部などの外陰部の粘膜部位は侵さないが、皮膚粘膜境界部に生じた場合に膣入り口部の狭窄をきたしうる。経過中に瘢痕を生じやすいので、小陰唇の消失や陰核包皮の閉鎖、クリトリスの埋没などを生じうる。女性においては、LSAの約30%で肛門周囲に病変がみられ、臀部や陰股部へ拡大しうる(9)。自覚症状は通常はそう痒であり、しばしば強いそう痒が悩みとなる。また、びらん、亀裂、膣入口の狭窄などが生じた場合には、痛みや性交痛がみられることがある。一方で無症状のこともあり、健診などで気づかれることもある(9)。

#### 女児の外陰部LSA

成人発症の女性外陰部のLSAと同様の症状を呈する。しかし、小児の外陰部では出血が目立つことが多く、その場合は性的虐待と間違えられたり、性的虐待によるケブネル現象

として生じたり、悪化することもある(10, 11)。小児LSA15例中10例(66%)に肛門周囲の病変がみられたとする報告(12)もあり、女児も含めて女性の肛門周囲病変の頻度はかなり高い。

#### 成人男性の外陰部 LSA

LSAの好発部位は、包皮、冠状溝、亀頭部であり、陰茎はまれである。自覚症状としては、包皮の締め付ける感じで、それに伴って包茎が生じうる(9)。これはまた勃起障害や勃起時の痛みを誘発する。成人の包茎において、11~30%にLSAがみられるとの報告もある(13, 14)。他に排尿異常のみられることがあるが、痒みが主症状ということは少ない。女性と異なり肛門の病変は稀である。また、尿道から近位に病変が及ぶことがある(15)。

#### 男児の外陰部 LSA

通常は包皮で、多くは包茎を呈する。包茎の小児の14~100%にLSAが認められる(16-18)。肛門周囲の病変は成人男性と同様に稀である。

#### 外陰部以外の LSA

成人女性に多く、体幹上半分、腋窩、臀部、大腿外側が好発部位である。典型的な皮疹は、象牙色の局面で、外陰部と同様に出血を伴いうる。ケブネル現象はよく認められ、外的刺激部位に生じる傾向がある。限局性強皮症との鑑別が問題になるが、本症では皮膚表面に角化性変化がみられ、そう痒や痛みのみみられることが多い(9)。

### CQ3. 診断に皮膚生検は有用か？

推奨文：悪性腫瘍やその合併が疑われる場合、他の疾患との鑑別が困難な場合は、皮膚生検の施行を推奨する。

推奨度：1D

診断確定のための生検は理想的ではあるが、特徴的な臨床所見から多くの場合診断は容易であり、部位等の問題から特に小児では施行が困難なことが多い。鑑別疾患としては、限局性強皮症、扁平苔癬、慢性湿疹、白斑、粘膜類天疱瘡などが挙げられる。本疾患では、病理学的に表皮はさまざまな厚さを呈し、最初は過角化や毛こう角栓を示すが、後に萎縮して表皮突起は平坦化する。その下方の真皮は帯状にヒアリン化しており、同部は無構造で浮腫性である。しばしば同部に血管拡張や血管外への赤血球の漏出がみられる。ヒアリン化部位の下に帯状の細胞浸潤がみられることがあるが、時間とともに疎らになったり部分的になる。蛍光抗体直接法で、特徴的な所見はみられない。表皮が肥厚した病変では、約30%に外陰部の有棘細胞癌が出現するとの報告もあり(19)、悪性腫瘍の合併が疑われる場合には、積極的に生検を施行すべきである。なお、British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 (9)では、以下のいずれかの場合に生検を考慮すべきと記載されている。(i) 悪性腫瘍の疑い

のあるとき、(ii) 十分な治療に反応しないとき、(iii) 外陰部外にLSAがみられるとき(限局性強皮症との重複を示唆する)、(iv) 色素病変があるとき(異型メラノサイトの除外)、(v) 第2選択治療を行うとき。

### CQ4. 自然軽快することはあるか？

推奨文：小児発症例では、自然軽快が少なくないことの考慮を提案する。

推奨度：2D

長期に経過を観察した大規模な検討はみられない。15例の初経前のLSA女児にクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用による初期治療導入後、9例(60%)に再発があり、残りの6例(40%)はその後は自然寛解したと考えられる報告がある(12)。思春期前にLSAを生じて受診していた75例の女児のうち、21例が思春期後もLSAを有していた(20)。この21例中16例で症状の軽快がみられたが、11例はそう痒などのために間欠的なステロイド外用を必要とした。ほとんどの症例で病勢の軽快がみられたが、16例(75%)では病変が残存し、5例では病変が消失していた。251例の閉経後のLSAのデータベースを調べたところ、5例が小児期の症状の再発であり、外陰部LSAを有する閉経前の若年成人12例中、4例が小児期の症状の再発であった(20)。

CQ5. 副腎皮質ステロイドの外用薬は有用か？

推奨文：外陰部LSAにおいて、副腎皮質ステロイドの外用は第一選択の治療として推奨する。

推奨度：1A

0.05%クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏(strongest)とプラセボを3ヶ月外用する79例の外陰部LSAのランダム化比較試験において、痒み、灼熱感、痛み、性交痛などの症状の寛解は前者で75%、後者で10%であり、肉眼的変化や病理組織学的評価も有意に改善した(21)。臨床的に包茎を認める40例のLSA男児に0.05%フランカルボン酸モメタゾン軟膏またはプラセボを5週間外用後に包皮切除術を行って評価したランダム化比較試験において、7例は研究から脱落、ステロイド外用群のうち7例は臨床的に改善、10例は変化なしであった。改善した7例は、病理組織学的に早期が5例、中間期が2例であり、早期や中間期の病変で有効と考えられた。プラセボ群では、5例が臨床的に悪化し、11例は不変であった(22)。いずれの研究でも、問題となる副作用は認められていない。これらの2つのランダム化比較試験については、システマティックレビュー/メタアナリシスにおいて、小規模のためエビデンスは限られるとしながらも、ステロイド外用の有用性が示されている(23)。

成人男性の外陰部LSAにおいて、22例のLSAにクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏

を1日1～2回、平均7.1週間外用したところ、そう痒、熱感、疼痛、性交痛、包茎、排尿障害、病理所見が有意に改善していたとのretrospectiveな研究の報告がある(24)。また、retrospectiveな検討で、66例にクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を1日1～2回外用したところ、外科的治療が必要になった症例はなかったことが報告されている(25)。

70例の男児外陰部LSAの検討では、局所のステロイド外用は症状を軽快させ、副作用も最小限であった(26)。111例の包茎を有する男児のprospectiveな研究で、1ヶ月ベタメタゾンを外用したところ、80%では包茎が改善し、10%は外用継続が必要で、残り10%は治療抵抗性で包皮切除術を必要とした(27)。また、中等度の強さのステロイド外用の効果をみるプラセボ対照比較試験において、ステロイド外用は早期や中間期の症例を改善させ、晩期の症例のさらなる悪化を防ぐ可能性が示されている(22)。

どのステロイド外用薬が有用かを比較したランダム化比較試験の報告はみられない。しかし、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏が通常使用され、54～66%の症例で外陰部LSAの症状が完全になくると報告されている(28, 29)が、高齢者では若年者より寛解率が低い(28)。また、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を6ヶ月外用継続しても、問題となる副作用はみられなかったとの報告(30)もあり、これまで感染症や発癌の増加な

どを含めた問題となる副作用は指摘されていない。

使用方法に関して定まったものはないが、British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 (9)では、以下のような使用案が記載されている。新たに診断された症例では、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏を夜に1回4週間外用を継続し、その後隔日で4週間、さらに週に2回4週間外用する。使用回数の減少とともに再燃した場合には、回数を再び増やして軽快してから、また回数を減らしていく。有効な場合には、過角化、出血、亀裂、びらんなどが軽快するが、萎縮、瘢痕、白色調の色の変化は残存する。

外陰部外のLSAについては、ランダム化比較試験などではなく、クロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏がよく使用される。外陰部のLSAと比べてステロイド外用の効果が弱い。

#### CQ6. タクロリムス軟膏の外用は有用か？

推奨文：外用薬として副腎皮質ステロイド外用薬より効果が勝る訳ではないが、治療のひとつとして提案する。

推奨度：2D

成人女性の外陰部LSAでは、タクロリムスの外用が有用であったとする少数の報告がある(31)。以前の治療に抵抗性ないし反応に乏し

かった11例のLSA患者に対して、0.1%タクロリムス軟膏を1日2回、6週間外用し、さらに6週間かけて減量していった。客観的なパラメータには影響が乏しかったが、症状の改善や寛解が認められた。また、多施設での84症例(女性49例、男性32例、女兒3例)の活動性のあるLSA79例(外陰部、5例が外陰部外)に対して、0.1%タクロリムス軟膏を1日2回外用したところ、24週の時点で43%の症例において活動性のあるLSAが消失した。18ヶ月間の経過観察期間中に重篤な副作用はみられず、安全で効果的な治療であることが示唆されている(32)。58例の女性の外陰部LSAにおいて、3ヶ月間にわたって、0.05%のクロベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用と0.1%タクロリムス軟膏外用の二重盲検ランダム化試験を施行したところ、ステロイド外用群の方が、臨床所見の消失した症例が多く、臨床所見と症状の消失した症例も有意に多かった(33)。この結果からは、ステロイドがタクロリムスより有用と考えられる。16名の活動性のあるLSAにタクロリムス軟膏1日2回外用し、治療効果が検討されている(34)。この中で、外陰部の10症例では5例で寛解、4例で部分寛解が得られたが、経過中に6例が再燃した。外陰部外の症例では1例が部分寛解を呈したのみで、5例では反応がみられなかった。

本治療法は、ステロイドと異なり皮膚萎縮を招かない利点があるが、ステロイドに効果が勝る訳ではなく、特に外陰部外の病変には効果が乏しいようである。悪性腫瘍が発生し

たとの報告もあり(35, 36)、より大規模で長期的な安全性の検討が必要である。

#### CQ7. 光線療法は有用か？

推奨文：副腎皮質ステロイド外用より効果が優れるというエビデンスはないが、治療法のひとつとして提案する。

推奨度：2D

ステロイドの外用や局所注射を含む他の治療で5年以上有意な改善がみられなかった外陰肛囲LSAの5例(成人の男性2例、女性3例)に外用Psoralen-UVA (PUVA)療法を施行したところ、罹病期間が20年以上と最も長かった男性1例は不変であったが、男性1例と女性1例は改善がみられた。また、罹病期間が5年以上と5例の中では最も短かった女性2例では、著明な改善がみられている(37)。

外陰部以外のLSA10例の検討で、低用量のUVA1療法が臨床症状や超音波エコーで測定した皮膚の肥厚を有意に改善したとの報告がある(38)。また、最強ランクのステロイド外用や局注で有意な改善がみられなかった成人の男性2例、女性3例の難治性外陰部LSAにUVA1を照射した検討で、最初は7例中5例で軽快がみられたが、そのうちの2例は再燃した。再燃しなかった3例では、その後間欠的なステロイド外用の継続で症状のコントロールが可能になった(39)。

30例の外陰部LSにおいて、UVA1光線療法(50 J/cm<sup>2</sup>を週に4回自宅照射)と0.05%のクロ

ベタゾールプロピオン酸エステル軟膏外用1日1回の3ヶ月間のランダム化比較試験において、total clinician's scoreの平均は、UVA1光線療法が35.6%の減少、軟膏が51.4%の減少と、いずれも有意に低下していたが、両群間には有意差がみられなかった。痒みのVAS score、Skindex-29、超音波所見、組織所見などでは、軟膏で効果がみられたのに対して、UVA1療法では有意な効果がみられなかった(40)。

UVBの検討に関する報告については、narrow-band UVBが外陰部外のLSAに有用であったとの症例報告がみられるのみである(41)。

#### CQ8. 外科的切除は有用か？

推奨文：悪性腫瘍や尿道口の狭窄などの合併症のある場合は、治療法のひとつとして提案する。

推奨度：2D

##### 成人女性の外陰部 LSA

British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosus 2010 では、外陰部組織の切除は通常のLSAでは適応がなく、悪性腫瘍や機能障害がある場合に限って手術は行うべきとの記載がある(9)。

##### 成人男性の外陰部 LSA

多施設における215例の平均罹病期間5年の男性陰茎部のLSAにおいて、包皮切除術は

100%、尿道口切開は 80%、包皮切除術と尿道口切開の組み合わせは 100%、さまざまな手技の尿道形成は 73-91%で奏効したとの報告がある(42)。一方、包茎に対して過去に包皮切除術を受け、採取した包皮に LSA が確認された 20 例のうち、11 例はその後も LSA が残存していたとの報告がある。しかも、その中の 3 名では、手術後癒痕部位に LSA が認められている(8)。包皮切除を受けた男性における LSA の発症は確かに稀だが、包皮切除が必ずしもその後の LSA の悪化を予防できるようではないようである。ただし、LSA により生じた外尿道口狭窄症に対しては、尿道拡張術や尿道再建手術などが通常行われる。

#### 小児の外陰部 LSA

包茎に対して包皮切除術を施行しても、半数以上で LSA が残存することが報告されている(8)。このため、まずはステロイド外用などの保存的な治療から開始し、外科的治療はそれらの治療に抵抗性の場合に考慮すべきである。

#### 外陰部外 LSA

病変部の皮膚削除術が、行われることがある(43)。

## D. 考 案

CQ 1 では、病名について解説した。本疾患は、硬化性萎縮性苔癬 (lichen sclerosus et atrophicus ; LSA)の他に、近年は世界的に硬化性苔癬 (lichen sclerosus) と呼ばれることが多い。また、泌尿器科領域で男性の外

陰部に生じたものは balanitis xerotica obliterans、婦人科領域で女性の外陰部にみられるものは kraurosis vulvae や hypoplastic dystrophy と呼ばれることに留意すべきである。

CQ 2 では、診断に必要な臨床所見に関して解説したが、性別や部位によって症状が異なるため、それぞれに分けて解説した。しかしながら、ほとんどの症例は女性で外陰部に生じる。この場合、象牙色の丘疹や局面を呈し、他疾患と鑑別する決定的な所見に乏しいが、そう痒や痛みを伴う刺激感、外観上の角化性変化などが診断の参考になる(推奨度: 2D)。

CQ 3 は、診断に組織検査が必要かを問うものである。ほとんどの症例は臨床的に診断が比較的容易であり、部位的に生検が行いにくい。このため、悪性腫瘍やその合併が疑われる場合や他の疾患との鑑別が困難な場合に皮膚生検の施行を考慮する(推奨度: 1D)ものとした。

CQ4は自然軽快することがあるかというものであるが、長期に大規模な検討で経過を追跡した報告はみられない。しかしながら、少数例での報告や専門家の臨床経験などから、小児発症例では、自然軽快が少なくないことの考慮を提案する(推奨度: 2D)こととした。

CQ5はステロイド外用薬による治療が有用かというものである。これについては、外陰部のLSAでランダム化比較試験とそのシステマティックレビュー/メタアナリシスがあり、外陰部LSAにおいては副腎皮質ステロイドの

外用は第一選択の治療として推奨するものとした（推奨度 1A）。

CQ6は、タクロリムス軟膏の外用薬の有用性に関するものである。ランダム化比較試験で副腎皮質ステロイド外用薬より効果が劣っていたものの、ステロイドに次ぐ外用治療薬の候補となるため、治療のひとつとして提案する（推奨度：2D）という表現とした。

CQ7は、光線療法が有用かどうかである。少数例の検討で改善がみられたとする報告もいくつかあるが、ランダム化比較試験ではステロイド外用薬に勝るものではなかったため、治療法のひとつとして提案する（推奨度：2D）と記載した。

CQ8は、外科的切除は有用かというものである。通常は行われないが、悪性腫瘍や尿道口の狭窄などの合併症のある場合は、治療法のひとつとして提案する（推奨度：2D）と結論づけた。

なお、診療アルゴリズムでは、外陰部以外の病変と外陰部でも他疾患との鑑別が困難または悪性腫瘍合併の疑いがある場合については、生検で診断を確定することを推奨する。外陰部で典型的な症例は、臨床症状から診断する。治療としては、ステロイド外用が第一選択で、他にはタクロリムス外用、光線療法が候補となる。悪性腫瘍の出現や尿道狭窄を伴う場合には、外科的切除を考慮すべきである。

## E. 結 論

8つのCQとそれらに対する推奨文、推奨度、解説とアルゴリズムから構成される硬化性萎縮性苔癬のガイドライン案を作成した。

## F. 文 献

1. Wigley JE. Balanitis Xerotica Obliterans. Proceedings of the Royal Society of Medicine. 1946 Jun;39(8):481-2. （レベルV）
2. Berkeley C, Bonney V. Leucoplakic Vulvitis and Its Relation to Kraurosis Vulvae and Carcinoma Vulvae. Br Med J. 1909 Dec 18;2(2555):1739-44. （レベルV）
3. Kaufman RH. Hyperplastic dystrophy. The Journal of reproductive medicine. 1976 Sep;17(3):137-45. （レベルV）
4. Friedrich EG, Jr. Lichen sclerosis. The Journal of reproductive medicine. 1976 Sep;17(3):147-54. （レベルV）
5. Wallace HJ, Whimster IW. Vulval atrophy and leukoplasia. Br J Dermatol. 1951 Jul;63(7):241-57. （レベルV）
6. Goldstein AT, Marinoff SC, Christopher K, Srodon M. Prevalence of vulvar lichen sclerosis in a general gynecology practice. The Journal of reproductive medicine. 2005 Jul;50(7):477-80. （レベルV）
7. Wallace HJ. Lichen sclerosis et atrophicus. Transactions of the St John's Hospital Dermatological Society. 1971;57(1):9-30. （レベルV）
8. Lipscombe TK, Wayte J, Wojnarowska F, Marren P, Luzzi G. A study of clinical and

aetiological factors and possible associations of lichen sclerosis in males. The Australasian journal of dermatology. 1997 Aug;38(3):132-6.

( レベル V )

9. Neill SM, Lewis FM, Tatnall FM, Cox NH, British Association of D. British Association of Dermatologists' guidelines for the management of lichen sclerosis 2010. Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):672-82. ( レベル I )

10. Handfield-Jones SE, Hinde FR, Kennedy CT. Lichen sclerosis et atrophicus in children misdiagnosed as sexual abuse. Br Med J (Clin Res Ed). 1987 May 30;294(6584):1404-5. ( レベル V )

11. Warrington SA, de San Lazaro C. Lichen sclerosis et atrophicus and sexual abuse. Archives of disease in childhood. 1996 Dec;75(6):512-6. ( レベル V )

12. Patrizi A, Gurioli C, Medri M, Neri I. Childhood lichen sclerosis: a long-term follow-up. Pediatric dermatology. 2010 Jan-Feb;27(1):101-3. ( レベル V )

13. Aynaud O, Piron D, Casanova JM. Incidence of preputial lichen sclerosis in adults: histologic study of circumcision specimens. J Am Acad Dermatol. 1999 Dec;41(6):923-6. ( レベル V )

14. Liatsikos EN, Perimenis P, Dandinis K, Kaladelfou E, Barbalias G. Lichen sclerosis et atrophicus. Findings after complete circumcision. Scandinavian journal of urology and nephrology. 1997 Oct;31(5):453-6. ( レベル IV )

15. Pugliese JM, Morey AF, Peterson AC.

Lichen sclerosis: review of the literature and current recommendations for management. The Journal of urology. 2007 Dec;178(6):2268-76.

( レベル V )

16. Chalmers RJ, Burton PA, Bennett RF, Goring CC, Smith PJ. Lichen sclerosis et atrophicus. A common and distinctive cause of phimosis in boys. Arch Dermatol. 1984 Aug;120(8):1025-7. ( レベル V )

17. Meuli M, Briner J, Hanimann B, Sacher P. Lichen sclerosis et atrophicus causing phimosis in boys: a prospective study with 5-year followup after complete circumcision. The Journal of urology. 1994 Sep;152(3):987-9. ( レベル V )

18. Kiss A, Kiraly L, Kutasy B, Merksz M. High incidence of balanitis xerotica obliterans in boys with phimosis: prospective 10-year study. Pediatric dermatology. 2005 Jul-Aug;22(4):305-8. ( レベル IV )

19. Hart WR, Norris HJ, Helwig EB. Relation of lichen sclerosis et atrophicus of the vulva to development of carcinoma. Obstetrics and gynecology. 1975 Apr;45(4):369-77. ( レベル V )

20. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis. The course after puberty. The Journal of reproductive medicine. 2002 Sep;47(9):706-9. ( レベル V )

21. Bracco GL, Carli P, Sonni L, Maestrini G, De Marco A, Taddei GL, et al. Clinical and histologic effects of topical treatments of vulval lichen sclerosis. A critical evaluation. The Journal

- of reproductive medicine. 1993 Jan;38(1):37-40. ( レベル II )
22. Kiss A, Csontai A, Pirot L, Nyirady P, Merksz M, Kiraly L. The response of balanitis xerotica obliterans to local steroid application compared with placebo in children. The Journal of urology. 2001 Jan;165(1):219-20. ( レベル II )
23. Chi CC, Kirtschig G, Baldo M, Lewis F, Wang SH, Wojnarowska F. Systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials on topical interventions for genital lichen sclerosis. J Am Acad Dermatol. 2012 Aug;67(2):305-12. ( レベル I )
24. Dahlman-Ghozlan K, Hedblad MA, von Krogh G. Penile lichen sclerosis et atrophicus treated with clobetasol dipropionate 0.05% cream: a retrospective clinical and histopathological study. J Am Acad Dermatol. 1999 Mar;40(3):451-7. ( レベル V )
25. Riddell L, Edwards A, Sherrard J. Clinical features of lichen sclerosis in men attending a department of genitourinary medicine. Sexually transmitted infections. 2000 Aug;76(4):311-3. ( レベル V )
26. Powell J, Wojnarowska F. Childhood vulvar lichen sclerosis: an increasingly common problem. J Am Acad Dermatol. 2001 May;44(5):803-6. ( レベル IV )
27. Yang SS, Tsai YC, Wu CC, Liu SP, Wang CC. Highly potent and moderately potent topical steroids are effective in treating phimosis: a prospective randomized study. The Journal of urology. 2005 Apr;173(4):1361-3. ( レベル II )
28. Renaud-Vilmer C, Cavelier-Balloy B, Porcher R, Dubertret L. Vulvar lichen sclerosis: effect of long-term topical application of a potent steroid on the course of the disease. Arch Dermatol. 2004 Jun;140(6):709-12. ( レベル V )
29. Cooper SM, Gao XH, Powell JJ, Wojnarowska F. Does treatment of vulvar lichen sclerosis influence its prognosis? Arch Dermatol. 2004 Jun;140(6):702-6. ( レベル IV )
30. Diakomanolis ES, Haidopoulos D, Syndos M, Rodolakis A, Stefanidis K, Chatzipapas J, et al. Vulvar lichen sclerosis in postmenopausal women: a comparative study for treating advanced disease with clobetasol propionate 0.05%. European journal of gynaecological oncology. 2002;23(6):519-22. ( レベル III )
31. Virgili A, Lauriola MM, Mantovani L, Corazza M. Vulvar lichen sclerosis: 11 women treated with tacrolimus 0.1% ointment. Acta Derm Venereol. 2007;87(1):69-72. ( レベル V )
32. Hengge UR, Krause W, Hofmann H, Stadler R, Gross G, Meurer M, et al. Multicentre, phase II trial on the safety and efficacy of topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis. Br J Dermatol. 2006 Nov;155(5):1021-8. ( レベル V )
33. Funaro D, Lovett A, Leroux N, Powell J. A double-blind, randomized prospective study evaluating topical clobetasol propionate 0.05% versus topical tacrolimus 0.1% in patients with vulvar lichen sclerosis. J Am Acad Dermatol. 2014 Jul;71(1):84-91. ( レベル II )

34. Kim GW, Park HJ, Kim HS, Kim SH, Ko HC, Kim BS, et al. Topical tacrolimus ointment for the treatment of lichen sclerosis, comparing genital and extragenital involvement. The Journal of dermatology. 2012 Feb;39(2):145-50. ( レベル V )
35. Edey K, Bisson D, Kennedy C. Topical tacrolimus in the management of lichen sclerosis. BJOG : an international journal of obstetrics and gynaecology. 2006 Dec;113(12):1482; author reply -3. ( レベル V )
36. Fischer G, Bradford J. Topical immunosuppressants, genital lichen sclerosis and the risk of squamous cell carcinoma: a case report. The Journal of reproductive medicine. 2007 Apr;52(4):329-31. ( レベル V )
37. Reichrath J, Reinhold U, Tilgen W. Treatment of genito-anal lesions in inflammatory skin diseases with PUVA cream photochemotherapy: an open pilot study in 12 patients. Dermatology. 2002;205(3):245-8. ( レベル V )
38. Kreuter A, Gambichler T, Avermaete A, Happe M, Bacharach-Buhles M, Hoffmann K, et al. Low-dose ultraviolet A1 phototherapy for extragenital lichen sclerosis: results of a preliminary study. J Am Acad Dermatol. 2002 Feb;46(2):251-5. ( レベル V )
39. Beattie PE, Dawe RS, Ferguson J, Ibbotson SH. UVA1 phototherapy for genital lichen sclerosis. Clinical and experimental dermatology. 2006 May;31(3):343-7. ( レベル V )
40. Terras S, Gambichler T, Moritz RK, Stucker M, Kreuter A. UV-A1 phototherapy vs clobetasol propionate, 0.05%, in the treatment of vulvar lichen sclerosis: a randomized clinical trial. JAMA dermatology. 2014 Jun;150(6):621-7. ( レベル II )
41. Colbert RL, Chiang MP, Carlin CS, Fleming M. Progressive extragenital lichen sclerosis successfully treated with narrowband UV-B phototherapy. Arch Dermatol. 2007 Jan;143(1):19-20. ( レベル V )
42. Kulkarni S, Barbagli G, Kirpekar D, Mirri F, Lazzeri M. Lichen sclerosis of the male genitalia and urethra: surgical options and results in a multicenter international experience with 215 patients. European urology. 2009 Apr;55(4):945-54. ( レベル V )
43. Klein LE, Cohen SR, Weinstein M. Bullous lichen sclerosis et atrophicus: treatment by tangential excision. J Am Acad Dermatol. 1984 Feb;10(2 Pt 2):346-50. ( レベル V )

## G. 研究発表

1. 論文発表 なし
2. 学会発表 なし

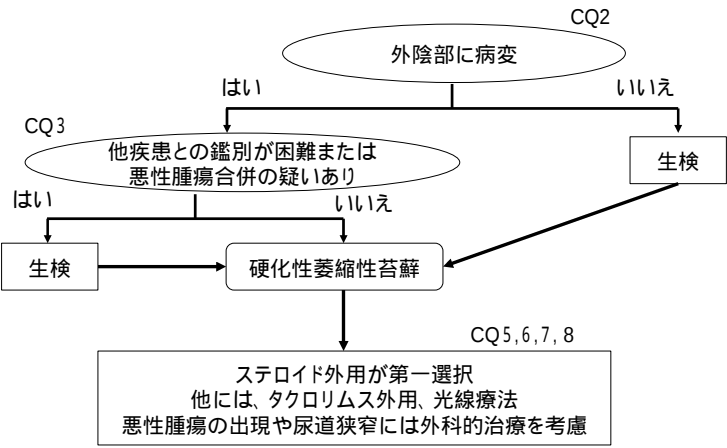
## H. 知的財産権の出願・登録状況

( 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

硬化性萎縮性苔癬のアルゴリズム

硬化性萎縮性苔癬の診療アルゴリズム



# 【書籍】

| No. | 著者氏名                        | 論文タイトル                                  | 書籍全体の編集者名                                              | 書籍名                                                        | 出版社名             | 出版地 | 出版年      | ページ     |
|-----|-----------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------|------------------|-----|----------|---------|
| 1   | 尹浩信                         | 全身性強皮症                                  | 渡辺晋一、古川福実                                              | 皮膚疾患最新の治療 2015-2016                                        | 南江堂              | 東京  | 2015     | 80-81   |
| 2   | Kuwana M                    | Endothelial progenitor cells.           | Takehara K, Fujimoto M, and Kuwana M                   | Systemic Sclerosis: Basic and Translational Research       | Springer, London | UK  | In press |         |
| 3   | Kuwana M and Medsger TA, Jr | The clinical aspects of autoantibodies. | Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allnore Y, and Kuwana M | Scleroderma –From Pathogenesis to Comprehensive Management | Springer, London | UK  | In press |         |
| 4   | Shah A and Kuwana M         | Cancer in Systemic Sclerosis.           | Varga J, Denton CP, Wigley FM, Allnore Y, and Kuwana M | Scleroderma –From Pathogenesis to Comprehensive Management | Springer, London | UK  | In press |         |
| 5   | 桑名正隆                        | 膠原病および類縁疾患に伴う肺病変                        | 高橋和久、児玉裕三                                              | EBM を活かす呼吸器診療                                              | メジカルビュー社         | 東京  | 2015     | 319-324 |
| 6   | 白井悠一郎、桑名正隆                  | 全身性強皮症の治療にステロイドを使ってよいのか？                | 川合眞一                                                   | 実践に活かす！ステロイドのエビデンス                                         | 羊土社              | 東京  | 印刷中      |         |
| 7   | 桑名正隆                        | 膠原病に伴う肺高血圧症の診断と治療                       |                                                        | 診断と治療のABC104 肺高血圧症                                         | 最新医学社            | 大阪  | 2015     | 191-197 |
| 8   | 後藤大輔                        | 6章 強皮症 大量の心嚢液貯留に対する治療は？                 | 松本 功、保田晋助、三森経世、桑名正隆                                    | リウマチ・膠原病診療ハイグレード 分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治                     | 光文堂              | 東京  | 2015     | 255-256 |

|    |             |                                                       |                                             |                                                                        |                   |       |          |         |
|----|-------------|-------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------|-------------------|-------|----------|---------|
|    |             |                                                       |                                             | 療ストラテジー                                                                |                   |       |          |         |
| 9  | Hasegawa M. | Biomarker.                                            | Edited by Takehara K, Fujimoto M, Kuwana M. | Systemic Sclerosis:Recent Advance in Basic and Translational Research. | Springer • Japan. | Tokyo | in press |         |
| 10 | 長谷川 稔 .     | 強皮症の皮膚潰瘍にエンドセリン受容体拮抗薬は有用か?                            | 宮地良樹                                        | EBM 皮膚疾患の治療 up-to-date.                                                | 中外医学社             | 東京    | 2015     | 90-92   |
| 11 | 長谷川 稔 .     | 膠原病検査法                                                | 宮地良樹                                        | 定番 皮膚科外来検査のすべて                                                         | 文光堂               | 東京    | 2015     | 102-105 |
| 12 | 波多野 将       | 強皮症に伴う肺高血圧症                                           | 小室一成, 佐地 勉, 坂田隆造                            | Annual Review 循環器 2015                                                 | 中外医学社             | 東京    | 2015     | 188-194 |
| 13 | 波多野 将       | 肺高血圧症治療薬                                              | 小室一成, 候聡志, 渡辺昌文, 真鍋一郎, 波多野将                 | 循環器内科ポケットバイブル                                                          | 中山書店              | 東京    | 2015     | 494-501 |
| 14 | 波多野 将       | プロスタグランジン製剤(内服・吸入・皮下注など)の作用機序と治療の実際, 今後の展開について教えてください | 福田恵一                                        | ～早期診断・治療のための～肺高血圧症 Q&A                                                 | 先端医学社             | 東京    | 2015     | 163-168 |
| 15 | 波多野 将       | 原発性肺高血圧症                                              | 秋澤忠男ら                                       | 医学大辞典                                                                  | 南山堂               | 東京    | 2015     | 732     |

|    |      |               |           |                                               |      |    |      |           |
|----|------|---------------|-----------|-----------------------------------------------|------|----|------|-----------|
| 16 | 藤本 学 | 皮膚硬化に対する評価と治療 | 松本功、保田晋助  | リウマチ・膠原病診療ハイグレード 分子標的/Bio 時代のリウマチ・膠原病治療ストラテジー | 文光堂  | 東京 | 2015 | 211-220   |
| 17 | 藤本 学 | 全身性強皮症        | 金澤一郎、永井良三 | 今日の診断指針 第7版                                   | 医学書院 | 東京 | 2015 | 1295-1297 |

## 【雑誌】

| No | 発表者氏名                                                                                                          | 論文タイトル                                                                                                                                         | 発表誌名           | 巻号                  | ページ   | 出版年  |
|----|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|---------------------|-------|------|
| 1  | Wang Z, Jinnin M, Nakamura K, Harada M, Kudo H, Nakayama W, Inoue K, Nakashima T, Honda N, Fukushima S, Ihn H. | Long non-coding RNA TSIX is up-regulated in scleroderma dermal fibroblasts and controls collagen mRNA stabilization.                           | Exp Dermatol.  | 25(2)               | 131-6 | 2016 |
| 2  | Nakamura K, Jinnin M, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Kajihara I, Masuguchi S, Fukushima S, Ihn H.       | The role of PSMB9 up-regulated by interferon signature in the pathophysiology of cutaneous lesions of dermatomyositis and lupus erythematosus. | J Dermatol.    | Epub ahead of print |       | 2015 |
| 3  | Nakamura K, Nakatsuka N, Jinnin M, Makino T, Kajihara I, Makino K, Honda N, Inoue K, Fukushima S, Ihn H.       | Serum concentrations of Flt-3 ligand in rheumatic diseases.                                                                                    | Biosci Trends. | 9(5)                | 342-9 | 2015 |
| 4  | Koga A, Kajihara I, Yamada S, Makino K, Ichihara A, Aoi J, Makino T, Fukushima S, Jinnin M, Ihn H.             | Enhanced CCR9 expression levels in psoriatic skin are associated with poor clinical outcome to infliximab treatment.                           | J Dermatol.    | Epub ahead of print |       | 2015 |

|    |                                                                                                                                     |                                                                                                                                                |                           |                     |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------|----------|------|
| 5  | Inoue M, Jinnin M, Wang Z, Nakamura K, Inoue K, Ichihara A, Moriya C, Sakai K, Fukushima S, Ihn H.                                  | microRNA level is raised in the hair shafts of patients with dermatomyositis in comparison with normal subjects and patients with scleroderma. | Int J Dermatol.           | Epub ahead of print |          | 2015 |
| 6  | Kudo H, Wang Z, Jinnin M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Nakashima T, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Ihn H.            | EBI3 Downregulation Contributes to Type I Collagen Overexpression in Scleroderma Skin.                                                         | J Immunol.                | 195(8)              | 3565-73  | 2015 |
| 7  | Wang Z, Jinnin M, Kobayashi Y, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inagaki Y, Ihn H. | Mice overexpressing integrin $\alpha$ v in fibroblasts exhibit dermal thinning of the skin.                                                    | J Dermatol Sci.           | 79(3)               | 268-78   | 2015 |
| 8  | 神人正寿、尹 浩信                                                                                                                           | 好酸球性筋膜炎の最近の考え方                                                                                                                                 | 皮膚病診療                     | 38(1)               | 6-11     | 2016 |
| 9  | 江頭 翔、牧野貴充、藤澤明彦、神人正寿、尹 浩信                                                                                                            | ガドリニウム造影剤投与から4年後に発症した腎性全身性線維症の1例                                                                                                               | 臨床皮膚                      | 69                  | 98-102   | 2015 |
| 10 | 尹 浩信                                                                                                                                | 強皮症—発症から線維化にいたる病態について—                                                                                                                         | リウマチ科                     | 53                  | 239-243  | 2015 |
| 11 | 尹 浩信                                                                                                                                | リウマチ性疾患の診療ガイドライン・推奨・治療指針「全身性強皮症」                                                                                                               | リウマチ科                     | 54                  | 283-286  | 2015 |
| 12 | 尹 浩信                                                                                                                                | 全身性自己免疫難病の診断・重症度基準アップデート「全身性強皮症」                                                                                                               | 炎症と免疫                     | 23                  | 517-521  | 2015 |
| 13 | Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Yoshizaki A, Sugawara K, Tsuruta D,                | Multifaceted contribution of the TLR4-activated IRF5 transcription factor in systemic sclerosis.                                               | Proc Natl Acad Sci U S A. | 112(49)             | 15136-41 | 2015 |

|    |                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                        |                      |                     |           |      |
|----|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|---------------------|-----------|------|
|    | Taniguchi T, Shinichi S.                                                                                                                          |                                                                                                                                                        |                      |                     |           |      |
| 14 | Toyama T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Shudo K, Sato S, Kadono T.                                            | Tamibarotene ameliorates bleomycin-induced dermal fibrosis by modulating phenotypes of fibroblasts, endothelial cells, and immune cells.               | J Invest Dermatol.   | in press            |           |      |
| 15 | Yoshizaki A, Taniguchi T, Saigusa R, Fukasawa T, Ebata S, Numajiri H, Nakamura K, Yamashita T, Takahashi T, Toyama T, Asano Y, Tedder TF, Sato S. | Nucleosome in patients with systemic sclerosis: possible association with immunological abnormalities via abnormal activation of T and B cells.        | Ann Rheum Dis.       | Epub ahead of print |           | 2015 |
| 16 | Saigusa R, Asano Y, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Yoshizaki A, Miyagaki T, Sugaya M, Sato S.                       | Fli1 deficiency contributes to the downregulation of endothelial protein C receptor in systemic sclerosis: a possible role in prothrombotic condition. | Br J Dermatol.       | Epub ahead of print |           | 2015 |
| 17 | Ichimura Y, Asano Y, Akamata K, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Toyama T, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T.                                   | Progranulin overproduction due to Fli-1 deficiency contributes to the resistance of dermal fibroblasts to tumor necrosis factor in systemic sclerosis. | Arthritis Rheumatol. | 67(12)              | 3245-3255 | 2015 |
| 18 | Wu CY, Asano Y, Taniguchi T, Sato S, Yu HS.                                                                                                       | Serum level of circulating syndecan-1: A possible association with proliferative vasculopathy in systemic sclerosis.                                   | J Dermatol.          | 42                  | 1 - 4     | 2015 |

|    |                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                           |                      |          |           |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------|-----------|------|
| 19 | Wu CY, Asano Y, Taniguchi T, Sato S, Yu HS.                                                                                                                                       | Serum heparanase levels: A protective marker against digital ulcers in patients with systemic sclerosis.                                                  | J Dermatol.          | 42       | 625-628   | 2015 |
| 20 | Takahashi T, Asano Y, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Taniguchi T, Ichimura Y, Toyama T, Sumida H, Kuwano Y, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.                                     | A possible contribution of lipocalin-2 to the development of dermal fibrosis, pulmonary vascular involvement and renal dysfunction in systemic sclerosis. | Br J Dermatol.       | 173      | 681-689   | 2015 |
| 21 | Miura S, Asano Y, Saigusa R, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T.                                           | Serum omentin levels: A possible contribution to vascular involvement in patients with systemic sclerosis.                                                | J Dermatol.          | 42       | 461-466   | 2015 |
| 22 | Saigusa R, Asano Y, Nakamura K, Miura S, Ichimura Y, Takahashi T, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Aozasa N, Akamata K, Sumida H, Miyazaki M, Tamaki Z, Yanaba K, Kuwano Y, Sato S. | Association of anti-RNA polymerase III antibody and malignancy in Japanese patients with systemic sclerosis.                                              | J Dermatol.          | 42       | 524-527   | 2015 |
| 23 | Miura S, Asano Y, Saigusa R, Yamashita T, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Sato S, Kadono T.                                           | Serum vaspin levels: A possible correlation with digital ulcers in patients with systemic sclerosis.                                                      | J Dermatol.          | 42       | 528-531   | 2015 |
| 24 | Akamata K, Asano Y, Yamashita T, Noda S, Taniguchi T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S.                                                                   | Endothelin receptor blockade ameliorates vascular fragility in endothelial cell-specific Fli-1-knockout mice by                                           | Arthritis Rheumatol. | 67 ( 5 ) | 1335-1344 | 2015 |

|    |                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                         |                        |          |           |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|----------|-----------|------|
|    |                                                                                                                                                                         | increasing Fli-1 DNA binding ability.                                                                                                                   |                        |          |           |      |
| 25 | Akamata K, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Saigusa R, Nakamura K, Noda S, Aozasa N, Toyama T, Takahashi T, Ichimura Y, Sumida H, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S. | Increased expression of chemerin in endothelial cells due to Fli1 deficiency may contribute to the development of digital ulcers in systemic sclerosis. | Rheumatology (Oxford). | 54       | 1308-1316 | 2015 |
| 26 | Saigusa R, Asano Y, Taniguchi T, Yamashita T, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Tamaki Z, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.                                          | A possible contribution of endothelial CCN1 downregulation due to Fli1 deficiency to the development of digital ulcers in systemic sclerosis.           | Exp Dermatol.          | 24       | 127-132   | 2015 |
| 27 | Taniguchi T, Asano Y, Akamata K, Noda S, Takahashi T, Ichimura Y, Toyama T, Trojanowska M, Sato S.                                                                      | Fibrosis, vascular activation, and immune abnormalities resembling systemic sclerosis in bleomycin-treated Fli-1-haploinsufficient mice.                | Arthritis Rheumatol.   | 67 ( 2 ) | 517-526   | 2015 |
| 28 | Takahashi T, Asano Y, Ichimura Y, Toyama T, Taniguchi T, Noda S, Akamata K, Tada Y, Sugaya M, Kadono T, Sato S.                                                         | Amelioration of tissue fibrosis by toll-like receptor 4 knockout in murine models of systemic sclerosis.                                                | Arthritis Rheumatol.   | 67 ( 1 ) | 254-265   | 2015 |
| 29 | Motegi S, Yamada K, Toki S, Uchiyama A, Kubota Y, Nakamura T, Ishikawa O                                                                                                | Beneficial effect of botulinum toxin A on Raynaud's phenomenon in Japanese patients with systemic sclerosis: a prospective, case series                 | Journal of Dermatology | in press |           |      |

|    |                                                                                                                             |                                                                                                                                          |                                      |        |           |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------|-----------|------|
|    |                                                                                                                             | study                                                                                                                                    |                                      |        |           |      |
| 30 | Uchiyama A, Yamada K, Perera B, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Ishikawa O, Motegi S                                       | Protective effect of botulinum toxin A after cutaneous ischemia-reperfusion injury                                                       | Scientific Reports                   | 5      | 9072      | 2015 |
| 31 | Motegi S, Toki S, Yamada K, Uchiyama A and Ishikawa O                                                                       | Demographic and clinical features of systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III antibodies.                                | Journal of Dermatology               | 42     | 189-92    | 2015 |
| 32 | Uchiyama A, Yamada K, Buddhini P, Ogino S, Yokoyama Y, Takeuchi Y, Ishikawa O, Motegi S                                     | Protective Effect of MFG-E8 After Cutaneous Ischemia-reperfusion Injury                                                                  | Journal of Investigative Dermatology | 135    | 1157-65   | 2015 |
| 33 | Toki S, Motegi S, Yamada K, Uchiyama A, Kanai S, Yamanaka M, Ishikawa O                                                     | Clinical and laboratory features of systemic sclerosis complicated with localized scleroderma                                            | Journal of Dermatology               | 42(3)  | 283-7     | 2015 |
| 34 | Hattori M, Yokoyama Y, Hattori T, Motegi S, Amano H, Hatada I, Ishikawa O                                                   | Global DNA hypomethylation and hypoxia-induced expression of the ten eleven translocation (TET) family, TET1, in scleroderma fibroblasts | Experimental Dermatology             | 24(11) | 841-6     | 2015 |
| 35 | Higuchi T, Kawaguchi Y, Takagi K, Tochimoto A, Ota Y, Katsumata Y, Ichida H, Hanaoka M, Kawasumi H, Tochihara M, Yamanaka H | Sildenafil attenuates the fibrotic phenotype of skin fibroblasts in patients with systemic sclerosis.                                    | Clin Immunol                         | 161    | 333-338   | 2015 |
| 36 | 川口鎮司                                                                                                                        | 膠原病に伴う間質性肺炎の治療                                                                                                                           | Medical Practice                     | 32     | 1195-1199 | 2015 |

|    |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                      |                                |             |               |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------|-------------|---------------|------|
| 37 | 川口鎮司                                                                                                                                                                                                                                                  | 強皮症分類基準                                                                                                                                                              | Rheumatol<br>Clin Res          | 4           | 47-49         | 2015 |
| 38 | 川口鎮司                                                                                                                                                                                                                                                  | 強皮症と特発性肺線維症に<br>おける肺病変の相違                                                                                                                                            | リウマチ科                          | 54          | 85-89         | 2015 |
| 39 | 川口鎮司                                                                                                                                                                                                                                                  | 膠原病性肺動脈性肺高血圧<br>症                                                                                                                                                    | Angiology<br>Frontier          | 14          | 94-99         | 2015 |
| 40 | Shima Y, Hosen N, Hirano<br>T, Arimitsu J, Nishida S,<br>Hagihara K, Narazaki M,<br>Ogata A, Tanaka T,<br>Kishimoto T, Kumanogoh<br>A                                                                                                                 | Expansion of range of<br>joint motion following<br>treatment of systemic<br>sclerosis with<br>tocilizumab.                                                           | Modern<br>Rheumatolog<br>y     | 25(1)       | 134-7         | 2015 |
| 41 | Hashimoto-Kataoka T,<br>Hosen N, Sonobe T, Arita<br>Y, Yasui T, Masaki T,<br>Minami M, Inagaki T,<br>Miyagawa S, Sawa Y,<br>Murakami M, Kumanogoh<br>A, Yamauchi-Takihara K,<br>Okumura M, Kishimoto T,<br>Komuro I, Shirai M,<br>Sakata Y, Nakaoka Y | Interleukin-6/interleukin-<br>21 signaling axis is<br>critical in the<br>pathogenesis of<br>pulmonary arterial<br>hypertension                                       | Proc Natl<br>Acad Sci U S<br>A | 112(20<br>) | E2677-86      | 2015 |
| 42 | Yoshida Y, Ogata A, Kang<br>S, Ebina K, Shi K, Nojima<br>S, Kimura T, Ito D,<br>Morimoto K, Nishide M,<br>Hosokawa T, Hirano T,<br>Shima Y, Narazaki M,<br>Tsuboi H, Saeki Y, Tomita<br>T, Tanaka T, Kumanogoh A                                      | Semaphorin 4D<br>Contributes to<br>Rheumatoid Arthritis by<br>Inducing Inflammatory<br>Cytokine Production:<br>Pathogenic and<br>Therapeutic Implications            | Arthritis<br>Rheumatol         | 67(6)       | 1481-90       | 2015 |
| 43 | Hamaguchi Y, Kodera M,<br>Matsushita T, Usuda T,<br>Kuwana M, Takehara K,<br>and Fujimoto M                                                                                                                                                           | Clinical and<br>immunological predictors<br>of scleroderma renal crisis<br>in Japanese systemic<br>sclerosis patients with<br>anti-RNA polymerase III<br>antibodies. | Arthritis<br>Rheumatol         | 67          | 1045-105<br>2 | 2015 |

|    |                                                                                                                                    |                                                                                                                                       |                      |       |           |      |
|----|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-------|-----------|------|
| 44 | Kimura M, Tamura Y, Takei M, Yamamoto T, One T, Kuwana M, Fukuda K, and Satoh T                                                    | Rapid initiation of intravenous epoprostenol infusion is the favored option in patients with advanced pulmonary arterial hypertension | PLoS One             | 10    | e0121894  | 2015 |
| 45 | Tamura Y, Kimura M, Takei M, Ono T, Kuwana M, Satoh T, Fukuda K, and Humbert M                                                     | Oral vasopressin receptor antagonist tolvaptan in right heart failure due to pulmonary hypertension                                   | Eur. Respir. J       | 46    | 283-286   | 2015 |
| 46 | 桑名正隆                                                                                                                               | 全身性強皮症                                                                                                                                | 呼吸器内科                | 27    | 256-262   | 2015 |
| 47 | 桑名正隆                                                                                                                               | 強皮症. 内科疾患の診断基準・病型分類・重症度                                                                                                               | 内科                   | 115   | 1161-1163 | 2015 |
| 48 | 桑名正隆                                                                                                                               | 強皮症                                                                                                                                   | 免疫性神経疾患 基礎・臨床研究の最新知見 | 73    | 655-660   | 2015 |
| 49 | 白井悠一郎、桑名正隆                                                                                                                         | 腸管嚢胞状気腫症の病態・診断・治療                                                                                                                     | リウマチ科                | 53    | 431-435   | 2015 |
| 50 | Kudo H, Wang Z, Jinnin M, Nakayama W, Inoue K, Honda N, Nakashima T, Kajihara I, Makino K, Makino T, Fukushima S, Ihn H            | EBI3 Downregulation Contributes to Type I Collagen Overexpression in Scleroderma Skin.                                                | J Immunol            | 195   | 3565-3573 | 2015 |
| 51 | Wang Z, Jinnin M, Kobayashi Y, Kudo H, Inoue K, Nakayama W, Honda N, Makino K, Kajihara I, Makino T, Fukushima S, Inagaki Y, Ihn H | Mice overexpressing integrin $\alpha$ v in fibroblasts exhibit dermal thinning of the skin.                                           | J Dermatol Sci       | 79    | 268-278   | 2015 |
| 52 | Jinnin M                                                                                                                           | Recent progress in studies of miRNA and skin diseases.                                                                                | J Dermatol           | 42(6) | 551-558   | 2015 |

|    |                                                                                                                                   |                                                                                                                                                      |                        |                     |         |      |
|----|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|---------------------|---------|------|
| 53 | Washio M, Takahashi H, Kobashi G, Kiyohara C, Tada Y, Asami T, Ide Y, Atsumi T, Horiuchi T; Kyushu Sapporo SLE (KYSS) Study Group | Risk factors for development of systemic lupus erythematosus among Japanese females: medical history and reproductive factors.                       | Int J Rheum Dis        | Epub ahead of print |         |      |
| 54 | Ohshima K, Baba M, Tamai M, Yamamoto M, Ichinose K, Kishikawa N, Takahashi H, Kawakami A, Kuroda N                                | Immune complexome analysis of antigens in circulating immune complexes isolated from patients with IgG4-related dacryoadenitis and/or sialadenitis.  | Mod Rheumatol          | Epub ahead of print |         |      |
| 55 | Matsushita T, Hamaguchi Y, Hasegawa M, Takehara K, Fujimoto M.                                                                    | Decreased levels of regulatory B cells in patients with systemic sclerosis: association with autoantibody production and disease activity.           | Rheumatology (Oxford). | 55(2)               | 263-267 | 2016 |
| 56 | Hamaguchi Y, Koder M, Matsushita T, Hasegawa M, Inaba Y, Usuda T, Kuwana M, Takehara K, Fujimoto M.                               | Clinical and immunologic predictors of scleroderma renal crisis in Japanese systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase III autoantibodies. | Arthritis Rheumatol.   | Apr-67              | 1045-52 | 2015 |
| 57 | Hasegawa M.                                                                                                                       | Biomarkers in systemic sclerosis: their potential to predict clinical courses.                                                                       | J Dermatol.            | 43(1)               | 29-38   | 2016 |
| 58 | Hasegawa M.                                                                                                                       | Use of dermoscopy in the evaluation of connective tissue diseases.                                                                                   | Dermatol Clin Res.     | 1(3)                | 41-48   | 2015 |
| 59 | 牧野 智、前田進太郎、松下貴史、濱口儒人、長谷川稔、藤本 学、竹原和彦                                                                                               | 各種末梢循環改善薬を併用し完治し得た全身性強皮症に伴う難治性足趾壊疽の1例                                                                                                                | 皮膚科の臨床                 | 57(1)               | 19-22   | 2015 |

|    |                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                 |                    |          |          |      |
|----|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|----------|----------|------|
| 60 | 長谷川 稔                                                                                                                                           | 皮膚から見た膠原病                                                                                                                                                                                       | アレルギー              | 64(1)    | 32-37    | 2015 |
| 61 | Muraoka H, Imamura T, Hatano M, Maki H, Yao A, Kinugawa K, Komuro I.                                                                            | Secure Combination Therapy With Low-Dose Bosentan and Ambrisentan to Treat Portopulmonary Hypertension Minimizing Each Adverse Effect.                                                          | Int Heart J        | 56       | 471-473  | 2015 |
| 62 | Ko T, Hatano M, Nitta D, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Inaba T, Maki H, Yao A, Kinugawa K, Komuro I.                                       | A case of interferon- $\alpha$ -induced pulmonary arterial hypertension after living donor liver transplantation.                                                                               | Heart Vessels      | In Press |          |      |
| 63 | Fujino T, Yao A, Hatano M, Inaba T, Muraoka H, Minatsuki S, Imamura T, Maki H, Kinugawa K, Ono M, Nagai R, Komuro I.                            | Targeted therapy is required for management of pulmonary arterial hypertension after defect closure in adult patients with atrial septal defect and associated pulmonary arterial hypertension. | Int Heart J        | 56       | 86-93    | 2015 |
| 64 | Minatsuki S, Miura I, Yao A, Abe H, Muraoka H, Tanaka M, Imamura T, Inaba T, Maki H, Hatano M, Kinugawa K, Yao T, Fukayama M, Nagai R, Komuro I | Platelet-derived growth factor receptor-tyrosine kinase inhibitor, imatinib, is effective for treating pulmonary hypertension induced by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy.            | Int Heart J        | 56       | 245-248  | 2015 |
| 65 | Fukada I, Araki K, Minatsuki S, Fujino T, Hatano M, Numakura S, Abe H, Ushiku T, Iwase T, Ito Y.                                                | Imatinib alleviated pulmonary hypertension caused by pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with metastatic breast cancer.                                                     | Clin Breast Cancer |          | e167-170 | 2015 |

|    |       |                                                                                                                         |                  |       |           |      |
|----|-------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------|-------|-----------|------|
| 66 | 波多野 将 | 肺高血圧治療の新展開                                                                                                              | 月刊 Mebio         | 32    | 48-54     | 2015 |
| 67 | 波多野 将 | 右心機能に着目した肺高血圧症の治療戦略                                                                                                     | CARDIAC PRACTICE | 26    | 105-109   | 2015 |
| 68 | 波多野 将 | PH の診断について                                                                                                              | 血栓と循環            | 23    | 218-224   | 2015 |
| 69 | 波多野 将 | 心臓移植レシipient候補患者における臓器障害の可逆性の評価                                                                                         | 今日の移植            | 28    | 424-432   | 2015 |
| 70 | 波多野 将 | リオシグアト（アデムパス®）                                                                                                          | 診断と治療            | 103   | 533-577   | 2015 |
| 71 | 波多野 将 | その他の肺動脈性肺高血圧症                                                                                                           | Medical Practice | 32    | 1967-1970 | 2015 |
| 72 | 波多野 将 | 免疫抑制療法が有効であったオーバーラップ症候群の一例                                                                                              | Medical Practice | 32    | 2038-2044 | 2015 |
| 73 | 波多野 将 | 強皮症に伴う肺高血圧症の診断と治療                                                                                                       | 呼吸と循環            | 63    | 1063-1072 | 2015 |
| 74 | 波多野 将 | 肺高血圧症に対する治療薬の使い方                                                                                                        | 診断と治療            | 103   | 725-731   | 2015 |
| 75 | 藤本 学  | 実地診療における膠原病関連自己抗体検査の使い方                                                                                                 | MP メディカルプラクティス   | 32    | 1125-1129 | 2015 |
| 76 | 山本俊幸  | Eosinophilic fasciitis with severe joint contracture in a patient with bladder cancer and B-cell lymphoma.              | J Dermatol       | 43(1) | 68 - 9    | 2016 |
| 77 | 山本俊幸  | Paraneoplastic eosinophilic fasciitis with generalized morphea and vitiligo in a patient working with organic solvents. | J Dermatol       | 43    | 67-69     | 2016 |