

はじめに

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

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

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

1、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの策定の目的と対象

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

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

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

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

2、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの位置づけ

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

3、本診断基準・重症度分類・診療ガイドラインの基本方針と構成

診断基準については診断に関する基準項目、除外項目を作成し、これを委員で検討し、取捨選択した。重症度分類については各臓器毎に重症度 **score** を作成し、これを委員で検討し、取捨選択した。診療アルゴリズムについては各疾患、各臓器毎に治療上の問題となりうる事項および治療と密接に関連する事項を質問形式（**CQ**）で作成し、これを委員で検討し取捨選択した。

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

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

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

4、資金提供者、利益相反

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

は、本解説の策定にあたって明らかにすべき利益相反はない。

5、公開前のレビュー

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

6、更新計画

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

強皮症・皮膚線維化疾患の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成委員会
委員長 尹 浩信

全身性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

委員	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野准教授
	川口鎮司	東京女子医科大学リウマチ科臨床教授
	桑名正隆	日本医科大学大学院医学研究科アレルギー膠原病内科学分野大学院教授
	後藤大輔	筑波大学医学医療系内科准教授
	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科教授
	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授
	波多野将	東京大学大学院医学系研究科重症心不全治療開発講座特任准教授
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科教授
	麦井直樹	金沢大学附属病院リハビリテーション部作業療法士

委員長 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授

限局性強皮症 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

委員	浅野善英	東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
	藤本 学	筑波大学医学医療系皮膚科教授
	石川 治	群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
	佐藤伸一	東京大学医学部附属病院皮膚科教授
	神人正寿	熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野准教授
	竹原和彦	金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授
	長谷川稔	福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授
	山本俊幸	福島県立医科大学医学部皮膚科教授

委員長 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授

好酸球性筋膜炎 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

委員 神人正寿 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野准教授
山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科教授
浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
竹原和彦 金沢大学医薬保健研究域医学系皮膚分子病態学教授
長谷川稔 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授
藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科教授

委員長 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授

硬化性萎縮性苔癬 診断基準・重症度分類・診療ガイドライン委員会

委員 長谷川稔 福井大学医学部感覚運動医学講座皮膚科学教授
石川 治 群馬大学大学院医学系研究科皮膚科学教授
浅野善英 東京大学医学部附属病院皮膚科准教授
佐藤伸一 東京大学医学部附属病院皮膚科教授
神人正寿 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野准教授
竹原和彦 金沢大学医薬保健研究域医学系血管新生・結合組織代謝学教授
藤本 学 筑波大学医学医療系皮膚科教授
山本俊幸 福島県立医科大学医学部皮膚科教授

委員長 尹 浩信 熊本大学大学院生命科学研究部皮膚病態治療再建学分野教授

表 1. 新 Minds 推奨グレード

推奨の強さの提示について

推奨グレード

1	推奨する
2	提案する
なし	決められない場合

エビデンスのレベル分類

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

エビデンスレベル対応について

＜参考＞表 2. エビデンスレベル対応表

旧エビデンスレベル分類		本ガイドラインにおけるエビデンスレベル分類	
I	システマティック・レビュー/RCTのメタアナリシス	A	I, II
II	1 つ以上のランダム化比較試験による	B	III
III	非ランダム化比較試験による	C	IV
IVa	分析疫学的研究（コホート研究）	D	V または VI
IVb	分析疫学的研究（症例対照研究、横断研究）		
V	記述研究（症例報告やケース・シリーズ）		
VI	患者データに基づかない、専門委員会や専門家個人の意見		

推奨文は推奨の強さにエビデンスの強さ（A、B、C、D）を併記する。

（例） 1）患者 P に対して治療 I を行うことを推奨する（1 A）

＝（強い推奨、強い根拠に基づく）

2）患者 P に対して治療 C に比べ治療 I を行うことを提案する（2 C）

＝（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（2 D）

＝（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（1 B）

＝（強い推奨、中程度の根拠に基づく）

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

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

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

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

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

リハビリテーション.....	108
リハビリテーションの診療アルゴリズム.....	108
Clinical Question のまとめ.....	108
CQ1. 全身性強皮症の機能障害を示す評価尺度にはどのようなものがあるか？.....	109
CQ2. リハビリテーションは手指拘縮の予防や改善に有用か？.....	109
CQ3. 全身性強皮症に伴う間質性肺炎や肺高血圧症による心肺機能障害に対して呼吸リハビリテーションや 心臓リハビリテーションは有用か？.....	110
CQ4. 全身性強皮症の皮膚硬化による開口制限や仮面様顔貌に対してリハビリテーションは有用か？.....	110
文献.....	110

Ⅱ．限局性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

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

Ⅲ. 好酸球性筋膜炎の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準	156
2. 重症度分類	157
3. 診療ガイドライン	158
好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム	158
Clinical Question のまとめ	159
CQ1. 発症誘因には何があるか？	160
CQ2. 診断にどのような臨床所見が有用か？	160
CQ3. 診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か？	161
CQ4. 診断や生検部位の検索・病勢の評価に画像検査は有用か？	162
CQ5. 皮膚生検は診断のために有用か？	162
CQ6. 末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は診断に必須か？	163
CQ7. 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？	163
CQ8. 注意すべき合併症は何か？	164
CQ9. 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？	164
CQ10. 寛解後に治療を中止することは可能か？	164
CQ11. 外用薬は有用か？	165
CQ12. ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？	165
CQ13. 光線療法は有用か？	166
CQ14. リハビリテーションは有用か？	166
CQ15. 上記以外で有用な治療法はあるか？	166
CQ16. 自然寛解することがあるか？	167
文献	167

IV. 硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

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

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準

大基準

両側性の手指を越える皮膚硬化

小基準

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

除外基準

以下の疾患を除外すること

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

診断の判定

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

注釈

*1 MCP 関節よりも遠位にとどまり、かつ PIP 関節よりも近位に及ぶものに限る

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

*3 手指の循環障害によるもので、外傷などによるものを除く

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

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

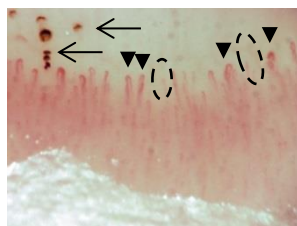
図 1. 爪上皮出血点



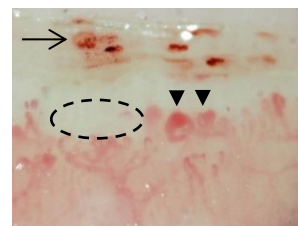
図 2. capillaroscopy 像
健常人



全身性強皮症



全身性強皮症



総論

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

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

【文献】

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

全身一般

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

		除外項目：患者自身の意図的なダイエットを除く
0 (normal)	: normal	検討項目：①貧血（ヘマトクリット） ②血小板数 ③血沈 ④ LDH ⑤ HAQ ⑥血清 IgG 値
1 (mild)	: 発症前に比較して 5%～10% 未満の体重減少	
2 (moderate)	: 発症前に比較して 10%～20% 未満の体重減少	
3 (severe)	: 発症前に比較して 20%～30% 未満の体重減少	
4 (very severe)	: 発症前に比較して 30% 以上の体重減少	

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 皮膚

皮膚硬化

mRSS

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

関節

各関節の正常可動域:手首関節 160°、肘関節 150°、膝関節 130°

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

次に各関節のポイントを合計して、重症度を決定する。

重症度

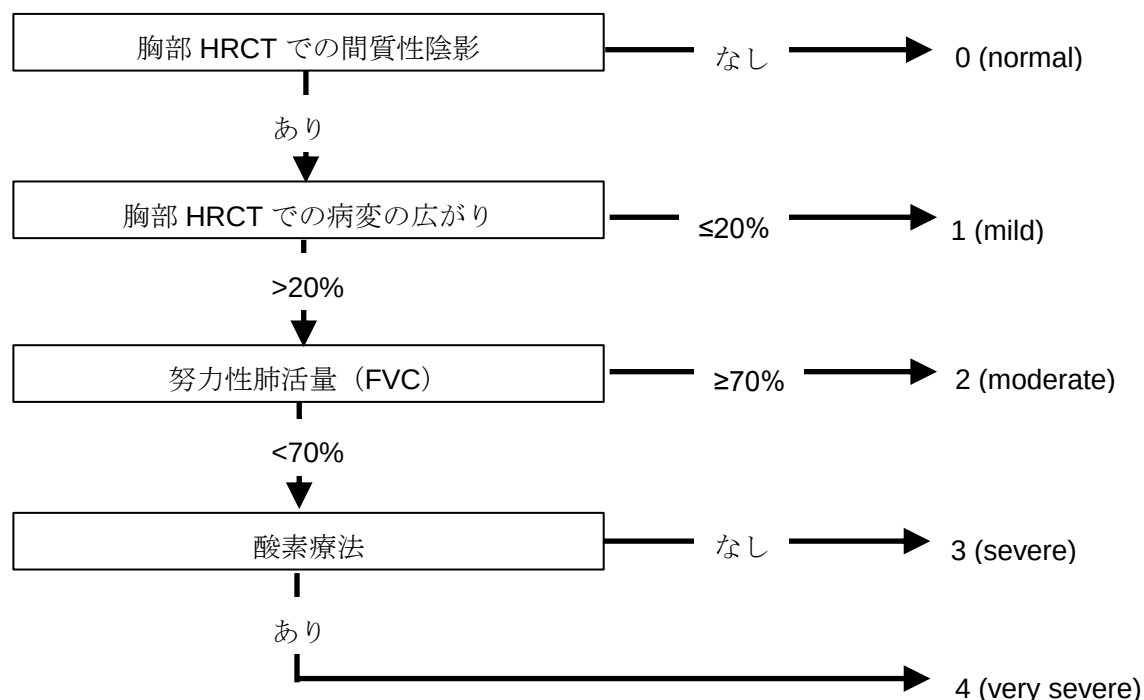
0(normal)	0
1(mild)	1-3
2(moderate)	4-7
3(severe)	8 以上

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

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 肺

肺病変



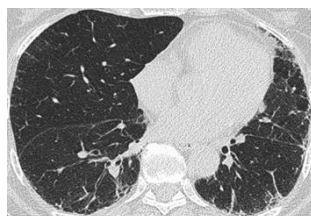
胸部 HRCT による病変の広がりの評価法

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

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



1) 大動脈弓上部



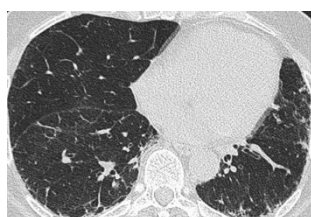
3) 肺静脈合流点



5) 右横隔膜直上



2) 気管分岐部



4) スライス 3) と 5) の中間

消化管病変

(1) 上部消化管病変

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

(2) 下部消化管病変

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

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 腎

腎病変

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

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

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

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

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

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 心臓

心臓病変

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

各項目の重症度のうち最も重症なものを全体の重症度とする。

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

I. 全身性強皮症の診断基準

2. 重症度分類 肺高血圧症

肺高血圧症

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

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

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類 血管

血管病変

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

*経過中に存在した、もっとも重症度の高い病変をもとに分類する

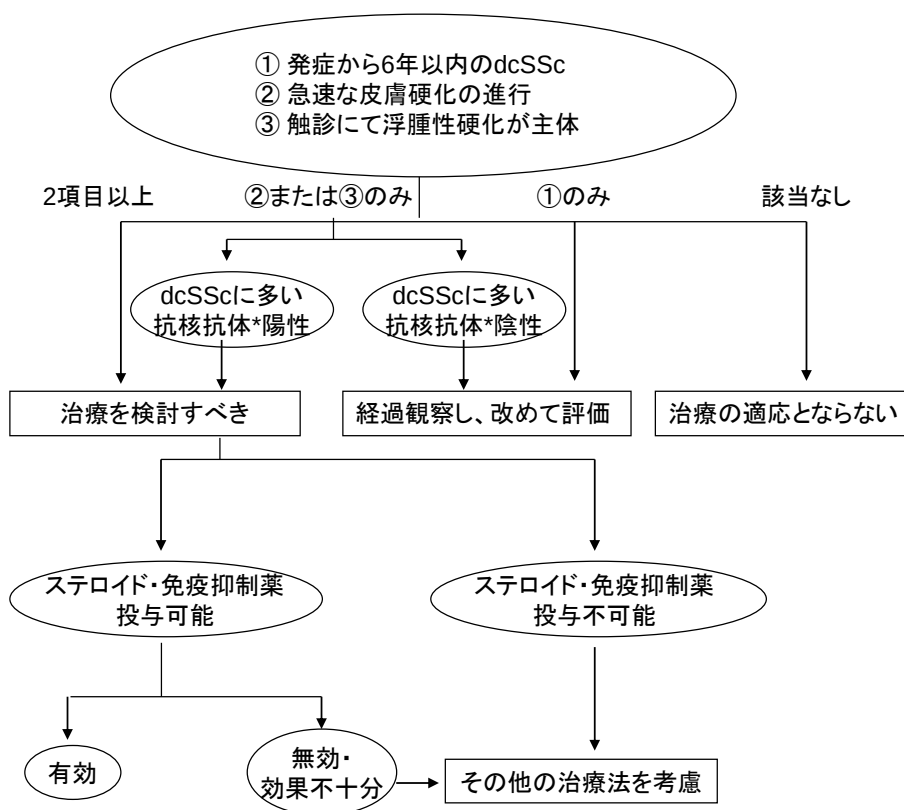
*Digital pitting ulcers は、手指近位指節間関節よりも遠位の小潰瘍病変とする

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン 皮膚

皮膚硬化

皮膚硬化の診療アルゴリズム



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

表 1 Clinical Question のまとめ

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

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

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

推奨度：1B

解説：

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

に評価するスキンスコアが広く用いられており、現在用いられている中でもっとも有用な指標と考えられている。

現在国際的に広く用いられているスキンスコアは、Clements らによって発表された modified Rodnan total skin thickness score (mRSS) である¹。これは、身体を 17 の部位（両手指、両手背、両前腕、両上腕、顔、前胸部、腹部、両大腿、両下腿、両足背）に分け、皮膚硬化を 0-3 の 4 段階で評価する（0=正常、1=軽度、2=中等度、3=高度）。総計は 0-51 となる。スコアをとる際は、皮膚を両拇指ではさみ、皮膚の厚さと下床との可動性を評価する。皮膚が下床との可動性をまったく欠く場合を 3、明瞭な皮膚硬化はないがやや厚ぼったく感じられるものを 1 とし、その中間を 2 と判定する。

mRSS による部位毎の皮膚硬化の判定は以下のように行う。

手指：近位指節間関節（PIP 関節）と中手指節間関節（MP 関節）の間の指背で評価する。

前腕・上腕：屈側よりも伸側での皮膚硬化を重視して評価する。

顔：前額部ではなく頬部（頬骨弓から下顎の間）で評価する。

前胸部：坐位で、胸骨上端から下端まで、胸を含めて評価する。

腹部：背臥位で、胸骨下端から骨盤上縁までを評価する。

大腿・下腿・足背：背臥位で膝を立てた状態で評価する。

mRSS は検者の主観が入りうる判定法であるが、米国および英国の 3 施設における mRSS の観察者間変動は、各施設でほぼ同程度であったことから、施設が異なってもその正確性は維持できるものと考えられている¹。また、Clements らによれば、mRSS の観察者間変動が 25%、観察者内変動が 12%であったと報告されている²。前者は正確性、後者は再現性を示している。関節リウマチにおいて用いられている同様の指標は、それぞれ 37%、43%であることを考えると、mRSS は正確性、再現性ともに十分許容できる指標と考えられている。

Furst らは、前腕からの皮膚生検の重量は、前腕部の生検部のスキンスコアに相関するのみならず、全身の mRSS とも相関することを報告している³。この結果は mRSS が SSc の病理学的な線維性変化を反映することを示しており、mRSS の妥当性を示している。

Medsgger らによる欧米人を対象とした mRSS による皮膚の重症度分類は、0=normal、1-14=mild、15-29=moderate、30-39=severe、40 以上=endstage とされている⁴。しかしながら、厚生労働省強皮症研究班による治療指針策定の際（2004 年、2007 年改訂）には、本邦患者においては、0=normal、1-9=mild、10-19=moderate、20-29=severe、30 以上=very severe とすべきであると提案されており、これに従うのが適当であると考えられる。

CQ2 どのような時期や程度の皮膚硬化を治療の適応と考えるべきか？

推奨文：①皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、②急速な皮膚硬化の進行（数ヶ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行）が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち 2 項目以上を満たす例を対象とすべきと提案する。強皮症特異抗核抗体も参考にする。

推奨度：2D

解説：

SSc の皮膚硬化は浮腫期、硬化期、萎縮期という経過をとる。SSc は皮膚硬化の範囲によって、四肢近位（上腕、大腿）または体幹に硬化の及ぶ dcSSc と四肢遠位（前腕、下腿まで）および顔面に硬化に限

局する lcSSc の 2 型に分類される⁵。dcSSc 患者では、発症 6 年以内に皮膚硬化が進行し、この進行時期に一致して肺、消化管、腎、心などの臓器病変や関節屈曲拘縮が進行する。重篤な皮膚硬化の 70%が発症 3 年以内に生じると報告されている。一方、発症 6 年以降に皮膚硬化が再び悪化することは稀である。これに対して、lcSSc 患者では長期間(数年から数十年)のレイノー現象の後に皮膚硬化は緩徐に生じる。したがって、進行している時期の dcSSc の皮膚硬化は治療の対象となり、lcSSc の皮膚硬化は積極的な治療の対象とはならない。しかしながら、lcSSc であっても、進行が急速で今後広範囲の皮膚硬化をきたすおそれがある場合には治療の対象と考えるべきである。

以上より、①皮膚硬化出現 6 年以内の dcSSc、②急速な皮膚硬化の進行(数ヶ月から 1 年以内に皮膚硬化の範囲、程度が進行)が認められる、③触診にて浮腫性硬化が主体である、のうち 2 項目以上を満たす例を治療の対象とすべきと考えられる。

なお、lcSSc で今後広範囲の皮膚硬化をきたすかどうかは、強皮症特異抗核抗体も参考にすべきである⁶⁷。抗トポイソメラーゼ I (Scl-70) 抗体や抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体が陽性である場合や抗 U3RNP 抗体の存在が疑われる場合には、dcSSc に進展する可能性が高い。一方、抗セントロメア抗体陽性の場合には lcSSc のままで皮膚硬化は進行しない可能性が高い。

CQ3 副腎皮質ステロイドは皮膚硬化の治療に有用か？

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

解説：

SSc の皮膚硬化に副腎皮質ステロイドが有用であることを立証した報告は少ないが、Sharada らによる 35 例を対象とした無作為二重盲検試験でデキサメサゾン静注パルス療法(月 1 回 100 mg、6 ヶ月間)の有効性を示した報告がある⁸。治療群(n=17)では mRSS が 28.5 ± 12.2 から 25.8 ± 12.8 に低下したが、対照群(n=18)では 30.6 ± 13.2 から 34.7 ± 10 へ増加したと報告されている。また、Takehara は、コントロールのない後ろ向き研究ではあるが、早期の浮腫性硬化を呈し急速に進行している 23 例に対して低用量ステロイド内服を行った結果、mRSS が 20.3 ± 9.3 から 1 年後に 12.8 ± 7.0 に低下したことを報告している⁹。

このように、ステロイドの有効性を示す十分な科学的データには欠けるが、ステロイドは、発症早期で現在皮膚硬化が進行している症例に限っては経験的に有効であると考えられており、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て推奨度を 2D とした。CQ2 に示した治療の対象となる SSc 患者に対して、プレドニゾロン(PSL) 20-30 mg/日を初期量の目安として投与する。初期量を 2-4 週続けて、皮膚硬化の改善の程度をモニターしながら、その後 2 週～数ヶ月ごとに約 10%ずつゆっくり減量し、5 mg/日程度を当面の維持量とする。皮膚硬化の進展が長期間止まる、あるいは萎縮期に入ったと考えられれば中止してよい。

副腎皮質ステロイド投与にあたって、SSc 患者で特に問題になるのが腎クリーゼを誘発する可能性がある。欧米に比べて日本人では腎クリーゼの発症率は低いが、CQ4 で述べるように十分に注意しながら投与すべきである。

CQ4 副腎皮質ステロイドは腎クリーゼを誘発するリスクがあるか？

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推奨する。

推奨度：1C

解説：

副腎皮質ステロイド投与は皮膚硬化に有効であると考えられる反面、腎クリーゼを誘発するリスクが以前より指摘されてきた。欧米における 3 つの後ろ向き研究において、ステロイドの使用と腎クリーゼの発症に相関が認められている。Steen らは、ケースコントロール研究で、6 ヶ月以内に PSL 換算 15 mg/日以上ステロイド内服していた例の 36%が腎クリーゼを発症したのに対し、対照群では 12%であったと報告されており (OR[95%CI]: 4.4 [2.1-9.4], $p<0.0001$)、可能であれば PSL 換算 10 mg/日に抑えるように推奨されている¹⁰。DeMarco らは、腎クリーゼ発症例の 61%が過去 3 ヶ月間にステロイド内服があったと報告している (RR [95%CI]: 6.2 [2.2-17.6])¹¹。また、1989 年の Helfrich らの報告においても、正常血圧腎クリーゼ発症例で、過去 2 ヶ月以内に PSL 換算 30 mg/日以上ステロイド内服していた例が多かった (64% v.s. 16%) とされている¹²。なお、Penn らは、単施設における 110 例の腎クリーゼ患者の後ろ向きの解析によって、ステロイドの使用の有無によって腎クリーゼの予後には違いはなかったと報告している¹³。

腎クリーゼ発症のリスクは、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性例に高いことが示されている。本邦では、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の陽性率は欧米に比べて低いと推定されており¹⁴、日本人 SSc 例における腎クリーゼ自体の発症率も欧米に比べて低い。

ステロイド投与が考慮される患者は、発症早期で皮膚硬化が高度あるいは急速に進行している例であることから、腎クリーゼの高リスク群と重複している。上述のように副腎皮質ステロイド投与によって腎クリーゼ誘発のリスクが上がるかどうかに関しては必ずしも明確なエビデンスはないが、ステロイド投与にあたっては、血圧および腎機能を慎重にモニターすることは有用である。特に抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性と考えられる例では十分な注意が必要である。

CQ5 D-ペニシラミンは皮膚硬化の治療に有用か？

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

解説：

D-ペニシラミンは 1966 年に SSc の皮膚硬化を改善すると報告されて以来¹⁵、その有用性について多くの報告があり¹⁶、SSc の治療にしばしば用いられてきた。しかしながら、1999 年に dcSSc 早期例を対象として、大量の D-ペニシラミン (750-1000 mg/日) と少量の D-ペニシラミン (125 mg/日、隔日) の投与群を比較する二重盲検試験が行われた。その結果、この両群間には皮膚硬化に有意差は認められなかった¹⁷。この試験は倫理上の問題からプラセボではなく少量の D-ペニシラミンとの比較であったが、D-ペニシラミンは有効ではないと考えられるようになっていく。一方、2008 年に Derk らは、後ろ向きの無作為コホート研究によって、D-ペニシラミンの皮膚硬化に対する有効性を報告している¹⁸。しかしながら、D-ペニシラミンは副作用も高頻度であり、現在多くの専門家がその有用性に対して否定的に考えていることから、積極的に使用すべきではないと考えられる。

CQ6 シクロホスファミドは皮膚硬化の治療に有用か？

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

解説：

Tashkin らは、シクロホスファミド内服（1 mg/kg/日）は肺線維症に対する多施設二重盲検試験において、12ヶ月後の評価時における皮膚硬化の有意な改善が認められたことを報告している¹⁹。シクロホスファミド投与を受けた54例ではmRSSが15.5±1.3から11.9±1.3に改善したが、プラセボ投与の55例では14.6±1.4から13.7±1.4に変化したのみであった。シクロホスファミド投与群では、dcSSc群で21.7±10.1から15.9±11.0と比較的大きな変化が認められており、一方、lcSSc群では6.1±3.6から5.0±4.3への変化であった。しかしながら、24ヶ月後の評価についての報告では、dcSScにおいてmRSS改善には有意差をもちや認められなかったとされている²⁰。

一方、シクロホスファミド静注パルス療法により皮膚硬化が改善されるかどうかについてはこれまで報告されていない。しかしながら、シクロホスファミド内服においては投与総量が多くなることを考慮すると、静注パルス療法を選択する方がよい場合も多いと考えられる。

シクロホスファミドはSScの肺病変の治療に主に用いられるが、皮膚硬化の改善も示されているため、ステロイドの無効例や投与できない例などに対して副作用に注意しながら投与してもよいと考えられる。

CQ7 メトトレキサートは皮膚硬化の治療に有用か？

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

解説：

MTXに対する二重盲検試験は過去に2報ある。Van den Hoogen らによる29例を対象にした試験では、MTX筋注（15 mg/週、24週）により皮膚硬化が改善する傾向がみられたが、有意差は認められなかった（ $p=0.06$ ）²¹。MTX投与群（ $n=19$ ）ではmRSSは0.7の低下が認められたが、プラセボ投与群（ $n=12$ ）では1.2の上昇であった。一方、Pope らによる73例を対象とした多施設無作為二重盲検試験では、MTX経口投与（10 mg/週、12ヶ月）によって医師による総合評価は有意に改善したが、患者による総合評価には有意差がなく、皮膚硬化の改善にも有意差はなかった²²。mRSSはMTX投与群（ $n=35$ ）では27.7±2.4から12ヶ月後に21.4±2.8に、プラセボ投与群（ $n=36$ ）では27.4±2.0から26.3±2.1に、それぞれ推移した（ $p<0.17$ ）。しかしながら、このデータをベイズ統計学によって解析すると、mRSSやその他の指標に関してMTX群において有意な改善が認められた²³。したがって、現時点では、その有効性は立証されていないと言わざるをえないが、他の治療が無効である例に対しては投与を考慮してもよい。しかしながら、MTXでは間質性肺炎を誘発するリスクがあるので、使用にあたっては注意が必要である。MTXは本症に対する保険適応はない。

CQ8 他の免疫抑制薬で皮膚硬化の治療に有用なものがあるか？

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治

療の選択肢の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、MMF:2C、アザチオプリン:2D

解説：

シクロスポリン内服(2 mg/kg/日)は1年後に皮膚硬化を改善させたという二重盲検試験が報告されている²⁴。これによれば、mRSSは15.2±2.0から1年後に11.3±1.8(p=0.008)に改善した。しかしながら、これは単一施設での10例ずつの少人数の試験であり、現時点ではまだその有効性は確立されているとはいえない。一方、シクロスポリン内服によって腎クリーゼが誘発されたという報告や高血圧が高頻度に出現するという報告もあり^{25 26}、投与に当たっては腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

タクロリムス内服(平均0.07 mg/kg/日)は少人数(8例)のオープン試験のうち4例で皮膚硬化の改善をみたと述べられている²⁶。しかしながら、この報告にはmRSSなどの具体的なデータが示されておらず、詳細が不明である。また、シクロスポリンと同様に腎クリーゼの発症について十分な注意が必要であると考えられる。

アザチオプリンについては、Nadashkevichらはシクロホスファミド(2 mg/kg/日、12ヶ月、続いて1 mg/kg/日、6ヶ月)とアザチオプリン(2.5 mg/kg/日、12ヶ月、続いて2 mg/kg/日、6ヶ月)を各々30例に投与し、シクロホスファミド投与群ではmRSSの改善が認められたのに対して、アザチオプリン投与群では認められなかった、すなわちシクロホスファミドに対して劣位性が認められたと報告している²⁷。

ミコフェノール酸モフェチル(MMF)は、皮膚硬化については5つの報告がある。Derkらのオープン試験では、早期のdcSSc15例にMMF(1000mg/日より開始し2000mg/日に増量、可能なら3000mg/日に増量)を12ヵ月以上にわたって投与し、前向きに観察した²⁸。mRSSは22.4から、6ヵ月後に13.6、試験終了時に8.4に低下した。Mendozaらは、早期で未治療のSSc25例にMMFを疾患修飾薬としては単独で使用し(中央値2000 mg/日)、前向きに観察した。18.2±8.73ヵ月後にmRSSは24.56±8.62から14.52±10.9へと有意に低下した(p=0.0004)²⁹。また、Strattonらは、早期SSc13例を対象としたパイロット研究で、抗胸腺細胞グロブリン投与後、MMF 0.5 gを1日2回投与で開始し、1 gを1日2回投与に増量して11ヶ月継続した。この治療によってmRSSが28±3.2から12ヶ月後には17±3.0と皮膚硬化の有意な改善が認められた(p<0.01)³⁰。また、Vanthuyneらは、16例に対して、MMFとステロイドパルス、ステロイド少量内服の組み合わせによって、皮膚硬化の有意な改善が得られたと報告している³¹。一方、Nihtyanovaらは、109例のMMF投与群と63例の他の免疫抑制薬投与群を比較した5年間の経過の後ろ向き研究で、mRSSの変化には差がなかったと述べている³²。なお、シクロスポリン、タクロリムス、およびMMFは本症に対する保険適応はない。

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

解説：

リツキシマブ(RTX)については、最初に報告されたLafyatisらによる20例を対象としたオープン試験

においては、皮膚硬化の改善は認められなかったと報告されている³³。その後、Daoussis らはオープン試験を行い、RTX を 6 ヶ月間隔で 2 クール投与を受けた 14 例で、mRSS が 13.5 ± 6.84 (投与前) から 1 年後に 8.37 ± 6.45 へと有意に低下し³⁴、4 クールの治療を受けた 8 例で投与前からの mRSS が 2 年後に有意に改善した (4.87 ± 0.83 vs. 13.5 ± 2.42 , $p < 0.0001$) と報告している³⁵。同様に、Smith らは 8 例を対象にしたオープン試験で、RTX を 6 ヶ月間隔で 2 クール投与し、mRSS が 24.8 ± 3.4 から 24 週後に 14.3 ± 3.5 、24 ヶ月後には 13 へと有意に低下したと報告している³⁶。また、Bosello らは、20 例に RTX を 1 クール投与し、8 例では再投与を行った。mRSS は投与前の 22.3 ± 9.5 から 6 ヶ月後に 14.4 ± 8.4 ($p < 0.001$)、12 ヶ月後に 11.2 ± 7.5 、24 ヶ月後に 9.95 ± 6.9 、36 ヶ月後に 8.1 ± 5.2 、48 ヶ月後に 9.8 ± 7.2 ($p < 0.0001$) と有意に低下した³⁷。さらに、EUSTAR のグループによる 63 例の前向き研究³⁸では、RTX 治療群ではコントロール群に比べて mRSS の改善率が有意に大きく ($-24.0 \pm 5.2\%$ vs $-7.7 \pm 4.3\%$; $p = 0.03$)、mRSS の平均も有意に低下した (26.6 ± 1.4 vs 20.3 ± 1.8 ; $p = 0.0001$)。以上から、RTX は皮膚硬化の治療に有効であることが示唆されるが、重篤な感染症の懸念もあり、慎重に使用することが望ましい。なお、RTX は本症に対する保険適応はない。

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： IFN α は使用しないことを推奨する。

推奨度： 1A

TNF 阻害薬、トシリズマブ、IFN γ 、IVIG の有用性は明らかでない。

推奨度： TNF 阻害薬：なし、トシリズマブ：なし、IFN γ ：なし、IVIG：なし

解説：

TNF 阻害薬に関しては、Lam らによる SSc18 例の後ろ向きコホート研究では、³⁹ エタネルセプトを週 2 回 25mg または週 1 回 50mg を平均 30 ヶ月投与し、mRSS は 6.63 ± 6.35 から 3.98 ± 2.38 に低下したが、有意な変化ではなかった。Denton らは、悪化傾向にある dcSSc16 例 (平均罹病期間 25.7 ヶ月) にインフリキシマブ 5mg/kg を 0,2,6,14,22 週に投与したが⁴⁰、mRSS は不変であった (平均値、治療前 26、治療後 22)。Bosello らは、SSc4 例にメソトレキサートを併用しながらインフリキシマブ 3mg/kg を 0,2,6,14 週に投与し、その後エタネルセプト 25mg を週 2 回投与した。mRSS は各々の例で改善を示したが (35→16, 12→7, 16→7, 8→3)、有意ではなかった⁴¹。このように、TNF 阻害薬は皮膚硬化の改善に有用であるとする十分なエビデンスはない。

抗 IL-6 受容体抗体であるトシリズマブについては、皮膚硬化が改善したとする症例報告および症例集積研究がある^{42,43}。このほか、抗 CD25 抗体 (バシリキシマブ) が有効だったとするオープン試験 (Becker Ann Rheum Dis 2011) および症例報告⁴⁴、抗 CD52 抗体 (アレムツズマブ)⁴⁵ の奏効した症例報告も報告されている。

インターフェロン γ については、Grassegger らが、44 例を対象とした二重盲検試験の結果を報告している⁴⁶。インターフェロン γ 100 μ g の週 3 回の皮下投与が 12 ヶ月にわたって行われた。皮膚硬化の有意な改善は認められなかったが、開口制限はインターフェロン γ 投与群で有意な改善が認められた (38.46 mm から 13-18 ヶ月後に 47.66 mm、コントロール群では 40.18 mm から 43.65 mm, $p < 0.01$)。一方、Black らは、インターフェロン α について、35 例を対象とした二重盲検試験において皮膚硬化は改善せず、むしろ肺機能の悪化が認められたと報告しており⁴⁷、有害である可能性がある。

免疫グロブリン大量静注療法（IVIG）では、3つの報告がある。Levyらは、3例のdcSScに投与し、全例でmRSSの低下を報告している⁴⁸。本邦では、Ihnらの5例のdcSScに対する使用経験で、全例でmRSSが低下したとの報告がある⁴⁹。さらに、Nacciらは7例のSScに投与し、6ヶ月後にmRSSが 29.2 ± 8.3 から 21.1 ± 4.6 に有意に低下し（ $p < 0.005$ ）、関節症状も改善したと報告している⁵⁰。また、Polemanらの後ろ向き研究では、mRSSが投与前の 29.6 ± 7.2 から6ヶ月後に 24.1 ± 9.6 （ $n = 29$, $p = 0.0011$ ）、12ヶ月後に 22.5 ± 10.0 （ $n = 25$, $p = 0.0001$ ）、18ヶ月後に 20.6 ± 11.8 （ $n = 23$, $p = 0.0001$ ）、24ヶ月後に 15.3 ± 6.4 （ $n = 15$, $p < 0.0001$ ）に低下し、12ヶ月では他臨床試験のコントロール群と比較しても有意な改善がみられた⁵¹。しかしながら、国内で行われたプラセボ対照ランダム化比較試験（400mg/kg/日 x 5日間、単クール投与）では、mRSSの変化はIVIG群で -3.3 ± 4.2 であり、プラセボ群の -4.2 ± 4.6 と比較して有意差はなかった⁵²。

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

解説：

イマチニブの有用性については、mRSSが改善したとする症例報告や症例集積研究が報告されており⁵³⁻⁵⁵、Gordonらによる17例のオープン試験では、24ヶ月後にmRSS（中央値）が21から16に低下したと報告されている（ $p = 0.002$ ）⁵⁶。また、KhannaらやSpieraらによるオープン試験でも、mRSSの低下が報告されている^{57,58}。

一方、Popeらによる10例を対象とした6ヶ月間の二重盲検試験（200mg/日）およびFraticeiliらによる30例を対象とした6ヶ月間のオープン試験（200mg/日）では、mRSSに有意な改善はみられなかった^{59,60}。さらに、Preyらによる28例のランダム化二重盲検コントロール比較試験でも、イマチニブ400mg/日かプラセボが6ヶ月投与されたが、mRSSの改善に有意差はみられなかった⁶¹。一方、忍容性の面では、浮腫をはじめとする有害事象がイマチニブ群で有意に多くみられた。

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。

推奨度： 1A

推奨文：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。

トラニラスト：なし、ボセンタン：なし、シルデナフィル：なし

解説：

皮膚硬化に対するミノサイクリン内服は、1998年に、11例のオープン試験において4例で内服1年後に皮膚硬化が完全に消退したと報告された⁶²。その後dcSSc早期例36例を対象として多施設オープン試験が行われたが、ミノサイクリン内服1年後の皮膚硬化の改善率とD-ペニシラミンとの二重盲検試験で得られた自然経過における皮膚硬化の改善率と比べた場合に有意差は得られなかった⁶³。

トラニラストはケロイド・肥厚性瘢痕に対して有効であることから、SScの皮膚硬化の治療に用いられることがあると考えられるが、これまでに有用性を検討した研究の報告はなされていない。

エンドセリン受容体拮抗薬であるボセンタンの皮膚硬化に対する有用性に関しては、2報の報告がある。Kuhnらは、10例のオープン試験において、ボセンタンを125mg/日を4週間、次いで250mg/日に増量して20週間投与した⁶⁴。mRSSは、12週と24週の時点で投与前に比べて有意に低下した。Giordanoらの後ろ向き研究でも、24週と48週の時点でmRSSの有意な低下が認められた⁶⁵。なお、ボセンタンは本症の皮膚硬化に対する保険適応はない。

PDE5阻害薬のシルデナフィルに関しては、mRSSが低下したとする症例報告がみられる⁶⁶。なお、シルデナフィルは本症に対する保険適応はない。

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

解説：

1990年代より重症のSSc症例に対して造血幹細胞移植による治療の試みが行われている。初期の臨床試験においては、皮膚硬化の有意な改善が認められたものの、高率な移植関連死が問題となった⁶⁷。そのため、それ以後、有効性と安全性に関して、対象症例の選択とプロトコルの検討が行われてきた。同種幹細胞移植による皮膚硬化の改善も報告されているが、近年は自己幹細胞移植が主に行われており、これまでに第II相試験と第III相試験の結果がそれぞれ1つつ報告されている。

第II相試験(ASSIST)⁶⁸は、骨髓非破壊的自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法のランダム化オープン比較試験であり、主な組み入れ基準はdcSSc、60歳未満、mRSS15以上かつ臓器障害あり、またはmRSS14以下肺病変あり、主な除外基準は%VC<45%、LVEF<40%、症候性心病変あり、血清Cre値177mmol/l以上、6回以上のシクロホスファミドパルス療法の既往、4年より長い罹病期間で、19例が組み入れられた。G-CSFおよびシクロホスファミド投与により幹細胞を分離し、シクロホスファミドと抗胸腺細胞グロブリンによる移植前処置の後、幹細胞移植を行った。最初に幹細胞移植に割り付けられた10例はmRSSが28(治療前)から15(1年後)に改善したが、コントロール群の9例では16から22に悪化した。コントロール群のうち悪化した7例は1年後に幹細胞移植群に再割り付けされ、27から15(1年後)に改善した。幹細胞移植群全体では、mRSSは治療前の29から12ヵ月後に15、24ヵ月後に12に低下した。死亡例はなかった。

第III相試験(ASTIS)⁶⁹は、ヨーロッパとカナダの全28施設によるほぼ同様のプロトコールによる自己造血幹細胞移植とシクロホスファミドパルス療法(月1回、全12クール)のランダム化オープン比較試験で、156例が組み入れられた。mRSSの変化は、幹細胞移植群で-19.9、コントロール群で-8.8と有意差がみられた($p<0.001$)。幹細胞移植群における1年以内の治療関連死は79例中8例であった。

以上のように、自己造血幹細胞移植は皮膚硬化の改善に有用であるが、移植関連死のリスクもあるため、適応となる症例を慎重に選択する必要がある。また、現時点では、皮膚硬化のみをターゲットにして行うことは安全性の観点からは推奨されない。なお、本治療は本症に対する保険適応はない。

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

解説：

SSc の皮膚硬化に対する紫外線療法として、少人数を対象とした報告であるが、古くはソラレン+UVA (PUVA)、最近では UVA1 の有用性の報告がある。

PUVA は、Morita ら⁷⁰は外用 PUVA の奏効した 1 例、Kanekura ら⁷¹は外用 PUVA の奏効した 3 例、Hofer ら⁷²は内服 PUVA の奏効した 4 例 をそれぞれ報告している。

UVA-1 は、Morita らは 4 例を対象に毎日 60 J/cm² 照射し、9～29 回の照射で全例に皮膚硬化、関節可動域の改善が認められたと報告している⁷³。von Kobyletzki らは、8 例を対象に、手指硬化に対して、30 J/cm² を 8 週間週 4 回、ついで 6 週間週 3 回の計 50 回照射（合計 1500 J/cm²）を行い、1 例で軽度の改善、7 例で著明な改善を認め、重症度スコアが 21.5 から 16.0 に低下した⁷⁴。また、Kreuter らも 18 例の手指硬化を von Kobyletzki らと同様のプロトコールで治療し、16 例で皮膚硬化が改善し、平均約 25% のスコアの改善を認めた (p<0.0001)⁷⁵。一方、Draand らは、9 例を対象に、検者側を盲検とした、無作為化コントロール試験を行ったが、有意な差は認められなかったと報告している⁷⁶。しかしながら、これは症例数がきわめて少ないため、今後大規模での検討が必要と考えられる。

以上のように、SSc における紫外線療法はまだ十分なエビデンスがあるとはいえないが、複数の有効性の報告があり、重篤な副作用は認められないことから、特に UVA1 療法は症例を選んで行ってもよいと考えられる。ただし、免疫抑制薬との併用は皮膚癌発生のリスクについて注意する必要がある。

【文献】

1. Clements PJ, Lachenbruch PA, Seibold JR, et al. Skin thickness score in systemic sclerosis: an assessment of interobserver variability in 3 independent studies. *J Rheumatol* 1993;20(11):1892-6. (レベル III)
2. Clements P, Lachenbruch P, Siebold J, et al. Inter and intraobserver variability of total skin thickness score (modified Rodnan TSS) in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1995;22(7):1281-5. (レベル III)
3. Furst DE, Clements PJ, Steen VD, et al. The modified Rodnan skin score is an accurate reflection of skin biopsy thickness in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 1998;25(1):84-8. (レベル III)
4. Medsger TA, Jr., Silman AJ, Steen VD, et al. A disease severity scale for systemic sclerosis: development and testing. *J Rheumatol* 1999;26(10):2159-67. (レベル III)
5. LeRoy EC, Black C, Fleischmajer R, et al. Scleroderma (systemic sclerosis): classification, subsets and pathogenesis. *J Rheumatol* 1988;15(2):202-5. (レベル VI)
6. Nihtyanova SI, Denton CP. Autoantibodies as predictive tools in systemic sclerosis. *Nat Rev Rheumatol* 2010;6(2):112-6. (レベル VI)
7. Cepeda EJ, Reveille JD. Autoantibodies in systemic sclerosis and fibrosing syndromes: clinical indications and relevance. *Curr Opin Rheumatol* 2004;16(6):723-32. (レベル VI)
8. Sharada B, Kumar A, Kakker R, et al. Intravenous dexamethasone pulse therapy in diffuse systemic sclerosis. A randomized placebo-controlled study. *Rheumatology international* 1994;14(3):91-4. (レベル II)

9. Takehara K. Treatment of early diffuse cutaneous systemic sclerosis patients in Japan by low-dose corticosteroids for skin involvement. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22(3 Suppl 33):S87-9. (レベル V)
10. Steen VD, Medsger TA, Jr. Case-control study of corticosteroids and other drugs that either precipitate or protect from the development of scleroderma renal crisis. *Arthritis Rheum* 1998;41(9):1613-9. (レベル IVb)
11. DeMarco PJ, Weisman MH, Seibold JR, et al. Predictors and outcomes of scleroderma renal crisis: the high-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis trial. *Arthritis Rheum* 2002;46(11):2983-9. (レベル IVb)
12. Helfrich DJ, Banner B, Steen VD, et al. Normotensive renal failure in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1989;32(9):1128-34. (レベル IVa)
13. Penn H, Howie AJ, Kingdon EJ, et al. Scleroderma renal crisis: patient characteristics and long-term outcomes. *Qjm* 2007;100(8):485-94. (レベル IVa)
14. Kuwana M, Pandey JP, Silver RM, et al. HLA class II alleles in systemic sclerosis patients with anti-RNA polymerase I/III antibody: associations with subunit reactivities. *J Rheumatol* 2003;30(11):2392-7. (レベル IVa)
15. Harris ED, Jr., Sjoerdsma A. Effect of penicillamine on human collagen and its possible application to treatment of scleroderma. *Lancet* 1966;2(7471):996-9. (レベル V)
16. Steen VD, Medsger TA, Jr., Rodnan GP. D-Penicillamine therapy in progressive systemic sclerosis (scleroderma): a retrospective analysis. *Ann Intern Med* 1982;97(5):652-9. (レベル IVa)
17. Clements PJ, Furst DE, Wong WK, et al. High-dose versus low-dose D-penicillamine in early diffuse systemic sclerosis: analysis of a two-year, double-blind, randomized, controlled clinical trial. *Arthritis Rheum* 1999;42(6):1194-203. (レベル II)
18. Derk CT, Huaman G, Jimenez SA. A retrospective randomly selected cohort study of D-penicillamine treatment in rapidly progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *Br J Dermatol* 2008;158(5):1063-8. (レベル IVa)
19. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006;354(25):2655-66. (レベル II)
20. Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176(10):1026-34. (レベル II)
21. van den Hoogen FH, Boerbooms AM, Swaak AJ, et al. Comparison of methotrexate with placebo in the treatment of systemic sclerosis: a 24 week randomized double-blind trial, followed by a 24 week observational trial. *Br J Rheumatol* 1996;35(4):364-72. (レベル II)
22. Pope JE, Bellamy N, Seibold JR, et al. A randomized, controlled trial of methotrexate versus placebo in early diffuse scleroderma. *Arthritis Rheum* 2001;44(6):1351-8. (レベル II)
23. Johnson SR, Feldman BM, Pope JE, et al. Shifting our thinking about uncommon disease trials: the case of methotrexate in scleroderma. *J Rheumatol* 2009;36(2):323-9. (レベル II)
24. Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis:

- clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999;38(10):992-6. (レベル III)
25. Denton CP, Sweny P, Abdulla A, et al. Acute renal failure occurring in scleroderma treated with cyclosporin A: a report of three cases. *Br J Rheumatol* 1994;33(1):90-2. (レベル V)
26. Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2000;39(8):865-9. (レベル III)
27. Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006;25(2):205-12. (レベル III)
28. Derk CT, Grace E, Shenin M, et al. A prospective open-label study of mycophenolate mofetil for the treatment of diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009;48(12):1595-9. (レベル III)
29. Mendoza FA, Nagle SJ, Lee JB, et al. A prospective observational study of mycophenolate mofetil treatment in progressive diffuse cutaneous systemic sclerosis of recent onset. *J Rheumatol* 2012;39(6):1241-7. (レベル III)
30. Stratton RJ, Wilson H, Black CM. Pilot study of anti-thymocyte globulin plus mycophenolate mofetil in recent-onset diffuse scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2001;40(1):84-8. (レベル III)
31. Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007;25(2):287-92. (レベル III)
32. Nihtyanova SI, Brough GM, Black CM, et al. Mycophenolate mofetil in diffuse cutaneous systemic sclerosis--a retrospective analysis. *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(3):442-5. (レベル IVb)
33. Lafyatis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009;60(2):578-83. (レベル III)
34. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2009;49(2):271-280 (レベル III)
35. Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012;30(2 Suppl 71):S17-22. (レベル III)
36. Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open-label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010;69(1):193-7. (レベル III)
37. Bosello SL, De Luca G, Rucco M, et al. Long-term efficacy of B cell depletion therapy on lung and skin involvement in diffuse systemic sclerosis. *Seminars in arthritis and rheumatism* 2015;44(4):428-36. (レベル III)
38. Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis* 2015;74(6):1188-94. (レベル IVb)
39. Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007;34(7):1636-7. (レベル III)

40. Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009;68(9):1433-9. (レベル III)
41. Bosello S, De Santis M, Tolusso B, et al. Tumor necrosis factor-alpha inhibitor therapy in erosive polyarthritis secondary to systemic sclerosis. *Ann Intern Med* 2005;143(12):918-20. (レベル III)
42. Shima Y, Kuwahara Y, Murota H, et al. The skin of patients with systemic sclerosis softened during the treatment with anti-IL-6 receptor antibody tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(12):2408-12. (レベル V)
43. Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015;54(2):371-2. (レベル V)
44. Scherer HU, Burmester GR, Riemekasten G. Targeting activated T cells: successful use of anti-CD25 monoclonal antibody basiliximab in a patient with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2006;65(9):1245-7. (レベル V)
45. Isaacs JD, Hazleman BL, Chakravarty K, et al. Monoclonal antibody therapy of diffuse cutaneous scleroderma with CAMPATH-1H. *J Rheumatol* 1996;23(6):1103-6. (レベル V)
46. Grassegger A, Schuler G, Hessenberger G, et al. Interferon-gamma in the treatment of systemic sclerosis: a randomized controlled multicentre trial. *Br J Dermatol* 1998;139(4):639-48. (レベル II)
47. Black CM, Silman AJ, Herrick AI, et al. Interferon-alpha does not improve outcome at one year in patients with diffuse cutaneous scleroderma: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 1999;42(2):299-305. (レベル II)
48. Levy Y, Sherer Y, Langevitz P, et al. Skin score decrease in systemic sclerosis patients treated with intravenous immunoglobulin--a preliminary report. *Clin Rheumatol* 2000;19(3):207-11. (レベル V)
49. Ihn H, Mimura Y, Yazawa N, et al. High-dose intravenous immunoglobulin infusion as treatment for diffuse scleroderma. *Br J Dermatol* 2007;156(5):1058-60. (レベル V)
50. Nacci F, Righi A, Conforti ML, et al. Intravenous immunoglobulins improve the function and ameliorate joint involvement in systemic sclerosis: a pilot study. *Ann Rheum Dis* 2007;66(7):977-9. (レベル III)
51. Poelman CL, Hummers LK, Wigley FM, et al. Intravenous immunoglobulin may be an effective therapy for refractory, active diffuse cutaneous systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2015;42(2):236-42. (レベル IVb)
52. Takehara K, Ihn H, Sato S. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial: intravenous immunoglobulin treatment in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2013;31(2 Suppl 76):151-6. (レベル II)
53. Sfikakis PP, Gorgoulis VG, Katsiari CG, et al. Imatinib for the treatment of refractory, diffuse systemic sclerosis. *Rheumatology (Oxford)* 2008;47(5):735-7. (レベル V)
54. Tamaki Z, Asano Y, Hatano M, et al. Efficacy of low-dose imatinib mesylate for cutaneous involvement in systemic sclerosis: a preliminary report of three cases. *Mod Rheumatol* 2012;22(1):94-9. (レベル V)
55. Guo L, Chen XX, Gu YY, et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a

case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol* 2012;31(9):1395-400. (レベル V)

56. Gordon J, Udeh U, Doobay K, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 24-month open label, extension phase, single-centre trial. *Clin Exp Rheumatol* 2014;32(6 Suppl 86):S-189-93. (レベル III)

57. Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3540-6. (レベル III)

58. Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011;70(6):1003-9. (レベル III)

59. Pope J, McBain D, Petrlich L, et al. Imatinib in active diffuse cutaneous systemic sclerosis: Results of a six-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, proof-of-concept pilot study at a single center. *Arthritis Rheum* 2011;63(11):3547-51. (レベル II)

60. Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014;16(4):R144. (レベル III)

61. Prey S, Ezzedine K, Doussau A, et al. Imatinib mesylate in scleroderma-associated diffuse skin fibrosis: a phase II multicentre randomized double-blinded controlled trial. *Br J Dermatol* 2012;167(5):1138-44. (レベル II)

62. Le CH, Morales A, Trentham DE. Minocycline in early diffuse scleroderma. *Lancet* 1998;352(9142):1755-6. (レベル III)

63. Mayes MD, O'Donnell D, Rothfield NF, et al. Minocycline is not effective in systemic sclerosis: results of an open-label multicenter trial. *Arthritis Rheum* 2004;50(2):553-7. (レベル II)

64. Kuhn A, Haust M, Ruland V, et al. Effect of bosentan on skin fibrosis in patients with systemic sclerosis: a prospective, open-label, non-comparative trial. *Rheumatology (Oxford)* 2010;49(7):1336-45. (レベル III)

65. Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *International journal of immunopathology and pharmacology* 2010;23(4):1185-94. (レベル IVb)

66. Gheita TA, Ammar H, Kenawy SA. Potential effect of Sildenafil beyond pulmonary hypertension in a patient with diffuse systemic sclerosis and cryoglobulinemic vasculitis. *SpringerPlus* 2014;3:559. (レベル V)

67. Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001;60(6):577-84. (レベル III)

68. Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell

- transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011;378(9790):498-506. (レベル II)
69. van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014;311(24):2490-8. (レベル II)
70. Morita A, Sakakibara S, Sakakibara N, et al. Successful treatment of systemic sclerosis with topical PUVA. *J Rheumatol* 1995;22(12):2361-5. (レベル V)
71. Kanekura T, Fukumaru S, Matsushita S, et al. Successful treatment of scleroderma with PUVA therapy. *J Dermatol* 1996;23(7):455-9. (レベル V)
72. Hofer A, Soyer HP. Oral psoralen-UV-A for systemic scleroderma. *Arch Dermatol* 1999;135(5):603-4. (レベル V)
73. Morita A, Kobayashi K, Isomura I, et al. Ultraviolet A1 (340-400 nm) phototherapy for scleroderma in systemic sclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2000;43(4):670-4. (レベル III)
74. von Kobyletzki G, Uhle A, Pieck C, et al. Acrosclerosis in patients with systemic sclerosis responds to low-dose UV-A1 phototherapy. *Arch Dermatol* 2000;136(2):275-6. (レベル III)
75. Kreuter A, Breuckmann F, Uhle A, et al. Low-dose UVA1 phototherapy in systemic sclerosis: effects on acrosclerosis. *J Am Acad Dermatol* 2004;50(5):740-7. (レベル III)
76. Durand F, Staumont D, Bonneville A, et al. Ultraviolet A1 phototherapy for treatment of acrosclerosis in systemic sclerosis: controlled study with half-side comparison analysis. *Photodermatol Photoimmunol Photomed* 2007;23(6):215-21. (レベル II)

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン 肺

間質性肺疾患（ILD）

間質性肺疾患の診療アルゴリズム

診療アルゴリズム（間質性肺疾患）

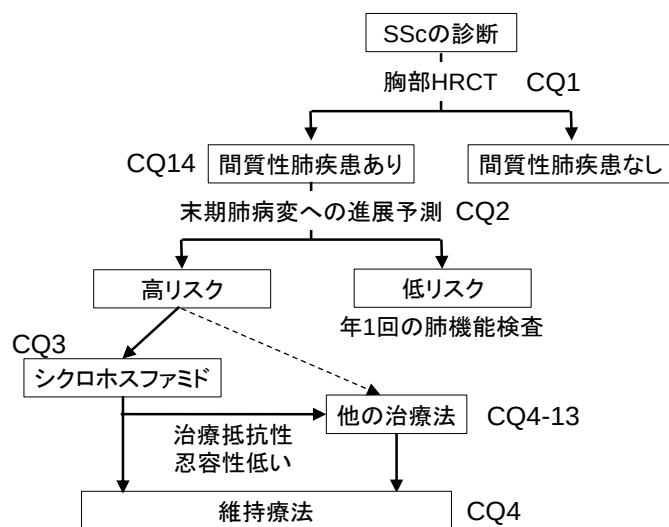


表 2 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1. SSc診断時にILDのスクリーニングをすべきか？	1C	すべての例で高解像度CTによるILDのスクリーニングを行うことを推奨する。
CQ2. 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は？	1C	HRCTにおける線維化所見と病変あるいは病変全体の広がり、肺機能検査による努力肺活量(FVC)予測値により末期肺病変への進行リスクを予測し、治療適応を判断することを推奨する。
CQ3. シクロホスファミドは有用か？	1A	進行が予測されるSSc-ILDに対してシクロホスファミドの使用を推奨する。
CQ4. アザチオプリンは有用か？	2C	SSc-ILDに対してCYC治療後の維持療法として使用することを提案するが、ファーストラインとして単独で使わないことを提案する。
CQ5. ミコフェノール酸モフェチルは有用か？	2C	SSc-ILDに対してミコフェノール酸モフェチル(MMF)をCYCの代替療法として使用することを提案する。
CQ6. カルシニューリン阻害薬は有用か？	2D	SSc-ILDに対してタクロリムス、シクロスポリンをファーストライン治療薬として使わないことを提案する。
CQ7. 副腎皮質ステロイドは有用か？	2D	SSc-ILDに対してCYCやMMFなどの免疫抑制薬に中等量以下を併用することを提案するが、パルス療法を含むステロイドを単独で実施しないことを提案する。
CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は有用か？	2B	SSc-ILDに対する治療としてボセンタン、マシテンタン、アンブリセタンを使用しないことを提案する。
CQ9. イマチニブは有用か？	2C	CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対して少量イマチニブの使用を選択肢の一つとして提案する。
CQ10. 生物学的製剤(TNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ)は有用か？	なし	SSc-ILDに対してTNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブの有用性は明らかでない。
CQ11. リツキシマブは有用か？	2C	CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対してリツキシマブを使用することを提案する。
CQ12. ピルフェニドン ¹⁾ は有用か？	2D	CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対する選択肢の一つとしてピルフェニドンを ¹⁾ を用いることを提案する。
CQ13. 自己末梢血造血幹細胞移植は有用か？	2A	CYC抵抗性のSSc-ILDに対する選択肢の一つとして自己末梢血造血幹細胞移植を提案するが、移植関連死が起こり得るため慎重に適応を選択する必要がある。
CQ14. プロトンポンプ阻害薬は有用か？	2D	SSc-ILDではプロトンポンプ阻害薬の使用を提案する。

CQ1 SSc 診断時に ILD のスクリーニングをすべきか？

推奨文： すべての例で高解像度 CT による ILD のスクリーニングを行うことを推奨する。

推奨度： 1C

解説：

SSc における ILD の頻度は検出法により異なり、高解像度 CT (HRCT) では 50-60%で検出される¹⁾²⁾。それに対して、自覚症状での息切れ、聴診所見、胸部単純 X 線、肺機能検査での拘束性換気障害

(努力肺活量 [FVC] <80%) による検出感度は半分程度である²⁾。このことは、聴診や胸部単純 X 線のみでは ILD を見逃す場合があることを示す。ILD は SSc の死因として最多であることから³⁴⁾、その有無に関する情報は予後を予測する上できわめて重要である。また、ILD は SSc 発症早期から存在することが多く、罹病期間が 3 年を過ぎてから新たに出現することはまれである⁵⁾。したがって、SSc と診断した例では罹病期間を問わず ILD の有無を確認することが予後予測や治療適応の判断に有用と考えられる。仰臥位での撮影では重力効果で SSc-ILD の好発部位である下肺野背側の評価が難しい場合があるため、ILD の検出を目的とする場合は腹臥位での撮像が望ましい。HRCT による放射線被ばくが懸念されるが、HRCT のスライス数を 9 まで減らすことで、検出感度や正確度を下げることなく放射線被ばくを約 1/25 に軽減できることが示されている⁶⁾。

CQ2 末期肺病変への進展を予測する有用な指標は？

推奨文： HRCT における線維化所見と病変あるいは病変全体の広がり、肺機能検査による努力肺活量 (FVC) 予測値により末期肺病変への進行リスクを予測し、治療適応を判断することを推奨する。

推奨度： 1C

解説：

SSc-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。北米のコホートでは、ILD を有する例のうち全経過を通じて FVC が 75%以下まで低下した例は 40%、50%以下まで低下した例は 13%に過ぎない⁷⁸⁾。特に SSc 発症から 4 年以内に進行する例が多く、その後は無治療でも多くの例で進行は緩徐になる⁷⁾。254 例の FVC の経時的変化を履歴的に調べた報告では、初回 FVC60%未満がさらにゆっくり低下した例が 5.5%、60%未満から改善した例 13.8%、60-80%から低下した例 9.5%、60-80%から横ばいの例 19.7%、60%以上から改善した例 31.1%、80%以上から改善 16.1%、80%以上から横ばい 4.3%であった⁹⁾。FVC が経時的に低下した例は 15%に過ぎず、また初回到拘束性換気障害を認めてもそれ以降悪化するとは限らない。生命予後不良の進行例が存在するが、ILD を有する例全体の 5 年生存率は 85%、10 年生存率は 60-70%程度である⁷¹⁰⁾。酸素療法や肺移植を必要とする末期肺病変へと進展し、予後不良な進行例は ILD を有する SSc 症例の 13-15%程度である。したがって、SSc-ILD 全例で治療を必要とせず、進行が予測される例のみが治療の適応となる。そのため、SSc-ILD では進行予測がきわめて重要である。

SSc-ILD の生命予後不良因子として男性、心筋病変の併存が報告されているが⁷⁾、dcSSc/lcSSc の病型、modified Rodnan skin thickness score (mRSS) による皮膚硬化の程度、抗トポイソメラーゼ I 抗体を含めた自己抗体の有無で ILD の予後に差はない⁷⁸⁾。抗 U11/U12RNP 抗体陽性例が生命予後不良の ILD と関連することを示す履歴的研究はあるが¹¹⁾、本抗体の陽性率は SSc の 5%未満とまれで、一般診療で測定ができない。自覚的な息切れがある例はその後の FVC 低下と関連するが⁹⁾、各種 dyspnea index (Mahler、Borg、Saint George、MMRC など)、HAQ-DI、SF-36、咳の頻度と程度は FVC と関連するものの、進行予測に有用とする報告はない^{12)・14)}。6 分間歩行試験における歩行距離は必ずしも ILD 重症度と関連せず、肺高血圧症、筋骨格系の障害など複合的要因を包括した評価である¹⁵⁾。一方、6 分間歩行中の酸素飽和度の最低値は生命予後予測に有用であり、89%未満または 4%以上の低下は死亡リスクを 2.4 倍高める¹⁶⁾。ただし、SSc では末梢循環障害のため手指での酸素飽和度測定の再現性に乏しく、前額

部での測定が推奨される¹⁷⁾。FVC が 70%未満の例ではその後の死亡リスクが 2.1 倍高く、FVC は生命予後予測に有用な指標であることが示されている¹⁸⁾。胸部 HRCT ではすりガラス影、網状影、肺泡間隔壁の肥厚、牽引性気管支拡張、蜂窩影、嚢胞影が様々な程度で混在し、通常型間質性肺炎 (UIP) または非特異的間質性肺炎パターン (NSIP) を呈する。牽引性気管支拡張など線維化に伴う二次的な構造破壊により生じた不可逆的な変化はその後の FVC や DLCO 低下を予測するよい指標とされるが¹⁹⁾、肺高血圧症がなければ DLCO との相関の方が強い²⁰⁾。さらに、経時的な線維化所見の拡大は拘束性換気障害や息切れの進行と相関し²¹⁾、肺機能低下の予測に有用である²²⁾。一方、すりガラス影は肺機能や息切れの程度と相関せず、ILD 進行を予測する指標とならない¹⁹⁾²²⁾²³⁾²⁴⁾。ILD の予後を予測するための様々な HRCT スコアリングが提唱されてきたが²⁵⁾²⁶⁾、病変の広がり (面積比) が簡便かつ有用である。全てのパターンを包括した病変の広がりが 20%以上、35%以上で死亡リスクがそれぞれ 2.5-3.0、3.9 倍高い⁴⁾¹⁸⁾²⁷⁾。英国のグループが提唱した FVC と HRCT 上の病変の広がりを組み合わせたステージングが広く用いられている¹⁸⁾。HRCT 上の病変が 20%を越える、または FVC70%未満を extensive disease と呼び、それを満たさない limited disease に比べて死亡リスクが 3.5 倍高い。一方、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞数や分画では ILD 進行予測にならない²⁸⁾³⁰⁾。血清 KL-6、SP-D は半数以上で基準値を越えるが、SP-D は FVC 低下の予測に有用でなく³¹⁾、KL-6 については長期の観察データはない。むしろ、これら指標の上昇は HRCT 上のすりガラス影や BALF 中の炎症性細胞比率上昇などの炎症性病態と関連する³²⁾。FVC 低下予測に有用な血中バイオマーカーとして CRP が報告されている³³⁾。肺生検組織は予後予測に有用でないが、lcSSc に限定した報告では UIP の方が NSIP より予後不良の傾向が示されている³⁴⁾。99mTc-DTPA 肺クリアランス³⁵⁾、呼気中の一酸化窒素濃度³⁶⁾、肺エコーでの B line またはコメットサイン³⁷⁾³⁸⁾が FVC 低下の予測に有用との報告があるが、前向き観察データはない。ILD 進行と死亡を予測する因子を解析した統合的レビューでは、高齢、FVC 低下、DLCO 低下、HRCT における病変の広がりが生命予後不良と関連し、男性、HRCT における病変の広がり、線維化所見、KL-6 上昇が ILD 進行予測に有用な可能性が示された³⁹⁾。ただし、ILD 進行と生命予後不良の両者と関連する独立因子は HRCT における病変の広がりのみであった。

CQ3 シクロホスファミドは有用か？

推奨文： 進行が予測される SSc-ILD に対してシクロホスファミドの使用を推奨する。

推奨度： 1A

解説：

大規模コホートの履歴的研究でシクロホスファミド (CYC) 経口 (1-2 mg/kg) が SSc-ILD の進行を遅らせ、生命予後を改善する効果が示されている⁴⁰⁾⁴¹⁾。また、履歴的研究で CYC 使用が FVC 低下を抑制する可能性が示されている⁹⁾。少数例を対象にした CYC 経口または間欠静脈投与 (IVCY) のオープン試験が多数実施された⁴²⁾⁵¹⁾。IVCY の投与量は報告により様々で、1 回量 0.4~1 g/m² または 0.5~1 g を 1~3 ヶ月間隔で 1~24 回実施しており、多くで少量~大量のプレドニゾロン、一部でステロイドパルス療法が併用されている。最長 4 年まで経過観察され、54~93%の例で FVC の不変または改善が報告されているが、長期観察研究では 5 年以内に半数以上で ILD の悪化を認めている⁵²⁾。アザチオプリン (AZ; 2.5 mg/kg) を対照薬とした比較試験では、CYC 投与群は AZ 群に比べて 18 ヶ月後の FVC 低下が有意に抑制された⁵³⁾。これまで実施された唯一の CYC の多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が

Scleroderma Lung Study (SLS) である⁵⁴⁾。罹病期間 7 年以内で労作時息切れ、HRCT のすりガラス影または BALF 炎症細胞比率上昇を有する 158 例を組み入れ、CYC 経口 (2 mg/kg) とプラセボの 2 群に振り分け 1 年間観察した。その結果、CYC 群ではプラセボ群に比べて FVC 低下が 2.53%抑制された。長期の観察研究では、CYC による FVC 進行抑制効果は投与中止 1 年後に消失しており、維持療法の必要性が示された⁵⁵⁾。同時期に FVC が 70%以上の早期または軽症 SSc-ILD45 例を対象とした IVCY の効果を検討した無作為前向き比較試験が実施された⁵⁶⁾。IVCY 群では、プレドニゾロン (PSL) 20mg 隔日を投与した上で CYC (600 mg/m²) を月 1 回で計 6 回投与し、CYC 終了後は AZ (2.5 mg/kg) による維持療法を行った。無治療の観察群と比較したところ、IVCY 群では観察群に比べて FVC 低下が 4.2%抑制されたが、両群間で統計学的な有意差はなかった。これらの結果をもとにヨーロッパリウマチ学会 (EULAR) の推奨では、SSc-ILD に対して安全性に配慮しながら CYC の使用を考慮すべきと記載されている⁵⁷⁾。SSc-ILD に対する CYC 療法のメタ解析では、CYC は FVC 低下を短期間阻止するものの、その効果は限定的かつ持続しない⁵⁸⁾⁻⁶⁰⁾。その結果、多くの例で肺機能は緩徐に低下する。また、CYC は感染症、血球減少などの有害事象が多く⁶¹⁾、長期的には膀胱癌、造血器腫瘍など悪性腫瘍のリスクを高める。そのため、リスク・ベネフィットに基づいた予測式では CYC 経口 1 年間の治療は質調整生存率 (QALY) を有意に改善しない⁶²⁾。CYC の治療効果予測の指標として HRCT 上の線維化所見、高い mRSS、低い dyspnea index、治療前の FVC 軽度低下 (60-80%)、呼気中一酸化窒素濃度上昇が挙げられている⁹⁾²²⁾²⁹⁾⁵⁴⁾⁶³⁾⁶⁴⁾。したがって、CYC 療法は ILD 進行が予測され (CQ2 を参照)、かつ上記の特徴を有して有効性が期待できる例が適応となる。ただし、長期安全性に対する懸念から 1 年以内の期間限定もしくは総投与量 36g 以内で使用する⁶⁵⁾、その後は維持療法として AZ などの安全性の高い他の免疫抑制薬にスイッチする。経口薬の方が高いエビデンスを有するが、IVCY は CYC 総投与量を減らすことで安全性が高い利点がある。

CQ4 アザチオプリンは有用か？

推奨文： SSc-ILD に対して CYC 治療後の維持療法として使用することを提案するが、ファーストラインとして単独で使わないことを提案する。

推奨度： 2C

解説：

CYC との前向き比較試験において、AZ (2.5 mg/kg) 群は 18 ヶ月後に FVC、DLCO とともに 10%以上低下したことから⁵³⁾、SSc-ILD に対するファーストライン治療として AZ は推奨されない。ただし、CYC 治療後の維持療法として用いることで FVC 低下を抑止した可能性が履歴的調査⁴⁸⁾やオープン試験⁶⁶⁾で示されている。

CQ5 ミコフェノール酸モフェチルは有用か？

推奨文： SSc-ILD に対してミコフェノール酸モフェチル(MMF)を CYC の代替療法として使用することを提案する。

推奨度： 2C

解説：

CYC の効果が限定的である理由の一つに安全性の懸念から長期投与ができないことが挙げられる。そこで、ループス腎炎などで CYC と同等の効果（非劣勢）が示されている MMF の SSc-ILD における有用性が検討されている。履歴的あるいはオープン試験で MMF（2～3 g）による FVC の安定化と高い安全性が示されているが⁶⁷⁻⁷⁰、これまでプラセボ対照の比較試験の報告はない。2 年を超える長期のオープン試験でも FVC の低下は少なく、忍容性も高いことが示されている⁷¹。一方、MMF にステロイドパルス療法を月 1 回計 6 回繰り返す治療を組み合わせたオープン試験では FVC と DLCO の改善が報告されている⁷²。MMF で治療した 10 例と背景因子を一致させた CYC 治療群 10 例の 2 年間の治療経過を比較した症例対照研究では、FVC の推移に差はなかったが、MMF 群でのみ HRCT スコアの悪化がみられた⁷³。MMF の効果を検討した 5 つの履歴的研究、ひとつの前向きオープン試験のメタ解析では、計 69 例の MMF 投与例（62%は CYC を中心とした他の免疫抑制薬の前投与あり）で FVC、DLCO とともに 12 ヶ月間有意な変化はみられなかったが、薬剤に起因する重篤な有害事象も報告されていない⁷⁴。MMF は安全性プロフィールで CYC より優れているものの、効果面で CYC と同等で代替になり得るかに関するエビデンスは現状でない。現在、北米で CYC 経口と MMF の多施設二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、MMF は SSc に対して保険適応はない。

CQ6 カルシニューリン阻害薬は有用か？

推奨文： SSc-ILD に対してタクロリムス、シクロスポリンをファーストライン治療薬として使用しないことを提案する。

推奨度： 2D

解説：

SSc に対してタクロリムス、シクロスポリンを使用したケースシリーズの報告はあるが^{75/76}、皮膚硬化や関節炎に対する使用がほとんどである。シクロスポリンを投与した膠原病に伴う ILD の履歴的研究では、SSc-ILD4 例のうち 1 例が死亡、1 例が一過性の効果、残りの 2 例は進行がみられなかったことが報告されている⁷⁷。ただし、カルシニューリン阻害薬は腎クリーゼを誘発する可能性が指摘されており^{78/79}、dcSSc 早期など腎クリーゼの高リスク例では使用は避けるべきである。有効性に関する報告に乏しいことから、リスク-ベネフィットの観点から SSc-ILD に対するファーストライン治療としての使用は推奨されない。タクロリムス、シクロスポリンともに SSc に対して保険適応はない。

CQ7 副腎皮質ステロイドは有用か？

推奨文： SSc-ILD に対して CYC や MMF などの免疫抑制薬に中等量以下を併用することを提案するが、パルス療法を含むステロイドを単独で実施しないことを提案する。

推奨度： 2D

解説：

履歴的コホート研究ではパルス療法を含めた大量ステロイド単独で FVC 低下を抑制できなかったことが示されている⁷。一方、SSc-ILD71 例を対象とした履歴的調査では、平均 30 mg の PSL 単剤治療群

でも免疫抑制薬投与群と同等の FVC 低下抑制効果が報告されている⁸⁰⁾。FVC が低下する発症 4 年以内の早期 dcSSc では腎クリーゼのリスクが高いことから、腎クリーゼのリスクを上げる中等量 (15 mg) 以上のステロイド投与はリスク・ベネフィットの観点から推奨されない⁸¹⁾。ただし、オープン試験で中等量以下のステロイド (PSL 換算 25 mg 以下) を併用することで CYC の作用を増強する可能性が指摘されている⁴⁵⁾⁶⁸⁾。CYC や MMF など免疫抑制薬にステロイドパルス療法を組み合わせることで FVC の改善や安定化を示したオープン試験もある⁷²⁾⁸²⁾⁸⁴⁾。ただし、いずれも比較群のないオープン試験であることから、ステロイド単独療法の効果に関する評価は困難である。なお、ステロイドパルス療法は SSc に対して保険適応はない。

CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は有用か？

推奨文： SSc-ILD に対する治療としてボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタンを使用しないことを提案する。

推奨度： 2B

解説：

ボセンタンは肺高血圧症のない SSc-ILD を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験で FVC 低下や症状悪化を抑制する効果がないことが示されている⁸⁵⁾。また、CYC 使用後の進行例や安全性に対する懸念から CYC の使用が困難な例を対象とした単施設オープン試験でも FVC 低下を抑制せず、同様の背景因子を有する historical control に対する優位性を示すことができなかった⁸⁶⁾。マシテンタン、アンブリセンタンの SSc-ILD を対象とした臨床試験の報告はないが、両薬剤ともに特発性肺線維症を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験でプラセボ群に対して FVC 低下、急性増悪、死亡を抑制する効果は実証されていない⁸⁷⁾⁸⁸⁾。アンブリセンタンについては、アンブリセンタン群の方がむしろ進行例 (FVC 低下、呼吸器症状悪化による入院・死亡) が統計学的に有意に多かった⁸⁶⁾。この結果を踏まえて、間質性肺炎の患者は慎重投与となっている。特発性肺線維症と SSc-ILD の病態は同一でないが⁸⁹⁾、SSc-ILD の病態を悪化させる可能性が否定できないため、肺動脈性肺高血圧症を有する場合には薬剤投与によるリスクとベネフィットを考慮した上で投与の可否を慎重に判断することが望ましい。なお、ボセンタン、マシテンタン、アンブリセンタンは SSc-ILD に対して保険適応はない。

CQ9. イマチニブは有用か？

推奨文： CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対して少量イマチニブの使用を選択肢の一つとして提案する。

推奨度： 2C

解説：

TGF-β/PDGF シグナル阻害活性を持つチロシンキナーゼ阻害薬イマチニブの SSc への効果が期待され、dcSSc を対象としたオープン試験が実施され、そのうち 2 試験で SSc-ILD に関する評価が行われた。イマチニブ (400~600 mg) を 1 年間投与した Spiera らによる報告では、dcSSc30 例中 6 例が副作用で脱落したが、残りの症例は 1 年間の投与を完遂し、FVC が 6.4%改善した⁹⁰⁾。ただし、FVC 改善は画像

上ILDのない例でより顕著であったことから、胸郭皮膚硬化の改善を反映した可能性が指摘されている。Khanna らの報告ではSSc-ILD20例を対象として、そのうち7例が副作用で脱落し、FVC改善は1.74%にとどまった⁹¹⁾。いずれの試験でも消化器症状、末梢性浮腫など副作用が半数以上の例でみられ、有害事象による脱落例も多く、忍容性が課題となった。SScを対象としたイマチニブの5つのオープン試験のレビューでは、結果に大きなばらつきがあり、副作用による低い忍容性がその要因と考察されている⁹²⁾。そこで、忍容性を考慮したイマチニブ少量投与(200mg)が試され、6例のケースシリーズではILDを有した2例でFVC低下はみられず、副作用も少なく2年に渡る長期投与が可能であったことが報告されている⁹³⁾。さらに、CYC投与にもかかわらずILDが進行した26例に対してイマチニブ少量投与(200mg)の効果を検証するオープン試験が実施され、6ヶ月後にFVCが15%以上増加した改善例は15%、FVC15%以上低下した悪化例が27%、不変例が58%であった⁹⁴⁾。また、SSc-ILD5例に対してイマチニブ200mgとIVCYの併用療法が行われ、忍容性は高かったがFVC改善がみられたのはわずか1例であったことが報告されている⁹⁵⁾。イマチニブがSSc-ILDの進行を抑制する可能性はあるが、これまでプラセボなど対照群を設定した比較試験が実施されておらず、効果に関する評価は困難である。SSc-ILDに対して通常用量のイマチニブは忍容性の点から推奨されないが、少量投与での忍容性は高く、CYCに対する不応または効果不十分な例で考慮してもよい治療法と考えられる。なお、イマチニブはSScに対して保険適応はない。

CQ10 生物学的製剤(TNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブ)は有用か？

推奨文：SSc-ILDに対してTNF阻害薬、アバタセプト、トシリズマブの有用性は明らかでない。

推奨度：なし

解説：

SScの皮膚硬化や関節・腱病変に対して関節リウマチに効能を有する生物学的製剤(インフリキシマブ、エタネルセプト、アバタセプト、トシリズマブ)を投与した観察研究、オープン試験が報告されているが、治療経過中にFVCを含めた肺機能の有意な変化は報告されていない⁹⁶⁾⁻⁹⁸⁾。症例報告では、CYC、MMF、MTX、ステロイドなどの治療に上乗せしてアバタセプトを投与したdcSScでFVCやHRCT所見の改善が示されている⁹⁹⁾。また、トシリズマブを投与されたdcSScで肺機能やHRCT所見の悪化がなかったことも報告されている¹⁰⁰⁾。ただし、現状ではSSc-ILDに対する有用性に関する評価は困難なため、これら薬剤の使用を提案する根拠はなく、SScに対して保険適応もない。

CQ11 リツキシマブは有用か？

推奨文：CYC不応もしくは忍容性から投与できないSSc-ILDに対してリツキシマブを使用することを提案する。

推奨度：2C

解説：

SSc病態形成におけるB細胞の重要性、特に病初期からの肺組織への浸潤からILDに対するB細胞除去療法が検討されている¹⁰¹⁾。CYC不応例に対して肺機能の安定化、軽度の改善が症例報告で示されて

いる¹⁰²⁾⁻¹⁰⁴⁾。早期 dcSSc を対象としてリツキシマブ 1,000mg を 2 週間毎に 2 回投与するオープン試験では投与後 1 年間 FVC、DLCO の低下を認めなかった¹⁰⁵⁾¹⁰⁶⁾。CYC 不応性の SSc-ILD9 例を対象としたリツキシマブ 1,000mg を 2 週間毎に 2 回投与するオープン試験でも 1 年後に FVC、DLCO が維持された¹⁰⁷⁾。SSc-ILD に対する前向き比較試験が実施されている¹⁰⁸⁾。この試験では、登録例を無作為に 2 群に分け、リツキシマブ群 8 例では 375 mg/m³ を 1 週毎に計 4 回を 1 クールとして 24 ヶ月間隔をあけて 2 クール実施し、対照群 6 例では既存治療 (CYC、MMF、少量ステロイドなど) を継続した。1 年後の肺機能評価では、リツキシマブ群で FVC が 7.5%、DLCO が 9.75%改善したのに対し、対照群では FVC が 4.3%、DLCO が 5.2%悪化した。リツキシマブ群 8 例はさらに 6 ヶ月おきにリツキシマブを 2 クール追加して 2 年後まで観察し、投与前に比べて FVC が 9%、DLCO が 10.9%改善した¹⁰⁹⁾。これまでの報告例では感染症を含めた重篤な有害事象はきわめて少なく忍容性は高い。EULAR データベース参加施設でのリツキシマブ使用例を集積した報告では、FVC70%未満の 9 例で投与後 4-12 ヶ月後に FVC に変化なかったが (60.6±2.4%から 61.3±4.1%)、DLCO は軽度の改善を認めた (41.1±2.8%から 44.8±2.7%)¹¹⁰⁾。背景因子を一致させた対照群と比較すると、リツキシマブ群で FVC 低下が有意に抑制されていた。現時点でプラセボ対照の二重盲検比較試験は実施されていないが、CYC 不応例で考慮してもよい治療法と考えられる。なお、リツキシマブは SSc に対して保険適応はない。

CQ12 ピルフェニドンは有用か？

推奨文： CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対する選択肢の一つとしてピルフェニドンをを用いることを提案する。

推奨度： 2D

解説：

ピルフェニドンは特発性肺線維症で急性増悪や肺機能低下の抑制効果が報告されているが、SSc-ILD での報告はきわめて少ない。SSc-ILD5 例にピルフェニドン 600 mg を投与したケースシリーズでは、懸念されていた消化器症状については管理可能で忍容性は高く、全例で VC の改善が得られたことが示されている¹¹¹⁾。現時点で有用性を評価できるだけのエビデンスはないが、CYC 不応もしくは忍容性から投与できない SSc-ILD に対して試みてもよい治療薬と考えられる。現在、北米で SSc-ILD を対象とした多施設プラセボ対照二重盲検比較試験が進行中であることから、その結果が待たれる。なお、ピルフェニドンは SSc-ILD に対して保険適応はない。

CQ13 自己末梢血造血幹細胞移植は有用か？

推奨文： CYC 抵抗性の SSc-ILD に対する選択肢の一つとして自己末梢血造血幹細胞移植を提案するが、移植関連死が起こり得るため慎重に適応を選択する必要がある。

推奨度： 2A

解説：

生命予後不良が予想される重症 SSc に対する造血幹細胞移植が試みられている。これまで対象症例の選択とプロトコールの検討が行われ、現時点での主な適応は皮膚硬化が進行する早期 dcSSc、拘束性機

能障害が進行する ILD（FVC70%未満）とされている。最近と同種移植や骨髄移植ではなく、自己末梢血造血幹細胞移植が主流になっているが、プロトコールは施設によって異なる。移植する細胞は CYC 投与と G-CSF により末梢血中に動員された造血幹細胞、造血前駆細胞を CD34 陽性細胞として回収するが、T 細胞除去操作を追加するプロトコールと追加しないプロトコールがある。また、コンディショニングも大量 CYC 単独または抗胸腺免疫グロブリンを併用する骨髄非破壊的（non-myeloablative）なプロトコールと、大量 CYC に全身放射線照射やブスルファンを併用する骨髄破壊的（myeloablative）なプロトコールがある。EMBT/EULAR が中心となって欧州で初期に行った第 I /II 相試験では、早期 dcSSc に加えて lcSSc でも進行性の ILD や肺高血圧症を有する 41 例を組み入れている¹¹²⁾。移植後に 69%で皮膚硬化の著明な改善（mRSS が 25%以上改善）が得られたが、VC が 15%以上改善した例は 16%、15%以上悪化した例は 24%、不変例が 68%であった。ただし、移植関連死が 17%と高率にみられた。さらに 25 例を加えて再解析した追加報告でも肺機能の改善効果はみられなかったが、症例選択を厳格にしたことで移植関連死は 8.7%に減少した¹¹³⁾。米国で実施されたオープン試験では 34 例を組み入れ、同様に皮膚硬化に対する効果が得られたが、FVC は 2.11%改善したものの DLCO は 6.0%低下した¹¹⁴⁾。ただし、この試験における移植関連死は 23%に達した。これらはオープン試験として実施されたために比較群がなく、ILD 進行の抑制効果を評価することは困難であった。引き続き米国で骨髄非破壊的な末梢血自己造血幹細胞移植群と IVCY 群の無作為オープン比較試験が実施された¹¹⁵⁾。12 ヶ月後の FVC の変化は移植群（10 例）で 15%改善、IVCY 群（9 例）で 9%低下と統計学的な有意差を認め、改善例の 80%で移植後 2 年まで効果が維持した。一方、欧州とカナダで実施された末梢血自己造血幹細胞移植と IVCY（月 1 回計 12 回）を比較するランダム化オープン試験では 156 例とより多くの症例が組み入れられた¹¹⁶⁾。死亡もしくは臓器不全をエンドポイントとすると、1 年後は移植群でイベントが多い傾向にあったが、2 年後に両群間でイベント発生率が逆転し、7 年まで追跡したところ移植群で統計学的に有意に少なかった。2 年後の FVC の変化は移植群で 6.3%の改善、IVCY 群で 2.8%の低下で、その差は統計学的に有意であった。移植群における治療関連死は 10%にみられ、感染症や心不全などの重篤な有害事象も有意に多かった。一方、疾患による死亡は移植群の 11%に比べて IVCY 群では 25%と多かった。これら比較試験から自己末梢血造血幹細胞移植により肺機能の進行が抑制されることが示されたが、5-10%で移植関連死がみられるため適応となる症例を慎重に選択する必要がある。なお、本治療法は SSc に対して保険適応はない。

CQ14 プロトンポンプ阻害薬は有用か？

推奨文： SSc-ILD ではプロトンポンプ阻害薬の使用を提案する。

推奨度： 2D

解説：

古くから ILD を有する SSc では食道拡張や胃食道逆流症（GERD）の頻度が高く¹¹⁷⁾¹¹⁸⁾、食道機能評価を行うと上部食道までの逆流が高頻度に行われることが示されている¹¹⁹⁾。また、HRCT 上の小葉中心性の線維化所見、同部位の生検組織で塩基性物質の沈着が高率に検出されることから¹²⁰⁾、胃内容物の微小誤嚥が ILD の促進因子となる可能性が指摘されている¹²¹⁾。プロトンポンプ阻害薬が ILD 進行を抑制する前向きデータは現状でないが、SSc では病初期から高率に食道病変を併発することから、臨床的な

GERDの有無にかかわらずSSc-ILD全例でプロトンポンプ阻害薬を使用してもよいと考えられる¹²²⁾。
ただし、すべてのプロトンポンプ阻害薬はSSc-ILDに対して保険適応はない。

【文献】

- 1.Steele R, Hudson M, Lo E, et al. Clinical decision rule to predict the presence of interstitial lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2012; 64(4): 519-24. (レベルIVb)
- 2.White B. Interstitial lung disease in scleroderma. *Rheum Dis Clin North Am* 2003; 29(2): 371-90. (レベルVI)
- 3.Steen VD, Medsger TA. Changes in causes of death in systemic sclerosis, 1972-2002. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(7): 940-4. (レベルIVa)
- 4.Tyndall AJ, Bannert B, Vonk M, et al. Causes and risk factors for death in systemic sclerosis: a study from the EULAR Scleroderma Trials and Research (EUSTAR) database. *Ann Rheum Dis* 2011; 69(10): 1809-15. (レベルIVa)
- 5.Ostojic P, Damjanov N. Different clinical features in patients with limited and diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(4): 453-7. (レベルIVb)
- 6.Frauenfelder T, Winklehner A, Nguyen TD, et al. Screening for interstitial lung disease in systemic sclerosis: performance of high-resolution CT with limited number of slices: a prospective study. *Ann Rheum Dis* 2014; 73(12): 2069-73. (レベルIVb)
- 7.Steen VD, Conte C, Owens GR, et al. Severe restrictive lung disease in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1283-9. (レベルIVa)
- 8.Morgan C, Knight C, Lunt M, et al. Predictors of end stage lung disease in a cohort of patients with scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003; 62(2): 146-50. (レベルIVa)
- 9.Man A, Davidyock T, Ferguson LT, et al. Changes in forced vital capacity over time in systemic sclerosis: application of group-based trajectory modeling. *Rheumatology (Oxford)*. pii: kev016 [Epub ahead of print]. (レベルIVa)
- 10.Wells AU, Cullinan P, Hansell DM, et al. Fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis has a better prognosis than lone cryptogenic fibrosing alveolitis. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(6): 1583-90. (レベルIVa)
- 11.Fertig N, Domsic RT, Rodriguez-Reyna T, et al. Anti-U11/U12 RNP antibodies in systemic sclerosis: a new serologic marker associated with pulmonary fibrosis. *Arthritis Rheum* 2009; 61(7): 958-65. (レベルIVb)
- 12.Khanna D, Clements PJ, Furst DE, et al. Correlation of the degree of dyspnea with health-related quality of life, functional abilities, and diffusing capacity for carbon monoxide in patients with systemic sclerosis and active alveolitis: results from the Scleroderma Lung Study. *Arthritis Rheum* 2005; 52(2): 592-600. (レベルIVa)
- 13.Beretta L, Santaniello A, Lemos A, 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 (Oxford)* 2007; 46(2): 296-301. (レベルIVb)
- 14.Theodore AC, Tseng CH, Li N, et al. Correlation of cough with disease activity and treatment with cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease: findings from the Scleroderma Lung Study. *Chest* 2012; 142(3): 614-21. (レベルIVa)
- 15.Buch MH, Denton CP, Furst DE, et al. Submaximal exercise testing in the assessment of interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis: reproducibility and correlations of the 6-min walk test. *Ann Rheum Dis* 2007; 66(2): 169-73. (レベルIVb)
- 16.Swigris JJ, Zhou X, Wamboldt FS, et al. Exercise peripheral oxygen saturation (SpO2) accurately reflects arterial oxygen saturation (SaO2) and predicts mortality in systemic sclerosis. *Thorax* 2009; 64(7): 626-30. (レベルIVb)
- 17.Wilsher M, Good N, Hopkins R, et al. The six-minute walk test using forehead oximetry is reliable in the assessment of scleroderma lung disease. *Respirology* 2012; 17(4): 647-52. (レベルIVb)
- 18.Goh NS, Desai SR, Veeraraghavan S, et al. Interstitial lung disease in systemic sclerosis: a simple staging system. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(11): 1248-54. (レベルIVa)
- 19.Goldin JG, Lynch DA, Strollo DC, et al. High-resolution CT scan findings in patients with symptomatic scleroderma-related interstitial lung disease. *Chest* 2008; 134(2): 358-67. (レベルIVa)
- 20.Tashkin DP, Volkmann ER, Tseng CH, et al. Relationship between quantitative radiographic assessments of interstitial lung disease and physiological and clinical features of systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206076 [Epub ahead of print]. (レベルIVa)
- 21.Khanna D, Tseng CH, Farmani N, et al. Clinical course of lung physiology in patients with scleroderma and interstitial lung disease: analysis of the Scleroderma Lung Study Placebo Group. *Arthritis Rheum* 2011; 63(10): 3078-85. (レベルIVa)
- 22.Goldin J, Elashoff R, Kim HJ, et al. Treatment of scleroderma-interstitial lung disease with cyclophosphamide is associated with less progressive fibrosis on serial thoracic high-resolution CT scan than placebo: findings from the scleroderma lung study. *Chest* 2009; 136(5): 1333-40. (レベルII)
- 23.Vonk MC, van Die CE, Snoeren MM et al. Oesophageal dilatation on high-resolution computed tomography scan of the lungs as a sign of scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2008; 67(9): 1317-21. (レベルIVb)
- 24.Shah RM, Jimenez S, Wechsler R. Significance of ground-glass opacity on HRCT in long-term follow-up of patients with systemic sclerosis. *J Thorac Imaging* 2007; 22(2): 120-4. (レベルIVa)
- 25.Camiciottoli G, Orlandi I, Bartolucci M, et al. Lung CT densitometry in systemic sclerosis: correlation with lung function, exercise testing, and quality of life. *Chest* 2007; 131(3): 672-81. (レベルIVb)
- 26.Kim HG, Tashkin DP, Clements PJ, et al. A computer-aided diagnosis system for quantitative scoring of extent of lung fibrosis in scleroderma patients. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28(5 Suppl 62): S26-35. (レベルIVb)
- 27.Moore OA, Goh N, Corte T, et al. Extent of disease on high-resolution computed tomography lung

is a predictor of decline and mortality in systemic sclerosis-related interstitial lung disease. *Rheumatology (Oxford)* 2013; 52(1): 155-60. (レベルIVa)

28.Goh NS, Veeraraghavan S, Desai SR, et al. Bronchoalveolar lavage cellular profiles in patients with systemic sclerosis-associated interstitial lung disease are not predictive of disease progression. *Arthritis Rheum* 2007; 56(6): 2005-12. (レベルIVa)

29.Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177(1): 91-8. (レベルIVa)

30.Kowal-Bielecka O, Kowal K, Highland KB, et al. Bronchoalveolar lavage fluid in scleroderma interstitial lung disease: technical aspects and clinical correlations: review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(1): 73-88. (レベル I)

31.Elhaj M, Charles J, Pedroza C, et al. Can serum surfactant protein D or CC-chemokine ligand 18 predict outcome of interstitial lung disease in patients with early systemic sclerosis? *J Rheumatol* 2013; 40(7): 1114-20. (レベルIVa)

32.Hant FN, Ludwicka-Bradley A, Wang HJ, et al. Surfactant protein D and KL-6 as serum biomarkers of interstitial lung disease in patients with scleroderma. *J Rheumatol* 2009; 36(4): 773-80. (レベルIVb)

33.Liu X, Mayes MD, Pedroza C, et al. Does C-reactive protein predict the long-term progression of interstitial lung disease and survival in patients with early systemic sclerosis? *Arthritis Care Res* 2013; 65(8): 1375-80. (レベルIVa)

34.Fischer A, Swigris JJ, Groshong SD, et al. Clinically significant interstitial lung disease in limited scleroderma: histopathology, clinical features, and survival. *Chest* 2008; 134(3): 601-5. (レベルIVb)

35.Goh NS, Desai SR, Anagnostopoulos C, et al. Increased epithelial permeability in pulmonary fibrosis in relation to disease progression. *Eur Respir J* 2011; 38(1): 184-90. (レベルIVb)

36.Tiev KP, Hua-Huy T, Kettaneh A, et al. Alveolar concentration of nitric oxide predicts pulmonary function deterioration in scleroderma. *Thorax* 2012; 67(2): 157-63. (レベルIVb)

37.Gargani L, Doveri M, D'Errico L, et al. Ultrasound lung comets in systemic sclerosis: a chest sonography hallmark of pulmonary interstitial fibrosis. *Rheumatology (Oxford)* 2009; 48(11): 1382-7. (レベルIVb)

38.Barskova T, Gargani L, Guiducci S, et al. Lung ultrasound for the screening of interstitial lung disease in very early systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2013; 72(3): 390-5. (レベルIVb)

39.Winstone TA, Assayag D, Wilcox PG, et al. Predictors of mortality and progression in scleroderma-associated interstitial lung disease: a systematic review. *Chest* 2014; 146(2): 422-36. (レベル I)

40.Steen VD, Lanz JK Jr, Conte C, et al. Therapy for severe interstitial lung disease in systemic sclerosis. A retrospective study. *Arthritis Rheum* 1994; 37(9): 1290-6. (レベルIVa)

41.White B, Moore WC, Wigley FM, et al. Cyclophosphamide is associated with pulmonary function and survival benefit in patients with scleroderma and alveolitis. *Ann Intern Med* 2000; 132(12): 947-54. (レベルIVa)

42.Silver RM, Warrick JH, Kinsella MB, et al. Cyclophosphamide and low-dose prednisone therapy

in patients with systemic sclerosis (scleroderma) with interstitial lung disease. *J Rheumatol* 1993; 20(5): 838-44. (レベルV)

43.Várai G, Earle L, Jimenez SA, et al. A pilot study of intermittent intravenous cyclophosphamide for the treatment of systemic sclerosis associated lung disease. *J Rheumatol* 1998; 25(7): 1325-9. (レベルV)

44.Pakas I, Ioannidis JP, Malagari K, et al. Cyclophosphamide with low or high dose prednisolone for systemic sclerosis lung disease. *J Rheumatol* 2002; 29(2): 298-304. (レベルV)

45.Beretta L, Caronni M, Raimondi M, et al. Oral cyclophosphamide improves pulmonary function in scleroderma patients with fibrosing alveolitis: experience in one centre. *Clin Rheumatol* 2007; 26(2): 168-72. (レベルV)

46.Airò P, Danieli E, Rossi M, et al. Intravenous cyclophosphamide for interstitial lung disease associated to systemic sclerosis: results with an 18-month long protocol including a maintenance phase. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(2): 293-6. (レベルV)

47.Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in the treatment of systemic sclerosis-related interstitial lung disease: a long term study. *Open Respir Med J* 2008; 2: 39-45. (レベルV)

48.Bérezné A, Ranque B, Valeyre D, et al. Therapeutic strategy combining intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine to treat worsening interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a retrospective multicenter open-label study. *J Rheumatol* 2008; 35(6): 1064-72. (レベルV)

49.Wanchu A, Suryanaryana BS, Sharma S, et al. High-dose prednisolone and bolus cyclophosphamide in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a prospective open study. *Int J Rheum Dis* 2009; 12(3): 239-42. (レベルV)

50.Tochimoto A, Kawaguchi Y, Hara M, et al. Efficacy and safety of intravenous cyclophosphamide pulse therapy with oral prednisolone in the treatment of interstitial lung disease with systemic sclerosis: 4-year follow-up. *Mod Rheumatol* 2011; 21(3): 296-301. (レベルV)

51.Abhishek A, Yazdani R, Pearce F, et al. Outcome of systemic sclerosis associated interstitial lung disease treated with intravenous cyclophosphamide. *Clin Rheumatol* 2011; 30(8): 1099-104. (レベルV)

52.Mittoo S, Wigley FM, Wise RA, et al. Long term effects of cyclophosphamide treatment on lung function and survival in scleroderma patients with interstitial lung disease. *Open Rheumatol J* 2011; 5: 1-6. (レベルV)

53.Nadashkevich O, Davis P, Fritzler M, et al. A randomized unblinded trial of cyclophosphamide versus azathioprine in the treatment of systemic sclerosis. *Clin Rheumatol* 2006; 25(2): 205-12. (レベルⅢ)

54.Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Cyclophosphamide versus placebo in scleroderma lung disease. *N Engl J Med* 2006; 354(25): 2655-66. (レベルⅡ)

55.Tashkin DP, Elashoff R, Clements PJ, et al. Effects of 1-year treatment with cyclophosphamide on

- outcomes at 2 years in scleroderma lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176(10): 1026-34. (レベルⅡ)
- 56.Hoyles RK, Ellis RW, Wellsbury J, et al. A multicenter, prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled trial of corticosteroids and intravenous cyclophosphamide followed by oral azathioprine for the treatment of pulmonary fibrosis in scleroderma. *Arthritis Rheum* 2006; 54(12): 3962-70. (レベルⅡ)
- 57.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. (レベルⅥ)
- 58.Nannini C, West CP, Erwin PJ, et al. Effects of cyclophosphamide on pulmonary function in patients with scleroderma and interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational prospective cohort studies. *Arthritis Res Ther* 2008; 10(5): R124. (レベルⅠ)
- 59.Broad K, Pope JE. The efficacy of treatment for systemic sclerosis interstitial lung disease: results from a meta-analysis. *Med Sci Monit* 2010; 16(9): RA187-90. (レベルⅠ)
- 60.Poormoghim H, Moradi Lakeh M, Mohammadipour M, et al. Cyclophosphamide for scleroderma lung disease: a systematic review and meta-analysis. *Rheumatol Int* 2012; 32(8): 2431-44. (レベルⅠ)
- 61.Furst DE, Tseng CH, Clements PJ, et al. Adverse events during the Scleroderma Lung Study. *Am J Med* 2011; 124(5): 459-67. (レベルⅡ)
- 62.Khanna D, Furst DE, Clements PJ, et al. Oral cyclophosphamide for active scleroderma lung disease: a decision analysis. *Med Decis Making* 2008; 28(6): 926-37. (レベルⅣb)
- 63.Roth MD, Tseng CH, Clements PJ, et al. Predicting treatment outcomes and responder subsets in scleroderma-related interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63(9): 2797-808. (レベルⅣa)
- 64.Tiev KP, Rivière S, Hua-Huy T, et al. Exhaled NO predicts cyclophosphamide response in scleroderma-related lung disease. *Nitric Oxide* 2014; 40(8): 17-21. (レベルⅣb)
- 65.Faurschou M, Sorensen IJ, Mellemkjaer L, et al. Malignancies in Wegener's granulomatosis: incidence and relation to cyclophosphamide therapy in a cohort of 293 patients. *J Rheumatol* 2008; 35(1): 100-5. (レベルⅣa)
- 66.Paone C, Chiarolanza I, Cuomo G, et al. Twelve-month azathioprine as maintenance therapy in early diffuse systemic sclerosis patients treated for 1-year with low dose cyclophosphamide pulse therapy. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(4): 613-6. (レベルⅤ)
- 67.Zamora AC, Wolters PJ, Collard HR, et al. Use of mycophenolate mofetil to treat scleroderma-associated interstitial lung disease. *Respir Med* 2008; 102(1): 150-5. (レベルⅤ)
- 68.Gerbino AJ, Goss CH, Molitor JA. Effect of mycophenolate mofetil on pulmonary function in scleroderma-associated interstitial lung disease. *Chest* 2008; 133(2): 455-60. (レベルⅤ)
- 69.Koutroumpas A, Ziogas A, Alexiou I, et al. Mycophenolate mofetil in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2010; 29(10): 1167-8. (レベルⅤ)

- 70.Simeón-Aznar CP, Fonollosa-Plá V, Tolosa-Vilella C, et al. Effect of mycophenolate sodium in scleroderma-related interstitial lung disease. *Clin Rheumatol* 2011; 30(11): 1393-8. (レベルV)
- 71.Yilmaz N, Can M, Kocakaya D, et al. Two-year experience with mycophenolate mofetil in patients with scleroderma lung disease: a case series. *Int J Rheum Dis* 2014; 17(8): 923-8. (レベルV)
- 72.Vanthuyne M, Blockmans D, Westhovens R, et al. A pilot study of mycophenolate mofetil combined to intravenous methylprednisolone pulses and oral low-dose glucocorticoids in severe early systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2007; 25(2): 287-92. (レベルV)
- 73.Panopoulos ST, Bournia VK, Trakada G, et al. Mycophenolate versus cyclophosphamide for progressive interstitial lung disease associated with systemic sclerosis: a 2-year case control study. *Lung* 2013; 191(5): 483-9. (レベルIVb)
- 74.Tzouvelekis A, Galanopoulos N, Bouros E, et al. Effect and safety of mycophenolate mofetil or sodium in systemic sclerosis-associated interstitial lung disease: a meta-analysis. *Pulm Med* 2012; 2012: 143637. (レベルI)
- 75.Morton SJ, Powell RJ. Cyclosporin and tacrolimus: their use in a routine clinical setting for scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2000; 39(8): 865-9. (レベルV)
- 76.Filaci G, Cutolo M, Scudeletti M, et al. Cyclosporin A and iloprost treatment of systemic sclerosis: clinical results and interleukin-6 serum changes after 12 months of therapy. *Rheumatology (Oxford)* 1999; 38(10): 992-6. (レベルV)
- 77.Tokano Y, Ogasawara H, Ando S, et al. Cyclosporin A therapy for interstitial pneumonitis associated with rheumatic disease. *Mod Rheumatol* 2002; 12(4): 305-10. (レベルV)
- 78.Chen WS, Young AH, Wang HP, et al. Hemolytic uremic syndrome with ischemic glomerulonephropathy and obliterative vasculopathy in a systemic sclerosis patient treated with cyclosporine-A. *Rheumatol Int* 2009; 29(7): 821-4. (レベルV)
- 79.Nunokawa T, Akazawa M, Yokogawa N, et al. Late-onset scleroderma renal crisis induced by tacrolimus and prednisolone: a case report. *Am J Ther* 2014; 21(5): e130-3. (レベルV)
- 80.Ando K, Motojima S, Doi T, et al. Effect of glucocorticoid monotherapy on pulmonary function and survival in Japanese patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Respir Investig* 2013; 51(2): 69-75. (レベルIVb)
- 81.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(1): 110-6. (レベルIVa)
- 82.Giacomelli R, Valentini G, Salsano F, et al. Cyclophosphamide pulse regimen in the treatment of alveolitis in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2002; 29(4): 731-36. (レベルV)
- 83.Griffiths B, Miles S, Moss H, et al. Systemic sclerosis and interstitial lung disease: a pilot study using pulse intravenous methylprednisolone and cyclophosphamide to assess the effect on high resolution computed tomography scan and lung function. *J Rheumatol* 2002; 29(11): 2371-8. (レベルV)
- 84.Yiannopoulos G, Pastromas V, Antonopoulos I, et al. Combination of intravenous pulses of cyclophosphamide and methylprednisolone in patients with systemic sclerosis and interstitial lung

disease. *Rheumatol Int* 2007; 27(4): 357-61. (レベルV)

85.Seibold JR, Denton CP, Furst DE, et al. Randomized, prospective, placebo-controlled trial of bosentan in interstitial lung disease secondary to systemic sclerosis. *Arthritis Rheum.* 2010; 62(7): 2101-8. (レベルII)

86.Furuya Y, Kuwana M. Effect of Bosentan on systemic sclerosis-associated interstitial lung disease ineligible for cyclophosphamide therapy: a prospective open-label study. *J Rheumatol* 2011; 38(10): 2186-92. (レベルV)

87.Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med* 2013; 158(9): 641-9. (レベルII)

88.Raghu G, Million-Rousseau R, Morganti A, et al. Macitentan for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis: the randomised controlled MUSIC trial. *Eur Respir J* 2013; 42(6): 1622-32. (レベルII)

89.Herzog EL, Mathur A, Tager AM, et al. Interstitial lung disease associated with systemic sclerosis and idiopathic pulmonary fibrosis: how similar and distinct? *Arthritis Rheumatol* 2014; 66(8): 1967-78. (レベルVI)

90.Spiera RF, Gordon JK, Mersten JN, et al. Imatinib mesylate (Gleevec) in the treatment of diffuse cutaneous systemic sclerosis: results of a 1-year, phase IIa, single-arm, open-label clinical trial. *Ann Rheum Dis* 2011; 70(6): 1003-9. (レベルV)

91.Khanna D, Sagggar R, Mayes MD, et al. A one-year, phase I/IIa, open-label pilot trial of imatinib mesylate in the treatment of systemic sclerosis-associated active interstitial lung disease. *Arthritis Rheum* 2011; 63(11): 3540-6. (レベルV)

92.Bournia VK, Evangelou K, Sfrikakis PP. Therapeutic inhibition of tyrosine kinases in systemic sclerosis: a review of published experience on the first 108 patients treated with imatinib. *Semin Arthritis Rheum* 2013; 42(4): 377-90. (レベルI)

93.Guo L, Chen XX, Gu YY, et al. Low-dose imatinib in the treatment of severe systemic sclerosis: a case series of six Chinese patients and literature review. *Clin Rheumatol* 2012; 31(9): 1395-400. (レベルV)

94.Fraticelli P, Gabrielli B, Pomponio G, et al. Low-dose oral imatinib in the treatment of systemic sclerosis interstitial lung disease unresponsive to cyclophosphamide: a phase II pilot study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16(4): R144. (レベルV)

95.Sabnani I, Zucker MJ, Rosenstein ED, et al. A novel therapeutic approach to the treatment of scleroderma-associated pulmonary complications: safety and efficacy of combination therapy with imatinib and cyclophosphamide. *Rheumatology (Oxford)*. 2009; 48(1): 49-52. (レベルV)

96.Lam GK, Hummers LK, Woods A, et al. Efficacy and safety of etanercept in the treatment of scleroderma-associated joint disease. *J Rheumatol* 2007; 34(7): 1636-7. (レベルV)

97.Denton CP, Engelhart M, Tvede N, et al. An open-label pilot study of infliximab therapy in diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2009; 68(9): 1433-9. (レベルV)

98.Elhai M, Meunier M, Matucci-Cerinic M, et al. Outcomes of patients with systemic sclerosis-

- associated polyarthrititis and myopathy treated with tocilizumab or abatacept: a EUSTAR observational study. *Ann Rheum Dis* 2012; 72(7): 1217-20. (レベルV)
- 99.de Paoli FV, Nielsen BD, Rasmussen F, et al. Abatacept induces clinical improvement in patients with severe systemic sclerosis. *Scand J Rheumatol* 2014; 43(4): 342-5. (レベルV)
- 100.Fernandes das Neves M, Oliveira S, Amaral MC, et al. Treatment of systemic sclerosis with tocilizumab. *Rheumatology (Oxford)* 2015; 54(2): 371-2. (レベルV)
- 101.Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Is there a role for B-cell depletion as therapy for scleroderma? A case report and review of the literature. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(2): 127-36. (レベルI)
- 102.Yoo WH. Successful treatment of steroid and cyclophosphamide-resistant diffuse scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatol Int.* 2012; 32(3): 795-8. (レベルV)
- 103.Haroon M, McLaughlin P, Henry M, et al. Cyclophosphamide-refractory scleroderma-associated interstitial lung disease: remarkable clinical and radiological response to a single course of rituximab combined with high-dose corticosteroids. *Ther Adv Respir Dis* 2011; 5(5): 299-304. (レベルV)
- 104.McGonagle D, Tan AL, Madden J, et al. Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab. *Rheumatology (Oxford)* 2008; 47(4): 552-3. (レベルV)
- 105.Smith V, Van Praet JT, Vandooren B, et al. Rituximab in diffuse cutaneous systemic sclerosis: an open label clinical and histopathological study. *Ann Rheum Dis* 2010; 69(1): 193-7. (レベルV)
- 106.Layafitis R, Kissin E, York M, et al. B cell depletion with rituximab in patients with diffuse cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2009; 60(2): 578-83. (レベルV)
- 107.Bosello S, De Santis M, Lama G, et al. B cell depletion in diffuse progressive systemic sclerosis: safety, skin score modification and IL-6 modulation in an up to thirty-six months follow-up open-label trial. *Arthritis Res Ther* 2010; 12(2): R54. (レベルV)
- 108.Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Experience with rituximab in scleroderma: results from a 1-year, proof-of-principle study. *Rheumatology (Oxford)* 2010; 49(2): 271-80. (レベルIII)
- 109.Daoussis D, Liossis SN, Tsamandas AC, et al. Effect of long-term treatment with rituximab on pulmonary function and skin fibrosis in patients with diffuse systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2012; 30(2 Suppl 71): S17-22. (レベルIII)
- 110.Jordan S, Distler JH, Maurer B, et al. Effects and safety of rituximab in systemic sclerosis: an analysis from the European Scleroderma Trial and Research (EUSTAR) group. *Ann Rheum Dis*. doi: 10.1136/annrheumdis-2013-204522 [Epub ahead of print] (レベルIVa)
- 111.Miura Y, Saito T, Fujita K, et al. Clinical experience with pirfenidone in five patients with scleroderma-related interstitial lung disease. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2014; 31(3): 235-8. (レベルV)
- 112.Binks M, Passweg JR, Furst D, et al. Phase I/II trial of autologous stem cell transplantation in systemic sclerosis: procedure related mortality and impact on skin disease. *Ann Rheum Dis* 2001; 60(6): 577-84. (レベルV)
- 113.Farge D, Passweg J, van Laar JM, et al. Autologous stem cell transplantation in the treatment of

systemic sclerosis: report from the EBMT/EULAR Registry. *Ann Rheum Dis* 2004; 63(8): 974-81. (レベルV)

114.Nash RA, McSweeney PA, Crofford LJ, et al. High-dose immunosuppressive therapy and autologous hematopoietic cell transplantation for severe systemic sclerosis: long-term follow-up of the US multicenter pilot study. *Blood* 2007; 110(4): 1388-96. (レベルIVa)

115.Burt RK, Shah SJ, Dill K, et al. Autologous non-myeloablative haemopoietic stem-cell transplantation compared with pulse cyclophosphamide once per month for systemic sclerosis (ASSIST): an open-label, randomised phase 2 trial. *Lancet* 2011; 378(9790): 498-506. (レベルII)

116.van Laar JM, Farge D, Sont JK, et al. Autologous hematopoietic stem cell transplantation vs intravenous pulse cyclophosphamide in diffuse cutaneous systemic sclerosis: a randomized clinical trial. *JAMA* 2014; 311(24): 2490-8. (レベルII)

117.Marie I, Dominique S, Levesque H, et al. Esophageal involvement and pulmonary manifestations in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001; 45(4): 346-54. (レベルIVb)

118.Zhang XJ, Bonner A, Hudson M, et al. Association of gastroesophageal factors and worsening of forced vital capacity in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2013; 40(6): 850-8. (レベルIVb)

119.Savarino E, Bazzica M, Zentilin P, et al. Gastroesophageal reflux and pulmonary fibrosis in scleroderma: a study using pH-impedance monitoring. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(5): 408-13. (レベルIVb)

120.de Souza RB, Borges CT, Capelozzi VL, et al. Centrilobular fibrosis: an underrecognized pattern in systemic sclerosis. *Respiration* 2009; 77(4): 389-97. (レベルV)

121.Christmann RB, Wells AU, Capelozzi VL, et al. Gastroesophageal reflux incites interstitial lung disease in systemic sclerosis: clinical, radiologic, histopathologic, and treatment evidence. *Semin Arthritis Rheum* 2010; 40(3): 241-9. (レベルIVb)

122.Herscovici T, Jha LK, Johnson T, et al. Systematic review: the relationship between interstitial lung diseases and gastro-oesophageal reflux disease. *Aliment Pharmacol Ther* 2011; 34(11-12): 1295-305. (レベルI)

消化管病変

消化管病変の診療アルゴリズム

強皮症消化管病変の診療アルゴリズム

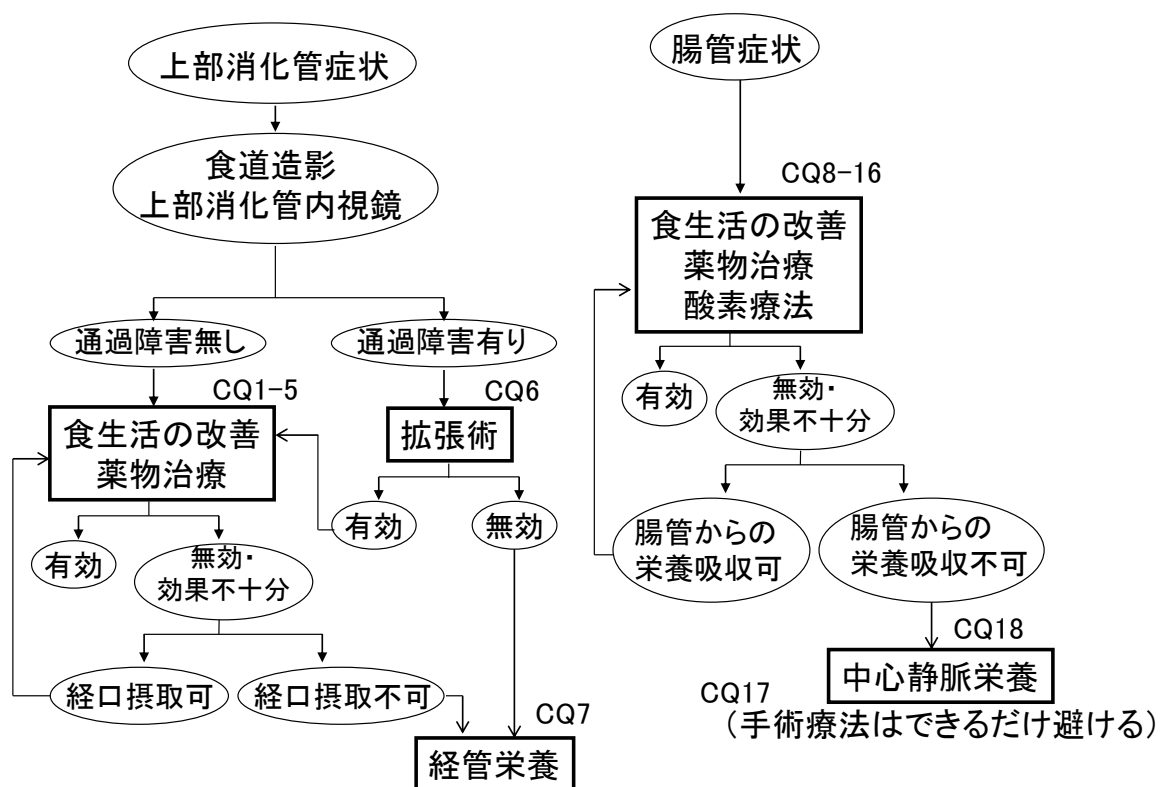


表3 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
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？	1C	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。
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？	ドンベリドンとモサブリド、エリスロマイシン: 1B。メクロプラミド: 2B。イトプリド、アコチアミド、トリメブチン: 2C。	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。
CQ3 胃食道逆流症にプロトンポンプ阻害薬(PPI)は有用か？	1A	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。
CQ4 六君子湯は上部消化管の症状に有用か？	2D	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。
CQ5 上部消化管の胃食道逆流症に手術療法は有用か？	2D	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。
CQ6 上部消化管の通過障害にバルーン拡張術は有用か？	2D	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。
CQ7 上部消化管の通過障害に経管栄養は有用か？	2D	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。
CQ8 腸内細菌叢異常増殖に抗菌薬は有用か？	1D	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推奨する。
CQ9 腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法は有用か？	2D	腸の蠕動運動低下の症状に対して食事療法を提案する。
CQ10 腸の蠕動運動低下に消化管機能調整薬は有用か？	1D	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。
CQ11 腸の蠕動運動低下にオクトレオチドは有用か？	2B	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。
CQ12 腸の蠕動運動低下に大建中湯は有用か？	2D	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。
CQ13 腸の蠕動運動低下にパントテン酸は有用か？	2D	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。
CQ14 腸の蠕動運動低下に酸素療法は有用か？	2D	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。
CQ15 腸管囊腫様気腫症に高圧酸素療法は有用か？	2D	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。
CQ16 腸の蠕動運動低下に副交感神経作用薬は有用か？	2D	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。
CQ17 重篤な下部消化管病変に対して手術療法は有用か？	1D	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。
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？	2D	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。

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¹、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²。

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^{3,4}、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⁵。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⁵。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⁶。

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⁷。

なおエビデンスレベルの高い報告はないが、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：1B。メトクロプラミド：2B。イトプリド、アコチアミド、トリメブチン：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^{8,9}が、神経症状に注意する必要がある⁵。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¹⁰⁻¹²。

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¹³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^{5,14-16}。

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^{17,18}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¹⁹⁻²⁴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^{25,26}。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²⁶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^{20,23,24}。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^{21,27}。

慢性的な胃食道逆流症は食道の狭窄や閉塞²⁸、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^{19,29,30}、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^{7,31}。

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³²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³³⁻³⁵。

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³⁶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³⁷。

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

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³⁸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³⁹。

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⁴⁰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⁴¹。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^{5,7,42}。

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推奨する。

推奨度：1D

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⁷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⁴³。メトロニダゾール⁴⁴、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⁷の有効性が報告されており、テトラサイクリン⁴⁵やネオマイシン⁴⁶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⁴⁷⁻⁴⁹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^{44,46}。

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。

エビデンスレベルの高い報告はないが、一般的に行なわれている治療であり、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 1D とした。

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⁵⁰、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^{51,52}。

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^{39,53}は偽性腸閉塞に有用^{39,53}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^{51,54,55}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¹⁰もある。PGF2α 製剤のジノプロストが有効であったとする報告⁵⁶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。

推奨度：2B

解説：

健常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⁵⁷。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⁵⁸。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^{59,60}。ただし、十分な検証がなされているわけではない為、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。なお、オクトレオチドは腸の蠕動運動低下に対して保険適応はない。

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⁶¹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^{62,63}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⁶⁴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^{65,66}。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⁶⁷。

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⁶⁸。

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

解説：

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⁶⁹が、可能な施設に限られる。

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⁷⁰。

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⁷¹。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⁷²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囊腫様気腫部位での消化管穿孔の場合となる^{51,73}。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⁷⁴が、回盲弁を温存することが望ましい⁷²。

なおエビデンスレベルの高い報告はないが、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^{41,75-80}。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。

【文献】

1. Nebel OT, Fornes MF, Castell DO. Symptomatic gastroesophageal reflux: incidence and precipitating factors. Am J Dig Dis 1976, 21:953-6（レベル IVa）
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（レベル V）
3. Wright LE, Castell DO. The adverse effect of chocolate on lower esophageal sphincter pressure. Am J Dig Dis 1975, 20:703-7（レベル III）
4. Murphy DW, Castell DO. Chocolate and heartburn: evidence of increased esophageal acid exposure after chocolate ingestion. Am J Gastroenterol 1988, 83:633-6（レベル III）
5. Camilleri M, Parkman HP, Shafi MA, et al. Clinical guideline: management of gastroparesis. Am J Gastroenterol 2013, 108:18-37（レベル IVb）
6. Rose S, Young MA, Reynolds JC. Gastrointestinal manifestations of scleroderma. Gastroenterol Clin North Am 1998, 27:563-94（レベル V）
7. Kirby DF, Chatterjee S. Evaluation and management of gastrointestinal manifestations in scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2014, 26:621-9（レベル IVb）
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（レベル III）
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（レベル IVb）
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ブリドの有効性について. 臨床と研究 2007, 84:1553-6（レベル IVb）
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 (レベル V)

1 2 . 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 (レベル IVb)

1 3 . 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 (レベル IVb)

1 4 . 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 (レベル III)

1 5 . 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 (レベル IVb)

1 6 . Tomomasa T, Kuroume T, Arai H, et al. Erythromycin induces migrating motor complex in human gastrointestinal tract. *Dig Dis Sci* 1986, 31:157-61 (レベル IVb)

1 7 . 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 (レベル IVb)

1 8 . 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 (レベル IVb)

1 9 . Savarino E, Furnari M, de Bortoli N, et al. Gastrointestinal involvement in systemic sclerosis. *Press Med* 2014, 43:e279-91 (レベル IVb)

2 0 . Olive A, Maddison PJ, Davis M. Treatment of oesophagitis in scleroderma with omeprazole. *Br J Rheumatol* 1989, 28:553 (レベル IVb)

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 (レベル III)

2 2 . Herrick AL. Development of agents for the treatment of systemic sclerosis. *Expert Opin Investig Drugs* 2001, 10:1255-64 (レベル VI)

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 (レベル IVb)

2 4 . Hostein J, Li V, Carpentier P, et al. Omeprazole: crucial progress in the treatment of esophagitis in progressive systemic scleroderma. *Gastroenterol Clin Biol* 1991, 15:460-461 (レベル V)

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 (レベル II)

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 (レベル II)

27. Hendel L, Hage E. Therapeutic monitoring of omeprazole treatment of gastro-oesophageal reflux disease (abstract). *Gastroenterology* 1993, 104(suppl):A99 (レベル IVb)
28. Fussner H, Kreis M, Weiser HF. Motility disorders of the esophagus in progressive systemic scleroderma. Pathophysiology, diagnosis and therapy. *Hautarzt* 1988, 39:291-7 (レベル VI)
29. 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 (レベル IVb)
30. 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 (レベル V)
31. 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 (レベル IVb)
32. 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 (レベル IVb)
33. 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 (レベル III)
34. 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 (レベル IVb)
35. 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 (レベル IVb)
36. Stirling MC, Orringer MB. Continued assessment of the combined Collis-Nissen operation. *Ann Thorac Surg* 1989, 47:224-30 (レベル IVb)
37. Poirier NC, Tallefer R, Topart P, et al. Antireflux operation in patients with scleroderma. *Ann Thorac Surg* 1994, 58:66-7 (レベル V)
38. 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 (レベル IVb)
39. Sjögren RW. Gastrointestinal features of scleroderma. *Curr Opin Rheumatol* 1996, 8:569-575 (レベル VI)
40. 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 (レベル V)
41. Abu-Shakra M, Guillemin F, Lee P. Gastrointestinal manifestations of systemic sclerosis. *Semin Arthritis Rheum* 1994, 24:29-39 (レベル V)
42. 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 (レベル IVb)
43. 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 (レベル VI)
44. Gasbarrini A, Lauritano EC, Gabrielli M, et al. Small intestinal bacterial overgrowth: diagnosis and treatment. *Dig Dis* 2007, 25:237-40 (レベル VI)

- 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 (レベル IVb)
- 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 (レベル I)
- 4 7 . Butt S, Emmanuel A. Systemic sclerosis and the gut. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol* 2013, 7:331-9 (レベル IVb)
- 4 8 . Pimentel M. Review of rifaximin as treatment for SIBO and IBS. *Expert Opin Investig Drugs* 2009, 18:837-38 (レベル IVb)
- 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 (レベル II)
- 5 0 . Young MA, Rose S, Reynald JC. Scleroderma, Gastrointestinal manifestations of scleroderma. *Rheumatic Dis Clin North Am* 1996, 22:797-823 (レベル V)
- 5 1 . Sjögren RW. Gastrointestinal motility disorders in scleroderma. *Arthritis Rheum* 1994, 37:1265-82 (レベル VI)
- 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 (レベル IVb)
- 5 3 . Panganamamula KV, Parkman HP. Chronic intestinal pseudo-obstruction. *Curr Treat Options Gastroenterol* 2005, 8:3-11 (レベル VI)
- 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 (レベル IVb)
- 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 (レベル VI)
- 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 (レベル IVb)
- 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 (レベル III)
- 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 (レベル IVb)
- 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 (レベル IVb)
- 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 (レベル V)
- 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. *J*

Pharmacol Sci 2007, 104:303-10 (レベル IVa)

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 (レベル III)

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 (レベル III)

6 4. 神尾芳幸, 小川文秀, 鉏塚 大, 宇谷厚志, 川上 純. 全身性強皮症に合併した麻痺性イレウスの2例. 西日皮膚 2012, 74:5-9 (レベル V)

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17年度 総括・分担研究報告書 2006, 253-57 (レベル V)

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 (レベル V)

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 (レベル IV b)

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 (レベル V)

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 (レベル V)

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 (レベル IVb)

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 (レベル IVb)

7 2. Lindsey I, Farmer CR, Cunningham IG. Subtotal colectomy and cecosigmoide anastomosis for colonic sclerosis: report of a case and review of the literature. Dis Colon Rectum 2003,46:1706-11 (レベル V)

7 3. Quiroz ES, Flannery MT, Martinez EJ, et al. Pneumatosis cystoids intestinalis in progressive systemic sclerosis: a case report and literature review. Am J Med Sci 1995, 310:252-5 (レベル V)

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 (レベル V)

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 (レベル V)

7 6. 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 (レベル V)

7 7. Grabowski G, Grant JP. Nutritional support in patients with scleroderma. J Parenter Enteral Nutr 1989, 13:147-51 (レベル V)

78. Clements PJ, Becvar R, Drosos AA, et al. Assessment of gastrointestinal involvement. Clin Exp Rheumatol 2003, 21(3 suppl 29):S15-8 (レベル VI)
79. Maddern GJ, Horowitz M, Janieson GG, et al. Abnormalities of esophageal and gastric emptying in progressive systemic sclerosis. Gastroenterology 1984, 87:922-6 (レベル IVb)
80. Stafford-Brady FJ, Kahn HJ, Ross TM, et al. Advanced scleroderma bowel: complications and management. Rheumatology 1988, 15:869-74 (レベル V)

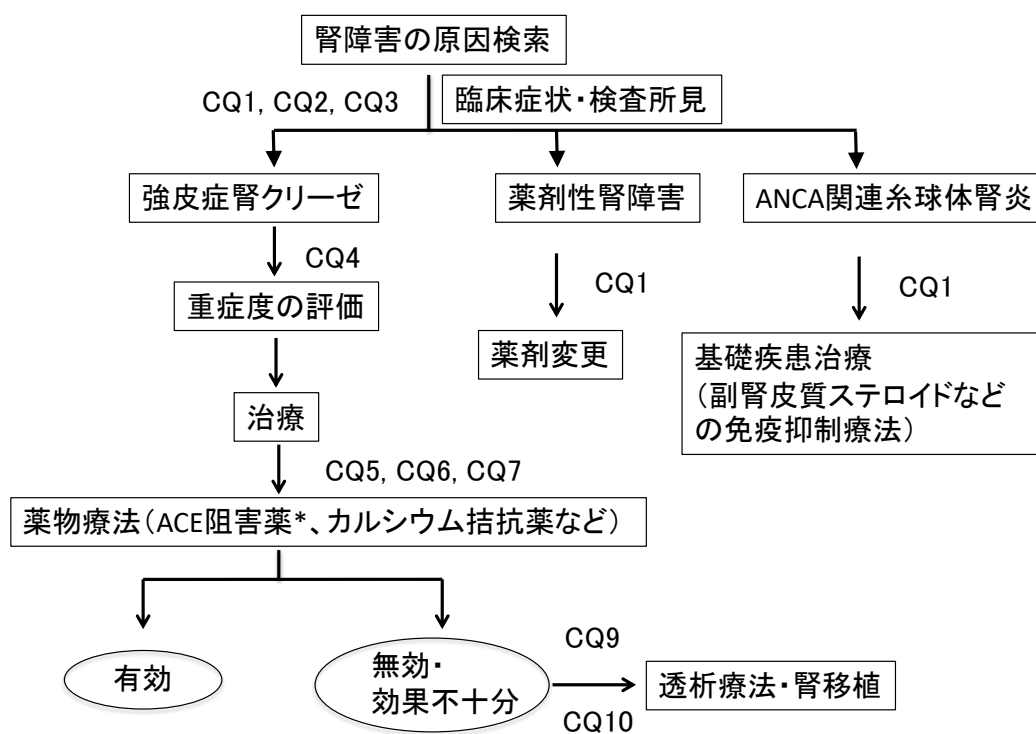
I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン 腎

腎病変

腎病変の診療アルゴリズム

診療アルゴリズム(腎病変)



*ACE: アンジオテンシン変換酵素

表 4 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
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？	1C	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。
CQ 2 正常血圧性SRCは、どのように診断するか？	1C	SRCの数パーセントには、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。
CQ 3 SRCを予測する因子あるいは臨床症状は何か？	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：2C	SRCの発症を予測する危険因子として、抗RNAポリメラーゼⅢ抗体陽性を考慮することを推奨する。 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を考慮することを提案する。
CQ 4 SRCにおける重症度や予後を決定する因子は何か？	1C	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、血清シタテン値から換算した糸球体濾過量をもちいる。
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？	1C	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。
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？	2C	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。
CQ 7 ACE阻害薬に治療抵抗性のSRCに有用な治療薬は何か？	2D	ACE阻害薬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。
CQ 8 SRCの予防にACE阻害薬は有用か？	1B	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。
CQ 9 SRCにおける血液透析は有用か？	1C	SRCは、急速に腎機能が悪化して腎不全に至る症例があり、そのような症例では血液透析での治療を推奨する。
CQ 10 SRCの腎移植療法は有用か？	2C	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。

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^{1,2)}。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³⁾。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⁴⁾。

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^{5,7)}。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^{5,8,9)}。

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^{10,11)}。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¹²⁾。

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、線維芽細胞の増殖を伴う細小動脈の内膜の肥厚が認められる病態とする¹³⁾。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^{1,14)}。

CQ 2 正常血圧性 SRC は、どのように診断するか？

推奨文： SRC の数パーセントには、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：

正常血圧性 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^{1,15)}。SRC と診断した症例の数パーセント¹⁵⁾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性 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^{15,16)}。腎機能の予後を検討した研究では、正常血圧性 SRC は、高血圧を伴う SRC より予後が悪いことが報告された¹⁷⁾。

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、抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体陽性を考慮することを推奨する。

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を考慮することを提案する。

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：2C

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¹⁾。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性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^{15, 17, 18)}。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性皮膚硬化型の SSc であっても抗 Scl70 抗体陽性では、SRC の発症はすくない¹⁾。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¹⁹⁾。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²⁰⁾。

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%)²¹⁾。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^{22,23)}。抗 RNA ポリメラーゼ III 抗体の ELISA 法が開発され、その ELISA index の値は、SRC 発症と関連することが報告された²²⁾。

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^{24,25)}。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 m²) *をもちいた。

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

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

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

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

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

Cys-C：血清シスタチン C 濃度 (mg/L)

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 ACE 阻害薬での治療を開始する^{24,26,27)}。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²⁸⁾。

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、ACE 阻害薬と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^{1,29)}。ACE 阻害薬のみでは、血圧の正常化に不十分であれば、ACE 阻害薬に ARB を併用することは有効であると報告されている¹⁾。

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 ACE 阻害薬に治療抵抗性の SRC に有用な治療薬は何か？

推奨文：ACE 阻害薬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 (ACE 阻害薬、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¹⁾。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³⁰⁾。

ACE 阻害薬を最大量用いて、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³¹⁾。

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 ACE 阻害薬を少量服用させ、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³²⁾。また、多施設、2 重盲検法での検討においても少量での ACE 阻害薬の SRC 予防効果は認められなかった³³⁾。近年、少量の ACE 阻害薬を 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³⁴⁾。

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り、そのような症例では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、ACE 阻害薬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^{1, 17, 35)}。これらの頻度の研究は、ACE 阻害薬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 ACE 阻害薬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、ACE 阻害薬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。ACE 阻害薬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。

無作為コントロール試験は行われていないが、本ガイドライン作成委員会でのコンセンサスが得られたため、推奨レベルを 1C とした。

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³⁶⁾。SRC は、進行が急速であり、ACE 阻害薬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³⁷⁾、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、ACE 阻害薬治療が導入後でも 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³⁸⁾。

【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. *Br 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)

心臓病変

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

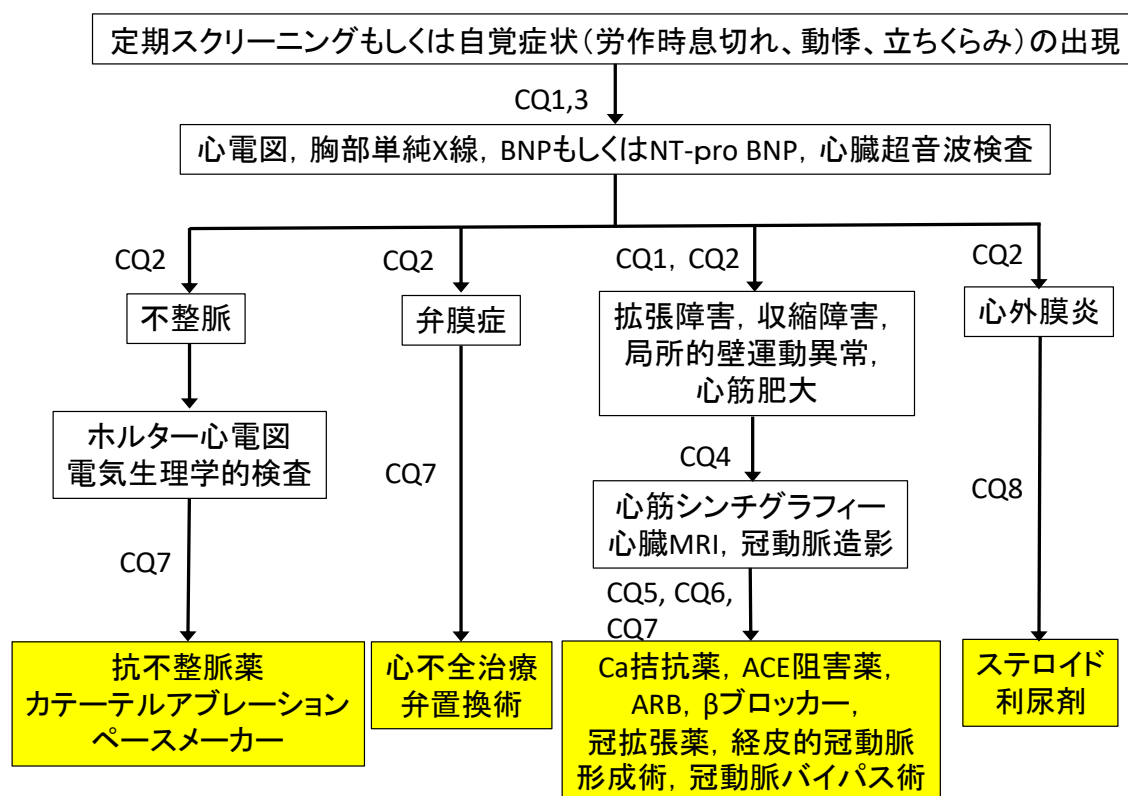


表5 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症における心臓の拡張障害の頻度は？	1C	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。
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？	1C	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。
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？	2C	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またはNT-proBNPの測定を提案する。
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？	2C	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を行うことを提案する。
CQ5 全身性強皮症に伴う心臓病変にCa拮抗薬は有用か？	2C	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。
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？	2C	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。
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？	2C	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。
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？	心外膜炎に対するステロイド投与=2D その他の心臓病変に対する免疫抑制療法=なし	SScに伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SScに伴うその他の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。

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

解説：

Goote らは、570 人のSSc 患者からなるフランスのコホートから、左室弛緩遅延(E/A $\leq$ 1 及び左室流入血流減速時間(DcT)>240ms)、もしくは拘束型左室流入血波形(E/A>2、もしくは E/A>1 かつ DcT $\leq$ 140ms)により定義した拡張障害を 17.7%に認めたことを報告している¹⁾。また、Hinchcliff らは 153 名のSSc 患者の心エコーを解析したところ、「側壁の僧帽弁輪速度(e')<10cm/s(55 歳未満の場合)、e' <9cm/s(55-65 歳の場合)、e' <8cm/s(65 歳を超える場合)」により定義した拡張障害を 23%に認めたことを報告している²⁾。一方、Meune らは 100 名のSSc 患者の解析を行い、拡張障害を e' <10cm/s と定義した場合にその頻度を 30%としている³⁾。しかし、この報告の対象患者の平均年齢は 54 $\pm$ 14 歳であることから、対象患者の中には 55 歳以上の者も多く含まれ、Meune らの定義した拡張障害を有する患者の一部は Hinchcliff らの拡張障害の定義を満たさないと考えられる。近年では、拡張障害の評価法としては、前負荷に依存する E/A よりもこれに依存しない E/e'の方が好ましいとされ、E/e'>15 を拡張障害と定義することが一般的である。Lee らは、SSc 患者においても E/A よりも E/e'の方が拡張障害を鋭敏に反映することを報告するとともに、E/e'>15 で定義したSSc 患者における拡張障害の頻度を 17.1%(6/35)と報告している⁴⁾。このように、拡張障害をどのように定義するかによりその頻度は若干異なるが、SSc 患者の約 20%に拡張障害を認めると考えられる。

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

解説：

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、その合併頻度はびまん皮膚硬化型全身性強皮症(diffuse cutaneous SSc: dcSSc)で10～32%、限局皮膚硬化型全身性強皮症(limited cutaneous SSc: lcSSc)で12～23%とされている⁵⁾。自覚症状のないものも含めればほとんどの症例に存在するとも言われる。心機能が正常であっても、ほとんどの症例でびまん性の心筋線維化を認める。進行すると収縮不全を呈することもあるが、収縮能が正常な症例であっても、多くの場合拡張障害を認める(CQ1 参照)。また、冠動脈疾患の合併率も高く、Ungprasert らが行ったメタ解析によれば、SSc 患者における合併率は年齢や性別を合わせた対照群の1.82倍にもなるため⁶⁾、問診などから冠動脈疾患の合併を疑った場合には運動負荷試験や冠動脈CTなどの精査を考慮する。さらに、洞房結節、房室結節の線維化により、洞不全、I°房室ブロック、心房細動、上室性・心室性期外収縮、上室性頻拍、心室頻拍などの様々な不整脈が認められる⁷⁾。40%以上の症例に心嚢液貯留を認めたとの報告もあるが、多くの場合臨床的には問題とはならない⁸⁾。SSc 患者の18%に大動脈弁閉鎖不全症(AR)を、48%に僧帽弁閉鎖不全症(MR)を認めたとの報告があるが、多くは軽症である⁹⁾。年齢と相関があるとされているが、SSc 患者においてAR及びMRが多い原因は分かっていない。

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またはNT-proBNPの測定を提案する。

推奨度：2C

解説：

BNP及びNT-proBNPはSSc-PAH患者においてその重症度に相関して上昇するため、肺高血圧症(PH)の血清学的マーカーとして重要であるが、PHがなくても何らかの心筋障害があれば上昇するため、広く心臓病変全体の血清学的マーカーとして重要である。Ivanovic らは、50人のSSc患者を年齢を合わせた対照群と比較したところ、BNPは左室拡張障害の予測因子となることを報告している¹⁰⁾。また、Allanoe らが69人のSSc患者について検討したところ、左室もしくは右室の収縮障害を有している患者では、有していない患者に比して有意にNT-proBNPが高値であったことを報告しており、125pg/mLをカットオフとすると感度92%、特異度71%で収縮障害を予測できるとしている¹¹⁾。また、BNPは心房細動発症の予測因子になるとの報告もある¹²⁾。

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

解説：

心筋の線維化を評価するに当たっては心臓 MRI が有用である。遅延造影 MRI により SSc 患者の約 2/3 に心筋の線維化を認めたとの報告もある¹³⁾⁻¹⁵⁾。また、長期間(15 年以上)Raynaud 現象を認める症例ほど線維化の領域が大きいとも言われる¹³⁾。実際、剖検例では冠動脈の支配領域に一致しない心筋の斑状の線維化、収縮帯の壊死が両心室に認められ、病理組織で微小冠動脈の内膜肥厚を認めることから、微小冠血管攣縮(cardiac Raynaud's phenomenon)が心筋線維化に関与していると考えられている。また、SSc 患者では、冠動脈造影で有意狭窄を認めない場合でも心筋血流シンチグラフィーで集積低下を認める場合があり¹⁶⁾、心筋シンチグラフィーも心臓病変の検出に有用である。Papagoras らは、無症状の SSc 患者の 60%(21/35)において負荷心筋血流シンチグラフィーで血流低下を認めたことを報告しており¹⁷⁾、SSc による心筋障害の早期診断に有用と考えられる。MRI や心筋血流シンチグラフィーが実施できる施設は限られているが、可能な施設においては施行することを提案する。

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

解説：

Allanore らは、EULAR Scleroderma Trial and Research group のデータベースから 129 人の左室駆出率(LVEF)の低下した(<55%)SSc 患者と 256 人の LVEF の正常な SSc 患者の背景を比較したところ、Ca 拮抗薬の投与は LVEF 保持の独立した予測因子となることを報告しており¹⁸⁾、Ca 拮抗薬は SSc に伴う心臓病変に対して有用である可能性がある。この報告では Ca 拮抗薬の種類については触れられていないが、Vignaux らは心不全兆候や肺高血圧症のない 18 人の SSc 患者に対して 14 日間ニフェジピン投与を行い、その前後で MRI 及び心エコーで評価を行ったところ、心筋還流及び心機能が有意に改善したことを報告している¹⁹⁾。また、Kahan らは、20 人の SSc 患者にニカルジピン 40mg を経口で単回投与したところ、LVEF が有意に増加したことを報告している²⁰⁾。

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

解説：

Kahan らは、12 人の SSc 患者に対してカプトプリル投与を行ったところ、タリウム心筋シンチグラムにおける血流が改善したことを報告している²¹⁾。また、Lee らは 35 人の SSc 患者のうち、ACE 阻害薬もしくは ARB 投与を受けていた患者(12 人)の方が、受けていない患者(23 人)よりも有意に拡張能が良かったことを報告している⁴⁾。ただし、ACE 阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防効果は得られず、逆に発症後の生命予後を悪化させることが示されている。このため、SSc 患者に対する ACE 阻害薬の投与は慎重に検討すべきである。

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

解説：

SScに伴う心臓病変に特異的な治療薬はないため、原因疾患に応じた治療を行うのが原則となる。具体的には、収縮不全に対してはACEもしくはARB、及び β ブロッカー投与を、冠動脈疾患に対しては冠拡張薬投与、及び必要に応じてカテーテル治療もしくは冠動脈バイパス術を、不整脈に対しては抗不整脈薬、カテーテルアブレーションもしくはペースメーカーを、弁膜症に対しては弁形成もしくは置換術を考慮する。SScに限らず、拡張障害に対してエビデンスのある治療薬は現時点では存在しない。ボセンタンが心筋血流及び心機能を改善したとの報告もあるが²²⁾、左室収縮不全の患者を対象とした二重盲検試験ではボセンタンは有効性を示すことができなかったため²³⁾、左室収縮不全の患者に対するボセンタンの投与は慎重に検討する。

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に伴う心外膜炎に対してはステロイドの投与を提案する。SScに伴うその他の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：心外膜炎に対するステロイド投与＝2D、その他の心臓病変に対する免疫抑制療法＝なし

解説：

SScに伴う重症の心外膜炎に対して中等量のステロイド療法が有効であったとの症例報告があるのみで²⁴⁾、その他の心臓病変に対して免疫抑制療法が有用であったとの報告はなく、むしろ無効であったとの報告もあるため²⁵⁾、心外膜炎以外の心臓病変に対する免疫抑制療法は慎重に検討する。

【文献】

1. de Groote P, Gressin V, Hachulla E, et al. Evaluation of cardiac abnormalities by Doppler echocardiography in a large nationwide multicentric cohort of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2008; 67: 31-36.(レベルIVa)
2. Hinchcliff M, Desai CS, Varga J, et al. Prevalence, prognosis, and factors associated with left ventricular diastolic dysfunction in systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol*. 2012 ; 30(2 Suppl 71): S30-S37. (レベルIII)
3. Meune C, Avouac J, Wahbi K, et al. Cardiac involvement in systemic sclerosis assessed by tissue-doppler echocardiography during routine care: A controlled study of 100 consecutive patients. *Arthritis Rheum*. 2008; 58 :1803-9. (レベルIII)
4. Lee SW, Choi EY, Jung SY, et al. E/E' ratio is more sensitive than E/A ratio for detection of left ventricular diastolic dysfunction in patients with systemic sclerosis. *Clin Exp Rheumatol* 2010; 28 (Suppl. 58):S12-S17. (レベルIII)

5. Gabrielli A, Avvedimento EV, Krieg T. Scleroderma. *N Engl J Med*. 2009; 360(19):1989-2003. (レベル I)
6. Ungprasert P, Charoenpong P, Ratanasrimetha P, et al. Risk of coronary artery disease in patients with systemic sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Clin Rheumatol*. 2014; 33 :1099-104. (レベル I)
7. Vacca A, Meune C, Gordon J, et al. Cardiac arrhythmias and conduction defects in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2014;53:1172_1177. (レベル I)
8. Maione S, Cuomo G, Giunta A, et al. Echocardiographic alterations in systemic sclerosis: a longitudinal study. *Semin Arthritis Rheum* 2005;34:721-7. (レベルIVb)
9. Allanore Y, Meune C, Kahan A. Outcome measures for heart involvement in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2008 ;47 Suppl 5:v51-3. (レベルIVb)
10. Ivanovic BA, Tadic MV, Zlatanovic MM, et al. Which factors impact myocardial function in systemic sclerosis? *Echocardiography*. 2012; 29: 307-17. (レベルIII)
11. Allanore Y, Wahbi K, Borderie D, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide in systemic sclerosis: a new cornerstone of cardiovascular assessment? *Ann Rheum Dis*. 2009; 68 :1885-9. (レベル III)
12. Giallafos I, Triposkiadis F, Oikonomou E, et al. Incident atrial fibrillation in systemic sclerosis: the predictive role of B-type natriuretic peptide. *Hellenic J Cardiol* 2014; 55: 313-321.(レベルIII)
13. Hachulla A-L, Launay D, Gaxotte V, et al. Cardiac magnetic resonance imaging in systemic sclerosis: a cress-sectional observational study of 52 patients. *Ann Rheum Dis*. 2009 ;68:1878-84. (レベルIVb)
14. Kobayashi H, Yokoe I, Hirano I, et al. Cardiac magnetic resonance imaging with pharmacological stress perfusion and delayed enhancement in asymptomatic patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009; 36: 106–12. (レベルIVb)
15. Tzelepis GE, Kelekis NL, Plastiras SC, et al. Pattern and distribution of myocardial fibrosis in systemic sclerosis: a delayed enhanced magnetic resonance imaging study. *Arthritis Rheum* 2007; 56: 3827–36. (レベルIVb)
16. Follansbee WP, Curtiss EI, Medsger TA Jr, et al. Physiologic abnormalities of cardiac function in progressive systemic sclerosis with diffuse scleroderma. *N Engl J Med*. 1984; 310: 142-8. (レベルIVb)
17. Papagoras C, Achenbach K, Tsifetaki N, Heart involvement in systemic sclerosis: a combined echocardiographic and scintigraphic study. *Clin Rheumatol*. 2014 Aug;33(8):1105-11. (レベルIII)
18. Allanore Y, Meune C, Vonk MC, et al. Prevalence and factors associated with left ventricular dysfunction in the EULAR Scleroderma Trial and Research group (EUSTAR) database of patients with systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2010; 69: 218-221. (レベルIVa)
19. Vignaux O, Allanore Y, Meune C, et al. Evaluation of the effect of nifedipine upon myocardial perfusion and contractility using cardiac magnetic resonance imaging and tissue Doppler echocardiography in systemic sclerosis. *Ann Rheum Dis* 2005; 64:1268-1273. (レベルIVb)
20. Kahan A, Devaux JY, Amor B, Pharmacodynamic effect of nicardipine on left ventricular function

in systemic sclerosis. J Cardiovasc Pharmacol 1990; 15: 249-253. (レベルIVb)

21. Kahan A, Devaux JY, Amor B, et al. The effect of captopril on thallium 201 myocardial perfusion in systemic sclerosis. Clin Pharmacol Ther 1990; 47:483-489. (レベルIVb)

22. Allanore Y, Meune C, Vignaux O, et al. Bosentan increases myocardial perfusion and function in systemic sclerosis: a magnetic resonance imaging and Tissue-Doppler echography study. J Rheumatol 2006; 33: 2464-2469 (レベルIII)

23. Packer M, McMurray J, Massie BM, et al. Clinical effects of endothelin receptor antagonism with bosentan in patients with severe chronic heart failure: results of a pilot study. J Card Fail. 2005;11 :12-20. (レベルII)

24. Sato T, Oominami SY, Souma T, et al. A case of systemic sclerosis and Sjogren`s syndrome with cardiac tamponade due to steroid-responsive pericarditis. Jpn J Allergol 2006; 55: 827-31. (レベルV)

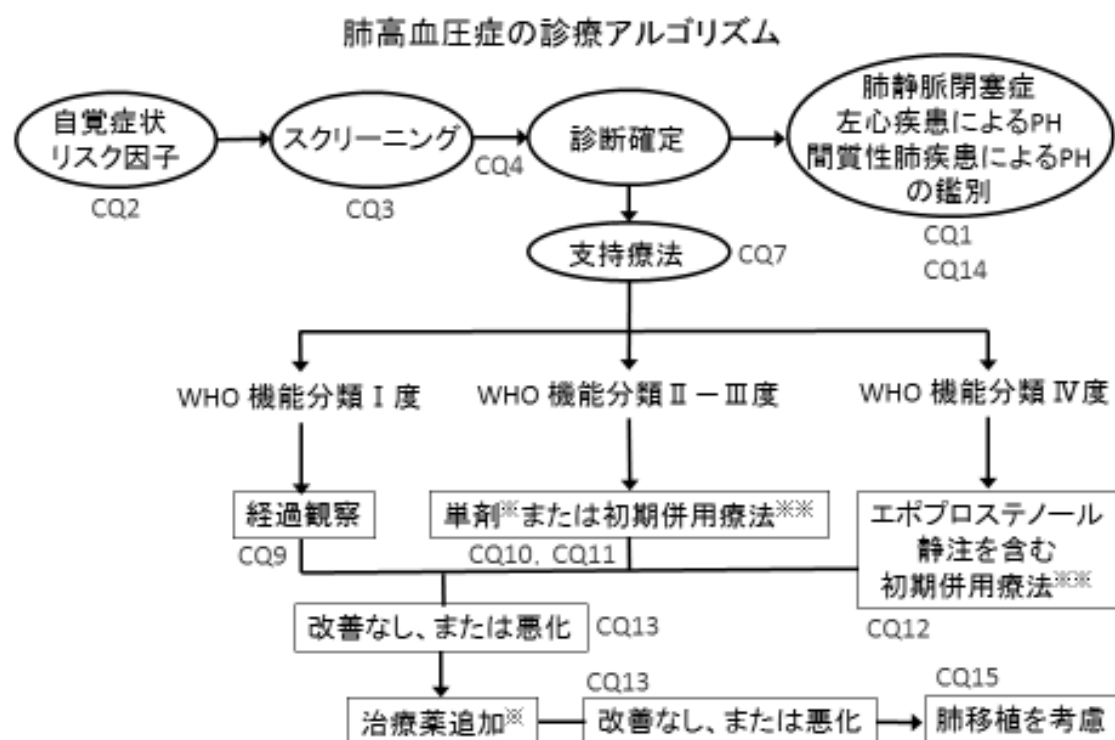
25. Quartier P, Bonnet D, Fournet JC, et al. Severe cardiac involvement in children with systemic sclerosis and myositis. J Rheumatol. 2002; 29: 1767-73. (レベルV)

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン 肺高血圧症

肺高血圧症

肺高血圧症の診療アルゴリズム



※ プロスタサイクリン誘導体（ベラプロスト、エボprostenoール、トレprostetニル）、エンドセリン受容体拮抗薬（ボセンタン、アンプリゼンタン、マシテンタン）、ホスホジエステラーゼ阻害薬（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）

※※ プロスタサイクリン誘導体、エンドセリン受容体拮抗薬、ホスホジエステラーゼ阻害薬ないし可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の中から、作用機序の異なる2つ以上の薬剤を併用

表7 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 全身性強皮症(SSc)における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？	なし	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。
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？	1C	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。
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？	1C	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り、その施行を推奨する。
CQ4 右心カテーテルを施行する基準は？	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	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。
CQ5 全身性強皮症に伴うPHの中で、肺静脈閉塞症(PVOD)様病変の合併頻度は？その鑑別法は？	2C	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ことを提案する。
CQ6 全身性強皮症に伴うPAHの予後を規定する因子は？	年齢、心係数(CI)=1C 性別、サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR)=2C	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。
CQ7 SSc-PAHに対して支持療法は必要か？	2C	右心不全に対する利尿剤投与、PaO ₂ 60mmHgを維持するための酸素療法を行うことを提案する。
CQ8 全身性強皮症に伴うPHに免疫抑制療法は有用か？	2C	SSc-PAHに対して免疫抑制療法は行わないことを提案する。
CQ9 肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいはWHO機能分類Ⅰ度の症例に対して薬剤介入すべきか？	なし	肺動脈圧が境界域(21-24mmHg)、あるいはWHO機能分類Ⅰ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。
CQ10 WHO機能分類(FC)Ⅱ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？	ERA, PDE5阻害薬, sGC刺激薬=1B ベラプロスト徐放剤=2C ベラプロスト通常錠=2D	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WHOFCⅡ度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。また、ベラプロスト及びその徐放剤をWHOFCⅡ度のSSc-PAHに対して使用することを提案する。

CQ11 WHO機能分類Ⅲ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？	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, イロプロスト吸入=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	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、イロプロスト吸入をWHOFCⅢ度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。
CQ12 WHO機能分類Ⅳ度のSSc-PAHの治療に用いる薬剤は？	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、イロプロスト吸入=2C	WHOFCⅣ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、イロプロスト吸入、これらの薬剤の初期併用療法を行うことも提案する。
CQ13 SSc-PAHの治療目標は？	1C	WHOFCⅠ度ないしⅡ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 ² 、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。
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べきか？	2C	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。
CQ15 SSc-PAHやILDに対して肺移植は有用か？	2C	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。
CQ16 SSc-PAHに対してイマチニブは有用か？	2B	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。
CQ17 SSc-PAHに対してリツキシマブは有用か？	なし	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。

CQ1 全身性強皮症(SSc)における肺高血圧症(PH)の成因と頻度は？

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

解説：

合計3818人のSSc患者を解析したメタ解析では、SSc患者におけるPAHの有病率は9%であった¹⁾。SSc患者におけるPAHの有病率の報告は複数あるが、いずれも有病率は7-12%と報告しており²⁾⁻⁵⁾、PAHはSSc患者の約10%に合併するものと考えられる。一方、フランスの多施設前向き調査では384例のSSc患者を3年間追跡し、その間のPH発症率は100人・年あたり1.37例、PAHが0.61例、PVHが0.61例、ILD-PHが0.15例と報告されている⁶⁾。これによればPAHとILD-PHの比は4:1程度ということになるが、北米のレジストリー(PHAROS)(49:15)⁷⁾やイギリスのコホート(343:86、ただし、SSc以外の膠原病も含む)⁸⁾でもほぼ同様の数字を報告しており、PAHとILD-PHの発症頻度は

概ね 10:2.5-3 と考えてよい。一方、PAH と PVH の発症頻度は先の報告によれば 1:1 となるが、PHAROS レジストリーにおける PAH と PVH の発症頻度は 49 : 7 と大きく異なる。ただし、PHAROS レジストリーは PAH のハイリスク患者を対象としたものであることに注意が必要である。実際、FOX らも PAH と PVH の有病率を 29 : 24 と報告しており⁹⁾、SSc 患者における PAH と PVH の有病率はほぼ等しいと考えられる。

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

解説：

米国やイギリスでは、間質性肺疾患 (ILD) を伴わない PH (isolated PH; 臨床分類上は PAH に相当する) は罹病期間の長い lcSSc にみられることが多い¹⁰⁾。ILD を伴わない PH を有する lcSSc 症例の 60% 以上で抗セントロメア抗体が陽性となるが、ILD を伴わない PH の頻度は抗セントロメア抗体陽性、陰性 lcSSc の間で差がない¹¹⁾。その後の報告で、抗セントロメア抗体陽性 lcSSc と抗 Th/To 抗体陽性 lcSSc における ILD を伴わない PH の頻度が同等なこと¹²⁾、dcSSc で ILD を伴わない PH と関連する自己抗体として抗 U3RNP 抗体が報告された¹³⁾。一方、我が国では、抗 U1RNP 抗体陽性の重複症状をもつ SSc に ILD を伴わない PH が多い¹⁴⁾。PAH を有する SSc78 例を後向きに検討したフランスからの報告では、SSc 発症 5 年以内に診断された PAH 早期発症例が 55% であり、そのうち 16% は dcSSc であった¹⁵⁾。また、PAH 早期発症例と SSc 診断 5 年以降に PAH を発症した例との間に病型や自己抗体の分布に差がなかった。このように、PAH のリスク因子には民族差があり、必ずしも再現性が得られない。そのため、SSc 患者のすべてが PAH のハイリスク集団とみなして年 1 回の定期的なスクリーニングが推奨される¹⁶⁾。

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り、その施行を推奨する。

推奨度：1C

解説：

心エコーについては CQ4 を参照。北米及び欧州を中心として行われた多施設共同研究(DETECT study)によれば、多くの非侵襲的検査の中から SSc-PAH のスクリーニングに有用なものとして、呼吸機能検査における%FVC/%DLCO 高値、現在もしくは過去の毛細血管拡張、抗セントロメア抗体陽性、血清 NT-proBNP 高値、血清尿酸値高値、心電図上の右軸偏位をあげている¹⁷⁾。呼吸機能検査では%DLCO の低下が重要で、DETECT study のエントリー基準も罹病期間(3 年以上)とともに%DLCO<60%としている。Mukerjee らは SSc-PAH の患者で%DLCO が 60%を超えるのは 1/6 に満たないと報告しており

18)、PHAROS レジストリーでは、PH のハイリスク群として、%DLCO<55%もしくは%FVC/%DLCO $\geq$ 1.6 をエントリー基準としている⁷⁾。血清学的検査ではBNP、NT-proBNP のいずれもスクリーニングに有用であり、Cavagna らはBNP>64pg/mL なら特異度 87%、NT-proBNP>239.4pg/mL なら特異度 80% でSSc-PAH の存在を予測できるとしている¹⁹⁾。また、同じ報告では、BNP とNT-proBNP を比較すると、若干BNPの方がスクリーニングとして優れているとしている。血清尿酸値はSSc-PAHのみならず種々の原因のPAH患者において上昇していることが報告されており、やはりスクリーニングとして有用である²⁰⁾⁻²²⁾。以上より、エビデンスレベルの高い文献はないが、その重要性から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。

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 $\leq$ 3.4m/s もしくはRVSP $\leq$ 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 $\leq$ 3.4m/s もしくはRVSP $\leq$ 50mmHg の場合=2B

解説：

ESC, ERS, ISHLT の合同ガイドラインによれば、心エコー上TRV>3.4m/s もしくはRVSP>50mmHg の場合にはPHである可能性が高いため、確定診断のために右心カテーテルを行うことを提案する。また、TRV $\leq$ 3.4m/s もしくはRVSP $\leq$ 50mmHg の場合であっても、肺動脈弁逆流の流速上昇、右室から肺動脈への流出血流の加速時間短縮、右心系の拡大、心室中隔の扁平化、右室壁肥大、肺動脈主幹部の拡大といった所見を認める場合にはPHである可能性がある²³⁾。特に、CQ3 で述べたDETECT study ではTRV 以外に重要な心エコーのパラメーターとして右心房の拡大をあげている。なお、ここでいうRVSP は右房圧を5mmHg と仮定しているものであり、TRPG では45mmHg に相当する。実際、SSc 患者においても後ろ向きではあるが、連続197名の患者に対して心エコーによるスクリーニングを行ったところ、TRPG $\geq$ 40mmHg であった36名のうち、右心カテーテルを施行できた32名全例にPHを認めたことが報告されており²⁴⁾、上記のカットオフ値は妥当と考えられる。一方、Mukerjee らはSSc 患者137例を対象として心エコーによる肺動脈収縮期圧と右心カテーテルで測定した平均肺動脈圧を比較したところ、両者は正の相関を示したが($r^2=0.44$)、偽陽性のみならず、PHがあるにもかかわらずドプラエコーでTRPG 31 mmHg を越えない偽陰性となる例が10%程度存在することを報告している¹⁸⁾。このため、TRV $\leq$ 3.4m/s もしくはRVSP $\leq$ 50mmHg の場合であっても、上述したPHを疑うエコー所見や、その他PHを疑う自覚症状、身体所見がある場合には右心カテーテルを行うことを考慮する。

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

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

場合に疑うことを提案する。

推奨度：2C

解説：

Overbeek らは、8名の限局皮膚硬化型全身性強皮症(lcSSc)に合併する PAH 患者について、肺移植などの際に得られた病理組織像を検討し、8名中4名(50%)に PVOD で認められるような肺うつ血像を認めたことを報告している²⁵⁾。一方、Gunther らは前毛細管性 PH を呈する SSc 患者 26名の HRCT 画像を解析したところ、肺門や気管支リンパ節腫大、小葉中心性のすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚といった、PVOD で認める特徴的な所見を高率に有し、16名(61.5%)の患者でこれらの所見を複数認めたことを報告している²⁶⁾。さらに、これらの患者においては臨床経過も PVOD に類似しており、8名(50%)が肺血管拡張薬投与により肺水腫を生じており、3年生存率も 30%以下と、PVOD に特徴的な CT 所見を1つ以下しか有しなかった患者の約 80%と比べ生命予後も有意に悪かった。このことから、SSc-PAH には半数以上の割合で PVOD 様病変を合併している可能性がある。ただし、Overbeek らの報告は肺移植となった症例や死亡例が対象であるため、重症例における合併率と理解するべきである。軽症例まで含めた全ての SSc-PAH の患者における PVOD 様病変の合併率は実際にはもっと低いと考えられるが、いずれにしても SSc-PAH には一定頻度で PVOD 様病変を合併することは事実である。なお、呼吸不全に関する調査研究班の定義する PVOD の診断基準では、「間質性肺疾患など慢性肺疾患や膠原病疾患 を除外できる」ことが条件となっており、SSc-PAH の患者に合併するのはあくまでも「PVOD 様病変」であり、孤発性の PVOD とは異なることに注意が必要である。

PVOD 様病変の合併は、前述のように胸部 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ほか、ILD の合併がないかごく軽度の場合であって、安静時の動脈血酸素分圧の低下が高度(70mmHg 以下)な場合や呼吸機能検査にて肺拡散能の著明な低下(%DLCO<55%)の場合に疑う。

CQ6 全身性強皮症に伴う PAH 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、心係数(CI)=1C 性別、サブタイプ、WHOFC、肺血管抵抗(PVR)=2C

解説：

フランスのレジストリーのデータでは、単変量解析では年齢及び心係数が SSc-PAH の予後規定因子であり、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との結果であった。多変量解析では性別(男性)のみが有意な予後不良の規定因子であった²⁷⁾。Humbert らは、症状が出現してから診断された SSc-PAH では 90%近くが WHOFCⅢ度ないしⅣ度なのに対し、心エコーによる積極的なスクリーニングを行うと半数がⅠ度ないしⅡ度で診断することができ、その予後も良好なことを報告しており²⁸⁾、WHOFC が予後を規定する因子であると考えられる。ただし、Hachulla らは SSc-PAH の患者は診断時 WHOFCⅡ度であってもその後しばしば重症化して予後不良であることを報告しており²⁹⁾、FCⅡ度は必ずしも予後良好であることを意味しないことに注意が必要であ

る。血行動態については、Campo らも一回拍出係数(SVI)(CI を心拍数で割ったもの)及び PVR が SSc-PAH の予後規定因子となることを報告しており、SVI 30mL、PVR 7.22 wood 単位をカットオフ値としている³⁰⁾。

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、PaO₂ 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

解説：

PAH に右心不全徴候を伴う場合は、ナトリウムおよび水制限の指導とともに利尿薬の使用が自覚症状の改善をもたらすことは経験的に有用だが、利尿剤の使用が PAH の予後に与える影響を検討した試験は実施されていない。低酸素が肺血管の収縮要因であることから酸素療法が広く行われているが、その効果を確認するための比較試験は実施されていない。第 5 回世界 PH シンポジウムでは、動脈血酸素分圧 60mmHg 以上を維持するように在宅酸素療法を導入することが推奨されている³¹⁾。その他の支持療法としては、ジギタリス製剤の静脈投与が一時的に心拍出量を増やすことが報告されているが³²⁾、経口薬の継続投与が長期的な効果を示す成績はない。ジギタリス製剤は上室性頻脈の脈拍数コントロールを目的として使用することもある。低心拍出で左心不全徴候を有する症例や上室性頻脈で使用を考慮する。また、PAH の病態形成に微小血栓形成の関与が想定されるため、古くからワルファリンによる抗凝固療法が行われてきた。これまで IPAH/HPAH を対象とした前向き試験が 1 件、後ろ向き解析が 6 件報告されている³³⁾。Fuster らは IPAH 患者 115 例のうち診断から 12 ヶ月以内にワルファリンを開始した 78 例とそれ以外の 37 人を後ろ向き検討したところ、3 年生存率を比較するとワルファリン早期開始例の方が有意に高かった (36% vs 7%)³⁴⁾。IPAH を対象とした大量カルシウム拮抗薬の効果を検討した Rich らの検討のサブ解析で、カルシウム拮抗薬に対する急性反応の有無にかかわらずワルファリンによる抗凝固療法を併用した群が非併用群より 3 年生存率が高かった (62% vs 31%)³⁵⁾。一方、Frank らによる IPAH を対象とした検討では、抗凝固療法の有無による生存率に差はなかった³⁶⁾。このように、5 試験で抗凝固療法の有用性が示されているが、2 試験で否定されている。SSc-PAH 患者に対する有用性を検討した試験も 2 件あるが、これらの結果も controversial である。Johnson らによれば、SSc-PAH 及び IPAH の cohort を解析したところ、SSc-PAH 患者では 28%、IPAH 患者では 59%がワルファリンの投与を受けていたが、いずれもワルファリン投与による予後改善効果は認められなかったとのことであった³⁷⁾。一方で、CTD-PAH 患者 117 名(SSc-PAH 患者 104 名を含む)の予後を解析した報告では、PAH 治療薬の併用療法及びワルファリンの投与が予後を改善させる効果があったとしている³⁸⁾。これらの試験の問題点は、抗凝固療法の使用が無作為に振り分けられていないことである。ボセンタンはワルファリンの血中濃度を低下させ、ワルファリンとエポプロステノールとの併用は出血のリスクを上げる。特に、エポプロステノールとワルファリンを併用した 31 例中 9 例 (29%) で肺出血を認めたことが報告されている³⁹⁾。一方、ESC, ERS, ISHLT の合同ガイドラインでは、持続静注療法を必要とする重症例で PT-INR1.5-2.5 ないし 2.0-3.0 のワルファリン使用を推奨している²³⁾。そのため、現状ではエビデンスレベルの高い PAH 治療薬の使用を優先し、長期臥床や抗リン脂質抗体陽性など静脈血栓のリスク

を有する症例や血中二次線溶マーカー高値を伴う例で出血リスクの高くない場合は抗凝固療法を使用することが望ましい。

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

解説：

Sanchez らによれば、SSc-PAH 8 名を含む 28 名の CTD-PAH 患者に対してシクロフォスファミド (CYC) 600mg/m² の 1 か月間の間欠的静注と中等量以上のステロイドの併用(22 例)または CYC 単独(6 例)による治療を行ったところ、全身性エリテマトーデスもしくは混合性結合組織病では 20 例中 8 例で長期に渡って PAH の進行が抑制されたのに対し、SSc-PAH ではレスポnderは 1 例もいなかった⁴⁰⁾。この結果を受けて SSc-PAH に対して免疫抑制療法は無効であると理解されており、その後その有用性を検討する試験はほとんど行われていないが、Miyamichi-Yamamoto らが 13 名の CTD-PAH の患者に対して積極的免疫抑制療法の効果を検討した報告の中に 1 例 SSc-PAH が含まれていたが、その結果はやはりノンレスポnderであった⁴¹⁾。以上より SSc-PAH に対して原則免疫抑制療法は推奨されない。

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

推奨文：肺動脈圧が境界域(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 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

解説：

国内外の PAH ガイドラインともに肺動脈圧が境界域高値(21-24mmHg)、あるいは WHO 機能分類 I 度の症例に対する薬剤介入については、現状ではデータがないため触れられていない。ただし、これはこれらの症例に対する治療介入の効果を検討した報告が極めて少ないことによるものであり、今後新たなエビデンスが出てくれば推奨度は変わってくる可能性がある。実際、我が国で行われたベラプロスト徐放薬の前向きオープン試験では 44 例中 6 例が FC I 度の症例であり、クラス別のサブ解析は実施されていないが、SSc を含む膠原病症例では 12 週間後の 6 分間歩行距離が有意に改善した⁴²⁾。安静時には PH を認めなくても、運動時にのみ PH を認めるような SSc の患者はその後 19%で PH を発症し、発症した症例のうち半数は 5 年以内に死亡しているとの報告もある⁸⁾。Kovacs らは、mPAP が正常上限程度(15.5±3.2mmHg)であった SSc 患者 10 名につき、12 か月間無治療で経過観察し、その後 6 か月間ボセンタン投与を行ったところ、12 か月後には 18.0±3.2mmHg と有意な mPAP の上昇を認めたが、ボセンタン投与により 15.5±3.1mmHg と低下を認めたことを報告している⁴³⁾。このように、SSc-PAH は進行性の病態と考えられることから、より早期に治療介入を行うことは血行動態や予後を改善できる可能性があり、今後のエビデンスの蓄積が待たれる。

CQ10 WHO 機能分類(FC)Ⅱ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 Ⅱ度の SSc-PAH に対して使用することを推奨する。また、ベラプロスト及びその徐放剤を WHOFC Ⅱ度の SSc-PAH に対して使用することを提案する。

推奨度：ERA, PDE5 阻害薬, sGC 刺激薬=1B ベラプロスト徐放剤=2C ベラプロスト通常錠=2D

解説：

ボセンタン、アンブリセンタン、マシテンタン、シルデナフィル、タダラフィル、リオシグアトはいずれも WHOFC Ⅱ度の患者を含む RCT で有用性が示されている^{44)・49)}。ただし、WHOFC Ⅱ度の患者に限定した RCT が行われたのはボセンタンのみである(EARLY 試験)⁴⁴⁾。この試験における主要評価項目は 6 ヶ月後の肺血管抵抗及び 6 分間歩行距離の変化であり、6 分間歩行距離についてはプラセボ群に比し延長する傾向にとどまったが(+11.2m vs -7.9m, $p=0.07$)、肺血管抵抗はボセンタン群で有意な改善を認めた(-16.8% vs +7.5%, $p<0.0001$)。その他の薬剤においては FC Ⅱ度以外の重症度の患者も含まれていたが、いずれの薬剤も主要評価項目においてプラセボ群と比して有意な改善を認めている。ボセンタン及びマシテンタン以外の試験における主要評価項目は 6 分間歩行距離の変化であり、いずれもプラセボ群と比較して 12 ないし 16 週後の 6 分間歩行距離を有意に延長させることが示されている^{45), 47)・49)}。また、マシテンタンについては主要評価項目が臨床的悪化発生までの期間であり、プラセボ群と比して有意に臨床的悪化発生までの期間を延長することが示されている⁴⁶⁾。ただし、いずれも SSc-PAH の患者に限定した試験ではなく、SSc 患者に限定したサブ解析も行われていないが、シルデナフィルについては SSc-PAH の患者を 45%含む CTD-PAH 患者におけるサブ解析が行われ、プラセボ群と比して 12 週後の 6 分間歩行距離を 55m 延長させ、血行動態も有意に改善した⁵⁰⁾。一方、ボセンタン、シタクセンタン(エンドセリン受容体 A 及び B の両者を阻害する ERA。肝障害のため現在は開発が中止されている)及びシルデナフィルの運動耐容能への有用性を検討したメタ解析では、大部分が SSc-PAH 患者からなる CTD-PAH においては有意な運動耐容能の改善は認められなかった⁵¹⁾。以上のことから PDE5 阻害薬(シルデナフィル)を WHOFC Ⅱ度及びⅢ度の SSc-PAH 患者における第一選択薬としている文献もあるが⁵²⁾、各薬剤の直接比較を行った試験は存在しないため、実際の薬剤選択は認容性や安全性などを総合的に勘案して行うべきである。ベラプロストについては欧州、米国のそれぞれで行われた 2 つの RCT において、その有用性はいずれも 3～6 か月間という短期の運動耐容能の改善にとどまり、それ以上長期の有用性を示せず、また血行動態の改善も認めなかったことから推奨度は低い^{53), 54)}。しかし、その後徐放剤が使用可能となり、この徐放剤の有用性を検討した国内試験では、投与開始前と比して投与 12 週後に有意な運動耐容能及び血行動態の改善を認めた⁴²⁾。本試験はオープンラベル試験のためエビデンスレベルは弱いですが、44 例中 28 例(63.6%)が FC Ⅱ度の患者であり、ベラプロスト(徐放剤)は FC Ⅱ度の患者にも有用である可能性がある。また、SSc-PAH に限定したサブ解析は行われていないが、SSc-PAH 6 例を含む CTD-PAH 19 例におけるサブ解析においても、投与 12 週後に有意な 6 分間歩行距離の延長を認めた。

CQ11 WHO 機能分類Ⅲ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、イロprost吸入をWHOFCⅢ度のSSc-PAHに対して使用することを推奨する。

ベラprost、トレプロステニル静注をWHOFCⅢ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提案する。

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, イロprost吸入=1B ベラprost, トレプロステニル静注=2B 初期併用療法=2A

解説：

WHOFCⅡ度のSSc-PAHの治療にも用いる薬剤についてはCQ10を参照。ボセンタンについてはEARLY試験よりも前にWHOFCⅢ度及びⅣ度の患者を対象としたRCTが行われ、16週後にプラセボ群に比し有意に6分間歩行距離を延長させることが示されている⁵⁵⁾。SSc-PAH患者に限定すると有意差は認められなかったが、サブ解析のため患者数が少数であり(実薬群33名、プラセボ群14名)、その解釈には注意が必要である。エポプロステノールはWHOFCⅢないしⅣ度のPAH患者に対して3つのRCTで有用性が示されており⁵⁶⁾⁻⁵⁸⁾、うち一つはCTD-PAHの患者を対象としたものである⁵⁸⁾。これはSSc-PAH患者78名、WHOFCⅢ度87名を含むCTD-PAH患者111名に対して基礎治療にエポプロステノール静注を追加することの有用性を検討したオープンラベルのRCTであり、エポプロステノール静注追加は基礎治療のみの群に比し12週後の運動耐容能及び血行動態を有意に改善することが示されている。ベラprostについてはCQ10の解説を参照のこと。トレプロステニル皮下注についてはCTD-PAH90名(19%)、WHOFCⅢ度396名(84%)、Ⅳ度34名(7%)を含む469名が参加したRCTが行われ、プラセボ群と比し12週後の6分間歩行距離を有意に延長させることが示されている⁵⁹⁾。また、その改善度は用量依存性に大きくなることも報告されている。トレプロステニル静注についても同様にRCTが行われ、12週後の6分間歩行距離をプラセボ群と比し有意に延長させたが、死亡を含む重大な有害事象が多く発生したため試験は早期中止となった⁶⁰⁾。このため、トレプロステニル静注は安全性に十分に注意して行うことを提案する。イロprost吸入については、WHOFCⅢないしⅣ度のPAH及び慢性血栓塞栓性肺高血圧症の患者を対象としたRCTが行われ、12週後のWHO機能分類の改善及び6分間歩行距離の10%以上の延長により定義した主要評価項目において、イロprostはプラセボ群に比して有意な改善効果を認めた⁶¹⁾。

また、従来は1剤ずつ治療効果を見ながら3-6ヶ月ごとに薬剤を追加していく、逐次併用療法が推奨されてきたが、初めから複数の薬剤を投与する、初期併用療法の有用性も報告されている。Galièらは、アンブリセンタンとタダラフィルを初期から併用すると、それぞれの単剤群(併用群とアンブリセンタン単剤群、タダラフィル単剤群を2:1:1に割付け)と比べて臨床的失敗(死亡、PAH悪化による入院、病状の進行、治療に対する不十分なレスポンス、による複合エンドポイントとして定義)のリスクを50%低下させることを報告している(AMBITION試験)⁶²⁾。さらに、2015年の欧州リウマチ学会では、AMBITION試験のCTD-PAHに対するサブ解析の結果が発表された⁶³⁾。これによれば、SSc118名を含むCTD-PAH187名においても、併用群は単剤群と比べて臨床的失敗のリスクを57%低下させ、NT-Pro BNPなどの副次エンドポイントについても、単剤群と比して併用群でより改善していた。このため、WHO機能分類Ⅲ度のSSc-PAHに対しては初期併用療法を行うことも提案する。

CQ12 WHO 機能分類Ⅳ度の SSc-PAH の治療に用いる薬剤は？

推奨文：WHOFCⅣ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、イロプロスト吸入、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、イロプロスト吸入=2C

解説：

各薬剤のエビデンスについては CQ10 及び 11 を参照。初期併用療法についてはその有用性を示した RCT がいないためエビデンスレベルは低い、少数例の報告や後ろ向きの解析からはその有用性が示唆される。Sitbon らは、19 名(FCⅢ度 8 名、Ⅳ度 11 名)に対してエポプロステノール静注、ボセンタン、シルデナフィルによる初期併用療法を行い、4 か月後には平均肺動脈圧が $65.8 \pm 13.7 \text{ mmHg}$ から $45.7 \pm 14.0 \text{ mmHg}$ まで低下($p < 0.01$)し、その効果は 32 ± 19 か月間のフォローアップ期間中維持されたことを報告している⁶⁴。また、最終フォローアップ時には全例 WHOFCⅡ度以下となっており、3 年生存率は 100%であった。また、Bergot らは、後ろ向きの解析ではあるが、French PH registry に登録されている特発性/遺伝性/やせ薬誘発性 PAH 患者でエポプロステノール静注を行われた 78 名について解析したところ、エポプロステノールを含む初期併用療法を行われた群が最も予後が良かった(1 年生存率 92%、3 年生存率 88%)ことを報告している⁶⁵。これらの解析に SSc-PAH の患者は含まれていないが、WHOFCⅢ度及びⅣ度の患者が極めて予後不良であることから、SSc-PAH の患者においても重症例に対しては初期併用療法を考慮すべきである。

CQ13 SSc-PAH の治療目標は？

推奨文：WHOFCⅠ度ないしⅡ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 $<8 \text{ mmHg}$ 及び心係数 $>2.5\text{-}3.0 \text{ L/min/m}^2$ 、6 分間歩行距離 $>380\text{-}440 \text{ m}$ 、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

解説：

第 5 回世界 PH シンポジウムで決定した PAH の治療目標を掲げた⁶⁶。ただし、これらは SSc-PAH に限定したものではなく、SSc は全身疾患であることから WHOFC や 6 分間歩行距離、BNP などは純粋に PAH の重症度を反映しているものではないことに注意が必要である。実際、CQ6 で述べたように SSc-PAH の患者は診断時 WHOFCⅡ度であってもその後しばしば重症化して予後不良であるし²⁹、Mathai らは血行動態は同程度の重症度であっても、SSc-PAH の患者の方が IPAH の患者よりも有意に NT-proBNP が高いことを報告している⁶⁷。Mathai らは別の報告で、臨床的に意味のある最小限の 6 分間歩行距離の改善度を 33m と報告していることから⁶⁸、運動耐容能の観点からは 6 分間歩行距離を概ね 30m

以上延長させることが目標となる。また、Mauritz らは、PAH 患者に対して NT-proBNP を 1 年当たり 15%以上改善させると予後が改善することを報告しており、NT-proBNP についてはこれ为目标とするのが良い⁶⁹⁾。心エコー上は右心室のサイズ及び収縮能の正常化が目標となるが、近年、三尖弁輪部収縮期移動距離(TAPSE)が右心機能の簡便な指標として重要視されてきており、SSc-PAH においても TAPSE $\leq 1.7\text{cm}$ が予後不良の予測因子と報告されているため⁷⁰⁾、TAPSE $>1.7\text{cm}$ とすることが心エコー上の治療目標の一つとなる。

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

解説：

Mathai らは SSc に伴う PAH39 例と ILD に伴う PH20 例を後向きに比較し、ILD に伴う PH の生命予後が悪く($P<0.01$)、死亡リスクが 5 倍高いことを報告した⁷¹⁾。ILD に対する治療を行うとともに、利尿剤や酸素療法などの基礎療法を行うことが推奨されるが⁷²⁾、その有用性を示す成績はない。一方で、ILD に伴う PH に対する PGI₂ 製剤、ボセンタン、シルデナフィルの有効性に関する十分なデータは現時点でない。Minai らは SSc4 例を含む中等度以上の ILD に伴う PH19 例にエポプロステノール ($n=10$) またはボセンタン($n=9$)を投与し、そのうち 15 例で 6 分間歩行距離が 50 m 以上延長したことを報告している⁷³⁾。Ghofrani らは SSc5 例を含む中等度以上の ILD と mPAP が 35 mmHg 以上の PH を有する 16 例をランダムに 2 群に分け、それぞれにエポプロステノール、シルデナフィルを投与したところ、シルデナフィル群のみガス交換の効率が向上した⁷⁴⁾。一方、エポプロステノール群ではシャント血流量増加から換気血流ミスマッチが増大し、酸素飽和度が低下した。同様のガス交換効率の悪化はボセンタンでも報告されており⁷⁵⁾、PAH 治療薬が酸素化を悪化させる可能性がある。したがって、中等度以上の ILD を有する例への PAH 治療薬の使用は慎重に行う必要がある。さらに、特発性肺線維症(IPF)患者を対象としたアンブリセンタンの二重盲検試験では、プラセボ群に比して実薬群で有意に呼吸不全に関連する入院が多く、死亡も多い傾向があったため、試験は早期に中止となった⁷⁶⁾。このため、中等度以上の ILD を有する患者へのアンブリセンタン投与は慎重に判断する。一方、同様に IPF 患者を対象としたシルデナフィルのランダム化二重盲検試験では、12 週間後の動脈酸素分圧や呼吸苦の自覚症状はシルデナフィル群で偽薬群に比べて有意に良好で、シルデナフィルが換気血流ミスマッチを改善することが示された⁷⁷⁾。

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

解説：

SSc の患者は逆流性食道炎を合併していることが多く、移植後の誤嚥性肺炎のハイリスクとなる。また、腎障害を有していることも多く、腎毒性の強い免疫抑制薬使用の障害となる。このため、SSc を基礎

疾患に有する患者は PAH にしても ILD にしても移植が困難なケースが多い。しかし、SSc-PAH や SSc-ID のために肺移植を受けた患者の予後は、30 日で 69-91%、1 年で 59-93%、3 年で 46-73%と、報告によって数字に差はあるものの、それぞれの報告においては SSc 以外の基礎疾患により肺移植を受けた患者の成績とほとんど差がないことが近年明らかとなっており⁷⁸⁾、肺移植レシピエント登録が可能な年齢(両肺移植ならば 55 歳未満、片肺移植ならば 60 歳未満)の患者では、肺移植の適応を評価することを提案する。

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

解説：

イマチニブは先行するⅡ相試験の結果から重症例に対する有用性が期待され⁷⁹⁾、既存の PAH 治療薬を 2 剤以上投与しても肺血管抵抗が 800 dyne・sec/cm⁵ 以上の重症 PAH 患者を対象として国際共同Ⅱ/Ⅲ相試験が行われた。この結果、主要評価項目である 24 週後の 6 分間歩行の変化について、実薬群ではプラセボ群に比して有意な(32m, p=0.002)延長を認めたものの、イマチニブは臨床的悪化までの時間を延長させることができなかった⁸⁰⁾。また、重大な有害事象の発生率や服薬の中断率はイマチニブ群で高く(順に 44% vs 30%, 33% vs 18%)、特にワルファリンとイマチニブを併用している患者において 8 人に硬膜下血腫が発生したことが問題となった。このため、イマチニブは難治性 PAH に有用である場合があるものの、安全性の観点から投与しないことを提案する。

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

解説：

ILD-PH に対してリツキシマブが有用であったとの症例報告はあるが⁸¹⁾、SSc-PAH に対するリツキシマブの有用性を示した報告は現在のところない。現在、海外で SSc-PAH に対する有用性を検討する第Ⅱ相試験が行われている段階である⁸²⁾。

【文献】

1. Avouac J, Airò P, Meune C, et al. Prevalence of pulmonary hypertension in systemic sclerosis in European Caucasians and metaanalysis of 5 studies. J Rheumatol. 2010; 37(11): 2290-2298. (レベルⅠ)
2. Allcock RJ, Forrest I, Corris PA, Crook PR, Griffiths ID. A study of the prevalence of systemic sclerosis in northeast England. Rheumatology (Oxford). 2004; 43(5): 596-602. (レベルⅣb)

3. Mayes MD. Scleroderma epidemiology. *Rheum Dis Clin North Am* . 2003 ; 29 (2): 239 - 254 . (レベル I)
4. Hachulla E, Gressin V, Guillemin L, et al. Early detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: a French Nationwide prospective multicenter study. *Arthritis Rheum* 2005; 52:3792-3800. (レベル IVa)
5. 吉田俊治, 深谷修作. 膠原病性肺高血圧症の頻度と病態の解析. 厚生労働科学研究費補助金免疫アレルギー疾患予防・治療研究事業 全身性自己免疫疾患における難治性病態の診断と治療法に関する研究班平成 15 年度総括・分担研究報告書 2004: 40-43.(レベル IVa)
6. Hachulla E, de Groote P, Gressin V, et al., Itine´ r AIR Sclerodermie Study Group. The three-year incidence of pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in a multicenter nationwide longitudinal study in France. *Arthritis Rheum* 2009; 60:1831-1839. (レベル IVb)
7. Hinchcliff M, Fischer A, Schiopu E, et al. Pulmonary Hypertension Assessment and Recognition of Outcomes in Scleroderma (PHAROS): baseline characteristics and description of study population. *J Rheumatol*. 2011 ;38:2172-9. (レベル IVa)
8. Condliffe R, Kiely DG, Peacock AJ, et al. Connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension in the modern treatment era. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 ;179:151-7. (レベル IVa)
9. Fox BD, Shimony A, Langleben D, et al. High prevalence of occult left heart disease in scleroderma-pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2013 ;42:1083-91. (レベル IVb)
10. Stupi AM, Steen VD, Owens GR, et al. Pulmonary hypertension in the CREST syndrome variant of systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1986, 29: 515-24. (レベル IVb)
11. Steen VD, Powell DL, Medsger TA Jr. Clinical correlations and prognosis based on serum autoantibodies in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1988, 31: 196-203. (レベル IVb)
12. Mitri GM, Lucas M, Fertig N, et al. A comparison between anti-Th/To- and anticentromere antibody-positive systemic sclerosis patients with limited cutaneous involvement. *Arthritis Rheum* 2003, 48: 203-9. (レベル IVb)
13. Sacks DG, Okano Y, Steen VD, et al. Isolated pulmonary hypertension in systemic sclerosis with diffuse cutaneous involvement: association with serum anti-U3RNP antibody. *J Rheumatol* 1996, 23: 639-42. (レベル IVb)
14. Kuwana M, Kaburaki J, Okano Y, et al. Clinical and prognostic associations based on serum antinuclear antibodies in Japanese patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 1994, 37: 75-83. (レベル IVb)
15. Hachulla E, Launay D, Mouthon L, et al. Is pulmonary arterial hypertension really a late complication of systemic sclerosis? *Chest* 2009, 136: 1211-9. (レベル IVb)
16. McLaughlin VV, Archer SL, Badesch DB, et al. ACCF/AHA 2009 expert consensus document on pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2009, 53: 1573-619. (レベル I)
17. Coghlan JG, Denton CP, Grünig E, Evidence-based detection of pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis: the DETECT study. *Ann Rheum Dis*. 2014 ;73:1340-9. (レベル IVa)

18. Mukerjee D, St George D, Knight C, et al. Echocardiography and pulmonary function as screening tests for pulmonary arterial hypertension in systemic sclerosis. *Rheumatology*. 2004, 43: 461–6. (レベルIVa)
19. Cavagna L, Caporali R, Klersy C, et al. Comparison of brain natriuretic peptide (BNP) and NT-proBNP in screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*. 2010; 37 (10): 2064 - 2070. (レベルIVa)
20. Dimitroulas T, Giannakoulas G, Dimitroula H, et al. Significance of serum uric acid in pulmonary hypertension due to systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatol Int*. 2011; 31:263-7. (レベルIVa)
21. Zhang CY, Ma LL, Wang LX. Relationship between serum uric acid levels and ventricular function in patients with idiopathic pulmonary hypertension. *Exp Clin Cardiol*. 2013; 18:e37-9. (レベルIII)
22. Kim KJ, Baek IW, Park YJ, et al. High levels of uric acid in systemic lupus erythematosus is associated with pulmonary hypertension. *Int J Rheum Dis*. 2014. doi: 10.1111/1756-185X.12262. [Epub ahead of print] (レベルIVa)
23. Galiè N, Hoeper MM, Humbert M, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: the 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 the International Society of Heart and Lung Transplantation (ISHLT). *Eur Heart J*. 2009;30(20):2493-537. (レベルI)
24. Launay D, Mouthon L, Hachulla E, et al. Prevalence and characteristics of moderate to severe pulmonary hypertension in systemic sclerosis with and without interstitial lung disease. *J Rheumatol* 2007;34:1005-1011. (レベルIVb)
25. Overbeek MJ, Vonk MC, Boonstra A. et al. Pulmonary arterial hypertension in limited cutaneous systemic sclerosis: a distinctive vasculopathy. *Eur Respir J*. 2009; 34 : 371-9. (レベルIVb)
26. Günther S, Jaïs X, Maitre S. et al. Computed tomography findings of pulmonary venoocclusive disease in scleroderma patients presenting with precapillary pulmonary hypertension. *Arthritis Rheum*. 2012; 64 : 2995-3005. (レベルIVb)
27. Launay D, Sitbon O, Hachulla E, et al. Survival in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension in the modern management era. *Ann Rheum Dis*. 2013; 72: 1940-1946. (レベルIVa)
28. Humbert M, Yaici A, de Groote P, et al. Screening for pulmonary arterial hypertension in patients with systemic sclerosis: clinical characteristics at diagnosis and long-term survival. *Arthritis Rheum*. 2011; 63:3522-30. (レベルIVa)
29. Hachulla E, Launay D, Yaici A, et al. Pulmonary arterial hypertension associated with systemic sclerosis in patients with functional class II dyspnoea: mild symptoms but severe outcome. *Rheumatology (Oxford)*. 2010; 49:940-4. (レベルIVb)
30. Campo A, Mathai SC, Le Pavec J, Hemodynamic predictors of survival in scleroderma-related pulmonary arterial hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010; 182:252-60. (レベルIVa)
31. Galiè N, Corris PA, Frost A, et al. Updated treatment algorithm of pulmonary arterial

- hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25 Suppl):D60-72. (レベルⅠ)
- 32.Rich S, Seidnitz M, Dodin E, et al. The short-term effects of digoxin in patients with right ventricular dysfunction from pulmonary hypertension. *Chest* 1998, 114: 787-92. (レベルⅢ)
- 33.Johnson SR, Mehta S, Granton JT. Anticoagulation in pulmonary arterial hypertension: a qualitative systematic review. *Eur Respir J* 2006, 28: 999-1004. (レベルⅠ)
- 34.Fuster V, Steele PM, Edwards ED, et al. Primary pulmonary hypertension: natural history and the importance of thrombosis. *Circulation* 1984, 70: 580-7. (レベルⅣb)
- 35.Rich S, Kaufmann E, Levy PS, The effect of high doses of calcium-channel blockers on survival in primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1992, 327: 76-8. (レベルⅢ)
- 36.Frank H, Mlczech J, Huber K, et al. The effect of anticoagulant therapy in primary and anorectic drug-induced pulmonary hypertension. *Chest* 1997, 112: 714-21. (レベルⅣa)
- 37.Johnson SR, Granton JT, Tomlinson GA, et al. Warfarin in systemic sclerosis-associated and idiopathic pulmonary arterial hypertension. A Bayesian approach to evaluating treatment for uncommon disease. *J Rheumatol*. 2012 ;39:276-85. (レベルⅠ)
- 38.Ngian GS, Stevens W, Prior D, et al. Predictors of mortality in connective tissue disease-associated pulmonary arterial hypertension: a cohort study. *Arthritis Res Ther*. 2012 ;14:R213 (レベルⅣa)
- 39.Ogawa A, Matsubara H, Fujio H, et al. Risk of alveolar hemorrhage in patients with primary pulmonary hypertension-anticoagulation and epoprostenol therapy. *Circ J* 2005, 69: 216-20. (レベルⅣb)
- 40.Sanchez O, Sitbon O, Jaïs X, et al. Immunosuppressive therapy in connective tissue diseases-associated pulmonary arterial hypertension. *Chest*. 2006;130:182-9. (レベルⅣb)
- 41.Miyamichi-Yamamoto S, Fukumoto Y, Sugimura K, et al. Intensive immunosuppressive therapy improves pulmonary hemodynamics and long-term prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *Circ J*. 2011;75:2668-74. (レベルⅤ)
- 42.Kunieda T, Nakanishi N, Matsubara H, et al. Effects of long-acting beraprost sodium (TRK-100STP) in Japanese patients with pulmonary arterial hypertension. *Int Heart J*. 2009;50:513-29. (レベルⅢ)
- 43.Kovacs G, Maier R, Aberer E, et al. Pulmonary arterial hypertension therapy may be safe and effective in patients with systemic sclerosis and borderline pulmonary artery pressure. *Arthritis Rheum*. 2012 ;64:1257-62. (レベルⅣa)
- 44.Galiè N, Rubin LJ, Hoeper M, et al. Treatment of patients with mildly symptomatic pulmonary arterial hypertension with bosentan (EARLYstudy): a double-blind, randomised controlled trial. *Lancet* 2008;371:2093-100. (レベルⅡ)
- 45.Galie N, Olschewski H, Oudiz RJ, et al. Ambrisentan for the treatment of pulmonary arterial hypertension. Results of the Ambrisentan in Pulmonary Arterial Hypertension, Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Multicenter, Efficacy (ARIES) study 1 and 2. *Circulation* 2008;117:3010-9. (レベルⅡ)
- 46.Pulido T, Adzerikho I, Channick RN, et al. Macitentan and morbidity and mortality in pulmonary

- arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:809-18. (レベルⅡ)
- 47.Galie N, Ghofrani HA, Torbicki A, et al. Sildenafil citrate therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2005;353:2148-57. (レベルⅡ)
- 48.Galie N, Brundage BH, Ghofrani HA, et al. Tadalafil therapy for pulmonary arterial hypertension. *Circulation* 2009;119:2894-903. (レベルⅡ)
- 49.Ghofrani HA, Galie N, Grimminger F, et al. Riociguat for the treatment of pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2013;369:330-40. (レベルⅡ)
- 50.Badesch DB, Hill NS, Burgess G, et al; SUPER Study Group. Sildenafil for pulmonary arterial hypertension associated with connective tissue disease. *J Rheumatol*. 2007; 34 (12):2417 - 2422 . (レベルⅡ)
- 51.Avouac J, Wipff J, Kahan A, Allanore Y. Effects of oral treatments on exercise capacity in systemic sclerosis related pulmonary arterial hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Rheum Dis*. 2008; 67 (6): 808 - 814 . (レベルⅠ)
- 52.Chaisson NF, Hassoun PM. Systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. *CHEST* 2013; 144:1346-1356. (レベルⅠ)
- 53.Galie N, Humbert M, Vachiery JL, et al. Effects of beraprost sodium, an oral prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension: a randomised, double-blind placebo-controlled trial. *J Am Coll Cardiol* 2002;39:1496-502. (レベルⅡ)
- 54.Barst RJ, McGoon M, McLaughlin VV, et al. Beraprost therapy for pulmonary arterial hypertension. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:2125. (レベルⅡ)
55. Rubin LJ, Badesch DB, Barst RJ, et al. Bosentan therapy for pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med* 2002;346:896-903. (レベルⅡ)
- 56.Rubin LJ, Mendoza J, Hood M, et al. Treatment of primary pulmonary hypertension with continuous intravenous prostacyclin (epoprostenol). Results of a randomized trial. *Ann Intern Med* 1990; 112:485-91. (レベルⅡ)
- 57.Barst RJ, Rubin LJ, Long WA, et al., Primary Pulmonary Hypertension Study Group. A comparison of continuous intravenous epoprostenol (prostacyclin) with conventional therapy for primary pulmonary hypertension. *N Engl J Med* 1996;334:296-302. (レベルⅡ)
- 58.Badesch DB, Tapson VF, McGoon MD, et al. Continuous intravenous epoprostenol for pulmonary hypertension due to the scleroderma spectrum of disease. A randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2000;132:425-34. (レベルⅡ)
- 59.Simonneau G, Barst RJ, Galie N, et al. Continuous subcutaneous infusion of treprostinil, a prostacyclin analogue, in patients with pulmonary arterial hypertension. A double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:800-4. (レベルⅡ)
- 60.Hiremath J, Thanikachalam S, Parikh K, et al. Exercise improvement and plasma biomarker changes with intravenous treprostinil therapy for pulmonary arterial hypertension: a placebo-controlled trial. *J Heart Lung Transplant* 2010;29:137-49. (レベルⅡ)
- 61.Olschewski H, Simonneau G, Galie N, et al. Inhaled iloprost in severe pulmonary hypertension.

N Engl J Med 2002; 347: 322-329. (レベルⅡ)

62.Galiè N, Barberà JA, Frost AE, et al. Initial Use of Ambrisentan plus Tadalafil in Pulmonary Arterial Hypertension. N Engl J Med. 2015; 373: 834-44. (レベルⅡ)

63.J. G. Coghlan, N. Galiè, J. A. Barbera, et al. Initial combination therapy of ambrisentan and tadalafil in connective tissue disease associated pulmonary arterial hypertension (CTD-PAH): subgroup analysis from the AMBITION trial. Ann Rheum Dis 2015; 74(Suppl 2): 173. (レベルなし)

64.Sitbon O, Jaïs X, Savale L, et al. Upfront triple combination therapy in pulmonary arterial hypertension: a pilot study. Eur Respir J. 2014;43:1691-7. (レベルⅤ)

65.Bergot E, Sitbon O, Cottin V, Current epoprostenol use in patients with severe idiopathic, heritable or anorexigen-associated pulmonary arterial hypertension: data from the French pulmonary hypertension registry. Int J Cardiol. 2014;172:561-7. (レベルⅣa)

66.McLaughlin VV, Gaine SP, Howard LS, et al. Treatment Goals of Pulmonary Hypertension. J Am Coll Cardiol. 2013 ;62(25 Suppl):D73-81. (レベルⅠ)

67.Mathai SC, Bueso M, Hummers LK, et al. Disproportionate elevation of N-terminal pro-brain natriuretic peptide in scleroderma-related pulmonary hypertension. Eur Respir J 2010;35:95-104. (レベルⅣa)

68.Mathai SC, Puhan MA, Lam D, Wise RA. The minimal important difference in the 6-minute walk test for patients with pulmonary arterial hypertension . Am J Respir Crit Care Med .2012 ; 186 (5): 428 - 433 . (レベルⅡ)

69.Mauritz GJ , Rizopoulos D , Groepenhoff H , et al . Usefulness of serial N-terminal pro-B-type natriuretic peptide measurements for determining prognosis in patients with pulmonary arterial hypertension . Am J Cardiol . 2011 ; 108 (11):1645 - 1650 . (レベルⅣb)

70.Mathai SC, Sibley CT, Forfia PR, et al. Tricuspid annular plane systolic excursion is a robust outcome measure in systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension. J Rheumatol 2011;38:2410-8. (レベルⅣb)

71.Mathai SC, Hummers LK, Champion HC, et al. Survival in pulmonary hypertension associated with the scleroderma spectrum of diseases: impact of interstitial lung disease. Arthritis Rheum 2009, 60: 569-77. (レベルⅣb)

72.Hoeper MM, Barberà JA, Channick RN, et al. Diagnosis, assessment, and treatment of non-pulmonary arterial hypertension pulmonary hypertension. J Am Coll Cardiol 2009, 54 (1 Suppl): S85-96. (レベルⅠ)

73.Minai OA, Sahoo D, Chapman JT, et al. Vaso-active therapy can improve 6-min walk distance in patients with pulmonary hypertension and fibrotic interstitial lung disease. Respir Med 2008, 102: 1015-20. (レベルⅣa)

74.Ghofrani HA, Wiedemann R, Rose F, et al. Sildenafil for treatment of lung fibrosis and pulmonary hypertension: a randomised controlled trial. Lancet 2002, 360: 895-900. (レベルⅡ)

75.Stolz D, Rasch H, Linka A, et al. A randomised, controlled trial of bosentan in severe COPD. Eur Respir J 2008, 32: 619-28. (レベルⅡ)

- 76.Raghu G, Behr J, Brown KK, et al. Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with ambrisentan: a parallel, randomized trial. *Ann Intern Med*,2013;158:641-9. (レベルⅡ)
- 77.Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, Zisman DA, Schwarz M, et al. A controlled trial of sildenafil in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2010, 363: 620–8. (レベルⅡ)
- 78.Khan IY, Singer LG, de Perrot M, et al. Survival after lung transplantation in systemic sclerosis. A systematic review. *Respir Med*. 2013 ;107(12):2081-7. (レベルⅠ)
- 79.Ghofrani HA, Morrell NW, Hoeper MM, et al. Imatinib in pulmonary arterial hypertension patients with inadequate response to established therapy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:1171-7. (レベルⅡ)
- 80.Hoeper MM, Barst RJ, Bourge RC. et al. Imatinib mesylate as add-on therapy for pulmonary arterial hypertension: results of the randomized IMPRES study. *Circulation*. 2013; 127 : 1128-38. (レベルⅡ)
- 81.McGonagle D , Tan AL , Madden J , et al . Successful treatment of resistant scleroderma-associated interstitial lung disease with rituximab . *Rheumatology (Oxford)* . 2008 ; 47 :552 - 553 . (レベルⅤ)
- 82.National Institutes of Health Clinical Center . A randomized, double-blind, placebo-controlled, phase II multicenter trial of a monoclonal antibody to CD20 (rituximab) for the treatment of systemic sclerosis-associated pulmonary arterial hypertension (SSc-PAH). NCT01086540. Bethesda, MD: National Institutes of Health; 2012. <http://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT01086540> . Accessed December 12, 2012 . (レベルなし)

I. 全身性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン作成

3. 診療ガイドライン 血管

血管病変

血管病変の診療アルゴリズム

血管病変の診療アルゴリズム

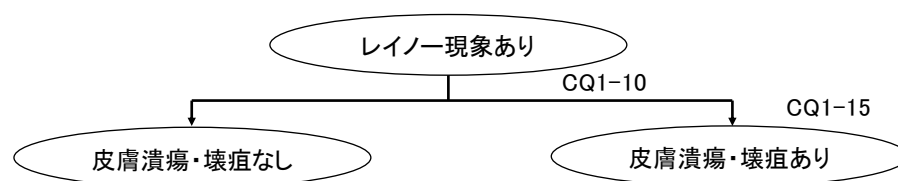


表7 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1. 血管病変の出現を予測する指標はあるか？	2C	指尖潰瘍のリスクファクターとして、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼI抗体陽性などを考慮する事を提案する。
CQ2.禁煙は血管病変の予防・改善に有用か？	1C	喫煙は血管病変の危険因子であり、その予防・改善に禁煙を推奨する。
CQ3.カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か？	1A	カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する。
CQ4.抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か？	1C	抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムはSScのレイノー現象に有用であり推奨する。塩酸サルボグレラートは皮膚潰瘍に対しても有用である。
CQ5.プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？	1C	アルプロスタジールはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する。
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？	2D	アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシンII 受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく、使用しない事を提案する。
CQ7.抗トロンビン薬は血管病変に有用か？	1C	抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する。

CQ8. エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？	ボセンタンの指尖潰瘍新生予防; 1A、 その他は2C	ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する。症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小、他の部位の潰瘍にも効果が期待できる。アンプリセンタンも既存の指尖潰瘍に対する治療の選択肢の1つとして提案する。
CQ9. ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は血管病変に有用か？	シルデナフィルのレイノー現象に対する治療; 2B、その他は2C	ホスホジエステラーゼ阻害剤のうち、シルデナフィルをレイノー現象の緩和のための治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。症例によっては指尖潰瘍の治療にも効果が期待できる。タダラフィルやバルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ10. 高圧酸素療法は血管病変に有用か？	2D	高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられ、治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ11. 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？	1D, 1D	皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する。 皮膚潰瘍・壊疽に対し、安易な切断術は行わない事を推奨する。
CQ12. 交感神経切除術は血管病変に有用か？	2D	交感神経切除術の血管病変に対する有用性が示されておらず、手術後の合併症の問題もあり、行わない事を提案する。
CQ13. 交感神経ブロックは血管病変に有用か？	2D	交感神経ブロックを血管病変に対する治療として選択肢の一つとして提案する。
CQ14. スタチンは血管病変に有用か？	2B	スタチンを血管病変に対する治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。
CQ15. 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用薬は？	1D	トラフェルミン、プロスタグランジン E1 軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する。
CQ16. 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？	硝酸グリセリンおよびボツリヌス毒素は2C、その他は2D	血管病変に対する効果が期待されている治療として、陰圧閉鎖療法、間欠的空気圧迫治療、濃厚血小板血漿、硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており、難治例では治療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。

CQ 1 血管病変の出現を予測する指標はあるか？

推奨文： 指尖潰瘍のリスクファクターとして、若年発症、広範な皮膚硬化、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを考慮する事を提案する。

推奨度： 2C

解説：

指尖潰瘍のリスクファクターについて、近年いくつかの研究報告が存在する。SSc 患者 85 例の検討では指尖潰瘍は 29 例に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが危険因子であると報告されている¹⁾。さらに大規模な解析では 1881 例の SSc 患者の 24.1% に指尖潰瘍がみられ、男性、肺動脈性肺高血圧症、食道病変、びまん皮膚硬化（肺動脈性肺高血圧症が存在する場合）、抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、レイノー現象の若年発症、血沈の亢進をリスクファクターとしている²⁾。中国人患者 267 例では 29.6% に指尖潰瘍を認め、特に抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性、

消化管病変、若年発症の3つが関連した³⁾。さらに発症3年以内の患者1301例では滑膜炎の存在が指尖潰瘍の出現を予測した⁴⁾。

Silva らは2015年の集計では、リスクファクターとして広範な皮膚硬化、レイノー現象あるいはその他の症状の若年発症、そして抗トポイソメラーゼ I 抗体陽性などを危険因子として挙げる研究報告が多かった⁵⁾。また、video capillaroscopy による late SSc pattern や SSc pattern の悪化などを危険因子として挙げている報告も散見される⁵⁾。

CQ2 禁煙は血管病変の予防・改善に有用か?

推奨文：喫煙は血管病変の危険因子であり、その予防・改善に禁煙を推奨する。

推奨度：1C

解説：

喫煙と血管病変との関係に対する検討としては、SSc 患者 101 例において喫煙の有無と指趾の虚血性変化についての解析が行われ、喫煙患者は非喫煙患者と比較して潰瘍処置を受ける頻度(odds ratio 4.5)や、血管拡張薬点滴 のために入院する頻度(odds ratio 3.8)が有意に高いことが報告されている⁶⁾。また SSc 患者 85 例における検討では指尖潰瘍は 29 例に認められ、喫煙習慣、若年発症、長期の罹病期間、関節拘縮、血管病変に対する治療の遅れが指尖潰瘍の危険因子であると報告されている⁷⁾。エビデンスレベルの高い文献はないが、日常診療では重要な生活指導の一つであることから、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。

CQ3 カルシウム拮抗薬は血管病変に有用か?

推奨文：カルシウム拮抗薬はレイノー現象に対して有用であり推奨する。

推奨度：1A

解説：

SSc 患者のレイノー現象に対する、カルシウム拮抗薬の有用性を検討した英文報告は 29 あるが、多くの報告が少人数の患者における検討であり、プラセボとの有意な差を見いだしていない。ニフェジピン の有用性を検討した報告では、SSc 患者 16 例において ランダム化クロスオーバー試験が行われ、プラセボと比較しニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている⁷⁾。また SSc 患者のレイノー現象に対するカルシウム拮抗薬のメタアナリシスでは、5 つの試験でニフェジピン(10–20mg 3 回 /日) が合計 44 名の SSc 患者に 2–12 週間投与され、プラセボと比較してニフェジピンは有意にレイノー現象の頻度、期間、程度を軽減したと報告されている⁸⁾。ニカルジピン(60 mg/日) の検討ではプラセボと比較し有意な差は得られていないが、症例数が 15 名と少ないためと考えられた⁸⁾。なおカルシウム拮抗薬の有用性はレイノー現象に対してのみ検討され、指尖潰瘍、皮膚潰瘍、壊疽に対する有用性は検討されておらず不明である。

CQ4 抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは血管病変に有用か?

推奨文：抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムは SSc のレイノー現象に有用であり推奨する。塩酸サルボグレラートは皮膚潰瘍に対しても有用である。

推奨度：1C

解説：

SSc の血管病変に対する抗血小板薬あるいはベラプロストナトリウムの有用性に関する報告の多くは症例報告で、有効例も無効例も存在する。

SSc 患者 12 例の検討では、ベラプロストナトリウム徐放剤はレイノースコアや自覚症状を有意に改善した⁹⁾。一方、107 名の SSc 患者を対象とした 多施設ランダム化比較試験では、ベラプロストナトリウムはプラセボと比較して指尖潰瘍やレイノー現象に対する有意な抑制効果を示さなかったが、指尖潰瘍を減少させる傾向があり、overall well being を有意に改善させた¹⁰⁾。

塩酸サルボグレラートの効果については SSc 患者 57 例において、冷感が 29% の症例で改善、しびれ感が 35%で改善、疼痛が 28%で改善したと報告されている¹¹⁾。さらに 43% の症例でレイノー現象の頻度の減少を認め、また持続時間が 43% 減少し、レイノー現象の頻度及び持続時間はベラプロストナトリウムと比較して有意に改善したと報告されている。加えて、SSc11 例の検討でも皮膚潰瘍径および Skindex-16 が有意に改善した¹²⁾。

シロスタゾールについても SSc 患者 10 例において、内服 3 ヶ月後にはレイノースコアが有意に改善したことが報告されている¹³⁾。その後、SSc 患者 10 例に対する食前投与でも内服 4 週間後のレイノースコアの改善が認められている¹⁴⁾。またレイノー現象を有する症例に対してシロスタゾールの有効性をみるランダム化比較試験を行い、シロスタゾール投与群では投与 6 週間後に平均撓骨動脈径の有意な拡大を見たとする報告もある¹⁵⁾。皮膚潰瘍・壊疽に対する直接的な作用を見たエビデンスレベルの高い報告はみられないが、レイノー現象に関するエビデンスが存在することから有用性を期待できる。

以上、エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を 1C とした。

CQ5 プロスタグランジン製剤は血管病変に有用か？

推奨文：アルプロスタジルはレイノー現象と指尖潰瘍に対する治療として推奨する。

推奨度：1C

解説：

36 例の SSc 患者に冬期アルプロスタジル 5 日間連続投与/週が 6 週間行われ、レイノー現象と指尖潰瘍の治癒に関して検討されている¹⁶⁾。アルプロスタジル投与は投与前と比較して有意にレイノー現象の頻度を減少させ[1 週後に 20% 減($P<0.05$)、2 週後に 41% 減 ($P<0.005$)、3 週後に 53% 減 ($P<0.0005$)]、レイノー現象の程度も減少させた。アルプロスタジル投与後、14 例の指尖潰瘍を有する症例のうち 12 例が完全に治癒したと報告されている¹⁶⁾。エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を 1C とした。

イロprostについては欧米でいくつかのランダム化比較試験が行われ、レイノー現象や指尖潰瘍に対する効果が認められているが^{17,18)}、本邦では現時点では発売されていない。

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？

推奨文：アンジオテンシン変換酵素阻害薬およびアンジオテンシン II 受容体拮抗薬の血管病変に対する有用性は明らかではなく、使用しない事を提案する。

推奨度：2D

解説：

アンジオテンシン変換酵素阻害薬の血管病変に対する検討として、キナプリルを用いた多施設ランダム化比較試験が行われている¹⁹⁾。SSc 患者 186 名、レイノー患者 24 名の合計 210 名を対象として指尖潰瘍の新生数、レイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。結果としてキナプリルは指尖潰瘍の新生を抑制せず、レイノー現象の頻度と重症度も改善しなかった¹⁹⁾。以上の結果よりアンジオテンシン変換酵素阻害薬は血管病変に有用ではないと考えられる。

アンジオテンシン II 受容体拮抗薬に関しては、ロサルタンを用いてニフェジピンとのランダム化比較試験が行われている²⁰⁾。SSc 患者 27 名、レイノー患者 25 名の合計 52 名を対象としてレイノー現象の頻度と重症度に関して検討された。全体の症例においてはロサルタン内服群ではレイノー現象の頻度 ($P<0.009$)と重症度 ($P<0.0003$) が有意に改善した。SSc 患者だけで検討した場合、レイノー現象の頻度 ($P<0.091$)と重症度 ($P<0.064$)が改善傾向を示したが有意ではなかった。皮膚潰瘍に対する有用性の報告はない。

以上に加えて、アンジオテンシン変換酵素阻害薬は腎クリーゼの発症前に投与しても予防できず、逆に有意に発症後の生命予後を悪化させる可能性が示されている²¹⁾。よって、アンジオテンシン変換酵素阻害薬あるいはアンジオテンシン II 受容体拮抗薬を血管病変の目的のみで導入することには問題がある可能性があり、現時点では推奨しない(推奨度 2D)とした。

CQ7 抗トロンビン薬は血管病変に有用か？

推奨文：抗トロンビン薬は皮膚潰瘍治療に有用であり推奨する。

推奨度：1C

解説：

抗トロンビン薬は SSc の皮膚潰瘍治療に使用されているが、その有効性に関する研究には乏しい²²⁻²⁴⁾。清水らは SSc に伴う難治性皮膚潰瘍に対してアルガトロバンを投与し、治癒に至った症例を報告している²²⁾。また SSc 患者を含む皮膚潰瘍に対するアルガトロバンの有効性に関する研究において、アルガトロバンの投与にて皮膚潰瘍の有意な縮小が観察されている²⁴⁾。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、アルガトロバンは SSc の皮膚潰瘍治療に有用と考えられる。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を 1C とした。

CQ8 エンドセリン受容体拮抗薬は血管病変に有用か？

推奨文：ボセンタンを指尖潰瘍新生を予防する治療として推奨する。症例によってはレイノー現象や指尖潰瘍縮小、他の部位の潰瘍にも効果が期待できる。アンブリセタンも既存の指尖潰瘍に対する治療

の選択肢の 1 つとして提案する。

推奨度：ボセンタンの指尖潰瘍新生予防；1A、その他は 2C

解説：

血管病変に対しボセンタンを使用した症例報告がこれまで数多く存在し、有効例も無効例も報告されている。レイノー現象に対しては、SSc 3 例でボセンタン投与による頻度の減少および程度の改善が認められ²⁵⁾、14 例に対する検討でもレイノー現象を有意に改善したが²⁶⁾、よりエビデンスレベルの高い研究である Korn らの 122 例の SSc 患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験²⁷⁾、あるいは 17 例に対するランダム化比較試験²⁸⁾ではレイノー現象の頻度や症状を有意に改善しなかった。指尖潰瘍に対しては、Korn らの 122 例の SSc 患者を対象とした多施設共同ランダム化比較試験にてボセンタン投与は現存する皮膚潰瘍の改善を促進しなかったが、皮膚潰瘍の新生を有意に抑制した²⁷⁾。188 人の RAPIDS-2 ランダム化比較試験でも同様の結果を得ており²⁹⁾、メタアナリシスでも予防効果が確認されている³⁰⁾。これらの試験では現存する潰瘍には有意な改善は認められなかったが、有用性を示す報告が多数なされていることから³¹⁻³⁴⁾、皮膚潰瘍治療に関しては推奨度 2C とした。指尖部以外の潰瘍については 5 例の検討で既存の潰瘍の治癒が促進された³⁵⁾。

一方、アンブリセンタンについては 6 例、あるいは 20 例の検討で、指尖潰瘍の数や径の有意な改善効果が報告されている^{36,37)}。一方、指尖潰瘍の予防効果は認められていない。また、現時点では SSc の血管病変に対する保険適応もない。

CQ9 ホスホジエステラーゼ 5 阻害薬は血管病変に有用か？

推奨文：ホスホジエステラーゼ阻害薬のうち、シルデナフィルをレイノー現象の緩和のための治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。症例によっては指尖潰瘍の治療にも効果が期待できる。タダラフィルやバルデナフィルも症例によってはレイノー現象の治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：シルデナフィルのレイノー現象に対する治療；2B、その他は 2C

解説：

シルデナフィルの血管病変に対する有用性に関する症例報告は多数存在するが、エビデンスレベルの高い報告として、Fries らは SSc 患者 16 例を対象にランダム化クロスオーバー試験を行い、シルデナフィルのレイノー現象に対する有用性を検討した³⁸⁾。シルデナフィル投与によってレイノー現象の頻度・時間・レイノースコアが有意に改善した。その後、limited cutaneous SSc 57 例に対するランダム化比較試験でも、シルデナフィル徐放剤はレイノー現象の頻度を有意に抑制している³⁹⁾。一方、シルデナフィルの皮膚潰瘍に対する有効性をみた 19 例の検討では、指尖潰瘍が有意に改善している⁴⁰⁾。

タダラフィルについては、39 例に対するランダム化クロスオーバー試験にてレイノー現象のスコア、頻度、期間を有意に改善しなかった⁴¹⁾。その後、24 例のランダム化クロスオーバー試験ではこれらを有意に改善している⁴²⁾。

バルデナフィルについて、SSc を対象にしたエビデンスの高いスタディは存在しないものの、SSc 患者 38 名を含むレイノー病患者 53 人に対するランダム化クロスオーバー試験で有意な改善を認めており⁴³⁾、レイノー現象に対して有効である可能性がある。

以上の結果から、PDE5 阻害薬は血管病変、特にレイノー現象の緩和に有用と考えられるが本邦での報告はほとんどなく、薬価が高価で本邦ではオーファンドラッグであり SSc の血管病変に対する保険適応はないことから適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ10 高圧酸素療法は血管病変に有用か？

推奨文：高圧酸素療法は皮膚潰瘍治療に有用と考えられ、治療の選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

高圧酸素療法の血管病変に対する有効性に関しては症例報告が散見される。Markus らは四肢皮膚潰瘍を形成した SSc 患者 2 例に高圧酸素療法を行い、皮膚潰瘍の改善を見たと言っている⁴⁴⁾。また本邦からも難治性皮膚潰瘍を有する SSc 患者 4 例に対して高圧酸素療法を行い、皮膚潰瘍の改善を認めたという報告がなされている⁴⁵⁾。

以上のようにまだエビデンスレベルの高い報告はないものの、高圧酸素療法は SSc の皮膚潰瘍治療に有用であると考えられる。

CQ11 手術療法は皮膚潰瘍・壊疽に有用か？

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対して分層植皮術は有用であり推奨する。

推奨度：1D

推奨文：皮膚潰瘍・壊疽に対し、安易な切断術は行わない事を推奨する。

推奨度：1D

解説：

皮膚潰瘍に対する分層植皮術の有用性に関しては多くの症例報告がなされている^{46,47)}。これらの報告では、当然のこととして内服、外用、デブリードメントを行い潰瘍での血流の改善、肉芽形成後に分層植皮術を行い潰瘍の上皮化を得ている^{46,47)}。以上より分層植皮術は皮膚潰瘍に有用と考えられる。

一方、Deguchi らは SSc 患者 6 例に動脈バイパス術を試行しその結果を報告している⁴⁸⁾。6 例中 5 例でバイパスした動脈が閉塞し、下肢切断に至ったあるいは皮膚潰瘍が持続したため⁴⁸⁾、報告は少ないものの動脈バイパス術は皮膚潰瘍に有用ではないと考えられる。

潰瘍を有する指趾、あるいは下肢の切断に関しては、切断断端に潰瘍・壊疽が生じた報告も多いため簡単に切断せず、敗血症の誘因となっているなどの他の要因のある場合に慎重に検討すべきである。

以上、エビデンスレベルの高い文献はないが、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を 1D とした。

CQ12 交感神経切除術は血管病変に有用か？

推奨文：交感神経切除術の血管病変に対する有用性が示されておらず、手術後の合併症の問題もあり、行わない事を提案する。

推奨度：2D

解説：

SSc 患者のレイノー現象に対する、交感神経切除術の有用性を検討した報告は現在まで全て症例報告である^{49,50)}。レイノー現象による疼痛の改善が見られたとする報告が多いが、皮膚温の改善は認められず、また術後敗血症や術創部の癒痕形成、術後指趾切断例も報告されており⁴⁹⁾、有効性が明らかでないばかりか手術後の合併症の問題もあり推奨されない。

CQ13 交感神経ブロックは血管病変に有用か？

推奨文：交感神経ブロックを血管病変に対する治療として選択肢の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

SSc 患者の血管病変に対する交感神経ブロックの有用性は、現在まで数例の症例報告で示唆されているのみである^{51,52)}。従来の治療抵抗性の症例に対して有効であったという報告もあり、エビデンスには乏しいが、血管病変に対する治療の選択肢の一つとして考慮してもよいと考えられる。

CQ14 スタチンは血管病変に有用か？

推奨文：スタチンを血管病変に対する治療として提案するが、適応を慎重に考慮する必要がある。

推奨度：2B

解説：

SSc 患者の血管病変に対する、スタチンの有用性に関するランダム化比較試験の結果が報告されている⁵³⁾。84 例の SSc 患者を対象として、56 例がスタチン 40 mg を 4 ヶ月内服し、28 例がプラセボを内服した。スタチン内服群はレイノー現象の VAS 値、指尖潰瘍の重症度、疼痛スケールがプラセボ群と比較して低値であった⁵³⁾。一方、脂質異常を伴わない症例への安全性が確立せず、重篤な副作用の報告もあるため適応を慎重に考慮する必要がある。

CQ15 皮膚潰瘍・壊疽に有用な外用薬は？

推奨文：トラフェルミン、プロスタグランジン E1 軟膏、白糖・ポビドンヨード配合軟膏、ブクラデシンナトリウム軟膏は皮膚潰瘍の改善に有用であり推奨する。

推奨度：1D

解説：

SSc の皮膚潰瘍に対するトラフェルミンの有用性については多くの症例報告が存在し⁵⁴⁻⁵⁶⁾、他の治療で難治であった皮膚潰瘍がトラフェルミンによって治癒した例などが報告されている。プロスタグランジン E1 軟膏を皮膚潰瘍に用いた症例報告は散見されるものの⁵⁷⁾、その有用性に関する記載には乏しい。

白糖・ポビドンヨード配合軟膏の SSc の皮膚潰瘍に対する有用性については報告がなく、専門家の意

見として紹介されているのみである⁵⁸⁾。

ブクラデシンナトリウム軟膏は多くの症例報告で使用されており^{59,60)} SSc の難治性皮膚潰瘍を上皮化させる作用が指摘されている。

以上のように、外用薬が有効であるとするエビデンスレベルの高い文献はないが、実臨床で頻繁に使用され経験上潰瘍に有効であり、比較的副作用の少ない治療であることから、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、益と害のバランスを考慮して推奨度を 1D とした。他の外用薬についても報告には乏しいが、創のコンディションによって使用を考慮しても良い。

CQ16 上記以外で血管病変に有用な治療法はあるか？

推奨文： 血管病変に対する効果が期待されている治療として、陰圧閉鎖療法、間欠的空気圧迫治療、濃厚血小板血漿、硝酸グリセリン貼付あるいは血管新生療法などが報告されており、難治例では治療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： 硝酸グリセリンおよびボツリヌス毒素は 2C、その他は 2D

解説：

SSc の血管病変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^{61,62)}。

陰圧閉鎖療法は SSc の指尖潰瘍、他の部位の潰瘍および壊疽に対して効果的であったとする症例報告がそれぞれ存在する⁶³⁻⁶⁵⁾。間欠的空気圧迫治療についても SSc 患者を含む上肢の潰瘍 26 例に対して有効性を示した報告がある⁶⁶⁾。また、濃厚血小板血漿が強皮症の皮膚潰瘍に有効であった症例報告が一報存在する⁶⁷⁾。硝酸グリセリン貼付は 219 例の一次性・二次性のレイノー現象に対する多施設ランダム化比較試験にて有効性が示されている⁶⁸⁾。

自己骨髄幹細胞移植による血管新生療法についても、難治性潰瘍に有効であった検討が報告されている^{69,70)}。一方、閉塞血管の Percutaneous Transluminal Angioplasty(PTA)については潰瘍に対する有効例も悪化例も報告されている^{71,72)}。

その他、今後さらなる有用性の検討が望まれる治療として、ボツリヌス毒素は細動脈拡張作用を有する可能性があり⁷³⁾、SSc12 例の検討においてレイノー現象への有効性が示された⁷⁴⁾。また、 α 受容体遮断薬も 2 つのランダム化試験でレイノー現象に対する緩徐な効果を示しているが、副作用が高頻度に生じる事が指摘されている⁷⁵⁾。可溶性グアニル酸シクラーゼ刺激薬の一つであるリオングアトについてもレイノー現象に対しての有用性が指摘されており⁷⁶⁾、全身性強皮症に対して臨床試験が行われている。

【文献】

- 1) Caramaschi P, Martinelli N, Volpe A, et al. A score of risk factors associated with ischemic digital ulcers in patients affected by systemic sclerosis treated with iloprost. Clin Rheum 2009, 28: 807-13.(レベル IV b)
- 2) Sunderkötter C, Herrgott I, Brückner C, et al. Comparison of patients with and without digital

ulcers in systemic sclerosis: detection of possible risk factors. *Br J Dermatol* 2009, 160: 835-53.(レベル IV b)

3) Xu D, Li MT, Hou Y, et al. Clinical characteristics of systemic sclerosis patients with digital ulcers in China. *Clin Exp Rheumatol* 2013, 31: 46-9. (レベル IV b)

4) Avouac J, Walker UA, Hachulla E, et al. Joint and tendon involvement predict disease progression in systemic sclerosis: a EUSTAR prospective study. *Ann Rheum Dis.* 2014 in press.(レベル IV b)

5) Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev* 2015, 14: 140-52.(レベル IV b)

6) Harrison BJ, Silman AJ, Hider SL, et al. Cigarette smoking as a significant risk factor for digital vascular disease in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2002, 46: 3312-6.(レベル IV b)

7) Finch MB, Dawson J, Johnson GD. The peripheral vascular effects of nifedipine in Raynaud's syndrome associated with scleroderma: a double blind crossover study. *Clin Rheumatol* 1986, 5: 493-8.(レベル II)

8) Thompson AE, Shea B, Welch V, et al. Calcium-channel blockers for Raynaud's phenomenon in systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2001, 44: 1841-7.(レベル I)

9) 浅野善英、玉城善史郎、住田準一、他. 全身性強皮症に伴う肺高血圧症およびレイノー現象に対するベラプロストナトリウム徐放錠の有用性の検討. *臨床と研究* 2013、90:698-702.(レベル IV b)

10) Vayssairat M. Preventive effect of an oral prostacyclin analog, beraprost sodium, on digital necrosis in systemic sclerosis. French Microcirculation Society Multicenter Group for the Study of Vascular Acrosyndromes. *J Rheumatol* 1999, 26: 2173-8.(レベル II)

11) 西岡 清、片山一朗、近藤恵文、他. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対する薬物療法の評価. *厚生省特定疾患強皮症調査研究班平成 7 年度研究報告書* 2248-57.(レベル IV b)

12) Yoshimasu T, Ikeda T, Uede K, et al. Effects of sarpogrelate hydrochloride on skin ulcers and quality of life in patients with systemic sclerosis. *J Dermatol* 2012, 39: 536-40.(レベル IV b)

13) 佐藤伸一、室井栄治、小村一浩、他. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾールの有効性. *臨床と研究* 2007、84:984-6.(レベル IV b)

14) 富田元、小川文秀、鉄塚大、他. 全身性強皮症に伴うレイノー症状に対するシロスタゾール食前投与の有効性. *新薬と臨牀* 2011、60:2063-7.(レベル IV b)

15) Rajagopalan S, Pfenninger D, Somers E, et al. Effects of cilostazol in patients with Raynaud's syndrome. *Am J Cardiol* 2003, 92: 1310-5.(レベル II)

16) Gardinali M, Pozzi MR, Bernareggi M, et al. Treatment of Raynaud's phenomenon with intravenous prostaglandin E1a- cyclodextrin improves endothelial cell injury in systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2001, 28: 786-94.(レベル IV b)

17) Riemekasten G, Sunderkötter C. Vasoactive therapies in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2006, 45: 49-51.(レベル IV b)

18) 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: 620-8. (レベル II)

- 19) Gliddon AE, Dore CJ, Black CM, et al. Prevention of vascular damage in scleroderma and autoimmune Raynaud's phenomenon. *Arthritis Rheum* 2007, 56: 3837-46.(レベル II)
- 20) Dziadzio M, Denton CP, Smith R, et al. Losartan therapy for Raynaud's phenomenon and scleroderma. *Arthritis Rheum* 1999, 42: 2646-55.(レベル II)
- 21) 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 IVb)
- 22) 清水隆弘、郷良秀典、藤田直紀.足背動脈の閉塞を伴った全身性強皮症—アルガトロバンが有効であった 1 例. *皮膚臨床* 2005、47: 638-9.(レベル V)
- 23) 川筋綾子、長谷川稔、竹原和彦:全身性強皮症による足趾潰瘍. *皮膚診療* 2005、27: 71-4.(レベル V)
- 24) 古川福美、瀧川雅浩、白浜茂穂、他.皮膚潰瘍に対する選択的抗トロンビン剤(Argatroban)の臨床的検討. *皮膚紀要* 1995、90:415-422.(レベル IV b)
- 25) Selenko-Gebauer N, Duschek N, Minimair G, et al. Successful treatment of patients with severe secondary Raynaud's phenomenon with the endothelin receptor antagonist bosentan. *Rheumatology* 2006, 45: iii45-8.(レベル V)
- 26) Giordano N, Puccetti L, Papakostas P, et al. Bosentan treatment for Raynauds phenomenon and skin fibrosis in patients with Systemic Sclerosis and pulmonary arterial hypertension: an open-label, observational, retrospective study. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2010, 23: 1185-94.(レベル IV b)
- 27) Korn JH, Mayes M, Matucci Cerinic M, et al. Digital ulcers in systemic sclerosis. Prevention by treatment with bosentan, an oral endothelial receptor antagonist. *Arthritis Rheum* 2004, 50: 3985-93.(レベル II)
- 28) Nguyen VA, Eisendle K, Gruber I, et al. Effect of the dual endothelin receptor antagonist bosentan on Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis: a double-blind prospective, randomized, placebo-controlled pilot study. *Rheumatology* 2010, 49: 583-7.(レベル II)
- 29) Matucci-Cerinic M, Denton CP, Furst DE, et al. Bosentan treatment of digital ulcers related to systemic sclerosis: results from the RAPIDS-2 randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Rheum Dis.* 2011, 70: 32-8.(レベル II)
- 30) Tingey T, Shu J, Smuczek J, Meta-analysis of healing and prevention of digital ulcers in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res* 2013, 65: 1460-71.(レベル I)
- 31) Garcia de la Pena-Lefebvre P, Rodriguez Rubio S, Valero Exposito M, et al. Long-term experience of bosentan for treating ulcers and healed ulcers in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2008, 47: 464-6.(レベル IV b)
- 32) Humbert M, Cabane J. Successful treatment of systemic sclerosis digital ulcers and pulmonary arterial hypertension with endothelin receptor antagonist bosentan, *Rheumatology* 2003, 42: 191-3.(レベル V)
- 33) Tillon J, Herve F, Chevallier D, et al. Successful treatment of systemic sclerosis- related digital ulcers and sarcoidosis with endothelin receptor antagonist (bosentan) therapy. *Br J Dermatol* 2006, 154: 1000-2.(レベル V)

- 34) Chamaillard M, Heliot-Hosten I, Constans J, et al. Bosentan as a rescue therapy in scleroderma refractory digital ulcers. *Arch Dermatol* 2007, 143: 125-6.(レベル V)
- 35) Taniguchi T, Asano Y, Hatano M, et al. Effects of bosentan on nondigital ulcers in patients with systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 2012, 166: 417-21.(レベル V)
- 36) Parisi S, Peroni CL, Laganà A, et al. Efficacy of ambrisentan in the treatment of digital ulcers in patients with systemic sclerosis: a preliminary study. *Rheumatology* 2013, 52: 1142-4.(レベル IV b)
- 37) Chung L, Ball K, Yaqub A, et al. Effect of the endothelin type A-selective endothelin receptor antagonist ambrisentan on digital ulcers in patients with systemic sclerosis: results of a prospective pilot study. *J Am Acad Dermatol* 2014, 71: 400-1.(レベル IV b)
- 38) Fries R, Shariat K, von Wilmowsky H, et al. Sildenafil in the treatment of Raynaud's phenomenon resistant to vasodilatory therapy. *Circulation* 2005, 112: 2980-5.(レベル II)
- 39) Herrick AL, van den Hoogen F, Gabrielli A, et al. Modified-release sildenafil reduces Raynaud's phenomenon attack frequency in limited cutaneous systemic sclerosis. *Arthritis Rheum* 2011, 63: 775-82.(レベル II)
- 40) Brueckner CS, Becker MO, Kroenke T, et al. Effect of sildenafil on digital ulcers in systemic sclerosis: analysis from a single centre pilot study. *Ann Rheum Dis* 2010, 69: 1475-8.(レベル IV b)
- 41) Schioppa E, Hsu VM, Impens AJ, et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of tadalafil in Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *J Rheumatol* 2009, 36:2264-8.(レベル II).
- 42) Shenoy PD1, Kumar S, Jha LK, et al. Efficacy of tadalafil in secondary Raynaud's phenomenon resistant to vasodilator therapy: a double-blind randomized cross-over trial. *Rheumatology* 2010, 49: 2420-8.(レベル II)
- 43) Caglayan E, Axmann S, Hellmich M, et al. Vardenafil for the treatment of raynaud phenomenon: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Arch Intern Med* 2012,172: 1182-4.(レベル II)
- 44) Markus YM, Bell MJ, Evans AW, et al. Ischemic scleroderma wounds successfully treated with hyperbaric oxygen therapy. *J Rheumatol* 2006, 33: 1694-6.(レベル V)
- 45) 尹 浩信、青井 淳、牧野貴充、他.高圧酸素療法が有効であった全身性強皮症に伴う指趾潰瘍の 4 例.厚生労働科学研究費補助金特定疾患克服研究事業「強皮症における病因解明と根治的治療法の開発」平成 2 年度総括・分担研究報告書 2009:22-5.(レベル V)
- 46) Hafner J, Kohler A,ENZLER M, et al. Successful treatment of an extended leg ulcer in systemic sclerosis. *Vasa* 1997, 26:302-4.(レベル V)
- 47) 井上有紀子、越後岳士、長谷川稔、他.全身性強皮症にみられた難治性下腿潰瘍 巨大子宮筋腫と抗リン脂質抗体が誘因と考えられた 1 例.臨床皮膚 2006、60:1002-5.(レベル V)
- 48) Deguchi J, Shigematsu K, Ota S, et al. Surgical result of critical limb ischemia due to tibial arterial occlusion in patients with systemic sclerosis. *J Vasc Surg* 2009, 49: 918-23.(レベル V)
- 49) Stratton R, Howell K, Goddard N, et al. Digital sympathectomy for ischaemia in scleroderma. *Br J Rheumatol* 1997, 36: 1338-9.(レベル V)
- 50) Hafner J, Della Santa D, Zuber C, et al. Digital sympathectomy (microarteriolysis) in the

treatment of severe Raynaud's phenomenon secondary to systemic sclerosis. *Br J Dermatol* 1997, 137: 1019-20.(レベル V)

51) Klyszcz T, Junger M, Meyer H, et al. Improvement of acral circulation in a patient with systemic sclerosis with stellate blocks. *Vasa* 1998, 27: 39-42(レベル V)

52) Taylor MH, McFadden JA, Bolster MB, et al. Ulnar artery involvement in systemic sclerosis(scleroderma). *J Rheumatol* 2002, 29: 102-6.(レベル V)

53) Abou-Raya A, Abou-Raya S, Helmii M. Statins: potentially useful in therapy of systemic sclerosis-related Raynaud's phenomenon and digital ulcers. *J Rheumatol* 2008, 35: 1801-8.(レベル II)

54) Yamanaka K, Inaba T, Nomura E et al. Basic fibroblast growth factor treatment for skin ulcerations in scleroderma. *Cutis* 2005, 76: 373-6.(レベル V)

55) 牧野貴充、丸尾圭志、古城八寿子、他.抗核抗体が陰性であった全身性強皮症の 1 例.皮膚臨床 2007、49:435-7.(レベル V)

56) 長谷川稔、佐藤伸一、竹原和彦、他.全身性強皮症の難治性皮膚潰瘍におけるフィブラストスプレー(遺伝子組換えヒト塩基性線維芽細胞増殖因子)の使用経験.臨床と研究 2002、79:2022-5.(レベル V)

57) 鉾塚 大、穂山雄一郎、富村沙織、他.若年性全身性強皮症の 3 例.西日本皮膚科 2008、70:371-6.(レベル V)

58) 尹 浩信.膠原病のプライマリ・ケアー早期診断と治療指針 強皮症.総合臨床 2007、56:497-501.(レベル VI)

59) 福沢正男、小岩原冬子、王 玉来、他.下肢の難治性潰瘍を合併した全身性強皮症.皮膚診療 1996、18:693-6.(レベル V)

60) 馬野詠子、伊藤祐成、永島敬士.Dibutyryl Cyclic AMP の皮膚潰瘍に対する臨床的応用.西日皮膚 1988、50:130-4.(レベル V)

61) Moran ME. Scleroderma and evidence based non-pharmaceutical treatment modalities for digital ulcers: a systematic review. *J Wound Care*. 2014, 23: 510-6.(レベル II)

62) Herrick AL. Management of Raynaud's phenomenon and digital ischemia. *Curr Rheumatol Rep* 2013, 15: 303. (レベル II)

63) Pauling JD, Brown SJ, James J, et al. Vacuum-assisted closure therapy: a novel treatment for wound healing in systemic sclerosis. *Rheumatology* 2011, 50: 420-2.(レベル V)

64) Kajihara I, Jinnin M, Yamada S, et al. Successful treatment of skin fistulas in systemic sclerosis patients with the combination of topical negative pressure therapy and split-thickness skin grafting. *Mod Rheumatol* 2014; 24: 374-6.(レベル V)

65) Patel RM, Nagle DJ. Nonoperative management of scleroderma of the hand with tadalafil and subatmospheric pressure wound therapy: case report. *J Hand Surg Am* 2012, 37: 803-6.(レベル V)

66) Pfizenmaier DH 2nd, Kavros SJ, Liedl DA, et al. Use of intermittent pneumatic compression for treatment of upper extremity vascular ulcers. *Angiology* 2005, 56: 417-22.(レベル V)

67) Kanemaru H, Kajihara I, Yamanaka K, et al. Platelet-rich plasma therapy is effective for the treatment of refractory skin ulcers in patients with systemic sclerosis. *Mod Rheumatol* 2014, 16:1-2.(レベル V)

- 68) Chung L, Shapiro L, Fiorentino D, et al. MQX-503, a novel formulation of nitroglycerin, improves the severity of Raynaud's phenomenon: a randomized, controlled trial. *Arthritis Rheum* 2009, 60: 870-7.(レベル II)
- 69) Ishigatsubo Y, Ihata A, Kobayashi H, et al. Therapeutic angiogenesis in patients with systemic sclerosis by autologous transplantation of bone-marrow-derived cells. *Mod Rheumatol* 2010, 20: 263-72.(レベル V)
- 70) Takagi G, Miyamoto M, Tara S, et al. Therapeutic vascular angiogenesis for intractable macroangiopathy-related digital ulcer in patients with systemic sclerosis: a pilot study. *Rheumatology (Oxford)*. 2014, 53: 854-9.(レベル V)
- 71) Appel H, Sieper J, Golder W, et al. Autoantibodies against centrosomes in a patient with limited systemic sclerosis with ulcera cruris and arteriopathy--case report and review of the literature. *Z Rheumatol* 1997, 56: 298-305.(レベル V)
- 72) Hafner J, Schneider E, Burg G, et al. Management of leg ulcers in patients with rheumatoid arthritis or systemic sclerosis: the importance of concomitant arterial and venous disease. *J Vasc Surg* 2000, 32:322-9.(レベル V)
- 73) Iorio ML, Masden DL, Higgins JP. Botulinum toxin A treatment of Raynaud' s phenomenon: a review. *Sem Arthritis Rheum* 2012, 41: 599-603.(レベル II)
- 74) Uppal L, Dhaliwal K, Butler PE. A prospective study of the use of botulinum toxin injections in the treatment of Raynaud's syndrome associated with scleroderma. *J Hand Surg Eur Vol* 2014, 39:876-80.(レベル IV b)
- 75) Pope J, Fenlon D, Thompson A, et al. Prazosin for Raynaud's phenomenon in progressive systemic sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2000, 2: CD000956.(レベル II)
- 76) Huntgeburth M, Kießling J, Weimann G, et al. The sGC-stimulator Riociguat for the treatment of Raynaud's phenomenon: A single-dose, double-blind, randomized, placebo-controlled cross-over study (DIGIT). *BMC Pharmacology and Toxicology* 2015, 16(Suppl 1):A58.(レベル II)

3. 診療ガイドライン リハビリテーション

リハビリテーション

リハビリテーションの診療アルゴリズム

診療アルゴリズム(リハビリテーション)

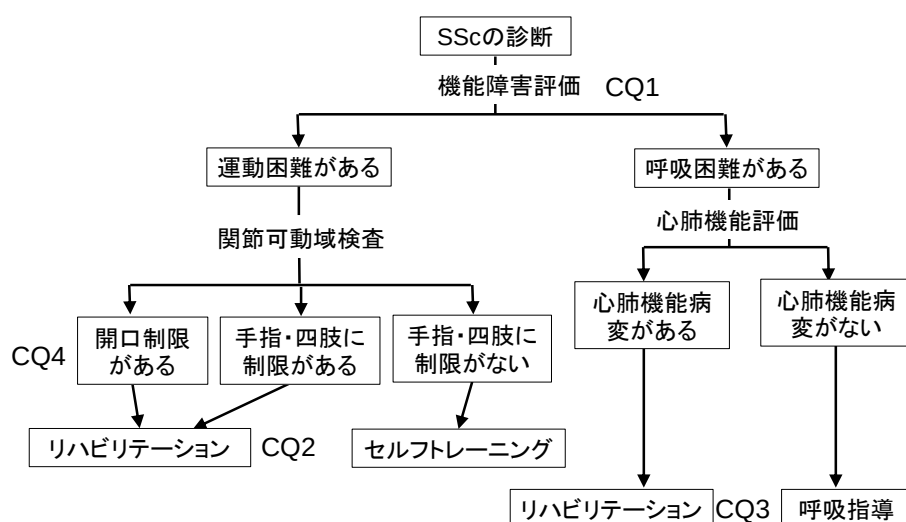


表8 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
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？	HAQは1A、呼吸機能評価のSaint George's Respiratory Questionnaire は2C、CATは2C	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。
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？	手指の屈曲伸展運動は1B、装具療法は2C	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。
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？	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	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、廃用予防の目的で、治療の選択肢の1つとして考慮してもよい。
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？	2C	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。

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¹⁾。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)²⁾、Duruoz' s Hand Index (DHI)³⁾、Hand functional disability scale⁴⁾、ABILHAND (著作権あり)⁵⁾、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 Questionnaire⁶⁾ や COPD assessment test (CAT)⁷⁾ 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⁸⁾ 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⁹⁾として Poole が効果をレビューしている¹⁰⁾。

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¹¹⁾。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¹²⁾。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¹³⁾。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¹⁴⁾。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、慎重に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¹⁵⁾。

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、廃用予防の目的で、治療の選択肢の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ヵ月間の短期¹⁶⁾、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¹⁷⁾。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¹⁸⁾。

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つつ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^{19) 20)}。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^{21) 22)}。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ヵ月の短期でも2年の経過でも開口幅に効果がみられた^{23) 24)}。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、MHSSに改善を認めた²⁵⁾。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²⁶⁾。

【文献】

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

- disability in systemic sclerosis. *Arthritis Care Res.*1991; 4: 27-31. (レベルⅣb)
- 2)Sandqvist G, Eklund M. Validity of HAMIS: a test of hand mobility in scleroderma. *Arthritis Care Res.* 2000; 6: 382-387. (レベルⅣb)
- 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. (レベルⅣb)
- 4)Sandqvist G, Eklund M et al. Daily activities and hand function in women with scleroderma. *Scand J Rheumatol.* 2004; 33: 102-107. (レベルⅣb)
- 5)Vanthuyne M et al.Validation of a manual ability questionnaire in patients with systemic sclerosis. *Arthritis Care & Reserarch.* 2009; 61: 695-703. (レベルⅣb)
- 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. (レベルⅣb)
- 7)Someya F. et al. Application of the COPD assessment test (CAT) to patients with interstitial lung disease. *Health* 2014; 6: 2562-2569. (レベルⅣb)
- 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. (レベルⅣb)
- 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. (レベルⅢ)
- 10)Poole JL. Musculoskeletal rehabilitation in the person with scleroderma. *Curr Opin Rheumatol.* 2010;22:205 (レベルⅠ)
- 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. (レベルⅢ)
- 12)Pils K, Graninger W, Sadil F. Paraffin hand bath for scleroderma. *Phys Med Rehabil.* 1991; 1: 19-21. (レベルⅡ)
- 13)Sandqvist G, Akesson A, Eklund M. Evaluation of paraffin bath treatment in patients with systemic sclerosis. *Disabil Rehabil* 2004; 26:981-987. (レベルⅡ)
- 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. (レベルⅤ)
- 15)Seeger MW, Furst DE. Effects of splinting in the treatment of hand contractures in progressive systemic sclerosis. *AJOT.* 1987; 41: 118-121. (レベルⅢ)
- 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. (レベルⅤ)
- 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. (レベルⅤ)
- 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. (レベルⅣa)
- 19)Melvin JL. Systemic sclerosis. In : Melvin JL ,ed. Rheumatic disease in the adult and child: occupational therapy and rehabilitation. Philadelphia: FA Davis, 1989. (レベルⅥ)
- 20)Melvin JL : Caring for your hands and face, AOTA, 1994. (レベルⅥ)
- 21)Naylor WP. Oral management of the scleroderma patient. J Am Dent Assoc. 1982; 105: 814-817. (レベルⅤ)
- 22)Naylor WP, et al. The nonsurgical treatment of microstomia in scleroderma: a pilot study. Oral Surg. 1984; 57: 508-511. (レベルⅢ)
- 23)麦井直樹, 他: 全身性強皮症患者の表情筋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. (レベルⅣa)
- 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. (レベルⅣa)
- 25)Maddali-Bongi S, et al. The rehabilitation of facial involvement in systemic sclerosis: efficacy of the combination of connective tissue massage, Kabat' s technique and kinesitherapy: a randomized controlled trial. Rheumatol Int 2010; 18: 1382-1389. (レベルⅡ)
- 26)Yuen HK, et al. Effect of orofacial exercises on oral aperture in adults with systemic sclerosis. Disabil Rehabil.2012; 34: 84-89. (レベルⅡ)

Ⅱ．限局性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1．診断基準

限局性強皮症の診断基準

以下の三項目をすべて満たす

- ・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、好酸球性筋膜炎、硬化性萎縮性苔癬、ケロイド、（肥厚性）瘢痕、硬化性脂肪織炎

Ⅱ. 限局性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類

限局性強皮症の重症度基準

各点数を合計して2点以上のものを重症とする

- | | |
|----------------------------|----|
| ・筋病変を伴うもの（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伴うもの | 2点 |
| ・患肢の成長障害を伴うもの | 2点 |
| ・中枢神経障害を伴うもの | 2点 |
| ・脳血管障害を伴うもの | 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）を伴うもの | 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

Ⅱ. 限局性強皮症の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン

限局性強皮症の診療アルゴリズム

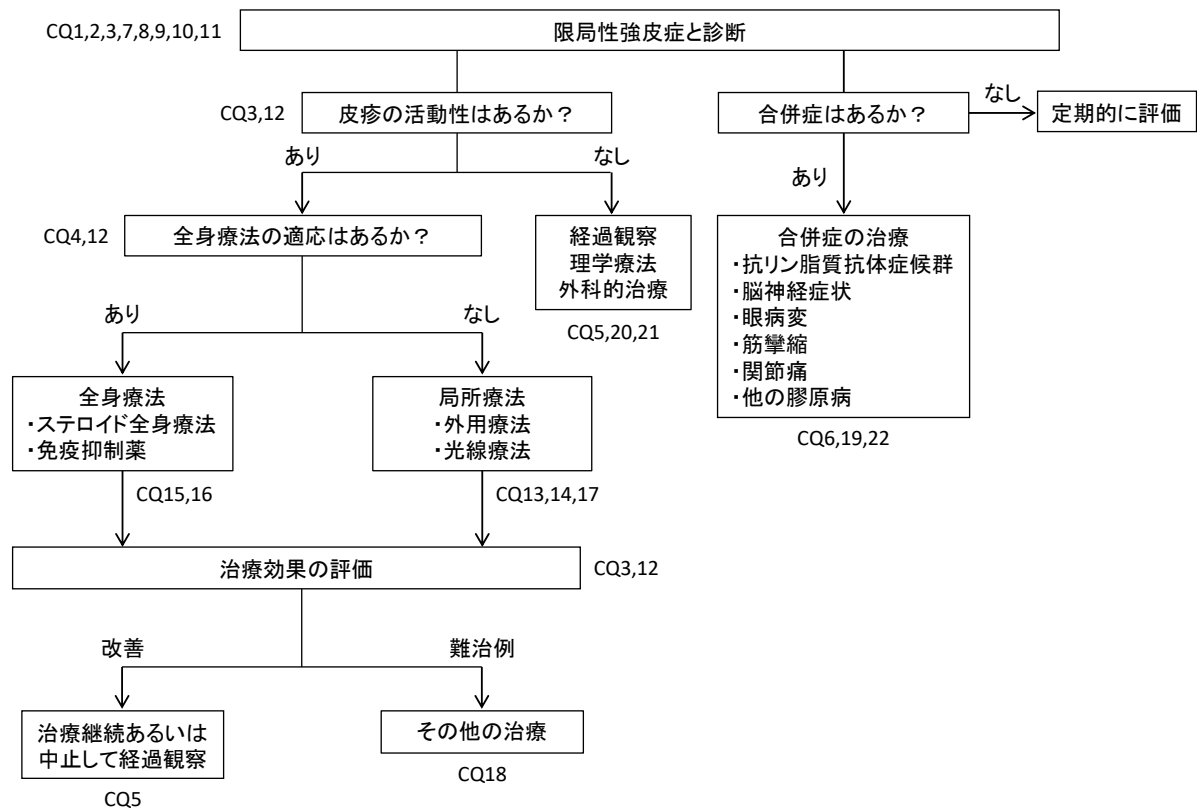


表9 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 本症はどのように分類できるか？	1D	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。
CQ2 皮膚生検は診断のために有用か？	1D	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。
CQ3 本症の診断や疾患活動性の評価に血液検査は有用か？	2D	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。
CQ4 本症の病変の広がりの評価に有用な画像検査は何か？	1C	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)への広がりを評価するには、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。
CQ5 本症は自然に疾患活動性が消失することがあるか？	2C	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経過をみることを提案する。
CQ6 本症の注意すべき合併症は何か？	2C	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。
CQ7 本症と限局皮膚硬化型全身性強皮症は同一疾患か？	なし	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。
CQ8 本症と全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？	1D	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。
CQ9 本症は全身性強皮症に移行することがあるか？	なし	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。
CQ10 本症とParry-Romberg症候群は同一疾患か？	なし	Parry-Romberg症候群の一部はlinear sclerodermaの一亜型と考えられている。

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？	2D	深在性エリテマトーデスは、①炎症期に圧痛を伴う皮下硬結を伴う、②脂肪組織に限局した炎症であり、筋や骨には病変は及ばない、③ブラシュコ線に沿った分布は示さない、④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組織炎と脂肪組織の変性・ヒアリン化を特徴とする、⑤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。
CQ12 どのような皮膚病変を治療対象とするべきか？	活動性のある皮膚病変：1D、活動性のない皮膚病変：2D	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。
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？	1D	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推奨する。
CQ14 皮膚病変に対してタクロリムス外用薬は有用か？	1B	活動性のある病変に対して、タクロリムス外用薬は有用であり推奨する。
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？	1C	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推奨する。
CQ16 皮膚病変に対して免疫抑制薬は有用か？	メソトレキサートとステロイド全身療法の併用療法は2B、メソトレキサート単独は2C、シクロスポリンは2D、ミコフェノール酸モフェチルは2C	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を治療の選択肢として提案する。
CQ17 皮膚病変に対して光線療法は有用か？	UVA1は2B、broad band UVAは2B、PUVAは2C、narrow band UVBは2C	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。
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？	イミキモド外用薬：2C、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：なし、イマチニブ：なし、体外循環光療法：なし、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 γ ：1A	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ペニシラミンは有用性が示唆されているが、副作用の観点から治療に用いないことを提案する。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 γ は比較対照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。
CQ19 筋攣縮に対して有用な治療はあるか？	2D	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。

CQ20 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対する治療は何か？	全身療法：1D、理学療法：2D、外科的治療：2D	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。
CQ21 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か？	疾患活動性が落ち着いている病変：2D、活動性のある病変：2D	疾患活動性が十分落ち着いている病変に対して、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。
CQ22 脳病変に対して有用な治療はあるか？	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	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。

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¹⁻⁴、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）¹。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⁵⁻⁷、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^{4,7,8}。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⁹。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¹⁰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^{10,11}。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¹⁰。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²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（*atrophoderma 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¹²⁻¹⁸。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*）³。この新分類では、*atrophoderma 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⁴。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。

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 circumacribed 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^{13, 17}。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^{13, 19, 20}、「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¹⁹、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²¹。

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²²⁻²⁵。「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^{24, 26, 27}、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²⁸。

Linear morphea/Morphea en coup de sabre/Progressive facial hemiatrophy

「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 つの垂型に分類しており、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 の垂型に分類している。

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²⁹。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³⁰。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²⁹⁻³¹。有棘細胞癌が皮膚病変上に生じた報告がある^{32, 33}。

Mixed morphea

「Padua Consensus classification」において、circumscribed morphea、linear scleroderma、generalized morphea、pansclerotic morphea のうち 2 つ以上の病型が共存するものとして定義された。

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。なお、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。

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³⁴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に及ぶ液状変性・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 でも深部におよぶ病変を認めうる。

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。孤発性の結合組織母斑あるいは多発した結合組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

皮膚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³⁴。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。

なお、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。

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³⁵。また、抗一本鎖 DNA 抗体は約 39 - 59%³⁵、抗ヒストン抗体は 36 - 87%^{10, 36}、リウマチ因子は 60% で検出される¹¹。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³⁷、関節痛・関節炎の予測因子となる⁴。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^{37, 38}。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¹⁰。

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^{39, 40}。

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 IL-2 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^{35, 41-45}。

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： 1C

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の評価において、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⁴⁶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）の病変の広がりの評価が可能である。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⁴⁷⁻⁵²。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、病変の広がり进行评估する上で第一選択の検査となる。

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

認められる⁵³。

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⁵⁴。

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。なお、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 1C とした。

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経過をみることを提案する。

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⁵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⁸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燃があり、特に linear scleroderma に多かったと報告している。Saxton-Daniels ら⁵⁵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燃した（再燃までの期間は 6 - 18 年）と報告している。中には 9 歳時に発症し、50 年の経過中に再燃を 3 度繰り返した症例も含まれている。Mirsky ら⁵⁶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 年で再燃を認め、再燃の予測因子として、linear scleroderma/limbs、発病年齢が高いこと（再燃例 9.25 歳、非再燃例 7.08 歳）の 2 つを挙げている。なお、linear scleroderma/head は再燃率が高い傾向があること、再燃例では非再燃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燃に影響を与えないことも報告されている。Piram ら⁵⁷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、長期寛解後に再燃する症例もあり、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燃する場合もあり、特に小児期発症の linear scleroderma では再燃率が高く、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燃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、実際の再燃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。

①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⁵⁸。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。

②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^{4, 53, 58}。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（CQ22 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)。

③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⁵⁹。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⁵⁹。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⁵⁹。

④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^{4,7}。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⁷。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^{4,7}。

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⁶⁰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⁴³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。

⑤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⁴、generalized morphea では 40%で関節痛を伴うことが報告されている^{3,17}。

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： なし

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性皮膚硬化型

全身性強皮症（limited cutaneous systemic sclerosis; lcSSc）である⁶¹。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⁶²。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康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¹¹。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³⁵。

なお、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。

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： なし

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ため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^{4,7}、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^{4,6,57}。

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⁶³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⁵）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 genralized 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⁶⁴。

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： なし

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^{53, 58, 65}。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、①炎症期に圧痛を伴う皮下硬結を伴う、②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、③ブラシュコ線に沿った分布は示さない、④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、⑤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①炎症期の皮疹の臨床所見、②病変の広がり、③病変の分布、④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るべきか？

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「完成した病変による機能障害・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した上で適切な治療を選択することが重要となる。

現時点ではエビデンスに基づく疾患活動性の評価基準はないが、2012年に Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)の juvenile localized scleroderma CORE workgroup が、過去の文献をもとに作成した疾患活動性評価基準を発表している(表5)。⁶⁶ 小児の限局性強皮症を対象として作成された基準だが、成人例にも適応可能であり、実臨床ではこの基準を参考にして疾患活動性を評価するといふ。具体的には、「3か月以内の新規病変の出現あるいは既存病変の拡大(医師が確認)」「中等度から高度の紅斑(ライラック輪を含む)あるいは紫色調変化」「進行性の深部病変の存在(臨床所見、臨床写真、MRIあるいは超音波で確認)」のいずれか1つを満たすか、あるいは「3か月以内の新規病変の出現あるいは既存病変の拡大(患者による報告、初診時のみ)」「皮膚温上昇」「淡い紅斑」「病変部辺縁の中等度から高度の浸潤」「頭髮、眉毛、睫毛の脱毛の進行(医師による確認)」「CKの上昇(本症以外の病態によるものを除く)」「活動性を示唆する病理組織所見」のうちいずれか2つ以上を満たす場合に活動性ありと判断すると定義されている。

疾患活動性を評価する上で重要な画像検査として、サーモグラフィー、超音波、造影MRIが挙げられる。CARRAの基準では炎症を評価する項目の1つとして「皮膚温上昇」が挙げられているが、過去の報告においてサーモグラフィーが疾患活動性を評価する指標として有用であることが示されている⁶⁷。同様に、超音波検査も疾患活動性の評価に有用であることが示されており⁴⁷⁻⁵²、特にドップラー法による血流の評価は病変の炎症の程度をよく反映しており、進行の予測因子となることが報告されている⁵⁰。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、超音波では評価できない骨病変も評価可能である⁴⁶。CARRAの基準では血液検査所見としてCK高値が唯一採択されているが、血液検査において筋原性酵素の上昇があり、その異常を説明しうる本症以外の病態がない場合は、筋膜あるいは筋に及ぶ活動性のある病変を反映している可能性を考えるべきである。

活動性がある病変に対しては、局所療法(副腎皮質ステロイド外用薬、タクロリムス外用薬、光線療法)および全身療法(副腎皮質ステロイドや免疫抑制薬の内服)の適応を判断して治療を行う。外用療法や光線療法は皮膚の最外層から作用するため、病変が皮膚の下床の組織に限局するような一部の circumscribed morphea/deep variant では治療効果は低いと考えられるが、そのような特殊な病型を除けば、局所療法は一般にすべての症例に対して適応がある治療である。しかし、本症は臨床的に非常に多様性があるため、局所療法の適応については、皮疹の部位、患者の生活習慣や社会的状況、副作用の程度、全身療法の治療効果(全身療法の適応がある場合)などを考慮し、個々の症例に応じて柔軟に判断する必要がある。全身療法の適応についてはエビデンスに基づく明確な基準はないが、諸家により参考となる基準が提案されている。竹原ら³⁸は、①臨床的に炎症所見が強く、急速に拡大している、②機能障害を伴っているか、あるいは将来的に機能障害が懸念される、③将来的に成長障害が懸念される、④筋病変を伴い、抗一本鎖DNA抗体が高値を示す、のいずれか1つを満たす場合はステロイド全身療法を考慮すべきであるとしている。また、ZwischenbergerとJacobe⁶⁸は、メソトレキサート単独あるいはステロイドパルスとメソトレキサートの併用療法を行う基準として、①皮下脂肪組織、筋膜、筋に及ぶ病変、②機能障害を来す病変、③急速に進行、あるいは広範囲に及ぶ活動性のある病変、④光線療法で疾患活動性が抑えられない場合(光線療法中あるいは照射終了後6ヶ月以内に、新規病変が出現あるいは既存病変が拡大)、のいずれか1つを満

たす場合としている。今後、エビデンスに基づく全身療法の適応基準の確立が期待されるが、現時点ではこれらの基準を参考に全身療法の適応を判断することが望ましい。

皮疹に活動性がなく、完成した病変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。

なお、活動性のある皮膚病変に関する記載については、エビデンスレベルは低い但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。

表 5. Childhood Arthritis and Rheumatology Research Alliance (CARRA)が発表した小児限局性強皮症の疾患活動性評価基準

Active disease definition for comparative effectiveness studies

Group 1

New lesion(s) within the prior 3 months, documented by a clinician

Extension of an existing lesion within the prior 3 months, documented by a clinician^{\$}

Erythema of moderate or marked level in lesion or an erythematous lesion border

Violaceous lesion or border color

Documentation of active or progressive deep tissue involvement; documentation can be by clinical examination, photographs, MRI, or ultrasound

Group 2

Patient or parent report of new lesion OR extension of existing lesion occurring within the prior 3 months. Note: this ONLY applies for new patients (i.e. first visit to clinician's office)

Lesion warmth

Mild erythema of lesion

Marked or moderate induration of lesion border

Worsening hair loss in scalp, eyebrow, or eyelashes, documented by a clinician

Elevated creatine kinase level in the absence of other source

Lesion biopsy sample showing active disease (i.e., inflammation and progressive tissue fibrosis, microvasculature occlusion, and increased connective tissue macromolecules [e.g., collagen, glycosaminoglycans, tenascin, and fibronectin])

* Patients can have either 1 item from group 1 or 2 items from group 2 to qualify as having active disease. MRI = magnetic resonance imaging.

^{\$} Lesion extension observed in serial photographs or tracings, or documentation of $\geq 30\%$ difference in lesion size (maximum length x width).

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推奨する。

推奨度： 1D

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⁶⁹。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⁷⁰。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⁷¹。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。なお、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。

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は有用であり推奨する。

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⁷²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⁷³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^{74,75}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⁷⁶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推奨する。

推奨度： 1C

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⁷⁷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%）に再燃あり、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⁵⁷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⁷⁸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。なお、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 1C とした。

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を治療の選択肢として提案する。

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 2B、メソトレキサート単独は 2C、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⁷⁸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/m²（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⁷⁹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⁸⁰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 ヶ月後に再燃が見られ、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⁸¹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⁸²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^{8, 56, 57, 83-86}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燃が見られるが、メソトレキサートによる治療期間が長いと再燃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。なお、本邦においてメソトレキサートは限局性強皮症に対して保険適用はなく、副作用の観点からも本症の治療薬としては一般的に用いられていない。したがって、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 2B とした。

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 年間は再燃なかったと報告されている⁸⁷。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 ヶ月後に再燃している⁸⁸。いずれも副作用は報告されていない。

Martini ら⁸⁹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/m²/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⁹⁰、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 2B、broad band UVA は 2B、PUVA は 2C、narrow band UVB は 2C

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 (NBUVB) 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⁹¹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⁹²。

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⁹³⁻⁹⁹。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 J/cm²、5 - 20 週間、総照射量 600 - 800 J/cm²) 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⁹⁷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 J/cm²、総照射量 600 J/cm²)、medium dose UVA1 治療群 (70 J/cm²、総照射量 2100 J/cm²)、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⁹³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 J/cm²、総照射量 3900 J/cm²) と low dose UVA1 (20 J/cm²、総照射量 600 J/cm²) 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¹⁰⁰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、毛孔性紅色粗糠疹、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¹⁰¹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/cm²) あるいは medium dose UVA1 (65 J/cm²) 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^{102, 103}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^{104, 105}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/cm²）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/cm² 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¹⁰⁶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/cm²）、medium dose UVA1（50 J/cm²）、NBUVB（Fitzpatrick skin type II は 0.1 J/cm²、Fitzpatrick skin type III は 0.2 J/cm² で開始し、0.1 - 0.2 J/cm² ずつ照射量を上げ、それぞれ最大 1.3 J/cm²、1.5 J/cm² 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。

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。

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、光線療法は限局性強皮症には保険適用がなく、過剰な照射は光毒性皮膚炎や皮膚癌を誘発する危険性があり、色素沈着を悪化させる可能性もある。以上の理由から、UVA1 と broad band UVA は比較対象試験で有用性が示されているが、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 2B とした。

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 ペニシラミンは有用性が示唆されているが、副作用の観点から治療に用いないことを提案する。局所光線力学療法、経口カルシポトリオール、インターフェロン γ は比較対照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：2C、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：なし、イマチニブ：なし、体外循環光療法：なし、D ペニシラミン：2C、局所光線力学療法：1B、経口カルシポトリオール：1A、インターフェロン γ ：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、経口カルシポトリオール、インターフェロン γ 皮下注などが症例集積研究、症例報告、あるいは比較対照試験として報告されている。

Dytoc ら¹⁰⁷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¹⁰⁸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⁶⁹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¹⁰⁹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¹¹⁰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¹¹¹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 ヶ月で臨床的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 ヶ月後に再燃したと報告している。Inamo ら¹¹²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/m²/week、イマチニブ 235 mg/m²/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年後の時点で再燃はなかったと報告している。Coelho-Macias ら¹¹³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¹¹⁴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¹¹⁵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 週間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¹¹⁶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¹¹⁷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、 δ -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¹¹⁸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¹¹⁹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 μ g/day を 6 ヶ月、1.25 μ 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¹²⁰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- γ 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

解説：

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¹²¹⁻¹²⁵、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³⁴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¹²³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¹²⁶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¹²⁷⁻¹³⁴。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¹³³。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^{121, 123, 124}。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^{122, 125}。

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¹²⁵。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¹²⁴。

CQ20 関節の屈曲拘縮・可動域制限に対する治療は何か？

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

解説：

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）^{38, 68}。なお、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。

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くの論文で推奨されている^{2, 17, 135, 136}。Rudolph と Leyden¹³⁷ 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¹³⁸。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、その適応は慎重に検討する必要がある。なお、Chazen ら¹³⁹ 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。

CQ21 顔面・頭部の皮膚病変に対して外科的治療は整容面の改善に有用か？

推奨文：疾患活動性が十分落ち着いている病変に対して、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：疾患活動性が落ち着いている病変：2D、活動性のある病変：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¹⁴⁰ 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、遊離真皮弁）を施行した 10 例に後向きにア

ンケート調査を行い、容姿による不幸福感、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、術後に再燃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。

CQ22 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¹⁴¹⁻¹⁵¹。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、ビガバトリン、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¹⁵²。

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^{127, 142, 143, 145-147, 153, 154}。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¹¹¹、メソトレキサートを併用した症例が4例^{142, 143, 146, 154}、アザチオプリンを併用した症例が3例^{125, 129, 131}、シクロホスファミドを併用した症例が2例¹⁴⁷、ミコフェノール酸モフェチル¹⁴²、インターフェロン- γ ¹⁴⁵、免疫グロブリン大量静注療法¹⁵³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^{153, 155}。

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¹⁵⁶、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^{153, 157}、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¹⁵⁸⁻¹⁶⁰。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^{153, 161}。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^{142, 143, 162, 163}。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^{144, 164, 165}。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¹⁴⁵。脳血管炎が1例で報告されているが、MMFで改善している¹⁶²。

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。なお、抗てんかん薬については、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。

【文献】

- [1] Tuffanelli DL, Winkelmann RK: Systemic scleroderma, A clinical study of 727 cases. Arch Dermatol 1961, 84:359-71. (レベル V)
- [2] Peterson LS, Nelson AM, Su WP: Classification of morphea (localized scleroderma). Mayo Clin Proc 1995, 70:1068-76. (レベル V)
- [3] Laxer RM, Zulian F: Localized scleroderma. Curr Opin Rheumatol 2006, 18:606-13. (レベル V)
- [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 V)
- [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 V)
- [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 V)
- [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 V)
- [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 V)
- [9] Weibel L, Harper JJ: Linear morphoea follows Blaschko's lines. Br J Dermatol 2008, 159:175-81. (レベル V)
- [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 V)
- [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 V)
- [12] Mayes MD: Classification and epidemiology of scleroderma. Semin Cutan Med Surg 1998, 17:22-6. (レベル V)
- [13] Tuffanelli DL: Localized scleroderma. Semin Cutan Med Surg 1998, 17:27-33. (レベル V)
- [14] Salmon-Ehr V, Eschard C, Kalis B: [Morphea: classification and management]. Ann Dermatol Venereol 1998, 125:283-90. (レベル V)
- [15] Vierra E, Cunningham BB: Morphea and localized scleroderma in children. Semin Cutan Med Surg 1999, 18:210-25. (レベル V)
- [16] Hawk A, English JC: Localized and systemic scleroderma. Semin Cutan Med Surg 2001, 20:27-37. (レベル V)
- [17] Chung L, Lin J, Furst DE, Fiorentino D: Systemic and localized scleroderma. Clin Dermatol 2006, 24:374-92. (レベル V)
- [18] Bielsa I, Ariza A: Deep morphea. Semin Cutan Med Surg 2007, 26:90-5. (レベル V)

- [19] Kencka D, Blaszczyk M, Jabłońska S: Atrophoderma Pasini-Pierini is a primary atrophic abortive morphea. *Dermatology* 1995, 190:203-6. (レベルV)
- [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V)
- [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V)
- [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V)
- [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V)
- [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V)
- [25] Farrell AM, Marren PM, Wojnarowska F: Genital lichen sclerosus associated with morphoea or systemic sclerosis: clinical and HLA characteristics. *Br J Dermatol* 2000, 143:598-603. (レベルV)
- [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V)
- [27] Kowalewski C, Kozłowska A, Górka 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V)
- [28] Trattner A, David M, Sandbank M: Bullous morphea: a distinct entity? *Am J Dermatopathol* 1994, 16:414-7. (レベルV)
- [29] Diaz-Perez JL, Connolly SM, Winkelmann RK: Disabling pansclerotic morphea of children. *Arch Dermatol* 1980, 116:169-73. (レベルV)
- [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V)
- [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V)
- [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V)
- [33] Wollina U, Buslau M, Weyers W: Squamous cell carcinoma in pansclerotic morphea of childhood. *Pediatr Dermatol* 2002, 19:151-4. (レベルV)
- [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V)
- [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V)
- [36] Parodi A, Drosera M, Barbieri L, Rebora A: Antihistone antibodies in scleroderma. *Dermatology* 1995, 191:16-

8. (レベルV)

[37] Takehara K, Sato S: Localized scleroderma is an autoimmune disorder. *Rheumatology (Oxford)* 2005, 44:274-

9. (レベルV)

[38] 竹原和彦, 尹浩信, 佐藤伸一, 玉木毅, 菊池かな子, 五十嵐敦之, 相馬良直, 石橋康正: 限局性強皮症における抗1本鎖DNA抗体抗体価の推移が治療上の参考となった2例. *皮膚科の臨床* 1993.05, 35:737-

40. (レベルV)

[39] 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V)

[40] 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V)

[41] Person JR, Su WP: Subcutaneous morphoea: a clinical study of sixteen cases. *Br J Dermatol* 1979, 100:371-80. (レベルV)

[42] 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V)

[43] 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V)

[44] 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V)

[45] 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V)

[46] 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V)

[47] 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V)

[48] 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V)

[49] 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V)

[50] 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V)

[51] 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V)

[52] Li SC, Liebling MS, Haines KA: Ultrasonography is a sensitive tool for monitoring localized scleroderma. *Rheumatology (Oxford)* 2007, 46:1316-9. (レベルV)

[53] 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V)

[54] Dumford K, Anderson JC: CT and MRI findings in sclerodermatous chronic graft vs. host disease. *Clin Imaging* 2001, 25:138-40. (レベルV)

[55] 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V)

[56] 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V)

[57] 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V)

[58] 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V)

[59] Zannin ME, Martini G, Athreya BH, Russo R, Higgins G, Vittadello F, Alpigiani 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V)

[60] Sato S, Fujimoto M, Hasegawa M, Takehara K: Antiphospholipid antibody in localised scleroderma. *Ann Rheum Dis* 2003, 62:771-4. (レベルV)

[61] 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V)

[62] 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V)

[63] 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V)

[64] Yamakage A, Ishikawa H: Generalized morphea-like scleroderma occurring in people exposed to organic solvents. *Dermatologica* 1982, 165:186-93. (レベルV)

[65] Orozco-Covarrubias L, Guzmán-Meza A, Ridaura-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V)

[66] Li SC, Torok KS, Pope E, Dedeoglu F, Hong S, Jacobe HT, Rabinovich CE, Laxer RM, Higgins GC, Ferguson PJ, Lasky A, Baszis K, Becker M, Campillo S, Cartwright V, Cidon M, Inman CJ, Jerath R, O'Neil KM, Vora S, Zeft A, Wallace CA, Ilowite NT, Fuhlbrigge RC: Development of consensus treatment plans for juvenile localized scleroderma: a roadmap toward comparative effectiveness studies in juvenile localized scleroderma. *Arthritis Care Res (Hoboken)* 2012, 64:1175-85. (レベルV)

[67] 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V)

[68] Zwischenberger BA, Jacobe HT: A systematic review of morphea treatments and therapeutic algorithm. *J Am Acad Dermatol* 2011, 65:925-41. (レベルV)

[69] 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Ⅴ)
- [70] Sapadin AN, Fleischmajer R: Treatment of scleroderma. *Arch Dermatol* 2002, 138:99-105. (レベルⅤ)
- [71] 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Ⅴ)
- [72] 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Ⅱ)
- [73] 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Ⅴ)
- [74] Mancuso G, Berdondini RM: Topical tacrolimus in the treatment of localized scleroderma. *Eur J Dermatol* 2003, 13:590-2. (レベルⅢ)
- [75] Mancuso G, Berdondini RM: Localized scleroderma: response to occlusive treatment with tacrolimus ointment. *Br J Dermatol* 2005, 152:180-2. (レベルⅢ)
- [76] 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Ⅴ)
- [77] 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Ⅴ)
- [78] 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Ⅱ)
- [79] 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Ⅴ)
- [80] 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Ⅴ)
- [81] 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Ⅴ)
- [82] 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Ⅴ)
- [83] Weibel L, Sampaio MC, Visentin MT, Howell KJ, Woo P, Harper JI: Evaluation of methotrexate and corticosteroids for the treatment of localized scleroderma (morphea) in children. *Br J Dermatol* 2006, 155:1013-20. (レベルⅤ)
- [84] 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Ⅴ)
- [85] 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V)
- [86] 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V)
- [87] 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V)
- [88] Pérez Crespo M, Betloch 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V)
- [89] 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V)
- [90] Strober BE: Generalized morphea. *Dermatol Online J* 2003, 9:24. (レベルV)
- [91] 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V)
- [92] Kerscher M, Dirschka T, Volkenandt M: Treatment of localised scleroderma by UVA1 phototherapy. *Lancet* 1995, 346:1166. (レベルV)
- [93] 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III)
- [94] 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V)
- [95] 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V)
- [96] 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V)
- [97] 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III)
- [98] 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V)
- [99] 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V)
- [100] 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V)
- [101] 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V)
- [102] 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V)
- [103] Usmani N, Murphy A, Veale D, Goulden V, Goodfield M: Photochemotherapy for localized morphea: effect on clinical and molecular markers. *Clin Exp Dermatol* 2008, 33:698-704. (レベルV)
- [104] 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III)
- [105] 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III)
- [106] 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III)
- [107] Dytoc M, Ting PT, Man J, Sawyer D, Fiorillo L: First case series on the use of imiquimod for morphea. *Br J Dermatol* 2005, 153:815-20. (レベルV)
- [108] 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V)
- [109] 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V)
- [110] Diab M, Coloe JR, Magro C, Bechtel MA: Treatment of recalcitrant generalized morphea with infliximab. *Arch Dermatol* 2010, 146:601-4. (レベルV)
- [111] Moinzadeh P, Krieg T, Hunzelmann N: Imatinib treatment of generalized localized scleroderma (morphea). *J Am Acad Dermatol* 2010, 63:e102-4. (レベルV)
- [112] 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V)
- [113] 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V)
- [114] 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V)
- [115] 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V)
- [116] Falanga V, Medsger TA: D-penicillamine in the treatment of localized scleroderma. *Arch Dermatol* 1990, 126:609-12. (レベルV)
- [117] Karrer S, Abels C, Landthaler M, Szeimies RM: Topical photodynamic therapy for localized scleroderma. *Acta*

Derm Venereol 2000, 80:26-7. (レベルⅤ)

[118] Batchelor R, Lamb S, Goulden V, Stables G, Goodfield M, Merchant W: Photodynamic therapy for the treatment of morphea. Clin Exp Dermatol 2008, 33:661-3. (レベルⅢ)

[119] 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Ⅱ)

[120] 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Ⅱ)

[121] 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Ⅴ)

[122] Kim HJ, Jeon BS, Lee KW: Hemimasticatory spasm associated with localized scleroderma and facial hemiatrophy. Arch Neurol 2000, 57:576-80. (レベルⅤ)

[123] Kumar A, Jain R, Daga J: Simultaneous occurrence of neuromyotonia and morphea: a cause-effect relationship? J Neurol Neurosurg Psychiatry 2006, 77:802. (レベルⅤ)

[124] 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Ⅴ)

[125] 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Ⅴ)

[126] 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Ⅴ)

[127] David J, Wilson J, Woo P: Scleroderma 'en coup de sabre'. Ann Rheum Dis 1991, 50:260-2. (レベルⅤ)

[128] Dunne JW, Heye N, Edis RH, Kakulas BA: Necrotizing inflammatory myopathy associated with localized scleroderma. Muscle Nerve 1996, 19:1040-2. (レベルⅤ)

[129] 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Ⅴ)

[130] 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Ⅴ)

[131] Sommerlad M, Bull R, Gorman C: Morphea with myositis: a rare association. Case Rep Rheumatol 2011, 2011:134705. (レベルⅤ)

[132] 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Ⅴ)

[133] 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Ⅴ)

[134] 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Ⅴ)

[135] 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V)

[136] Ghersetich I, Teofoli P, Benci M, Innocenti S, Lotti T: Localized scleroderma. *Clin Dermatol* 1994, 12:237-42. (レベルV)

[137] Rudolph RI, Leyden JJ: Physiatrics for deforming linear scleroderma. *Arch Dermatol* 1976, 112:995-7. (レベルV)

[138] 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V)

[139] CHAZEN EM, COOK CD, COHEN J: Focal scleroderma. Report of 19 cases in children. *J Pediatr* 1962, 60:385-93. (レベルV)

[140] 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V)

[141] 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V)

[142] 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V)

[143] 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V)

[144] 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V)

[145] 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V)

[146] 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V)

[147] 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V)

[148] 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V)

[149] 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V)

[150] 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V)

[151] 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V)

[152] 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V)

- [153] Paprocka J, Jamroz E, Adamek D, Marszał E, Mander M: Difficulties in differentiation of Parry-Romberg syndrome, unilateral facial sclerodermia, and Rasmussen syndrome. *Childs Nerv Syst* 2006, 22:409-15. (レベル V)
- [154] 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 V)
- [155] 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 V)
- [156] 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 V)
- [157] 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 V)
- [158] 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 V)
- [159] 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 V)
- [160] 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 V)
- [161] Unterberger I, Trinka 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 V)
- [162] 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 V)
- [163] 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 V)
- [164] 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 V)
- [165] 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 V)

Ⅲ. 好酸球性筋膜炎の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準

好酸球性筋膜炎の診断基準

大項目 四肢の対称性の板状硬化

但し、レイノー現象を欠き、全身性強皮症を除外しうる

小項目 1 筋膜を含めた皮膚生検組織像で、筋膜の肥厚を伴う皮下結合組織の線維化と、好酸球、単核球の細胞浸潤

小項目 2 MRI 等の画像検査で筋膜の肥厚

大項目及び小項目 1 ないし 大項目及び小項目 2 で診断確定

Ⅲ. 好酸球性筋膜炎の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類

好酸球性筋膜炎の重症度分類

- | | |
|------------------------|-----|
| ・ 関節拘縮を伴うもの（上肢） | 1 点 |
| ・ 関節拘縮を伴うもの（下肢） | 1 点 |
| ・ 運動制限を伴うもの（上肢） | 1 点 |
| ・ 運動制限を伴うもの（下肢） | 1 点 |
| ・ 皮疹が拡大増悪（症状が進行）しているもの | 1 点 |

点数を合計して2点以上は重症

Ⅲ. 好酸球性筋膜炎の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン

好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム

好酸球性筋膜炎の診療アルゴリズム

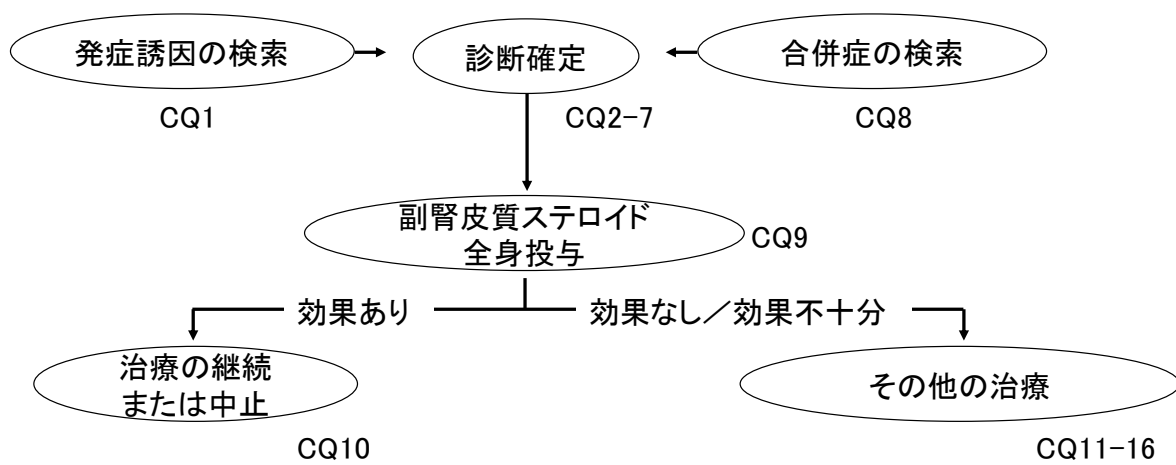


表 10 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 発症誘因には何があるか？	1D	本症の発症に関連する因子として運動や労作を考慮する事を推奨する。
CQ2 診断にどのような臨床所見が有用か？	1D	orange-peel-like appearanceやgroove signを本症の診断に有用な臨床所見として推奨する。
CQ3 診断や疾患活動性の判定に血液検査異常は有用か？	1D	末梢血好酸球数、血沈および血清アルドラーゼ値を本症の診断や疾患活動性のマーカーとして参考にする事を推奨する。
CQ4 診断や生検部位の検索・病勢の評価に画像検査は有用か？	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	本症の診断に有用な画像検査としてMRIを推奨し、超音波検査を提案する。また、MRIを症例によっては生検部位の決定や病勢・治療反応性の評価にも有用な検査として提案する。
CQ5 皮膚生検は診断のために有用か？	1D	皮膚生検は本症の診断に有用であり、皮膚から筋膜までのen bloc生検を推奨する。
CQ6 末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は診断に必須か？	1D	末梢血での好酸球数増多や病理組織像における筋膜の好酸球浸潤は本症の診断に有用だが必須ではなく、臨床像、検査所見および組織学的特徴より総合的に診断することを推奨する。
CQ7 全身性強皮症との鑑別に役立つ所見は何か？	1D	好酸球性筋膜炎は強皮症で見られるような手指・顔面の皮膚硬化、爪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。
CQ8 注意すべき合併症は何か？	2D	合併症として、限局性強皮症をはじめとする自己免疫性疾患や血液系悪性腫瘍が報告されているため、検索する事を提案する。
CQ9 副腎皮質ステロイドの全身投与は有用か？	副腎皮質ステロイド内服: 1D、ステロイドパルス療法: 1C	副腎皮質ステロイド内服およびステロイドパルス療法は本症に有用であり、推奨する。
CQ10 寛解後に治療を中止することは可能か？	2D	長期的な予後は不明で再燃する例も存在するためステロイド内服を中止できるとする十分な根拠はないものの、中止し得た症例が多数報告されている。十分に病勢が沈静化した事を確認したうえでの治療中止を選択肢の一つとして提案する。
CQ11 外用薬は有用か？	2D	外用薬が有効であるとする十分な根拠はないが、症例によっては治療の選択肢の一つとして提案する。外用薬単独での効果は期待できないと考えられ、適切な全身療法との併用が望ましい。
CQ12 ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？	2D	免疫抑制薬の中ではメトトレキサート、ミコフェノール酸モフェチル、シクロスポリン、アザチオプリン、シクロホスファミドの本症に対する有効性が報告されており、選択肢の一つとして提案する。
CQ13 光線療法は有用か？	2D	光線療法は本症の皮膚硬化に有用であった報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。

CQ14 リハビリテーションは有用か？	2D	リハビリテーションは四肢の拘縮の改善に有用であったという報告があり、治療の選択肢の一つとして提案する。
CQ15 上記以外で有用な治療法はあるか？	2D	本症に対して効果が期待されている治療としてダプゾン、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。
CQ16 自然寛解することがあるか？	2D	自然寛解する症例が報告されており、診療にあたってそのような可能性も考慮する事を提案する。

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。

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（図 1）。

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（図 1）。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

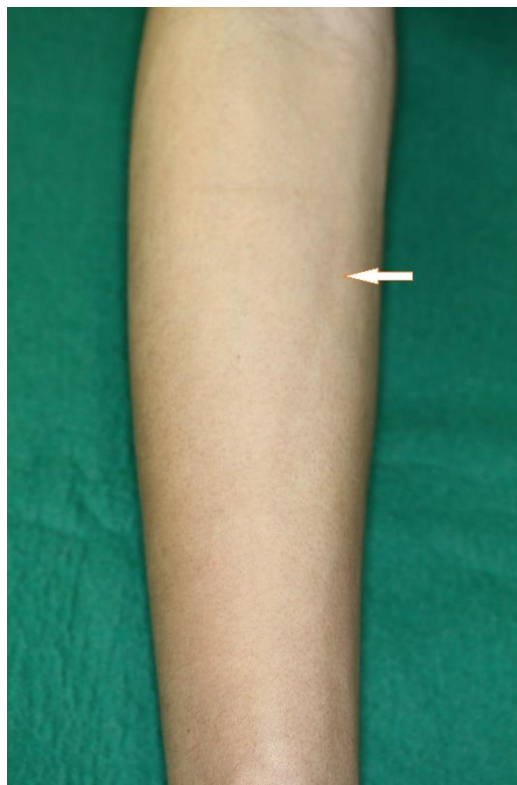
(53%)に認めている¹⁹⁾。

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。

図 1



orange-peel-like appearance



groove sign

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関連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、病勢と関連する例もあるが、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、疾患活動性と関連する^{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、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³¹⁾。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はなく、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が、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスのもと、推奨度を 1D とした。

CQ8 注意すべき合併症は何か？

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

推奨度：2D

解説：

本症の合併症として複数の報告があるものを列挙すると、限局性強皮症(30%)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%, $p=0.02$)¹⁹⁾。

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はあるが、選択肢のひとつとして提案する。

CQ11 外用薬は有用か？

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

推奨度：2D

解説：

本症の皮膚病変に対してステロイドの外用薬を使用したと明記されている症例報告は調べ得た限り一例のみで、抗アレルギー剤とともに使用されたが無効であった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、外用薬が本症に有効であるとする十分な根拠はないが、線維化が真皮上層にまで及ぶような症例などでは有効である可能性がある。当ガイドライン作成委員会のコンセンサスを得て、適切な全身療法を行ったうえでの補助治療としての選択肢の一つとする事を提案する。

CQ12 ステロイド治療抵抗性の症例に免疫抑制薬は有用か？

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

推奨度：2D

解説：

メトトレキサートについては比較的報告が多く、1995 年に最初の有効例が報告されている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、シクロホスファミドについてもエビデンスの高い報告は存在しないものの、奏効した症例報告が散見される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（セラプラストによる手内筋の筋力強化訓練、サンディング、日常生活動作訓練）を行い関節拘縮の改善を認めている⁶²⁾。一方 O'Laughlin らは発症 8 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が、副作用に注意しながら治療の選択肢の一つとして検討しても良いと考える。ダブソン(DDS)は eosinophil peroxidase 抑制により好酸球に関連した炎症を抑える作用が期待されており、投与 2 週間で症状の改善とその後のステロイドの減量が可能であったとの症例報告がある⁶⁵⁾。ケトチフェンも好酸球抑制作用を有する可能性があり、再発抑制に効果があった症例が報告されている⁶⁶⁾。一方、H1 ブロッカーであるシメチジンについては有効例も無効例も報告されている⁶⁶⁻⁶⁸⁾。

さらに本症における TNF- α の役割は未だ不明であるが、他の治療に反応が乏しい症例に対するインフリキシマブの有効性を指摘する症例報告が散見される^{69, 70)}。その他、ペニシラミンにはコラーゲン抑制作用や免疫抑制作用があると考えられており、有効例もみられるものの、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) Chazerain 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, 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) Kirchgessner T, Dallaudière B, Omoumi P, et al. Eosinophilic fasciitis: Typical abnormalities, variants and differential diagnosis of fasciae abnormalities using MR imaging. *Diagn Interv Imaging* 2015 in press.(レベル V)
- 33) Moulton SJ, Kransdorf MJ, Ginsburg WW, et al. Eosinophilic fasciitis: spectrum of MRI findings. *AJR Am J Roentgenol* 2005, 184:975-8.(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) 鉾塚 大, 小村 一浩, 穂山 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) Lambloum 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)

IV. 硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

1. 診断基準

硬化性萎縮性苔癬の診断基準

- 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、真皮内の浮腫、リンパ球浸潤、膠原線維の硝子様均質化（透明帯）などの所見がみられる。

上記の1と2を満たせば硬化性萎縮性苔癬と診断。

ただし、以下の疾患を除外する：限局性強皮症、慢性湿疹、尋常性白斑、扁平苔癬

IV. 硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

2. 重症度分類

硬化性萎縮性苔癬の重症度分類

- | | |
|--------------|-----|
| ・病変による機能障害あり | 2 点 |
| ・皮疹が多発するもの | 1 点 |
| ・皮疹が拡大するもの | 1 点 |

点数を合計して 2 点以上は重症

IV. 硬化性萎縮性苔癬の診断基準・重症度分類・診療ガイドライン

3. 診療ガイドライン

硬化性萎縮性苔癬

硬化性萎縮性苔癬の診療アルゴリズム

硬化性萎縮性苔癬の診療アルゴリズム

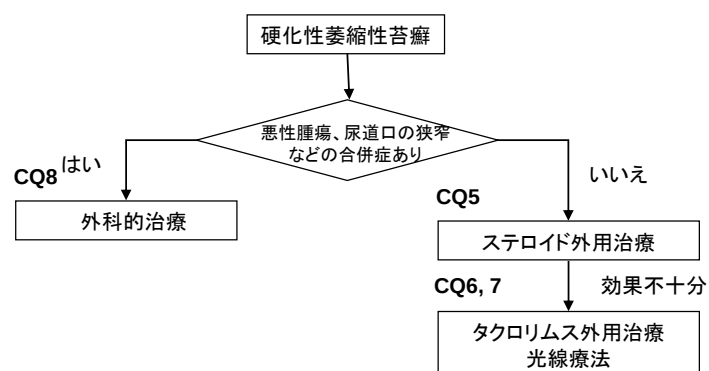


表 11 Clinical Question のまとめ

Clinical Question	推奨度	推奨文
CQ1 他の病名で呼ばれることはあるか？	なし	硬化性苔癬 (lichen sclerosus) と呼ばれることが多くなっている。
CQ2 診断にどのような臨床所見が有用か？	2D	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。
CQ3 診断に皮膚生検は有用か？	1D	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。
CQ4 自然軽快することはあるか？	2D	小児発症例では、そのような可能性も少なくないことを診療の際に考慮することを提案する。

CQ5 副腎皮質ステロイドの外用薬は有用か？	外陰部LSAにおいては1A、外陰部以外のLSAにおいては1D	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。外陰部以外のLSAにおいては、副腎皮質ステロイドの外用治療を提案する。
CQ6 タクロリムス軟膏の外用は有用か？	2D	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。
CQ7 光線療法は有用か？	2D	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、治療法の一つとして提案する。
CQ8 外科的治療は有用か？	1D	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推奨する。

硬化性萎縮性苔癬 (lichen sclerosus et atrophicus ; LSA)

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。

推奨度：なし

解説：

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から、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

解説：

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、①そう痒感や痛みを伴う刺激感、②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⁾。

女兒の外陰部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、女兒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、包皮が締め付けられる感じで、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

解説：

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、円盤状ループスエリテマトーデス、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、最初は過角化や毛孔角栓を示すが、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。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。

CQ4. 自然軽快することはあるか？

推奨文：小児発症例では、そのような可能性も少なくないことを診療の際に考慮することを提案する。

推奨度：2D

解説：

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女兒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例の女兒のうち、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。

推奨度：1A

推奨文：外陰部以外のLSAにおいては、副腎皮質ステロイドの外用治療を提案する。

推奨度：1D

解説：

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。エビデンスは乏しいものの、当ガイドライン作成委員会のコンセンサスとして、外陰部外のLSAに対するステロイド外用治療の推奨度を1Dとした。

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

解説：

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、治療法の一つとして提案する。

推奨度：2D

解説：

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/cm²を週に4回自宅で照射）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. 外科的治療は有用か？

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推奨する。

推奨度：1D

解説：

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、手術後瘢痕部位に 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。

外陰部外の LSA

病変部の皮膚削除術が、行われることがある⁽⁴³⁾。

【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 sclerosus. *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 sclerosus in a general gynecology practice. *The Journal of reproductive medicine*. 2005 Jul;50(7):477-80. (レベル V)
- 7.Wallace HJ. Lichen sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus 2010. *Br J Dermatol*. 2010 Oct;163(4):672-82. (レベル I)
- 10.Handfield-Jones SE, Hinde FR, Kennedy CT. Lichen sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus: 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 sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus: 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 sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus 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 sclerosus. 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)

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）
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

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

発行日 平成 28 年 12 月
発行所 熊本大学大学院生命科学研究部
皮膚病態治療再建学分野内
〒860-8556 熊本市中央区本荘 1 丁目 1-1
TEL 096-373-5233 FAX 096-373-5235