

II. 分担研究報告

限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの改訂作業

研究分担者 松下貴史 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 沖山奈緒子 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 皮膚科学分野 教授

研究分担者 山口由衣 横浜市立大学大学院医学研究科 環境免疫病態皮膚科学 教授

研究要旨

2016年に作成した限局性強皮症診療ガイドラインの改訂のため、本年度はclinical question (CQ)を設定した。今後、最新のエビデンスを調査し推奨文や解説の作成作業を行う予定である。

A. 研究目的

限局性強皮症(Localized Scleroderma; LSc)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、その発症には自己免疫が関与している。血管障害と内臓病変を欠く点で全身性強皮症(Systemic sclerosis; SSc)とは明確に区別される。典型例では「皮膚硬化」を特徴とするが、色素沈着や色素脱失あるいは萎縮のみで硬化がはっきりしない病変、皮膚の変化はないが脂肪の萎縮のみを認める病変や下床の筋・骨の炎症や破壊のみを認める病変など、その臨床症状は多彩である。

時に組織傷害が脂肪織・筋・骨などの深部に及ぶことにより患部の萎縮・変形・成長障害を引き起こす。そのため、早期診断・治療が重要である。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つつある。

本研究班では、2016年に「限局性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン」を作成し発表した。すでに先のガイドライン作成から7年が経過しており改訂作業が必要となっている。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。

B. 研究方法

①2025年度版ガイドライン作成の流れ

最初に、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後、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する予定である。文献検索については2024年7月頃までを採用期間とし、日本医学図書館協会に依頼する予定である。2024年8月以降に発行されたものに関しては、重要な文献であれば引用したい。

続いて、収集した文献をもとに、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する。さらに、Minds 診療グレードに基づいて各推奨文の推奨度を1から5までに分類し、エビデンスレベルはAからDまで分類する。推奨度の記載方法とエビデンスレベルの分類は以下の通りとする。

推奨度1 ○○に対して××を行うことを推奨する。

推奨度 2 ○○に対して××を行うことを提案する。

推奨度 3 ○○に対して××を行わないことを提案する。

推奨度 4 ○○に対して××を行わないことを推奨する。

推奨度 5 推奨の強さ「なし」＝明確な推奨ができない

エビデンスレベル A: 強: 強く確信がある。

エビデンスレベル B: 中: 中程度の確信がある

エビデンスレベル C: 弱: 確信は限定的である。

エビデンスレベル D: 非常に弱: ほとんど確信できない。

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

本研究分担者らは CQ 改訂を担当した。各委員から集められた意見をもとに、以下のような CQ 案を作成した。

CQ1. 限局性強皮症のどのような皮膚病変・関節病変を治療対象とするべきか？

CQ2. 限局性強皮症に対して副腎皮質ステロイド外用薬は有用か？

CQ3. 限局性強皮症に対してタクロリムス外用薬は有用か？

CQ4. 限局性強皮症に対してイミキモド外用薬は有用か？

CQ5. 限局性強皮症に対して VitD3 外用は有用か？

CQ6. 限局性強皮症に対して副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？

CQ7. 限局性強皮症に対してメソトレキサートの全身投与は有用か？

CQ8. 限局性強皮症に対してシクロスポリンの全身投与は有用か？

CQ9. 限局性強皮症に対してミコフェノール酸モフェチルの全身投与は有用か？

CQ10. 限局性強皮症に対して JAK 阻害薬の全身投与

は有用か？

CQ11. 限局性強皮症に対して経口カルシトリオール内服は有用か？

CQ12. 限局性強皮症に対してインターフェロン γ の全身投与は有用か？

CQ13. 限局性強皮症に対してインフリキシマブの全身投与は有用か？

CQ14. 限局性強皮症に対してトシリズマブの全身投与は有用か？

CQ15. 限局性強皮症に対してリツキシマブの全身投与は有用か？

CQ16. 限局性強皮症に対してアバタセプトの全身投与は有用か？

CQ17. 限局性強皮症に対して光線療法は有用か？

CQ18. 限局性強皮症に対して局所光線力学療法は有用か？

CQ19. 限局性強皮症に伴う筋攣縮に対して有用な治療はあるか？

CQ20. 限局性強皮症に伴う脳病変に対して有用な治療はあるか？

D. 考察

本ガイドラインでは、現在の限局性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ることを目標とする。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する。本研究班の班員は、業績の豊富な限局性強皮症の専門家であり国際的に活躍しているため、限局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 年間で限局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

もに、患者の不安を取り除く効果も期待される。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Goncalves Junior, J., et al., *Patients with inflammatory myopathies overlapping with systemic sclerosis: A Brazilian-Japanese bicentric study*. Arch Rheumatol, 2023. **38**(1): p. 138-147.
2. Komura, K., et al., *Perspective to precision medicine in scleroderma*. Front Immunol, 2023. **14**: p. 1298665.
3. Kubota, N., et al., *Blockade of CD122 on memory T cells in the skin suppresses sclerodermatous graft-versus-host disease*. J Dermatol Sci, 2023. **109**(3): p. 127-135.
4. Kuzumi, A., et al., *Comprehensive autoantibody profiling in systemic autoimmunity by a highly-sensitive multiplex protein array*. Front Immunol, 2023. **14**: p. 1255540.
5. Nanri, Y., et al., *A Positive Loop Formed by SOX11 and Periostin Upregulates TGF-beta Signals Leading to Skin Fibrosis*. J Invest Dermatol, 2023. **143**(6): p. 989-998 e7.
6. Sanada, H., et al., *De novo normotensive scleroderma renal crisis six years after living-donor renal transplantation in a patient with overlapping systemic sclerosis/systemic lupus erythematosus syndrome: a case report*. BMC Nephrol, 2023. **24**(1): p. 355.
7. Suzuki, M., et al., *Periostin-An inducer of pro-fibrotic phenotype in monocytes and monocyte-derived macrophages in systemic sclerosis*. PLoS One, 2023. **18**(8): p. e0281881.
8. Watanabe, T. and Y. Yamaguchi, *Cutaneous manifestations associated with immune checkpoint inhibitors*. Front Immunol, 2023. **14**: p. 1071983.
9. Fushida, N., et al., *Clinical features of patients with connective tissue disease with anti-human upstream binding factor antibodies: A single-center retrospective study*. J Dermatol, 2024.
10. Ishikawa, Y., et al., *GWAS for systemic sclerosis identifies six novel susceptibility loci including one in the Fcgamma receptor region*. Nat Commun, 2024. **15**(1): p. 319.

2. 学会発表

なし

(発表誌名巻号・頁・発行年等も記入)

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